



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Surgical decision-making for long bone metastases

Janssen, S.J.

Publication date

2018

Document Version

Other version

License

Other

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Janssen, S. J. (2018). *Surgical decision-making for long bone metastases*. [Thesis, fully internal, Universiteit van Amsterdam].

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

CHAPTER 14

Summary In Dutch
(Samenvatting In Het Nederlands)

Botmetastasen (uitzaaiingen van kanker in bot) komen na het axiale skelet (o.a. wervelkolom) het meest frequent voor in het femur (dijbeen) en de humerus (opperarmbeen). Deze laesies verzwakken het bot en kunnen leiden tot een pathologische fractuur (botbreuk). De toename in het aantal patiënten met botmetastasen zal waarschijnlijk leiden tot een groter aantal patiënten dat een pathologische fractuur ontwikkelt. De overleving van patiënten met botmetastasen en een pathologische fractuur is slecht: meer dan de helft overlijdt binnen een jaar. Behandeling is met name gericht op palliatie (verzachten van het lijden), en zelden op curatie (genezing). Een pathologische fractuur vermindert de kwaliteit van leven en iemands zelfstandigheid. Chirurgische fixatie beoogt de pathologische fractuur of een dreigende pathologische fractuur te stabiliseren om kwaliteit van leven en zelfstandigheid te behouden. Echter, een (dreigende) pathologische fractuur wordt niet altijd veroorzaakt door een botmetastase en zorgvuldige diagnostiek (ter uitsluiting van een primaire bottumor) dient vooraf te gaan aan chirurgische fixatie. Veel voorkomende methodes van chirurgische behandeling voor de lange pijpbeenderen zijn: intramedullaire (merg) penfixatie, gedeeltelijke botresectie gevolgd door reconstructie met endoprothese, en open reductie en interne fixatie middels plaat- en schroefosteosynthese. Meerdere factoren spelen een rol bij de keuze voor een behandelstrategie bij een patiënt met botmetastasen; onder andere de primaire tumor, de levensverwachting, de locatie van de botmetastase, de aanwezigheid van een pathologische fractuur, en de aanwezigheid van andere bot- danwel viscerale (orgaan) metastasen.

Het onderzoek in dit proefschrift heeft als doel: patiënt-selectie voor chirurgische behandeling te verbeteren, nauwkeurigere selectie van chirurgische implantaten gebaseerd op patiënt- en tumorkarakteristieken, het identificeren van risicofactoren voor complicaties, en het evalueren van uitkomsten na chirurgische behandeling. Dit proefschrift bestaat uit drie delen: (1) botmetastasen van het femur, (2) botmetastasen van de humerus, en (3) overleving.

DEEL 1: BOTMETASTASEN VAN HET FEMUR

Dit deel begint met een retrospectieve studie (**Chapter 2**) die de uitkomst na verschillende chirurgische behandelmethodes voor (dreigende) pathologische fracturen van het proximale femur vergelijkt. Er zijn 417 opeenvolgende patiënten geïnccludeerd met botmetastasen van het proximale femur welke behandeld zijn middels: intramedullaire penfixatie, endoprothese, en plaatfixatie. De primaire uitkomstmaat, re-operatie, verschilde niet significant tussen de drie behandelmethodes. Echter, subanalyses naar type complicatie leidend tot re-operatie (diepe infectie en falen van fixatie) laten wel een verschil zien. Falen van fixatie resulterend in re-operatie komt het meest frequent voor na plaatosteosynthese (13%), gevolgd door intramedullaire penfixatie (3%), en komt niet

voor na endoprothese. Diepe infectie resulterend in re-operatie komt het meest frequent voor na endoprothese (8.6%), gevolgd door intramedullaire penfixatie (2%), en komt niet voor na plaatosteosynthese. Diepe infecties komen het meest frequent voor in de eerste maanden na operatieve behandeling, terwijl het risico op falen van fixatie toeneemt op de lange termijn. Systemische complicaties en 30-dagen mortaliteit verschilden niet tussen de verschillende behandelmethoden. Peroperatief bloedverlies was tweemaal zo hoog en de operatieduur 40 minuten langer voor endoprothese in vergelijking met intramedullaire penfixatie en plaatosteosynthese.

