



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Radiotherapy in bone metastasis : the Dutch bone metastasis study

Linden, Y.M. van der

Citation

Linden, Y. M. van der. (2005, May 11). *Radiotherapy in bone metastasis : the Dutch bone metastasis study*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4330>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4330>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

41. Hirokawa Y, Wadasaki K, Kashiwado K. A multi-institutional prospective ranomized study of radiation therapy of bone metastases (Japanese). *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*1988; 48:1425-1431.

42. Okawa T, Kita M, Goto M, Nishijima H, Miyaji N. Randomized prospective clinical study of small, large and twice-a-day fraction radiotherapy for painful bone metastases. *Radiother Oncol*1988; 13(2):99-104.

43. Blitzer PH. Reanalysis of the RTOG study of the palliation of symptomatic osseous metastasis. *Cancer* 1985; 55(7):1468-1472.

44. Madsen EL. Painful bone metastasis: efficacy of radiotherapy assessed by the patients: a randomized trial comparing 4 Gy X 6 versus 10 Gy X 2. *Int JRadiat Oncol Biol Phys*1983; 9(12):1775-1779.

45. Tong D, Gillick L, Hendrickson FR. The palliation of symptomatic osseous metastases: final results of the Study by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1982; 50(5):893-899.

46. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milicic B, Milisavljevic S, Nikolic N et al. A randomized trial of three single-dose radiation therapy regimens in the treatment of metastatic bone pain. *Int JRadiat Oncol Biol Phys*1998; 42(1):161-167.

47. Hoskin PJ, Price P, Easton D, Regan J, Austin D, Palmer S et al. A prospective randomised trial of 4 Gy or 8 Gy single doses in the treatment of metastatic bone pain. *Radiother Oncol* 1992; 23(2):74-78.

Summary / Samen vatting

Summary

Chapter 1

In the Netherlands, almost 66.000 patients are diagnosed with cancer each year. In about 50% of these patients, the illness progresses into an incurable stage: the development of metastases. Bone is the third most common site for metastasis, next to the liver and the lung. Bone metastases may cause a variety of symptoms, such as pain, pathological fracturing, spinal cord or nerve root compression syndromes, hypercalcemia, and reduced bone marrow function. In general, patients with bone metastases have a limited life expectancy. Therefore, treatment should be directed towards an optimum of palliation and a minimum of treatment related morbidity. Many treatment modalities are available: analgesics for localized or diffuse pain: radiotherapy for localized pain, spinal cord or nerve root compression syndromes: systemic treatments as chemotherapy, hormonal therapy and radionuclides for diffuse pain caused by multiple lesions: surgical interventions with osteosynthesis for impending or actual fractures.

Many randomized trials on radiotherapy addressed the question of the most optimal radiotherapy schedule for the treatment of patients with painful bone metastases. They applied various dose schedules ranging from 4 to 10 Gy in a single fraction to 20 to 40 Gy in multiple fractions. No clear dose-response relationship could be detected in these studies, suggesting that a single fraction was as efficient as multiple fractions. Comparison of studies, however, was difficult, due to the heterogeneity of the trials (i.e., different primary tumor types, small patient numbers, short follow up time, various ways of measuring response using several pain scales, etcetera). The applicability of results on the majority of patients, in particular on patients with an expected favorable prognosis, was questioned. As a consequence, most physicians were reluctant to accept single fraction radiotherapy as the standard treatment for patients with painful bone metastases.

In order to answer all outstanding questions on the treatment of bone metastases, a large prospectively randomized trial was initiated in the Netherlands. In this study, the palliative effect of a single fraction (SF) of 8 Gy was compared with 24 Gy in 6 fractions (multiple fractions= MF). From March 1996 to September 1998, 1157 patients were randomized. All patients (N= 2913) who were excluded from participation entered a registry study to evaluate if the randomized patients were a representative part of the population of patients with painful bone metastases. Follow up continued for 2 years and consisted of frequent questionnaires with questions on pain, treatment side effects, analgesics consumption and quality of life. In addition, a cost-effectiveness study was initiated. The initial report on this study was published in September

1999 and has been attached as an appendix. This thesis describes the further analyses and outcomes of the Dutch Bone Metastasis Study (DBMS).

Chapter 2

In the September 2000 issue of the journal Radiotherapy and Oncology three papers on bone metastases were published. These papers independently reported the reluctance of radiation oncologists worldwide to accept the single dose regimen as a meaningful therapy for the majority of patients. Because the abundant literature on painful bone metastases is in favor of SF radiotherapy, it seemed unscientific not to accept the SF regimen as the standard therapy for the majority of patients.

The accompanying editorial on these articles is published in this chapter and addresses the possible underlying causes for the lack of enthusiasm. Much of the reluctance seemed to be caused by previous training, tradition and by department policy. Type of reimbursement played a crucial role for most of the radiotherapy departments in the choice for number of fractions in the treatment of painful bone metastases. We concluded that our efforts should be directed towards convincing the non-believers of the effectiveness of SF in order to allow patients to benefit from this effective palliative radiotherapy treatment regimen. In addition, logistics in the radiotherapy departments will be alleviated due to the decrease in the number of sessions and a reduction in the waiting lists.

Chapter 3

The results of the DBMS were published in a Dutch journal to address all physicians involved in the treatment of patients with cancer, including general practitioners. This publication is covered in chapter 3. There were no major differences between the 2913 registered patients and 1157 randomized patients in the patient characteristics indicating that randomized patients could be considered a representative sample of the population of patients with bone metastases. Five hundred-and seventy nine patients were randomized to a SF and 578 patients to MF. In the study protocol, response was defined as a decrease of minimal 2 points on an 11-point pain scale from 0 (no pain) to 10 (worst imaginable pain). The effect of a possible second radiotherapy treatment during follow up was included in the response calculations.

