

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie und Orthopädie

Univ.-Prof. Dr. med. Karl-Heinz Frosch

Analyse der Komplikationen und Prognosefaktoren nach der Operation von Knochenmetastasen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Thore Lucas Raschka
aus Osterholz-Scharmbeck

Hamburg 2022

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 09.01.2023

Veröffentlicht mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:

Prof. Dr. Alexander Spiro

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in:

PD Dr. Matthias Priemel

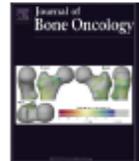
Inhaltsverzeichnis

1 Publikation	4
Raschka T, Weiss S, Reiter A, Barg A, Schlickewei C, Frosch KH, Priemel M. Outcomes and prognostic factors after surgery for bone metastases in the extremities and pelvis: A retrospective analysis of 140 patients. J Bone Oncol. 2022 Apr 6;34:100427. doi: 10.1016/j.jbo.2022.100427.	
2 Darstellung der Publikation	11
2.1 Einleitung	11
2.2 Methoden	12
2.2.1 Studienkollektiv.....	12
2.2.2 Statistische Analyse.....	13
2.3 Ergebnisse	14
2.4 Diskussion	15
2.4.1 Komplikationen	15
2.4.2 Prognosefaktoren	16
2.4.3 Limitationen der Studie	18
2.5 Schlussfolgerung	19
3 Literaturverzeichnis	20
4 Zusammenfassung der Publikationspromotion	23
5 Summary of publication	24
6 Erklärung des Eigenanteils	25
7 Danksagung	26
8 Lebenslauf	27
9 Eidesstattliche Versicherung	28



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Bone Oncology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jbo

Research Paper

Outcomes and prognostic factors after surgery for bone metastases in the extremities and pelvis: A retrospective analysis of 140 patients

Thore Raschka^{a,1}, Sebastian Weiss^{a,1}, Alonja Reiter^a, Alexej Barg^{a,b}, Carsten Schlickewei^a, Karl-Heinz Frosch^{a,b}, Matthias Priemel^{a,*}^a Department of Trauma and Orthopaedic Surgery, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Martinistrasse 52, 20246 Hamburg, Germany^b Department of Trauma Surgery, Orthopaedics and Sports Traumatology, BG Hospital Hamburg, Bergedorfer Straße 10, 21033 Hamburg, Germany

ARTICLE INFO

Article history:

Received 24 February 2022

Revised 30 March 2022

Accepted 3 April 2022

Available online 6 April 2022

Keywords:

Bone metastases

Extremities

Surgery

Prognostic factors

Survival

Complications

ABSTRACT

Background: Surgical therapy of bone metastases is becoming increasingly important due to prolonged life expectancy and improved oncological treatment options. In a mostly palliative approach, it is necessary to identify those patients who might benefit from surgery. The shorter the remaining lifetime, the more restricted the indication and the less radical the intervention should be. The aim of this study was to evaluate the postoperative outcomes and prognostic factors for survival of patients with surgically treated bone metastases.

Methods: We retrospectively included 140 patients who underwent surgery for 151 bone metastases in the extremities and pelvis at our hospital between 2010 and 2020. We examined patient demographics, surgical procedures, 30-day complications, local tumour progression, and reoperations. Survival was calculated using Kaplan-Meier analysis. Prognostic factors were investigated by univariate analysis using the log-rank test and multivariate analysis using the Cox regression hazard model.

Results: In 138 patients, the median survival time was 12.3 months. The overall survival rates at one, two, three and five years were 52.3%, 37.6%, 28.0%, and 18.0%, respectively. In univariate analysis, lung cancer, renal cell carcinoma, pathological fracture, visceral metastasis and multiple bone metastases were significantly associated with prognosis. No significant influence was determined for gender, age, location of bone metastasis, type of surgical procedure and time between diagnosis of primary tumour and surgery for bone metastasis. Multivariate analysis confirmed that pathological fracture, visceral metastasis and lung cancer were negative prognostic variables in terms of survival. Within 30 days, the incidence of complications was 25.0% and mortality was 9.3%. The most common complications were urinary tract infections (5.0%), pneumonia (4.3%), and delirium (2.9%). Local tumour progression occurred in 12 patients (8.7%) and five reoperations (3.6%) were performed. There were no significant differences between patients treated with endoprosthetic replacement (n = 47) and those treated with internal fixation (n = 91) in terms of 30-day complications and mortality as well as local tumour progression.

Conclusions: Survival of patients after surgery for bone metastases in the extremities or pelvis is very limited. The presence of a pathological fracture, visceral metastasis and lung cancer were independent prognostic factors for poor survival. Both internal fixation and endoprosthetic replacement achieved similar outcomes.

