Universiteit
Leiden
The Netherlands

Optimising the treatment of patients with long bone metastases

Willeumier, J.J.

Citation
Willeumier, J. J. (2018, November 6). *Optimising the treatment of patients with long bone metastases*. Retrieved from https://hdl.handle.net/1887/66719

Version:	Not Applicable (or Unknown)
License:	Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden
Downloaded from:	https://hdl.handle.net/1887/66719

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

Cover Page

Universiteit Leiden

The handle http://hdl.handle.net/1887/66719 holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Willeumier, J.J.
Title: Optimising the treatment of patients with long bone metastases
Issue Date: 2018-11-06

Chapter 12

Summary in Dutch
Nederlandse samenvatting

Botmetastasen van de lange pijpbeenderen kunnen pijn en pathologische fracturen veroorzaken. Lokale behandeling bestaat uit radiotherapie en/of chirurgische fixatie. De meest geschikte behandeling hangt af van verschillende factoren, waaronder de symptomen, de locatie en uitgebreidheid van de laesie, de wensen en verwachtingen van de patiënt, en de verwachte overleving. Doel van dit proefschrift was om een prognostisch model te ontwikkelen voor de inschatting van de overleving van patiënten met kanker en symptomatische botmetastasen van de lange pijpbeenderen, de huidige (chirurgische) behandelingen en ontwikkelingen te evalueren, en onderbouwing voor toekomstige gerandomiseerde studies te ontwikkelen. De eerste hoofdstukken van dit proefschrift beschrijven het ontwikkelde model en hoe dit model toekomst-bestendig is. De daaropvolgende hoofdstukken gaan over de onderbouwing en uitkomsten van verschillende behandelmodaliteiten.

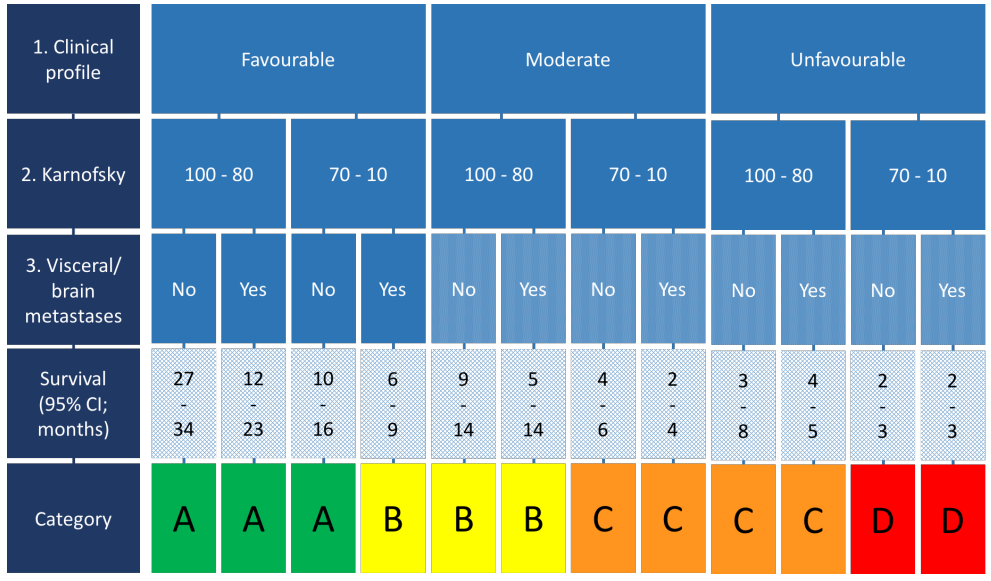
Het inschatten van de overleving van patiënten met symptomatische botmetastasen van de lange pijpbeenderen is cruciaal om over- en onderbehandeling te voorkomen. In ***hoofdstuk 2*** wordt een eenvoudig prognostisch model voor overleving in patiënten met symptomatische botmetastasen van de lange pijpbeenderen gepresenteerd. De studie, gebaseerd op een multicenter, retrospectief cohort van patiënten behandeld voor symptomatische botmetastasen van de lange pijpbeenderen tussen 2000 en 2013 bij verschillende radiotherapie dan wel orthopaedische afdelingen (n=1520), toont dat het klinisch profiel (“moderate”/matig: hazard ratio [HR] 1.8 [95% CI 1.5-2.1]; “unfavourable”/ongunstig: HR 3.3 [95% CI 2.8 - 3.8]), een Karnofsky Performance Score van 70 of lager (HR 2.0 [95% CI 1.8 - 2.3]), en de aanwezigheid van viscerale en/of hersenmetastasen (HR 1.4 [95% CI 1.2 - 1.5]) significant gerelateerd zijn met een hoger risico op overlijden. Deze factoren werden gecombineerd tot twaalf categorieën, met elk hun eigen mediane overleving. Vervolgens werd een stroomschema ontwikkeld om het gebruik van het model te vergemakkelijken (figuur 12.1). Het model leidt tot vier klinisch relevante overlevings-categorieën (A-D): A (29%), B (19%), C (31%), D (21%) die overeenkomen met de volgende mediane overleving: 21.9 (95% CI 18.7 - 25.1), 10.5 (95% CI 7.9 - 13.1), 4.6 (95% CI 3.9 - 5.3) en 2.2 (95% CI 1.8 - 2.6) maanden, respectievelijk. Het onderscheidende vermogen van het model was 0.70 met twaalf categorieën en 0.69 met de uiteindelijke vier categorieën. Het model werd gevalideerd met een externe dataset van 250 chirurgische patiënten. Toepassing van het model in het externe cohort toonde overeenkomstige resultaten tussen de geobserveerde en verwachte overleving op basis van het model. Dit toont dat het model ook voldoende patiënten kan stratificeren in andere datasets. De eenvoud van het model maakt het gemakkelijker in gebruik.