Median overall survival was 30 weeks for all patients. After SF, 72% of the patients responded versus 69% after MF (P= 0.24). A complete response (pain score < 1) was reached in 37% of SF patients and 33% of MF patients. Mean time to response was 3 weeks for both schedules. However, almost 50% of the responders experienced progressive pain during follow-up. Mean time to progression was 20 weeks in the SF group and 24 weeks in the MF group. During

the 2 year period of follow up, more retreatments were observed in the SF group than after MF (25% vs. 7%, respectively, $P < 0.001$). The study protocol did not provide guidelines for retreatment, such as minimum time interval from randomization or minimum pain score. Therefore, retreatments were given at the discretion of the treating radiation oncologist and were likely biased. Other study end points like analgesics consumption, treatment side effects and overall quality of life were equal between the two treatment regimens.

We concluded that despite the higher chance to be retreated during follow up, the SF regimen was as effective as MF in treating bone pain. Single fraction radiotherapy is considered more convenient to these patients with a limited life expectancy. In addition, with scarce radiotherapy resources leading to treatment waiting lists, and an increasing population of cancer patients, the SF regimen is considered more economic to the radiotherapy departments.

Chapter 4

To achieve more uniformity in bone metastases research, an international consensus agreement was published in 2002 on endpoint definitions for future clinical trials. Among others, this consensus stated that the effect of retreatment during follow up should be reported separately from the effect of the initial treatment. Also, changes in analgesics intake should be corrected for. Because the first analyses of the DBMS were performed without these recommendations, we decided to reanalyze the original data in alignment with the consensus agreement. With the effect of a retreatment excluded from the response percentages, 71% of SF patients and 73% of MF patients responded to the initial treatment ($P = 0.84$). Three percent of responders in both arms were due to a decrease in their analgesics intake. If the response percentages included the effect of retreatment, total response percentages of SF patients increased to 75%, but MF response remained unaltered, 73% ($P = 0.54$). These results demonstrate that even with the effect of retreatment excluded from the response percentages, SF provided equal palliation when compared to MF. Therefore, SF and MF provided equal palliation in the DBMS. For the different primary tumor groups (i.e., breast, prostate, lung, and other types of cancer), there were also no differences in response between the two treatment schedules.

To investigate factors influencing the choice whether to retreat or not, we studied the response status of the patient after initial treatment. Patients were considered a non responder, a responder or a responder with subsequent progression. For all three categories, SF patients were retreated more often than MF patients: 35% of SF non responders versus 8% of MF non responders, 9% of SF responders versus 2% of MF responders. Of 201 SF patients with progressive pain, 22% were retreated versus only 10% of 186 MF patients with progressive pain. After SF, retreatments were given at an earlier moment during follow up

(mean 14 weeks vs. 23 weeks, respectively) and at a lower pain score (mean 6.8 vs. 7.5, respectively) than after MF. We therefore concluded that although SF and MF patients experienced equivalent response and progression rates, SF patients were retreated more frequently, at an earlier time during follow up and at a lower pain scale.

We also studied the effect of retreatment on the pain experienced the week before retreatment. In total, 63% of retreated patients responded: 66% of initial SF patients versus 46% of initial MF patients ($P = 0.12$). Although in the DBMS, both SF and MF seemed effective retreatment dose schedules, prospectively randomized studies are needed to determine the most optimal retreatment dose schedule for patients with painful bone metastases.

Chapter 5

One of the arguments against SF radiotherapy was the probability that a SF resulted in an insufficient treatment dose in long term surviving patients. To investigate this, the DBMS stratified patients according to their expected survival. Patients could be entered into the expected favorable prognosis group if they had breast cancer without visceral metastases with a long term remission due to first line systemic treatment: or prostate cancer with a Karnofsky Performance Score of 60% or more and no previous hormone therapy. A total of 92 patients with an expected favorable prognosis were stratified into the study (75 breast cancer patients, and 17 prostate cancer patients). The results in this patient group were not different from the overall results: 77% responded to SF and 79% to MF. However, 320 patients survived for more than one year after randomization, indicating that the used criteria were not optimal. Evaluation of predictive factors for survival demonstrated that the primary tumor type was the most important factor: breast cancer patients experienced the best survival, followed by patients with prostate cancer. For each separate primary tumor group, predictive factors for survival were a good performance, a solitary bone metastasis, and no visceral metastases. In addition, we evaluated the effectiveness of SF and MF radiotherapy in all 320 patients who survived for more than one year after randomization. In these long term survivors, no differences were found between the SF and MF regimen, 87% response vs. 85% response, respectively. We conclude that single fraction radiotherapy provides equal palliation as multiple fractions in patients with an expected favorable prognosis.

Chapter 6

Pathological fracturing in long bones due to metastatic lesions is a traumatic event for the patient. Because a SF is not likely to induce remineralization and thus prevent pathological fracturing, all patients with an expected impending lesion were excluded from participation in the DBMS. Nevertheless, 14 femoral

fractures occurred during follow up, with significantly more fractures occurring after a SF than after MF (23% vs. 7%, respectively, $P= 0.02$). We studied all pretreatment radiographs of 102 randomized patients with a femoral metastasis to see if fractures were caused by an insufficient total dose or merely because larger lesions had been present in the SF group. There were no large differences in size, extent, and radiographic appearance between SF and MF lesions of the femur. In a multivariate analysis, we showed that the axial cortical involvement of the lesion (L-cort) was significantly predictive for fracturing (L-cort > 30 mm, $P= 0.02$). If the axial cortical involvement of the lesion exceeded 30 mm, the chance of fracturing was 23%. If L-cort was ≤ 30 mm, chance of a pathological fracture was reduced to 3%. Although more fractures had occurred after SF, we could not prove the treatment schedule to be of influence on fracturing when correcting for L-cort ($P= 0.07$). MF seemed to postpone the occurrence of a fracture.