© 2022 The Authors. Published by Elsevier GmbH. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. Introduction

Bone metastases are the most common malignant bone tumours [1,2]. Their exact incidence is unknown as they are often neither clinically nor radiologically conspicuous [3]. Although the

frequency of bone metastases is often underestimated, their occurrence has been reported in up to 85% of cases depending on the primary tumour [4]. It can be assumed that the statistical probability of an individual patient developing bone metastases has been increasing over the last decades: On the one hand, the number of cancer cases is steadily growing, mainly due to rising life expectancy and higher prevalence of risk factors [5,6]. On the other hand, medical progress and specialised therapy of primary tumours allow for a prolonged survival of those affected, so that metastases form more frequently in advanced stages of the disease [7–10].

* Corresponding author at: University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Martinistrasse 52, D-20246 Hamburg, Germany.

E-mail address: priemel@uke.de (M. Priemel).

¹ Contributed equally.

<https://doi.org/10.1016/j.jbo.2022.100427>

2212-1374/© 2022 The Authors. Published by Elsevier GmbH.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Although cure is rarely possible, patients with bone metastases can survive for several years [11–16]. During this time, patients' quality of life can be significantly affected by skeletal complications. The main indications for surgery on the extremities are impending or complete fractures and pain management [17,18]. The most commonly used surgical procedures are internal fixation (IF) and endoprosthetic replacement (EPR) (Fig. 1).

In the evaluation of surgical treatment options, chances of increased life expectancy, fracture prevention and symptom relief must be weighed against the risks of surgery. However, technically simple and short interventions with low risk should be preferred to minimise the complication rate [19]. In order to identify patients who might benefit from surgery and to choose the best surgical procedure in each case, the expected survival time is one of the most important decision parameters [17]. Although individual postoperative outcomes are known in many cases, systematic assessments of how long patients have benefited from the intervention are often missing, as follow-up treatment and examinations are frequently carried out by oncologists.

The aims of this study were to determine the postoperative outcomes of patients with bone metastases in the appendicular skeleton and pelvis and to evaluate prognostic factors for overall survival. We hypothesised that (a) EPR is associated with more short-term complications after surgery but leads to longer survival and less tumour progression and reoperations than IF, and that (b) primary tumour entities, metastatic load and location are prognostic factors for overall survival.

2. Methods

This study was approved by the local ethics committee of the regional medical association (2021–300060-WF).

Patients with surgical treatment of bone metastases between August 2010 and August 2020 at the department for trauma and orthopaedic surgery of a university medical centre were included. In total, this study includes data from 140 patients with 151 surgically treated bone metastases in the extremities and pelvis. All metastases were confirmed by biopsy. We retrospectively collected and anonymously analysed the following data from the patients' electronic medical records: gender, age, primary tumour entity, location of bone metastasis, presence of single or multiple metastases in other bones, presence of visceral metastasis, indication for surgery, surgical procedure, and postoperative complications. Visceral metastasis was defined as the presence of metastasis in the lung, brain, liver or other abdominal organs. As previously suggested by Bindels et al. [20] in regards to patients undergoing surgery for long bone metastasis, we considered all complications within 30 days after surgery that corresponded to grade II–V of the Clavien-Dindo classification and divided them into minor (grade II) and major (grade III–V) complications [21]. Grade II complications included adverse events requiring pharmacological intervention. Grade III complications were defined as complications leading to surgical, endoscopic, or radiological intervention. Grade IV denoted a life-threatening complication requiring intensive care unit management and grade V indicated the death of a patient. Grade I complications were defined as adverse events that did not require therapy (except for electrolyte adjustments, analgesic, antipyretic, antiemetic or diuretic drugs, physiotherapy or wound infections opened at bedside). Grade I complications were not included due to their low clinical relevance to this study and the difficulty of retrospective ascertainment [20]. Regarding long-term patient outcomes, we collected data on local tumour progression or recurrence and reoperations at the surgical site over the entire follow-up period. For this purpose, we defined a follow-up period of at least six months for all surviving patients. For patients

who underwent multiple surgeries, we considered the first surgery for determining survival and 30-day complications. The median follow-up period was 12.3 months (interquartile range [IQR] 2.7–43.9) for all patients and 27.2 months (IQR 12.3–53.0) for surviving patients. Two patients (1.4%) were lost to follow-up after 30 days. Therefore, they were included in the analysis of 30-day complications but excluded from the analysis of overall survival, local tumour progression and reoperations.