Dit zou ervoor moeten zorgen dat het meenemen van de verwachte overleving bij het maken van een behandelkeuze een algemene trend wordt.

Een van de unieke kenmerken van het hiervoor genoemde model, is het vermogen om aan te passen aan ontwikkelingen binnen de geneeskunde. Het dynamische aspect van de klinische profielen maakt het mogelijk dat de classificatie van een primaire tumor verandert. De indeling in de klinische profielen is niet alleen op basis van groeisnelheid van een tumor, maak ook afhankelijk van factoren zoals de effectiviteit van (toekomstige) ontwikkelende systemische behandelingen. De toename van doelgerichte therapieën zal er in de toekomst voor zorgen dat vele primaire tumoren onderverdeeld worden in subtypes. Flexibiliteit in de indeling van de klinische profielen is dus van groot belang, zoals getoond in ***hoofdstuk 3***. De studie beschreven in hoofdstuk 3 analyseert of mutaties in het ‘epidermal growth factor receptor’ (EGFR) gen en het ‘Kirsten rat sarcoma’ (kRAS) gen gerelateerd zijn met overlevingsduur in patiënten die zich presenteren met symptomatische botmetastasen op basis van een niet-kleincellig longcarcinoom (NKCLC) en of deze gen mutaties geïncorporeerd zouden moeten worden in prognostische modellen voor overleving. Honderdnegenendertig patiënten met NKCLC die tussen 2007 en 2014 behandeld waren voor een symptomatische bot metastase en van wie de mutatie status bekend was, werden bestudeerd. De mediane overleving was 3.9 maanden (95% betrouwbaarheidsinterval (CI) 2.1 - 5.7), maar patiënten met een EGFR-mutatie hadden een mediane overleving van 17.3 maanden (95% CI 12.7 - 22.0), terwijl patiënten met een kRAS-mutatie een mediane overleving van 1.8 maanden (95% CI 1.0 - 2.7) hadden. Vergeleken met EGFR-positieve patiënten hadden EGFR-negatieve patiënten een 2.5 hogere kans op overlijden (95% CI 1.5 - 4.2). De beschreven studie heeft vervolgens de classificatie van primaire tumoren, zoals beschreven in hoofdstuk 2, geëvalueerd. Als niet-kleincellig longcarcinoom met een EGFR-mutatie geclassificeerd wordt als “matig” (moderate) in plaats van “ongunstig” (unfavourable), verbetert het onderscheidend vermogen van 0.60 naar 0.63, een toename van 5%.