Therefore, SF is a safe palliative treatment in painful lesions of the femur with an axial cortical involvement of 30 mm or less. Prophylactic osteosynthesis, or at least MF to induce remineralization, should be considered if the axial cortical involvement is larger than 30 mm.

Chapter 7

In the literature, several risk factors and systems were recommended to predict the occurrence of a pathological fracture in patients with femoral metastases. The studies were based on patients who presented with a fracture or underwent prophylactic osteosynthesis. Little is known about the natural behavior of similar lesions without surgical fixation. The database of the DBMS provided an excellent opportunity to evaluate these risk factors in a prospectively followed patient group who were treated with non-invasive radiotherapy. In this chapter, all known risk factors for prediction of pathological fracturing of long bones were studied for their value of predicting fracturing in the 102 DBMS patients with a femoral lesion. The risk factors studied were increasing pain, the size and localization of the lesion, the radiographic appearance, the transverse/axial/circumferential involvement of the cortex, the scoring system of Mirels (i.e., a scoring system that uses four risk factors to predict pathological fracturing of long bones), and etcetera.

None of the known risk factors was sensitive enough to adequately predict fracturing. Positive predictive values range between 14% and 26%. Negative predictive values ranged between 91% and 100%. We concluded that most risk factors overestimated the actual occurrence of a pathological fracture. If they were to be applied on every new patient presenting with a femoral metastases, a large proportion of patients with a limited life expectancy would undergo unnecessary prophylactic operations. The simple radiographic parameter axial

cortical involvement was the best predictive risk factor, and provided a simple, objective tool in order to decide which treatment is appropriate.

Chapter 8

Spinal metastases comprise a separate group of bone metastases because of the severity of complications that may occur such as spinal cord or nerve root compression syndromes. Because surgical procedures to the spine may cause a considerable amount of morbidity and even mortality, adequate prediction of survival is important in deciding on treatment for symptomatic metastases of the spine. In 342 DBMS patients who had painful spinal metastases without neurological impairment, prognostic factors for survival and response to radiotherapy were studied. Response was noted in 73% of the patients, with no differences between the SF and MF schedule. Symptomatic spinal cord compression was reported in three percent of the patients, at mean 3.5 months after randomization. Median overall survival (OS) for all 342 patients was 7 months. Significantly predictive factors for survival were the Karnofsky Performance Score, the primary tumor (multivariate analysis, both $P< 0.001$) and absence of visceral metastases (multivariate analysis, $P= 0.02$). Subsequently, a scoring system to predict survival was developed that was based on these predictors. All DBMS patients with spinal metastases were allocated to three prognostic groups: 34% were in group A (median OS 3.0 months), 48% were in group B (median OS 9.0 months) and 18% were in group C (median OS 18.7 months). In group C were patients with breast cancer, a good performance, and no visceral metastases.

Because most patients with spinal metastases have a limited life expectancy, as was shown in this chapter, surgical procedures should only be considered with considerable reluctance (groups A and B). The presented scoring system will enable physicians to select patients who will possibly survive long enough to benefit from more radical treatment (group C).

Chapter 9

Although SF and MF radiotherapy are thought to provide equal palliation in patients with painful bone metastases, which treatment schedule provides better value for the money is unknown. In this chapter, we compared quality-adjusted life expectancy (i.e., the overall valuation of the health of the patients) and societal costs for patients receiving either SF or MF radiotherapy. A societal cost-utility analysis was performed as part of the Dutch Bone Metastasis Study. For that reason, the societal values of life expectancies were assessed with the EuroQol classification system (EQ-5D) questionnaire. A subset of 166 patients also answered additional questionnaires to estimate non-radiotherapy and non-medical costs. No differences were found in life expectancy (SF 43.0 weeks

vs. MF 40.4 weeks, $P=0.20$) or quality adjusted life expectancy (SF 17.7 weeks vs. MF 16.0 weeks, $P=0.21$). The estimated costs of SF radiotherapy, including retreatments and non-medical costs, were statistically significantly lower than for the MF schedule (\$ 2.438 vs. \$ 3.311, $P<0.001$). The estimated difference in total societal costs was larger, also in favor of the SF schedule, but it was not statistically significant (\$ 4.700 vs. \$ 6.453, $P=0.06$). For willingness-to-pay between \$ 5.000 and \$ 40.000 per quality adjusted life year the SF schedule was statistically significantly more cost effective than the MF schedule ($P<0.05$). We concluded that, compared with MF radiotherapy, SF radiotherapy provided equal palliation and quality of life, and had lower medical and societal costs, at least in the Netherlands.

Chapter 10

This chapter addresses the implications of the Dutch Bone Metastasis Study as well as bone metastasis related issues that need further investigation. In addition, an update is provided on recent developments in dose-response relationships in randomized clinical trials on bone metastases. Some issues need further research:

To answer all outstanding questions on retreatment in bone metastases, the first randomized trial on the effect of retreatment using different dose schedules was started in 2004, initiated by the National Cancer Institute of Canada (NCIC CTG SC-20). This international multicenter study randomizes between 8 Gy SF or 20 Gy MF for retreatment dose. A number of the DBMS radiotherapy institutes will participate in this study (CKTO 2004-06).