Statistical analyses were performed using IBM® SPSS® Statistics for Windows, V.27 (IBM, Armonk, NY, USA). Complication rates were compared between patients undergoing EPR or IF using the chi-square test. The Kaplan-Meier method was used to calculate survival probabilities of the entire cohort. Preoperative data were dichotomised and the groups were compared using the log-rank test. The variables that showed a significant effect on survival in univariate analysis were included in multivariate analysis. A Cox regression model was deployed to identify independent prognostic factors and to evaluate their influence on overall survival. A result was considered statistically significant at a p-value of < 0.05.

3. Results

The median age at the time of surgery was 67.6 years (IQR 58.0–76.3). 67 patients were male (67.8 years [IQR 60.2–75.3], 47.9%) and 73 were female (66.5 years [IQR 56.8–76.7], 52.1%). The most common primary tumour was breast cancer, followed by lung cancer and multiple myeloma (Table 1). The median time from diagnosis of the primary tumour to surgery for bone metastasis was 9.0 months (IQR 0–43.0). Multiple bone metastases were detected in 110 patients (78.6%). 67 patients (47.9%) had at least one visceral metastasis.

Two different locations of metastases were treated in nine patients, seven of which were addressed during the same operation. One patient underwent surgery twice due to three different lesions. Most metastases were located in the proximal femur, followed by the humerus, pelvis, and tibia (Table 2). A pathological fracture was the first clinical symptom of malignant disease and led to the initial diagnosis in 19 patients (13.6%). Surgery for solitary metastasis without impending or pathological fracture was performed in 5 cases (3.3%); all these patients suffered from renal cell carcinoma and a curative treatment approach was followed (Table 3).

All EPR procedures were performed with the use of bone cement. Within the femur group, a total of 34 endoprostheses were implanted. These can be divided into 18 tumour prostheses, ten hemiprostheses, and six total hip replacements. Within the humerus group, three tumour prostheses were used after resection of proximal metastases, the diaphysis and distal humerus were replaced once each. In six cases, a total hip replacement in combination with a support ring (Burch-Schneider ring) was utilised due to pelvic lesions with metastatic infiltration of the acetabulum. Two tumour prostheses were implanted, one of them after internal hemipelvectomy. Within the tibia group, two proximal metastases were treated with a tumour prosthesis.

All complications occurred in patients treated with IF or EPR (Table 4). Within the first 30 days after surgery, the proportion of patients with minor complications (Clavien-Dindo grade II) was lower in the IF group than in the EPR group ($p = 0.032$), whereas the opposite was found for the proportion of those with major complications (Clavien-Dindo grade III–IV) or death ($p = 0.520$; $p = 0.380$). In the long-term course, one periprosthetic and two peri-implant fractures, two deep infections and one non-union were recorded in one patient each. Local tumour progression was observed in twelve patients (8.7%) with a progression-free survival rate of 89.7% after one year. Eight of these were in the IF group

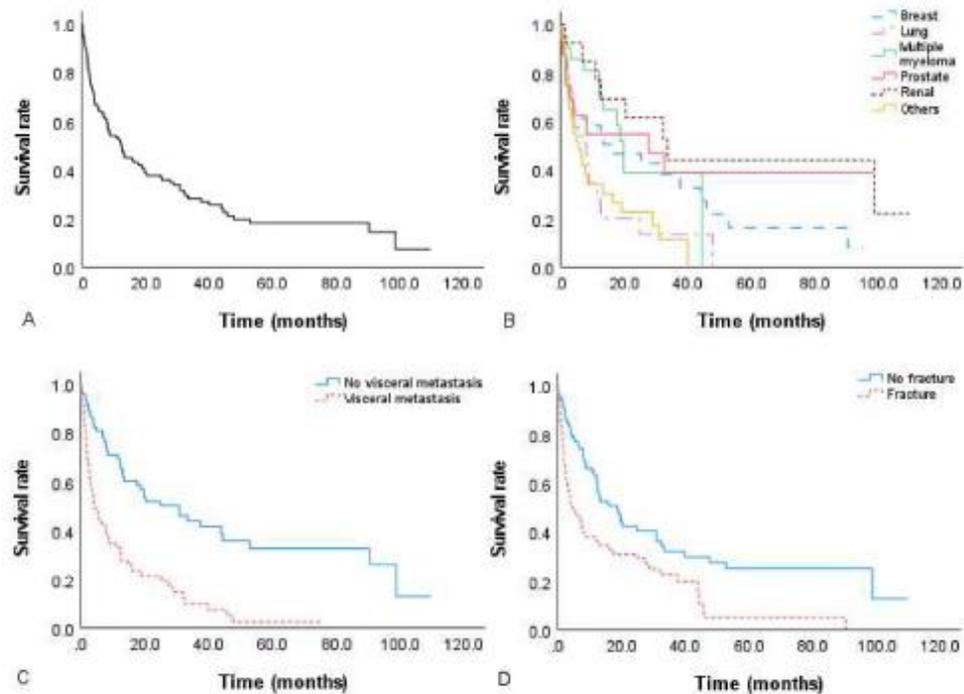


Fig. 1. Survival rates after surgery for bone metastases. (A) Overall survival of 138 patients using the Kaplan-Meier method, (B) survival depending on primary tumour entity, (C) survival depending on presence of visceral metastases ($p < 0.001$) and (D) fractures ($p = 0.001$).