De hieropvolgende systematische review (**Chapter 3**) plaatst onze bevindingen in een breder perspectief. Veertig studies (met in totaal 2,748 patiënten) die operatieve behandeling van proximale femur metastasen beschrijven zijn geïnccludeerd: endoprothese (1,461 patiënten), intramedullaire penfixatie (1,054 patiënten), en plaatosteosynthese (233 patiënten). Borst (35%), long (15%), prostaat (10%), en niercel (8.2%) zijn de meest voorkomende primaire tumoren. De éénjaarsoverleving varieerde van 0 tot 62%. De gepoolde kans op re-operatie verschilde significant tussen behandelmethoden en was 5.2% na endoprothese, 4.2% na intramedullaire penfixatie, en 14% na plaatosteosynthese. Opnieuw werd een duidelijk verschil gezien in type complicatie leidend tot re-operatie. De gepoolde kans op re-operatie door falen van fixatie was 0.4% na endoprothese, 2.8% na intramedullaire penfixatie, en 10% na plaatosteosynthese. De gepoolde kans op re-operatie na diepe infectie was 0.68% na endoprothese, 0.04% na intramedullaire penfixatie, en 0% na plaatosteosynthese. Heterogeniteit, variatie in definitie, en slechts sporadische rapportage van functionele resultaten en systemische complicaties maakten het niet mogelijk deze uitkomstmaten te vergelijken. Bevindingen uit chapter 2 en 3 suggereren dat plaatosteosynthese geen geschikte optie is voor de behandeling van (dreigende) pathologische fracturen van het proximale femur ten gevolge van botmetastasen. Endoprothese en intramedullaire penfixatie zijn met het oog op algemeen re-operatie risico vergelijkbaar maar kennen andere onderliggende oorzaken van re-operatie (diepe infectie versus falen van fixatie). Deze complicaties en diens timing maken dat levensverwachting een belangrijke rol speelt in de besluitvorming voor één van deze behandelmethoden. Een belangrijk aandachtspunt voor toekomstige studies is het meten van patiënt gerapporteerde uitkomsten zoals kwaliteit van leven en functionele resultaten. Dit gaat ons helpen om chirurgische technieken verder te vergelijken en daarnaast helpt het ons begrijpen hoe snel een patiënt herstelt en wat de impact is van verschillende complicaties op het postoperatief herstel.

Vervolgens hebben wij prospectief onderzocht welke vragenlijst het meest bruikbaar is –in termen van: effectiviteit, betrouwbaarheid, en efficiëntie– voor het meten van functionele resultaten bij patiënten met botmetastasen van de onderste extremiteit (**Chapter 4**). Honderd van de 115 uitgenodigde patiënten met botmetastasen in de onderste extremiteit hebben vijf veelgebruikte vragenlijsten ingevuld in random volgorde: PROMIS-CAT Physical Function Cancer, PROMIS-CAT Neuro-QoL Mobility, Toronto Extremity Salvage Score

(TESS), Lower Extremity Function Score (LEFS), en de Musculoskeletal Tumor Society score (MSTS). Wij vonden dat deze vijf vragenlijsten hetzelfde concept (in dit geval: functie) meten; dit werd duidelijk door de hoge correlatie (factor scores >0.7) van alle vragenlijsten met het onderliggende –wiskundig afgeleide– concept, en de hoge inter-vragenlijst correlaties (>0.7). Vloer effect (d.w.z. laagst mogelijke score op vragenlijst) was afwezig voor alle vijf vragenlijsten, terwijl alle vijf vragenlijsten in enige mate een plafond effect (d.w.z. hoogst mogelijke score op vragenlijst) lieten zien. Het plafond effect was het grootst voor de PROMIS Neuro-QoL mobility (7%) vragenlijst. De standaardmeetfout (d.w.z. de mate van precisie van een vragenlijst) was beneden het afkappunt –en derhalve betrouwbaar– over een grote functionele range voor de PROMIS Physical Function Cancer, TESS, en de LEFS. Voltooiingstijd verschilde tussen de vijf vragenlijsten en was het kortst voor de twee PROMIS vragenlijsten. Wij maken hieruit op dat de PROMIS Physical Function Cancer vragenlijst het meest bruikbaar is voor het meten van functionele resultaten bij patiënten met botmetastasen van de onderste extremiteit vanwege de hoge betrouwbaarheid, validiteit, en beknoptheid.