For the femur, we proposed a decision tree for the treatment of femoral metastases (see figure 3, pg. 155). Although application of this decision tree will lead to a certain degree of surgical overtreatment, we consider it acceptable with regard to the morbidity of sustaining a pathological fracture for the patient. Research in order to refine prognostic factors for fracturing is necessary, because the potential benefit of an intervention in this increasing patient population is large. In the Netherlands, a promising research proposal on fracture risks utilizing patient specific computer models (Finite Element Models) based on prospectively patient derived information on daily activities and repetitive CT scanning is currently being developed.

For spinal metastases, in the Netherlands, a prospectively randomized study is under construction that will study the palliative effect of vertebroplasty, i.e. injection of the lesion with polymethylmethacrylate to strengthen the vertebra, versus radiotherapy in patients with Harrington' Class I and II lesions.

Although in-depth analyses on quality of life still have to be performed by the DBMS group, we presume that the QOL instruments used in the DBMS are probably not specific enough to detect subtle differences. Local radiotherapy

may improve activities of daily living that are hampered by bone pain, but not improve overall quality of life in patients burdened with a systemic disease. A specific bone metastases module on patient-defined activity interference to accompany the EORTC QLQ-C30 questionnaire for future clinical trials in patients with bone metastases is currently under development.

Finally, we conclude that the outcome of the Dutch Bone Metastasis Study clearly shows that a single fraction of 8 Gy is as effective as 24 Gy in 6 fractions in treating painful bone metastases from solid tumors. A single fraction of 8 Gy should be the standard therapy for the vast majority of patients with painful bone metastases.

Samenvatting

Hoofdstuk 1

In Nederland krijgen per jaar ongeveer 66.000 mensen kanker. Bij ongeveer de helft van de patiënten wordt de ziekte uiteindelijk ongeneeslijk omdat er metastasen (uitzaaiingen) ontstaan. Metastasen komen het meeste voor in de lever, de longen en de botten. Botmetastasen kunnen verschillende klachten veroorzaken, zoals pijn, fractures (botbreuken), druk op zenuwen en/of het ruggenmerg waardoor zenuwuitval, een verhoogd kalkgehalte in het bloed en verminderde werking van het beenmerg. In het algemeen hebben patiënten met botmetastasen een beperkte levensverwachting. Daarom is het van belang dat behandelingen een zo groot mogelijk effect hebben en zo min mogelijk bijwerkingen veroorzaken. Er zijn verschillende soorten behandelingen beschikbaar om de klachten te bestrijden (palliatieve behandeling): pijnstillers tegen zowel gelokaliseerde als meer diffuse pijn, radiotherapie (bestraling) tegen gelokaliseerde pijn of tegen verlamningsverschijnselen veroorzaakt door zenuw- of ruggenmerguitval. Bij diffuse pijn veroorzaakt door meerdere botmetastasen is een systemische behandelingen meer op zijn plek: chemotherapie, hormoontherapie of injecties met radioactieve stoffen (radionucliden). Tegen (dreigende) fractures kan een operatieve ingreep verricht worden.

Enkele gerandomiseerde studies (behandeling wordt aangewezen d.m.v. een gewogen loting) hebben onderzocht welk bestralingsschema het beste zou zijn voor het bestrijden van botpijn veroorzaakt door metastasen. Er werd gekeken naar éénmalige bestralingsschema's van 4 Gy (eenheid van bestraling, gray) tot 10 Gy en naar meervoudige bestralingsschema's van 20 Gy in 5 behandelingen (fracties) tot 40 Gy in 20 fracties. Uit deze studies bleek geen voordeel van hogere bestralingsdoses. Er was echter veel commentaar op deze studies omdat ze onderling slecht te vergelijken waren (patiënten met verschillende soorten kanker, kleine aantallen patiënten, korte periode van follow-up, verschillende meetinstrumenten om response te bepalen, etcetera). Onzeker was of de resultaten uit deze studies van toepassing waren op de meerderheid van de patiënten met pijnlijke botmetastasen, dus ook op patiënten die nog een redelijke levensverwachting hadden. Dit had tot gevolg dat de meeste radiotherapeut-oncologen éénmalige bestraling niet accepteerden als de standaard behandeling.

Om een antwoord te vinden op alle openstaande vragen betreffende de behandeling van pijnlijke botmetastasen met radiotherapie startte in Nederland in 1996 de tot nu toe grootste gerandomiseerde studie. In deze studie werd het palliatief effect van een éénmalige bestraling (single fraction, SF) van 8 Gy vergeleken met 24 Gy in 6 fracties (multiple fractions, MF). Van maart 1996 tot september 1998 werd aan 4084 patiënten met pijnlijke botmetastasen

gevraagd deel te nemen aan de Nederlandse Botstudie. Patiënten die niet mee wilden doen of die buiten de inclusiecriteria vielen werden geregistreerd om te kunnen beoordelen of de gerandomiseerde patiënten een representatief deel vormden van alle patiënten met pijnlijke botmetastasen. Follow-up duurde tot maximaal 2 jaar na randomisatie (loting) en bestond uit frequente vragenlijsten over pijn, bijwerkingen van de behandeling, gebruik van pijnstillers en de kwaliteit van leven. Ook werd een kosten-effectiviteitsonderzoek verricht. Het eerste artikel over deze studie werd in 1999 gepubliceerd en is als een appendix bijgevoegd. In dit proefschrift worden de verdere analyses en uitkomsten van de Nederlandse Botstudie beschreven.