Table 1

Primary tumour entities ($n = 140$): distribution, metastatic load and median time from diagnosis of primary tumour to surgery for bone metastasis.

Primary tumour	Total	Multiple metastases	Visceral metastasis	Median time to surgery in months (IQR)
Breast	32 (22.9%)	26 (81.3%)	16 (50.0%)	49.0 (9.0–148.0)
Lung	26 (18.6%)	23 (88.5%)	15 (57.7%)	0.5 (0–6.3)
Multiple myeloma	21 (15.0%)	20 (95.2%)	0	24.0 (0–76.5)
Prostate	16 (11.4%)	14 (87.5%)	9 (56.3%)	9.5 (0–50.5)
Renal cell	14 (10.0%)	5 (35.7%)	5 (35.7%)	6.0 (0–48.8)
Digestive system ¹	12 (8.6%)	6 (50.0%)	11 (91.7%)	10.0 (0–32.8)
Urinary bladder	4 (2.9%)	4 (100%)	2 (50.0%)	1.0 (0–19.3)
Uterus	3 (2.1%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	n.a.
CLJP	3 (2.1%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	n.a.
Others ²	9 (6.4%)	8 (88.9%)	6 (66.7%)	30.0 (7.0–72.0)

n.a., not available; number of cases was too low for median calculation.

¹ , colon ($n = 5$; 3.8%), pancreas ($n = 2$; 1.4%), rectum ($n = 1$; 0.7%), bile duct ($n = 1$; 0.7%), liver ($n = 1$; 0.7%), oesophagus ($n = 1$; 0.7%), salivary gland ($n = 1$; 0.7%).

² , thyroid ($n = 2$; 1.4%), lymphoma ($n = 2$; 1.4%), sarcoma ($n = 2$; 1.4%), melanoma ($n = 1$; 0.7%), paraganglioma ($n = 1$; 0.7%), adrenal gland ($n = 1$; 0.7%).

(8.9%) and four in the EPR group (8.7%) ($p = 0.970$). Five patients (3.6%) required reoperation, with a median time to surgery of

Table 2

Bone metastases ($n = 151$): location and indication for surgery.

Location	Total	Proximal/diaphyseal/distal	Pathological fracture	Impending fracture	Solitary metastasis
Femur	100 (66.2%)	47/44/9	33 (33.0%)	67 (67.0%)	0
Humerus	26 (17.2%)	7/15/4	21 (80.8%)	5 (19.2%)	0
Pelvis	13 (8.6%)		7 (53.8%)	4 (30.8%)	2 (15.4%)
Tibia	10 (6.6%)	4/6/0	4 (40.0%)	5 (50.0%)	1 (10.0%)
Radius	1 (0.7%)	0/0/1	0	0	1 (100%)
Clavicle	1 (0.7%)		0	0	1 (100%)

Multiple metastatic locations in patients undergoing stabilisation during the same procedure were femur (one patient with bilateral pathological fractures and six patients with bilateral impending fractures) and tibia (one patient with bilateral impending fractures).

Multiple metastatic locations in patients undergoing stabilisation in two procedures were humerus and femur (one patient with pathological fractures), radius and femur (one patient with solitary metastasis and impending fracture) as well as bilateral femur and humerus (one patient with bilateral impending fractures and pathological fracture).

Table 3
Surgical procedures (n = 151) according to location of bone metastasis.

Location	Endoprosthetic replacement	Intramedullary nailing	Compound osteosynthesis	Plate osteosynthesis	Screw osteosynthesis	Resection only
Femur	34 (34.0%) 18 ¹	61 (61.0%)	3 (3.0%)	2 (2.0%)	0	0
Humerus	5 (19.2%) 5 ¹	15 (57.7%)	4 (15.4%)	2 (7.7%)	0	0
Pelvis	8 (61.5%) 2 ¹	0	1 (7.7%)	2 (15.4%)	1 (7.7%)	1 (7.7%)
Tibia	2 (20.0%) 2 ¹	5 (50.0%)	3 (30.0%)	0	0	0
Radius	0	0	0	1 (100%)	0	0
Clavicle	0	0	0	0	0	1 (100%)
Total	49 (32.5%)	81 (53.6%)	11 (7.3%)	7 (4.6%)	1 (0.7%)	2 (1.3%)

¹, number of tumour prostheses.