Tot slot hebben wij een nieuwe methode ontwikkeld en vervolgens getest om het risico op het ontwikkelen van een pathologische fractuur door een botmetastase in het femur in te schatten (**Chapter 5**). Voorheen werd gebruik gemaakt van metingen op röntgenfoto's, symptomen, en combinaties hiervan. Deze historische methodes zijn echter niet voldoende accuraat. Voor ons nieuw ontwikkelde algoritme hebben wij gebruik gemaakt van de mate van röntgenstraling-verzwakking (uitgedrukt in Hounsfield units) en de geometrische verdeling van deze waarden op CT scans van femora met botmetastasen die een pathologische fractuur ontwikkelden en femora met botmetastasen die geen pathologische fractuur ontwikkelden. Wij vonden geen verschil tussen deze twee groepen wanneer wij al het weefsel (corticaal bot, beenmerg, en tumor weefsel) gebruikten in de berekeningen. Echter, wanneer wij alleen corticaal bot analyseerden vonden wij dat de femora die een pathologische fractuur ontwikkelde meer aangetast waren door de botmetastase dan de femora die geen pathologische fractuur ontwikkelden. Vergeleken met de historische methodes bleek deze methode net zo accuraat te zijn. Desondanks denken wij dat het waardevol is om onze methode in een meer gecontroleerde omgeving te testen omdat accuratere inschatting van fractuurrisico de potentiële over- en onderbehandeling van dreigende pathologische fracturen sterk kan terugdringen.

DEEL 2: BOTMETASTASEN VAN DE HUMERUS

Dit deel begint met een overzicht van de huidige literatuur (systematische review) betreffende resultaten na operatieve behandeling van botmetastasen van de humerus (**Chapter 6**). Borst (30%), multipel myeloom (15%), long (15%), en niercel (13%) zijn de meest

voorkomende primaire tumoren. De gemiddelde postoperatieve overleving was slecht en varieerde tussen studies van 4 tot 23 maanden. Wij vonden, in 23 studies met in totaal 909 patiënten, een gemiddelde kans op re-operatie van 4.4% na intramedullaire penfixatie (range: 0 tot 10%), 9.3% na plaatosteosynthese (range: 5 tot 14%), 2.5% na proximale humerus reconstructie met endoprothese (range: 0 tot 6%), en 15% na schacht reconstructie met een diafyse (schacht) endoprothese (range: 14 tot 16%). Echter, indicaties voor deze technieken variëren en derhalve zijn technieken niet direct vergelijkbaar. Daarnaast vonden wij dat kwaliteit van geïncludeerde studies beperkt was, de definitie van systemische complicaties varieerde, en er waren geen studies die patiënt gerapporteerde uitkomsten beschreven. Samenwerking tussen meerdere orthopedisch oncologische centra is nodig om lokale en systemische complicaties in voldoende grote en relatief homogene groepen te vergelijken.

Vervolgens hebben wij een retrospectieve studie uitgevoerd waarbij wij naar alle re-operaties en systemische complicaties hebben gekeken na chirurgische behandeling van botmetastasen in de humerus (**Chapter 7**). De mediane overleving was 11 maanden. Wij vonden een kans op re-operatie van 6.7% na intramedullaire penfixatie, 10% na plaatosteosynthese, en 11% na proximale humerus reconstructie met endoprothese. Diepe infectie (2.0%), non-union (2.0%), tumor progressie (1.6%), en fractuur rond het implantaat (1.4%) zijn de meest voorkomende oorzaken van re-operatie. Geen patiënt- of tumorkarakteristiek was geassocieerd met een hoger risico op re-operatie. Echter, wij vonden dat de proportie patiënten die een re-operatie onderging aanzienlijke toenam bij langere overleving van de patiënt; 2.6% onderging re-operatie één maand postoperatief, terwijl 19% re-operatie onderging 2 jaar postoperatief. Dit benadrukt dat levensverwachting een belangrijke factor is in chirurgische besluitvorming. Daarnaast geeft het aan dat het belangrijk is om duurzame reconstructies na te streven in patiënten die naar verwachting langer dan één jaar zullen leven. Tevens vonden wij dat het postoperatieve risico op systemische complicaties (gemiddeld: 5.8%) was geassocieerd met een prognostische score voor overleving (de modified Bauer score). Dit laatste kan gebruikt worden voor betere preoperatieve patiëntselectie.