Hoofdstuk 2

Internationaal gezien is er veel variatie in de radiotherapie behandelingen voor patiënten met pijnlijke botmetastasen. In het tijdschrift Radiotherapy and Oncology in september 2000 werden drie artikelen gepubliceerd die elk rapporteerden over de terughoudendheid van radiotherapeut-oncologen om SF radiotherapie te accepteren als de standaard behandeling voor de meerderheid van de patiënten. Omdat er in de literatuur zeer veel geschreven is over de behandeling van botmetastasen, merendeels in het voordeel van SF radiotherapie, lijkt het onlogisch om SF niet toe te passen op het overgrote deel van de patiënten. Dit probleem is in een begeleidend editorial, zoals weergegeven in hoofdstuk 2, in de desbetreffende uitgave van Radiotherapy and Oncology nader bekeken. Veel van de scepsis lijkt veroorzaakt te worden door genoten opleiding, traditie en het afdelingsbeleid. De wijze waarop de financiële vergoeding voor de behandeling is geregeld, bijvoorbeeld per fractie of juist per totale behandeling, speelt daarnaast een cruciale rol in de meeste radiotherapie-instituten. Wij concludeerden dat het noodzakelijk is de tegenstanders van SF radiotherapie te overtuigen van het palliatieve nut van SF bestraling zodat patiënten hier baat bij kunnen hebben. Van de andere kant is SF radiotherapie ook van economisch belang voor de radiotherapie-afdelingen, omdat SF leidt tot een vermindering van de werklust.

Hoofdstuk 3

Om alle betrokken artsen inclusief huisartsen op de hoogte te brengen van de uitkomsten van de Nederlandse Botstudie werden de eerste uitkomsten ook gepubliceerd in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde.

Tussen de 2913 geregistreerde en 1171 gerandomiseerde patiënten bestonden geen grote verschillen, zodat we mogen concluderen dat de gerandomiseerde patiënten representatief zijn voor de populatie van patiënten met pijnlijke botmetastasen. Veertien patiënten vielen alsnog af omdat ze niet voldeden aan de inclusiecriteria, zodat er 1157 patiënten overbleven voor de analyses.

In het onderzoeksprotocol werd een respons gedefinieerd als een afname van minimaal twee punten op een schaal van 0 (geen pijn) tot 10 (ergst denkbare pijn). Complete respons was gedefinieerd als een pijnscore van 0 of 1. De invloed van een eventuele 2e bestraling tijdens de follow-up werd meegenomen in de berekeningen.

De mediane overleving was 30 weken. In de SF groep zaten 579 patiënten, in de MF groep 578 patiënten. Na SF respondeerden 72%, na MF 69% ($P = 0.24$). De gemiddelde tijd tot een respons was 3 weken. Een complete respons werd bereikt in 37% van de SF patiënten en in 33% van de MF patiënten. Gedurende de follow-up kreeg bijna 50% van de patiënten weer progressieve pijn. De gemiddelde tijd tot progressie was 20 weken na SF en 24 weken na MF. De overige eindpunten gebruik van pijnstillers, bijwerkingen van de bestraling en de algemene kwaliteit van leven waren niet verschillend tussen SF en MF bestraling. Er werden wel significant meer herbehandelingen gezien na SF in vergelijking met MF (25% t.o.v. 7%, $P < 0.001$). Omdat in het onderzoeksprotocol geen richtlijnen stonden over wanneer een herbehandeling gegeven mocht worden, zoals het minimum tijdsinterval vanaf randomisatie en de minimum pijnscore, was het wel of niet krijgen van een tweede behandeling ter beoordeling van de behandelende radiotherapeut-oncoloog.

We concluderen dat SF radiotherapie even effectief is als MF radiotherapie in de behandeling van pijnlijke botmetastasen, met een hogere kans op een herbehandeling. Vanuit palliatief oogpunt lijkt SF radiotherapie een meer geschikte behandeling voor patiënten met een beperkte levensverwachting dan MF radiotherapie. Ook vanuit economisch oogpunt is SF radiotherapie te prefereren, denk aan het beperkte aantal radiotherapie-instituten, een toenemende wachtlijst en het groeiende aantal patiënten met kanker.

Hoofdstuk 4

In 2002 werd een internationale overeenkomst gepubliceerd over de behandeling van botmetastasen, met als doel meer uniformiteit te verkrijgen bij toekomstige studies. Deze overeenkomst hield onder andere in dat het effect van een eventuele herbehandeling tijdens de follow-up periode afzonderlijk diende te worden gerapporteerd. Ook voor afname in gebruik van pijnstillers diende te worden gecorrigeerd in de respons berekeningen. Aangezien dit niet gedaan was in de eerste analyses van de Nederlandse Botstudie zijn de responsanalyses opnieuw verricht. Dit gaf tevens de mogelijkheid het verschil in herbehandeling tussen beide groepen nader te onderzoeken. Zonder het effect van een herbehandeling respondeerden 71% van de SF patiënten en 73% van de MF patiënten ($P = 0.84$). Drie procent van de respons werd alléén veroorzaakt door een afname van het aantal pijnstillers. Met het effect van de mogelijke herbehandeling meegerekend kwam het totale percentage responders op 75%

na SF, voor MF bleef het 73% ($P = 0.54$). We concluderen dan ook dat SF radiotherapie even effectief is als MF, zelfs als het effect van de herbehandeling niet meegenomen wordt in de berekeningen.