Postoperatieve radiotherapie wordt vaak voorgeschreven als adjuvante behandeling na chirurgische fixatie van een actuele of dreigende pathologische fractuur. De systematische review in ***hoofdstuk 4*** toont dat hier geen goed onderbouwd wetenschappelijk bewijs voor is. Slechts twee studies werden in de review geïncludeerd. Beide studies spreken van een voordelig effect van postoperatieve radiotherapie ten aanzien van functie, re-interventies en overleving, maar deze resultaten moeten worden geïnterpreteerd met enige terughoudendheid omdat de studies retrospectief zijn en er dus sprake is van indicatie bias, ze gebraseerd zijn op kleine cohorten, geen gebruik maakten van

gestandaardiseerde en gevalideerde uitkomstmaten, en inadequate statistische analyses gebruiken. Om te bepalen of postoperatieve radiotherapie een gunstige uitkomst heeft of dat het een overbodige behandeling is, moet worden onderzocht in een grote, multicenter, gerandomiseerde studie.



Figuur 12.1 Stroomschema voor verwachte overleving.

Om een overzicht te krijgen van de behandelingen van pathologische fracturen in de praktijk werd een enquête verstuurd naar alle leden van de Nederlandse Orthopedie Verenging (NOV) en Europese oncologische orthopaeden. Het doel van de enquête was om de huidige trends ten aanzien van de inschatting van overleving en behandelvoorkeuren onder nationale en internationale algemene en oncologische orthopaeden te inventariseren en te onderzoeken of er verschillen zijn tussen de groepen die tot verbetering van de zorg van patiënten met pathologische fracturen zou kunnen leiden. De resultaten van de enquête zijn beschreven in ***hoofdstuk 5***. Zesennegentig van de 948 benaderde leden van de NOV (10.1%, groepen 1 en 2) en 33 van de 182 benaderde leden van de Europese oncologisch orthopaeden (18.1%, groep 3) reageerden op de enquête. De inschatting van de overleving was accuraat in meer dan 50% van de respondenten in alle drie groepen als de verwachte overleving kort (<3 maanden) of lang (>12 maanden) was. Als de verwachte overleving tussen 3 en 12 maanden was, was er meer verdeeldheid onder de respondenten in alle groepen. De behandelvoorkeuren lieten zien dat algemeen orthopaedisch chirurgen de voorkeur hebben voor een intramedullaire pen ter behandeling

van een pathologische fractuur van femur en humerus, onafhankelijk van de verwachte overleving, tumor type en locatie. Oncologisch orthopaeden raden een reconstructie met prosthese aan in patiënten met een lange verwachte overleving. Op basis van deze resultaten zouden we kunnen concluderen dat een betere identificatie van patiënten die behandeling in een gespecialiseerd (gecentraliseerd) centrum nodig hebben ten opzichte van patiënten die adequate behandeling in een regionaal centrum kunnen krijgen, de gehele zorg van patiënten met een pathologische fractuur zou kunnen verbeteren. Deze differentiatie tussen patiënten zou gebaseerd moeten zijn op verwachte overleving, de locatie en uitgebreidheid van de laesie en het tumor type van de primaire tumor.