Table 4
Complications within 30 days after surgery (n = 140) according to internal fixation and endoprosthetic replacement

Complication	Total (n = 140)	Internal fixation (n = 91)	Endoprosthetic replacement (n = 47)
Systemic complications	35 (25.0%)	22 (24.2%)	13 (27.6%)
Pneumonia	6 (4.3%)	5 (5.5%)	1 (2.1%)
Sepsis	3 (2.1%)	3 (3.3%)	0
Cardiovascular failure	3 (2.1%)	2 (2.2%)	1 (2.1%)
Delirium	4 (2.9%)	1 (1.1%)	3 (6.4%)
Urinary tract infection	7 (5.0%)	4 (4.4%)	3 (6.4%)
Multiple organ failure	2 (1.4%)	2 (2.2%)	0
Pancreatitis	1 (0.7%)	0	1 (2.1%)
Respiratory decompensation	3 (2.1%)	2 (2.2%)	1 (2.1%)
Pulmonary embolism	1 (0.7%)	0	1 (2.1%)
Air embolism	1 (0.7%)	0	1 (2.1%)
fever of unclear source	1 (0.7%)	1 (1.1%)	0
Death due to unclear infection	1 (0.7%)	1 (1.1%)	0
Acute renal failure	2 (1.4%)	1 (1.1%)	1 (2.1%)
local complications	5 (3.6%)	3 (3.3%)	2 (4.3%)
Delayed wound healing	3 (2.1%)	3 (2.1%)	0
Dislocation of the femoral head	2 (1.4%)	0	2 (4.3%)
Death	13 (9.3%)	10 (11%)	3 (6.4%)
At least one complication	35 (25%)	24 (26.4%)	11 (23.4%)
Minor complication	20 (14.3%)	13 (14.3%)	7 (14.9%)
Major complication	15 (10.7%)	11 (12.1%)	4 (8.5%)

13.1 months (Table 5). Reoperation rates were significantly higher in the EPR group ($p = 0.026$).

A total of 38 patients (27.5%) were alive at the last follow-up evaluation. The median survival time (MST) for 138 patients was 12.3 months (IQR 2.7–43.9). One, two, three, and five years after surgery, 52.3%, 37.6%, 28.0%, and 18.0% of patients were alive, respectively. Table 6 shows the influence of different parameters on overall survival in the univariate analysis. As they significantly influenced overall survival in the univariate analysis, multiple bone metastases, visceral metastasis, pathological fracture, lung cancer, and renal cell carcinoma were included in the multivariate analysis. Thus, visceral metastasis, pathological fracture, and lung cancer were identified as independent prognostic factors for poor survival ($p < 0.001$, $p = 0.001$, $p = 0.021$) (Table 7). Patients with all three prognostic factors had a severely reduced overall survival (MST

3.1 months) compared to patients with none of them (MST 33.4 months).

4. Discussion

In the present study, we investigated the outcomes of patients after surgery for appendicular or pelvic bone metastases. We identified prognostic factors and found similar short- and long-term outcomes comparing IF and EPR.

4.1. Short-term outcome

The incidence of 30-day postoperative complications (25%) was similar to a study by Bindels et al. [20], which evaluated short-term outcomes. In both studies, the Clavien-Dindo classification was used to assess complications [21]. A direct comparison with further studies is difficult as there is no uniform definition of postoperative complications, resulting in a variety of inclusion criteria and reported complication rates ranging from 5.8% to 25% in a systematic review [22]. Minor events such as urinary tract infections or delirium are often neglected, so our complication rate seems comparatively high. We also found few studies that focused on short-term outcome [20,23–25]. Although there was no intraoperative death, a substantial number of our patients (9.4%) died within the first 30 days. The mortality rate and the incidence of major complications were higher in the IF group compared to the EPR group, but without reaching statistical significance. On the one hand, IF is less invasive than EPR. On the other hand, a patient's poor health status that leads to a preference for IF over EPR could well be an influencing factor for a higher complication rate with the less invasive surgical procedure. Tsuda et al. [23] reported significantly higher rates of mortality and respiratory complications after IF. However, in the study by Bindels et al. [20], the surgical procedure was not an independent risk factor for 30-day postoperative complications.