Tussen de vier tumorgroepen (borstkanker, prostaatkanker, longkanker en overige typen) waren er ook geen verschillen tussen SF en MF bestraling, met of zonder het effect van een mogelijke herbehandeling meegerekend. Vervolgens is gekeken naar de respons status van de patiënt na de eerste behandeling om zodoende redenen voor het wel of niet krijgen van een herbehandeling te kunnen achterhalen. Na de eerste behandeling waren patiënten of non-responder of responder of responder met vervolgens progressieve pijn - klachten. In alle drie groepen werden SF patiënten meer herbehandeld dan MF-patiënten: 35% SF non responders t.o.v. 8% MF non-responders, 9%. SF responders t.o.v. 2% MF responders. Van 201 SF patiënten met progressieve pijn kreeg 22% een 2e behandeling t.o.v. slechts 10% van 186 MF patiënten met progressieve pijn. Herbehandelingen na SF werden eerder gegeven dan na MF (gemiddeld na 14 weken t.o.v. 23 weken) en met een lagere pijnscore (gemiddeld 6.8 t.o.v. 7.5). Derhalve concluderen we dat, hoewel SF en MF patiënten dezelfde respons percentages behaalden, SF patiënten vaker herbehandeld werden, sneller tijdens de follow-up en bij een lagere pijnscore dan MF patiënten.

Daarna bestudeerden we de effectiviteit van een herbehandeling indien de pijnscore vlak vóór de herbehandeling als uitgangswaarde genomen werd. Van alle herbehandelde patiënten respondeerden 63%: 66% van de herbehandelde SF patiënten en 46% van de MF patiënten ($P = 0.12$). Hoewel uit de Nederlandse Botstudie bleek dat zowel SF als MF effectieve herbehandelschema's waren, zijn er gerandomiseerde studies nodig om te bepalen welk herbehandelschema het meest optimaal is voor patiënten met pijnlijke botmetastasen.

Hoofdstuk 5

Eén van de onbeantwoorde vraagstellingen in de behandeling van patiënten met een pijnlijke botmetastase was of SF radiotherapie ook werkzaam zou zijn bij patiënten met een relatief gunstige prognose. De Nederlandse Botstudie stratificeerde (indelen) daarom patiënten naar hun te verwachten overleving. Patiënten kwamen in de gunstige prognose groep indien ze voldeden aan de volgende criteria: vrouwen met borstkanker zonder uitzaaiingen in organen die in een langdurige remissie (stabiele periode) waren na 1e-lijns systemische behandeling, of mannen met prostaatkanker, een Karnofsky Performance Score $> 60\%$ (conditionele score van $0\% =$ dood tot $100\% =$ goede conditie, geen klachten), zonder voorafgaande hormonale behandeling. In totaal werden 92 patiënten gestratificeerd in de gunstige prognose groep: 75 vrouwen met borstkanker en 17 mannen met prostaatkanker. Er waren geen verschillen tussen deze patiënten: 77% respons na SF en 79% respons na MF. Uiteindelijk bleek dat

de criteria voor gunstige prognose niet voldeden omdat 1 jaar na randomisatie nog 320 patiënten in leven waren. Er werd gekeken of patiënten met een relatief langere overleving beter vooraf te identificeren zouden zijn. Het primaire tumortype bleek de belangrijkste voorspeller voor overleving: patiënten met borstkanker hadden de beste overleving, gevolgd door prostaatkanker, overige typen kanker en longkanker. Voor alle vier de tumorgroepen afzonderlijk waren een goede performance (conditie), een solitaire botmetastase en afwezigheid van orgaanmetastasen allen positief voorspellende factoren voor overleving.

Aansluitend werd de effectiviteit van SF en MF radiotherapie onderzocht bij alle 320 patiënten met een geobserveerde gunstige prognose. Er werd geen verschil gezien in respons tussen 163 SF patiënten en 157 MF patiënten, 87% t.o.v. 85%. Hieruit blijkt dat SF radiotherapie even effectief is als MF radiotherapie, ook bij patiënten met een te verwachten gunstige prognose.

Hoofdstuk 6

Indien bij een patiënt een fractuur optreedt in één van de lange pijpbeenderen doordat metastasen het bot verzwakt hebben is dit een zeer traumatische gebeurtenis. In het algemeen wordt bij metastasen met fractuurdreiging of een operatie verricht of meervoudige bestraling met een hoge dosis gegeven om remineralisatie van het verzwakte bot te induceren. Omdat niet gedacht werd dat SF remineralisatie kon induceren werden in de Nederlandse Botstudie alle patiënten bij wie een dreigende botbreuk verwacht werd uitgesloten van deelname. Desondanks werden tijdens de follow-up periode 14 fracturen gerapporteerd in het femur (bovenbeen), waarbij meer fracturen optraden na SF dan na MF (23% t.o.v. 7%, $P = 0.02$). Dit lijkt de hypothese te bevestigen dat fracturen niet voorkomen kunnen worden door een te lage bestralingsdosis. Het zou echter ook kunnen zijn dat de femur metastasen in de SF groep simpelweg groter waren dan die in de MF groep. Derhalve werden van alle 102 DBMS patiënten met een femurmetastase de röntgenfoto's bestudeerd die voorafgaande aan de bestraling vervaardigd waren. Er bleken geen grote verschillen te bestaan in grootte, uitgebreidheid of aspect tussen de SF en MF femurmetastasen. De mate van axiale corticale aantasting van de laesie (aantasting in lengterichting van de buitenzijde van het bot) bleek de enige voorspellende factor te zijn voor het ontwikkelen van een fractuur ($L\text{-cort} > 30 \text{ mm.}$, $P = 0.02$). Als de axiale corticale aantasting groter was dan 30 mm. was de kans op een fractuur 23%. Bij een axiale corticale aantasting $< 30 \text{ mm.}$ was de kans op een fractuur gereduceerd tot 3%. Hoewel meer fracturen optraden na een SF dan na MF kon dit verschil niet toegewezen worden aan SF indien er gecorrigeerd werd voor de mate van axiale corticale aantasting ($P = 0.07$). Wel leek MF bestraling het optreden van een fractuur uit te stellen, wat suggereert dat een hogere dosis wel van invloed is.