Hoofdstuk 6 beschrijft de retrospectieve analyse van 228 intramedullaire pennen voor actuele (51%, n=117) en dreigende (49%, n = 111) pathologische fracturen van het femur. De resultaten tonen dat de cumulatieve incidentie van lokale complicaties (8%), falen van het implantaat (4%), en revisie (2.2%) laag is. Dit komt vooral door de korte overleving van patiënten (mediane overleving 6 maanden). Een actuele (ten opzichte van een dreigende) fractuur (cause-specific hazard ratio [HR_cs], 3.61; 95% CI 1.23-10.53; p = 0.019) en eerdere radiotherapie (HR_cs, 2.97; 95% CI, 1.13-7.82, p = 0.027) waren onafhankelijke factoren gerelateerd aan een verhoogd risico op falen van het implantaat. De aanwezigheid van een actuele fractuur was ook onafhankelijk gerelateerd aan een hoger risico op revisie (HR_cs, 4.17; 95% CI, 0.08-0.82, p = 0.022), terwijl het gebruik van cement gerelateerd was met een lager risico op revisie (HR_cs, 0.25; 95% CI, 1.20-14.53, p = 0.025). Op basis van deze resultaten zouden chirurgen kunnen overwegen om cement te gebruiken bij een intramedullaire pen in patiënten met een actuele fractuur en betere follow-up van patiënten die behandeld worden voor een actuele fractuur na eerdere radiotherapie. In de toekomst moeten prospectieve studies verder uitwijzen wat de toegevoegde waarde van adjuvante behandelingen en implantaat-gerelateerde factoren is op het voorkomen van implantaat falen en revisie.

Een gelijksoortige studie werd uitgevoerd ten aanzien van intramedullaire pennen in de humerus, om te evalueren of de complicaties die gezien worden in het femur ook gezien worden in de humerus. Deze studie, zoals beschreven in ***hoofdstuk 7***, analyseerde 182 intramedullaire pennen voor actuele (79%, n=143) en dreigende (21%, n=39) pathologische fracturen van de humerus. Het doel van de studie was om de cumulatieve incidentie van en risico factoren voor falen te analyseren. De resultaten tonen een faalpercentage van 12.6%. In dertien gevallen was het falen veroorzaakt door een hoofdzakelijk mechanische component (o.a. [peri-] implantaat falen, pseudo-artrose, migratie van schroef

of pen) terwijl in de oorzaak in negen gevallen hoofdzakelijk oncologisch was. Op basis van dit cohort konden geen risico factoren voor falen geïdentificeerd worden. De factoren gerelateerd aan falen in het femur cohort (actuele fractuur en geen gebruik van cement) waren niet significant in dit cohort van humeri, dus er kunnen geen aanbevelingen worden gedaan ten aanzien van het gebruik van adjuvant cement in de humerus. De mediane overleving was 5.7 maanden (95% CI 4.8 – 6.7). Tussen patiënten met een actuele fractuur en een dreigende fractuur zat geen verschil in mediane overleving: 5.3 maanden (95% CI 4.2 – 6.4) versus 8.6 (95% CI 5.5 – 11.7) (p=0.112). Vooraf was verwacht dat de mediane overleving van het cohort van humerus pennen korter zou zijn dan van de femur pennen, dit verschil was echter minder dan verwacht (mediane overleving 6.0 maanden [95% 4.4 – 7.3] voor de femur pennen, zoals beschreven in hoofdstuk 6). Op basis van deze studie kunnen we slechts concluderen dat het aantal gefaalde pennen na fixatie in de humerus voor actuele of dreigende pathologische fracturen relatief hoog is. Daarbij moet rekening gehouden worden met het feit dat dit aantal gefaalde pennen zeer waarschijnlijk een onderrapportage is, gezien er geen gestandaardiseerde follow-up was en door de korte overleving van patiënten. De keuze voor een intramedullaire pen in de humerus moet derhalve goed worden overwogen en besproken met de patiënt.