4.2. Long-term outcome

Local tumour progression occurred in 8.7% of our patients. Reported rates after surgery for long bone metastasis ranged from 0% [26] to 48% [27]; in a review by Errani et al. [28], the overall incidence was 11.5%. We found no significant advantages for patients treated with EPR over those treated with IF in either recurrence rate or progression-free survival. This is remarkable because only the first group underwent wide tumour resection. Sarahrudi et al. [29], who focused on the treatment of pathological femur fractures, also reported similar progression rates for EPR and IF. Hara et al. [30] found the lowest progression rate in the EPR group compared to IF without curettage or resection and to IF with bone cement filling after curettage, while progression-free survival rates were similar. Although local tumour progression carries the risk of implant failure, only one of our patients (0.7%) required reoperation due to implant failure. Surgical treatment of bone metastases

Table 5
Reoperations (n = 5): patient characteristics, surgical procedure, reason for reoperation and subsequent follow-up.

Patient/ age, gender	Metastatic presentation	Surgical procedure	Complication	Time to reoperation	Surgical treatment	Follow-up after reoperation
1/67.8, F	Breast, humerus, impending fracture, solitary	Intramedullary nailing	Peri-implant fracture	23.8 months	Plating	28.9 months, dead
2/29.5, M	Osteosarcoma, femur, fracture, multiple, visceral	Prosthesis	Dislocation	2 days	Change of dual-head	16.2 months, dead
3/69.4, M	Renal cell, femur, fracture, multiple	Tumour prosthesis	Local progression	13.1 months	Change of prosthesis	25.9 months, alive
4/63.4, M	Renal cell, femur, impending fracture, solitary	Tumour prosthesis	Prosthetic fracture	12.9 months	Change of prosthesis	56.6 months, alive
5/72.5, F	Breast, tibia, fracture, multiple	Tumour prosthesis	Deep infection	35.5 months	Arthroscopic washout	1.9 months, dead

Table 6
Univariate analysis of clinical prognostic factors.

Variable	Number	Median survival time (months)	P-value
Gender			
Male/female	72/66	13.2/12.2	0.165
Age (years)			
< 65/≥ 65	56/82	12.4/12.2	0.818
Time from diagnosis to surgery (months)			
< 3/≥ 3	56/82	12.2/12.5	0.497
< 36/≥ 36	98/40	12.2/12.7	0.883
Location of metastasis			
Pelvis and lower/upper extremity	111/27	12.7/8.6	0.570
Metastatic load			
Multiple/solitary	108/30	10.8/30.8	0.033
Visceral/bone only	65/73	4.1/30.8	< 0.001
Pathological fracture			
Yes/no	60/78	4.1/18.6	0.001
Primary tumour			
Breast/r	31/107	15.8/12.1	0.783
lung/r	26/112	7.8/15.8	0.012
Multiple myeloma/r	21/117	19.6/8.6	0.169
Prostate/r	16/122	27.6/12.3	0.192
Renal cell/ r	13/125	33.4/11.4	0.025
Surgical procedure			
Intramedullary nailing/r	71/67	8.0/20.3	0.115
Endoprosthetic replacement/r	46/92	20.3/10.8	0.629
Compound osteosynthesis/r	11/127	12.3/12.4	0.401
Intramedullary nailing/ endoprosthetic replacement	71/46	8.0/20.3	0.308
Internal fixation/endoprosthetic replacement	90/46	8.8/20.3	0.469

r, remaining cases.

Table 7
Multivariate analysis of clinical prognostic factors.

Variable	Hazard ratio	95%-CI ¹	P-value
Negative influence			
Multiple metastases	1.193	0.688 – 2.069	0.530
Visceral metastasis	2.596	1.714 – 3.931	< 0.001
Pathological fracture	2.077	1.356 – 3.180	0.001
lung cancer	1.863	1.097 – 3.163	0.021
Positive influence			
Renal cell carcinoma	0.651	0.281 – 1.511	0.318

¹, 95%-confidence interval for hazard ratio.

should be definitive and durable to avoid reoperations that could substantially worsen the patient's general condition [17,22,31]. Endoprostheses have been described to be associated with fewer reoperations than osteosynthetic approaches, with local complications after IF occurring more frequently over time [22,28,32–34]. Our results cannot confirm these observations and we even found a significantly higher rate of reoperations in the EPR group. It

should be noted that some patients were not reoperated due to their poor general condition and only five reoperations (3.6%) were performed in total. The estimated 1-year survival rate after surgery for bone metastasis varies in the literature between 17% and 69.5% [22]. The survival rate in our study was within this range at 52.3% after one year.