Uit deze gegevens kan geconcludeerd worden dat SF een veilige bestralingsdosis is voor een pijnlijke botmetastase in het femur indien de axiale corticale aantasting kleiner dan of gelijk is aan 30 mm. Bij een axiale corticale aantasting $> 30 \text{ mm.}$ is profylactische chirurgie (een operatieve ingreep ter voorkoming van een fractuur) of ten minste MF radiotherapie het overwegen waard.

Hoofdstuk 7

In de literatuur zijn een aantal risicofactoren beschreven om te kunnen voorspellen of een fractuur zal optreden bij patiënten met een metastase in lange pijpbeenderen. Deze risicofactoren waren veelal gebaseerd op patiënten met reeds gefractureerde laesies of laesies die chirurgisch gestabiliseerd waren. Weinig is daardoor bekend over het natuurlijke beloop van femurmetastasen zonder operatieve fixatie. De database van de Nederlandse Botstudie bood een unieke gelegenheid om deze risicofactoren te toetsen op hun voorspellende waarde voor het ontstaan van een fractuur in de 102 patiënten met een femurmetastase. De onderzochte risicofactoren waren o.a. toenemende pijn, de grootte en lokalisatie van de laesie, radiologisch aspect, de transversale, axiale, circumferentiele aantasting van de cortex en het scoringssysteem van Mirels (een scoringssysteem gebaseerd op vier risicofactoren). Geen van de risicofactoren was sensitief genoeg om een fractuur adequaat te kunnen voorspellen. Positief voorspellende waarden varieerden tussen 14% en 26%. Negatief voorspellende waarden varieerden tussen 91% en 100%. De meeste risicofactoren bleken het optreden van een fractuur aanzienlijk te overschatten. Indien deze risicofactoren zouden worden gebruikt om het fractuurrisico te schatten bij elke patiënt met een femurmetastase zou een groot deel van de patiënten een onnodige operatieve ingreep ondergaan. De röntgenparameter axiale corticale aantasting (zie ook hoofdstuk 6) was de best voorspellende risicofactor. Hiermee bestaat een eenvoudig te verkrijgen objectief hulpmiddel dat door de behandelende arts gebruikt kan worden bij de keuze tot een bepaalde behandeling.

Hoofdstuk 8

Patiënten met metastasen in de wervelkolom vormen een aparte groep omdat er ernstige complicaties kunnen optreden indien het ruggenmerg of zenuwbanken beklemd worden. Omdat een operatieve ingreep aan de wervelkolom een behoorlijk operatierisico inhoudt en belastend is voor de patiënt, is het belangrijk tevoren in te schatten wat de levensverwachting van de patiënt is. We bestudeerden 342 patiënten met één of meerdere wervelmetastasen zonder tekenen van zenuwuitval en keken naar de overleving en de respons op radiotherapie. Respons werd gezien bij 73% van de patiënten (geen verschil na SF dan wel MF). Bij 3% van de patiënten werd tijdens de follow-up een symptoom

matische beklemming van het ruggenmerg gerapporteerd (gemiddeld 3.5 maand na randomisatie). De mediane overleving van alle 342 patiënten was 7 maanden. Significant voorspellende factoren voor overleving waren de Karnofsky Performance Score, het primaire tumortype (multivariate analyse, beide $P < 0.001$) en afwezigheid van metastasen in organen (multivariate analyse, $P = 0.02$). Om de overleving beter in te kunnen schatten werd vervolgens een scoringssysteem samengesteld op basis van deze factoren. Van de 342 patiënten met een wervelmetastase bevond 34% zich in groep A (mediane overleving 3.0 maanden), 48% in groep B (mediane overleving 9.0 maanden) en 18% in groep C (mediane overleving 18.7 maanden). Groep C bestond uit patiënten met borstkanker, een goede performance en zonder metastasen in organen. Omdat patiënten met een wervelmetastase over het algemeen een beperkte levensverwachting hebben (groep A en B), is terughoudendheid op zijn plaats voor wat betreft het verrichten van een operatieve ingreep. Het voorgestelde scoringssysteem kan helpen patiënten te onderscheiden die wellicht baat hebben bij een meer radicale behandeling (groep C).

Hoofdstuk 9

Hoewel SF en MF bestraling hetzelfde effect blijken te hebben op pijnlijke botmetastasen, is onbekend welk schema het meest kosten effectief is. Om hierop een antwoord te formuleren werd in de Nederlandse Botstudie een kosten-utiliteitsanalyse verricht. In dit hoofdstuk vergelijken we de algemene kwaliteit van leven van de patiënten, uitgedrukt in QALE (quality adjusted life expectancy, kwaliteitsgecorrigeerde levensverwachting) en de kosten aan de gemeenschap voor patiënten die SF dan wel MF ondergingen. De waarden van de levensverwachting werden bepaald met behulp van de EuroQol vragenlijsten (EQ-5D). De kosten voor radiotherapie en overige medische kosten werden bepaald aan de hand van gegevens uit de diverse bestralingsinstituten. Om de overige niet-radiotherapie en niet-medische kosten te kunnen schatten (o.a. vervoerskosten) vulde een subgroep van 166 patiënten additionele vragenlijsten in.