Tot slot hebben wij 161 orthopedisch chirurgen, waarvan 78 orthopedisch oncologisch chirurgen, en 83 traumachirurgen, benaderd om een vragenlijst over behandeling van botmetastasen in de humerus te completeren (**Chapter 8**). Wij hebben 24 fictieve casus gemaakt door verschillende karakteristieken te combineren: type primaire tumor, levensverwachting, type fractuur, anatomische locatie van de laesie in de humerus. Voor elke casus stelden wij de vraag: welke behandeling adviseer je? Orthopedisch oncologisch chirurgen waren vaker geneigd tot reconstructie middels endoprothese en plaatosteosynthese en minder vaak geneigd tot intramedullaire penfixatie in vergelijking met traumachirurgen. Daarnaast vonden wij dat keuze voor behandeling sterk afhankelijk was van het type primaire tumor, levensverwachting, en anatomische locatie. Keuze van behandeling

was niet afhankelijk van aanwezigheid van een pathologische fractuur. Dit bevestigt de aanzienlijke controverse onder orthopedisch chirurgen ten aanzien van de meest optimale operatieve strategie.

DEEL 3: OVERLEVING

Dit deel begint met een vergelijking van type chirurgische resecties van botmetastasen uitgaande van de niercel (**Chapter 9**). Het is onduidelijk of verschillende type chirurgische tumor resectie de oncologische uitkomst –overleving en tumor progressie– beïnvloedt. Wij hebben gekeken naar lokale tumor progressie, re-operatie, en overleving en vergeleken drie chirurgische technieken: metastasectomie, intralesionale excisie, en chirurgische fixatie zonder resectie. Wij hebben 183 patiënten vanuit twee geaffilieerde orthopedisch oncologische centra in deze retrospectieve studie geïncludeerd: 48% onderging metastasectomie (marges: 72% negatief, 23% positief, 5% onzeker), 30% intralesionale excisie (marges: 100% positief), en 22% chirurgische fixatie zonder resectie (marges: 100% positief). De kans op lokale tumor progressie verschilde en was het hoogst na chirurgische fixatie zonder resectie (39%), gevolgd door intralesionale excisie (22%), en metastasectomie (12%). Echter, de kans op re-operatie was vergelijkbaar tussen de drie chirurgische behandelingen. Overleving was het beste na metastasectomie; echter, dit verschil verdween bij stratificeren op basis van uitgebreidheid van metastasering. Lokale tumor progressie was lager in patiënten met negatieve tumormarges (5% versus 26%). Echter, wij vonden geen verschil in re-operatie op basis van tumormarges. Overleving was beter in patiënten met negatieve tumormarges. Op basis van deze bevindingen concluderen wij dat patiënten met een niercel botmetastase en een redelijke levensverwachting (meer dan één jaar) metastasectomie dienen te ondergaan waarbij gestreefd wordt naar negatieve tumormarges om het risico op lokale tumorprogressie te reduceren, zonder additioneel risico op re-operatie, en met een potentieel effect op overleving.

Vervolgens hebben wij algoritmes ontwikkeld om levensverwachting in te schatten (**Chapter 10**). Eerst hebben wij gekeken welke factoren onafhankelijk geassocieerd waren met kortere overleving. Deze factoren hebben wij gebruikt om een klassiek algoritme, nomogram, en een boosting algoritme te ontwikkelen. Hierna hebben wij de accuraatheid van deze drie algoritmes vergeleken voor het voorspellen van 30-, 90-, en 365-dagen overleving. Deze retrospectieve studie omvatte 927 patiënten die een operatie voor een botmetastase in een lang pijpbeen hebben ondergaan. Wij identificeerde de volgende risicofactoren voor slechtere overleving: hogere leeftijd, comorbiditeit, body mass index < 18.5 kg/m², primaire tumor met slechte prognose, aanwezigheid van meerdere botmetastasen, aanwezigheid van viscerale metastasen, en een laag hemoglobine. Het nomogram was redelijk accuraat voor het voorspellen van 30-, 90-, en 365-dagen overleving. Het

boosting algoritme was accurater bij ontwikkeling, maar de accuraatheid was vergelijkbaar met het nomogram op een test dataset. Het klassieke algoritme was het minst accuraat voor alle drie de tijdpunten. Comorbiditeit en body mass index zijn nieuw geïdentificeerde risicofactoren voor overleving. Wij adviseren het gebruik van het nomogram voor het inschatten van overleving.