4.3. Prognostic factors

By demonstrating that pathological fracture is independently associated with reduced survival, we agree with several studies [35–39] and emphasise the benefit of prophylactic stabilisation of a fracture-prone lesion. In 14% of our patients, the primary tumour was not previously known and only detected due to the fracture. Therefore, no further systemic therapy had taken place up to this point, which likely worsened the prognosis. However, some authors found no significant difference in overall survival between complete and impending fracture [40–42]. Regardless of its prognostic role, the presence of a pathological fracture in a long weight-bearing bone is an absolute indication for surgery [17]. On the one hand, fracture healing is impaired due to the underlying malignant disease and (neo-)adjuvant treatment [43]. On the other hand, the patient may suffer from pain as well as tremendous psychological and physical impairments. Prophylactic stabilisation is both easier to perform and reported to be less complicated [44]. If metastatic cancer is present, imaging of the extremities and pelvis should be considered, particularly of the proximal femur as it is the most commonly affected location [41,45,46]. However, identifying those lesions that would lead to a fracture without surgery can be difficult. Patients may die before this complication occurs or the recovery period after surgery may exceed the remaining lifetime. In these cases, good prediction of survival is even more important. The presence of visceral metastasis was also found to be an independent prognostic factor, in accordance with other studies [30,37–41,47–49]. The distribution of primary tumours in our collective underlines the established literature that breast cancer, lung cancer, multiple myeloma, prostate cancer and renal cell carcinoma are the most common malignancies requiring surgery for bone metastases [29,37,41]. The primary tumour not only determines the incidence of bone metastases, but also decisively affects the patient's prognosis. While breast cancer, renal cell carcinoma and multiple myeloma are considered to have a favourable prognosis [41,48], we were only able to confirm this for renal cell carcinoma in the univariate analysis. Among the primary tumours included, it had the highest proportion of patients with solitary bone metastasis without concomitant visceral metastasis (47.6%). This condition is described as improving prognosis [12,14,15] and solitary metastasis was the sole indication for surgery in 29% of our patients with renal cell carcinoma. The evidence for the influence of lung cancer seems to be more profound. In our study, it was independently associated with reduced survival which is also sup-

ported by other publications [37,41,48,49]. In addition to disease stage at diagnosis, response to systemic therapy is also considered important for a more accurate classification of the primary tumour [49,50]. For example, the prognosis score of Katagiri et al. [49] subdivides prostate and breast cancer according to their sensitivity to hormonal therapy and lung cancer according to its sensitivity to molecularly targeted drugs. Over the years, several models have been developed to predict survival in patients undergoing surgery for appendicular bone metastases [39,40]. Establishment of a reliable scoring system could support individual surgical decision-making and should therefore be attempted in future studies.

4.4. Limitations

This study has some limitations. First, retrospectively collected data may be associated with selection and performance bias. Treatment decisions were not based on predefined criteria but were evaluated individually for each patient. The initial choice of surgical procedure depended on the location and size of the lesion, the patient's general condition and expected survival time, and was always discussed in a multidisciplinary setting involving radiotherapists, oncologists, pathologists and radiologists. After this multidisciplinary discussion, the final treatment strategy was only determined after discussing the options and preferences with the patients to reach a common agreement on the best individual path of treatment. EPR was preferred to IF if long-term survival was assumed. All patients underwent surgery at the same musculoskeletal tumour centre. The surgeons acted according to current medical and internal standards and used the same surgical techniques. Most of the operations were performed by the senior author. Second, the patient population is very heterogeneous and some factors that may have influenced survival were not analysed in this study. These include comorbidities, performance status, (neo-)adjuvant treatment and diversity of implants used by the surgeons. As (neo-)adjuvant therapy is carried out depending on several factors such as primary tumour entity, disease status, medical developments and patient wishes, forming comparison groups with a sufficient number of patients is difficult. Furthermore, it was not possible to record exactly how many patients received postoperative chemotherapy, radiation and/or therapy with bone modifying agents, as these treatments were often performed on an ambulatory setting outside our institution. These additional treatments might have influenced patient outcome, but their impact could not be analysed in this study. We routinely recommended postoperative radiation therapy, yet application and absence of postoperative radiation therapy have shown similar surgical revision rates for lower extremity bone metastases [51]. If patients were not already under treatment with bone modifying agents prior to surgery, we routinely referred patients to specialised osteologists to evaluate the addition of bone modifying agents to their medication, as it is generally recommended [52]. Third, complication rates may be higher. Although all patients were treated at the same institution, they may have consulted a hospital or doctor closer to home after discharge. Fourth, it is questionable whether all complications are related to surgery.

5. Conclusions

Postoperative prognosis of most patients with bone metastasis in the extremities or pelvis was very limited. Pathological fracture, visceral metastasis and lung cancer were independent negative prognostic factors for overall survival. The surgical approach should be evaluated individually for each case as the comparison of IF and EPR showed trends but no significant differences in the

rates of 30-day complications, local tumour progression and overall survival.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Ethical approval

This study was approved by the local ethics committee of the regional medical association (2021–300060-WF).