Er werden geen significante verschillen gevonden in levensverwachting (SF 43.0 weken en MF 40.4 weken, $P = 0.20$) of in kwaliteitsgecorrigeerde levensverwachting (SF 17.7 weken en MF 16.0 weken, $P = 0.21$). De geschatte kosten voor radiotherapie inclusief herbehandeling en niet-medische kosten waren statistisch significant lager in het SF behandelingschema dan in het MF schema (\$ 2.438 en \$ 3.311, $P < 0.001$). Het geschatte verschil in totale kosten voor de gemeenschap waren ook in het voordeel van SF, maar dit verschil was niet significant (\$ 4.700 en \$ 6.453, $P = 0.06$). Het is moeilijk te voorspellen hoeveel de gemeenschap zou willen betalen per QALY (quality adjusted life year, kwaliteitsgecorrigeerd levensjaar). Een vuistregel welke vaak geciteerd wordt

in de internationale literatuur is dat \$ 50.000 per QALY acceptabel is, maar dat \$ 100.000 per QALY niet meer acceptabel zou zijn. Uit onze studie blijkt dat indien de bereidheid tot betalen (willingness-to-pay) per QALY tussen de \$ 5.000 en \$ 40.000 zou liggen, het SF schema statistisch significant meer kosten-effectief was dan het MF schema ($P < 0.05$).

Bovenstaande resultaten tonen dat SF bestraling dezelfde mate van palliatief effect en kwaliteit van leven brengt als MF bestraling, maar gepaard gaat met lagere kosten voor de gemeenschap, althans in Nederland.

Hoofdstuk 10

In dit hoofdstuk worden de uitkomsten van de Nederlandse Botstudie besproken en de onderwerpen die nog verder onderzocht dienen te worden. Daarnaast wordt er een overzicht gegeven van recente ontwikkelingen en worden de voorlopige uitkomsten van lopende studies naar de behandeling van botmetastasen besproken. Een aantal punten verdienen extra aandacht: Omdat nog onvoldoende bekend is over de waarde van een tweede behandeling na terugkeer van pijn of bij niet voldoende afname van pijn na de eerste bestraling, is recent de eerste gerandomiseerde studie naar het effect van herbehandeling bij pijnlijke botmetastasen van start gegaan. In deze internationale multicenter studie wordt gerandomiseerd tussen een éénmalige bestraling van 8 Gy of 20 Gy in meerdere fracties als herbehandelingsdosis. Een aanzienlijk aantal van de Nederlandse radiotherapie instituten zal aan deze studie gaan deelnemen (KWF CKTO 2004-06).

Het schatten van het fractuurrisico bij patiënten met een metastase in het femur is moeizaam gebleken. Voor de behandeling van femurmetastasen is een beslisboom opgesteld (figuur 3, blz. 155) waarin het risico op een fractuur wordt geschat gebruik makend van de meest optimale meetinstrumenten. Hoewel gebruik van deze beslisboom zal leiden tot een zekere mate van chirurgische overbehandeling, beschouwen we een pathologische fractuur in het femur als zodanig traumatisch voor de patiënt dat dit gerechtvaardigd is. Meer onderzoek blijft nodig om de huidige voorspellende factoren voor het optreden van een fractuur te verbeteren. Er wordt momenteel gewerkt aan een veelbelovend onderzoeksprotocol voor fractuurrisico's dat gebruik maakt van patiëntspecifieke computer modellen (Eindige Elementen modellen) gebaseerd op prospectieve informatie over activiteiten van patiënten in combinatie met herhaaldelijk CT scan onderzoek.

Voor de behandeling van patiënten met wervelmetastasen zonder neurologische uitvalsverschijnselen wordt momenteel gewerkt aan een prospectief gerandomiseerde studie waarin de waarde van vertebroplastie (inspuiten van de wervel met het kunststof polymethylmethacrylaat ter versteviging) versus radiotherapie wordt onderzocht.

Uit kwaliteit van leven onderzoek bij patiënten met bijvoorbeeld darmkanker of hoofdhalsskanker is gebleken dat de huidige basislijst om de kwaliteit van leven te meten (EORTC QLQ-C30) hiervoor niet specifiek genoeg is om alle vragen te kunnen beantwoorden. Hoewel grondiger analyses over de kwaliteit van leven van de patiënten uit de Nederlandse Botstudie nog moeten worden verricht, veronderstellen we dat de gebruikte instrumenten ook in deze studie niet afdoende zijn geweest om een verschil in de behandeling aan te kunnen tonen. Lokale bestraling kan de dagelijkse activiteiten verbeteren die door pijn gehinderd worden, maar niet de algemene kwaliteit van leven van een patiënt met een uitgezaaide vorm van kanker. Daarom zal een speciale botmetastasen-module als aanvulling op de EORTC QLQ-C30 questionnaire ontwikkeld gaan worden zodat toekomstige studies naar botmetastasen de kwaliteit van leven gerichter kunnen onderzoeken.

Als laatste concluderen we dat de uitkomsten van de Nederlandse Botstudie aantonen dat een éénmalige bestraling van 8 Gy even effectief is als 24 Gy in 6 fracties. Een éénmalige bestraling van 8 Gy is dan ook de standaard behandeling voor het merendeel van de patiënten met pijnlijke botmetastasen.

Appendix 1

The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study

Elsbeth Steenland, Jan Willem H. Leer, Hans van Houwelingen, Wendy J. Post, Wilbert B. van den Hout, Job Kievit, Hanneke de Haes, Hendrik Martijn, Bing Oei, Ernest Vonk, Elzbieta van der Steen-Banasik, Ruud G. J. Wiggensraad, Jaap Hoogenhout, Carla Wárlám-Rodenhuis, Geertjan van Tienhoven, Rinus Wanders, Jacqueline Pomp, Thijs van Reijn, Ineke van Mierlo and Ewald Rutten