Hoofdstuk 8 was een systematische review over de behandeling van pathologische fracturen van het distale deel van het femur. Pathologische fracturen van de distale femur komen minder vaak voor dan die van het proximale femur en zijn ook een van de meest ingewikkelde pathologische fracturen om te stabiliseren. Slechts twee studies voldeden aan de inclusiecriteria van de review, maar de kwaliteit van de studies was slecht en er konden geen factoren geïdentificeerd worden die als indicatie voor een endoprothese zouden gelden. Op basis van de literatuur en ervaringsdeskundigen zijn indicaties voor een endoprothese voor het distale femur: een solitaire metastase bij patiënten met een lang verwachte overleving, een uitgebreid aangetast gewrichtsoppervlak, en onvoldoende bot kwaliteit voor interne fixatie van schroeven in het distale femur. De schaarste aan resultaten in de literatuur en de slechte kwaliteit van de paar geïncludeerde studies illustreren de kwesties waar chirurgen die pathologische fracturen behandelen constant tegenaan lopen: er is onvoldoende adequaat onderzoek over de behandeling van pathologische fracturen om relevante vragen te beantwoorden. Internationale, prospectieve samenwerking is nodig om deze lacune te vullen. Tot de resultaten van zulke studies gepubliceerd zijn, zullen alle chirurgische behandelingen, voor alle locaties, vooral gebaseerd zijn op retrospectieve studies en klinische ervaring.

Hoofdstuk 9 gaf tenslotte een overzicht van de chirurgische behandeling van pathologische fracturen. De behandeling van patiënten met actuele of dreigende pathologische fracturen van de lange pijpbeenderen vergt multidisciplinaire samenwerking. De eerste stappen in de behandeling zijn een correcte diagnose van een metastase. Als een patiënt niet bekend is met gemetastaseerde ziekte, moet een biopt altijd afgenomen worden uit de laesie om de diagnose van een metastase te bevestigen. In de differentiaaldiagnose moet immers altijd een primaire bottumor staan. Na de bevestiging van een metastase, is verdere diagnostiek nodig ten aanzien van de disseminatie status van de patiënt (CT thorax-abdomen voor viscerale metastasen; PET-CT of röntgenfoto's van beide humeri en femora voor botmetastasen; CT-hersenen als er klinische verdenking op hersenmetastasen bestaat), de algemene gezondheid van de patiënt (voorgeschiedenis [voedingsstatus, gewichtsverlies], bloedonderzoek [serum calcium en albumine]), en de lokale status van het aangedane bot, inclusief de uitgebreidheid van de laesie (röntgenfoto's van het gehele bot in twee richtingen of een CT-scan van de laesie indien de röntgenfoto's onvoldoende zijn). De verzamelde data is nodig om de meest geschikte behandeling te bepalen, welke afhangt van de verwachte overleving, de locatie van de laesie, en of het een actuele of dreigende fractuur betreft. Een laesie met een axiale corticale aantasting van >30 mm heeft een hoog risico op fractuur en moet profylactisch gestabiliseerd worden. Radiotherapie is de primaire behandelmodaliteit bij symptomatische (pijnlijke) laesies zonder hoog risico op fractuur. Primaire chirurgische opties zijn onder andere plaat fixatie, intramedullaire pen fixatie en endoprothese. Adjuvant cement moet worden overwogen bij grote laesies voor een betere stabilisatie. Verder personalisatie van iedere behandeling is nodig om de optimale palliatieve strategie te bepalen en voor elke patiënt de kwaliteit van leven zo goed mogelijk te behouden.

Uit alle hoofdstukken en de discussie kan geconcludeerd worden dat de huidige behandeling van symptomatische metastasen van de lange pijpbeenderen vooral gebaseerd is op ervaring en studies van lage kwaliteit, terwijl de behandeling van deze patiënten gepersonaliseerd moet worden om adequate palliatieve zorg te kunnen bieden. De resultaten uit dit proefschrift hebben daarvoor de basis gelegd, echter verdere, onafhankelijke resultaten uit de prospectieve OPTIMAL-studie zijn nodig om beter onderbouwde conclusies te kunnen trekken. Precieze inschatting van zowel de overleving als het fractuurrisico en specifieke koppeling van behandeling aan patiënt, zullen het mogelijk maken om gepersonaliseerde zorg te kunnen leveren. Daarmee zal de kwaliteit van leven van patiënten met symptomatisch metastasen van de lange pijpbeenderen geoptimaliseerd kunnen worden.