Tot slot hebben wij gekeken naar de invloed van peri-operatieve bloedtransfusies op overleving in patiënten die operaties voor botmetastasen in de lange pijpbeenderen ondergaan (**Chapter 11**). Verschillende studies hebben laten zien dat peri-operatieve bloedtransfusies het risico op tumorprogressie en overleving verslechtert bij operatie voor primaire tumoren. Het is onbekend of deze associatie ook bestaat voor patiënten die operaties voor botmetastasen ondergaan. We hebben 789 patiënten geïncludeerd in deze retrospectieve studie die een operatie ondergingen voor een botmetastase in een lang pijpbeen. Wij hebben gekeken naar een verschil in het krijgen van een bloedtransfusie versus het niet krijgen van een bloedtransfusie; ook hebben wij gekeken naar een dosis-responsrelatie per eenheid getransfundeerd bloed. Het krijgen van een bloedtransfusie was niet geassocieerd met slechtere overleving; echter, er was wel sprake van een dosis-responsrelatie met een verhoogd risico op overlijden bij een toename in aantal eenheden getransfundeerd bloed. Concluderend is er mogelijk sprake van een associatie tussen bloedtransfusie en slechtere overleving, echter dit effect is klein.

CONCLUSIES

- Intramedullaire penfixatie en endoprothese hebben de voorkeur boven open reductie en interne fixatie voor proximale femur metastasen (**Chapter 2 & 3**).
- Intramedullaire penfixatie en endoprothese hebben een vergelijkbaar risico op re-operatie voor proximale femur metastasen (**Chapter 2 & 3**).
- Implantaat-specifieke oorzaken voor re-operatie en diens timing moeten in acht worden genomen bij de keuze tussen intramedullaire penfixatie en endoprothese voor proximale femur metastasen (**Chapter 2 & 3**).
- De PROMIS Physical Function Cancer questionnaire is de aanbevolen vragenlijst voor het bepalen van functionele uitkomst in patiënten met botmetastasen van de onderste extremiteit (**Chapter 4**).
- CT scan gebaseerde algoritmes kunnen bruikbaar zijn voor het inschatten van het risico op het ontwikkelen van een pathologische fractuur door een botmetastase in het femur (**Chapter 5**).
- Endoprothese, intramedullaire penfixatie, en open reductie en interne fixatie zijn acceptabele opties voor de behandeling van botmetastasen in de humerus. Variatie in

- indicatie en rapportage van uitkomsten, en kleine en heterogene studiegroepen maken het echter niet mogelijk deze technieken te vergelijken (**Chapter 6**).
- De kans op re-operatie neemt aanzienlijk toe bij langere overleving van patiënten met humerus metastasen (**Chapter 7**).
 - Een prognostische score voor overleving (modified Bauer score) is bruikbaar voor risico stratificatie van postoperatieve systemische complicaties in patiënten met femur of humerus metastasen (**Chapter 2 & 7**).
 - Specialisatie van de orthopedisch chirurg, evenals type tumor, levensverwachting, en anatomische locatie van humerus metastasen beïnvloeden variatie in behandeling (**Chapter 8**).
 - Metastasectomie met negatieve tumormarges voor niercel botmetastasen vermindert het risico op lokale tumorprogressie met een vergelijkbaar risico op re-operatie, en een potentiële impact op overleving (**Chapter 9**).
 - Comorbiditeit en body mass index zijn twee nieuwe prognostische factoren voor overleving in patiënten met botmetastasen (**Chapter 10**).
 - Een nomogram is de methode van voorkeur voor het voorspellen van overleving in patiënten met botmetastasen (**Chapter 10**).
 - Peri-operatieve bloedtransfusie in patiënten met botmetastasen is een mogelijke risico factor voor slechtere overleving, echter het effect is klein (**Chapter 11**).