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

References

- [1] Z. Du, J. Zang, X. Tang, W. Gao, Experts' agreement on therapy for bone metastases, *Orthop. Surg.* 2 (2010) 241–253, <https://doi.org/10.1111/j.1757-7861.2010.00095.x>.
- [2] G. Lauer, *Skeletmetastasen*, in: A. Stähler (Ed.), *Handbuch diagnostische Radiologie: Muskuloskelettales System 2*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2005, pp. 327–338, <https://doi.org/10.1007/b137523>.
- [3] S. Dijkstra, T. Wiggers, B.N. van Geel, H. Boxma, Impending and actual pathological fractures in patients with bone metastases of the long bones. A retrospective study of 233 surgically treated fractures, *Eur. J. Surg.* 160 (1994) 535–542.
- [4] J.S. Nystrom, J.M. Weiner, J. Heffelfinger-Juttner, L.E. Irwin, J.R. Bateman, R.M. Wolf, Metastatic and histologic presentations in unknown primary cancer, *Semin. Oncol.* 4 (1977) 53–58.
- [5] H. Sung, J. Ferlay, R.L. Siegel, M. Laversanne, I. Soerjomataram, A. Jemal, F. Bray, Global cancer statistics, GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, *CA Cancer J. Clin.* 71 (2021) (2020) 209–249, <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- [6] C. Fitzmaurice, D. Dicker, A. Pain, H. Hamavid, M. Moradi-lakeh, M.F. Madntyre, C. Allen, G. Hansen, R. Woodbrook, C. Wolfe, The global burden of cancer 2013, *JAMA Oncol.* 1 (4) (2015) 505.
- [7] K.W. Hagberg, A. Taylor, R.K. Hernandez, S. Jick, Incidence of bone metastases in breast cancer patients in the United Kingdom: results of a multi-database linkage study using the general practice research database, *Cancer Epidemiol* 37 (2013) 240–246, <https://doi.org/10.1016/j.canep.2013.01.006>.
- [8] A.B. Jensen, J.B. Jacobsen, M. Nørgaard, M. Yong, J.P. Fryzek, H.T. Sørensen, Incidence of bone metastases and skeletal-related events in breast cancer patients: a population-based cohort study in Denmark, *BMC Cancer* 11 (2011) 29, <https://doi.org/10.1186/1471-2407-11-29>.
- [9] R.K. Hernandez, S.W. Wade, A. Reich, M. Pirolli, A. Liedt, C.H. Lyman, Incidence of bone metastases in patients with solid tumors: analysis of oncology electronic medical records in the United States, *BMC Cancer* 18 (2018) 1–11, <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3922-0>.
- [10] C. Zhao, Z. Zhang, N. Zhong, T. Fan, X. Gao, Z. Wu, Z. Li, T. Liu, J. Xiao, Outcomes and prognostic factors for surgically treated patients with breast cancer spine metastases, *J. Bone Oncol.* 12 (2018) 38–43, <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2018.03.003>.
- [11] G. Selvaggi, G. Scagliotti, Management of bone metastases in cancer: a review, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 56 (2005) 365–378, <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2005.03.011>.
- [12] Y. Dong, Z. Wang, X. Lu, Z. Wu, Z. Zhang, Y. Yu, F. Peng, B. Liu, L. Wang, Clinical outcomes of 168 Chinese patients after local surgery for bone metastases arising from advanced renal cell carcinoma, *Cancer* 126 (2020) 2079–2085, <https://doi.org/10.1002/jcncr.32800>.
- [13] R.U. Ashford, S. Pendlebury, P.D. Stalley, Management of metastatic disease of the appendicular skeleton, *Curr Orthop* 20 (2006) 299–315, <https://doi.org/10.1016/j.cuor.2006.03.005>.
- [14] P.P. Lin, A.N. Mirza, V.O. Lewis, C.P. Cannon, S.-M. Yu, N.M. Tannir, A.W. Yasko, Patient survival after surgery for osseous metastases from renal cell carcinoma, *J. Bone Joint Surg. Am.* 89 (2007) 1794–1801, <https://doi.org/10.2106/00004623-200708000-00018>.
- [15] A. Fottner, M. Szalantzy, L. Wirthmann, M. Stahler, A. Baur-Melynk, V. Jansson, H. Durr, Bone metastases from renal cell carcinoma: patient survival after surgical treatment, *BMC Musculoskelet. Disord.* 11 (2010) 145, <https://doi.org/10.1186/1471-2474-11-145>.
- [16] M.L. Hankins, C.N. Smith, B. Hersh, T. Heim, R. Belayneh, S. Dooley, A.V. Lee, S. Oestreich, P.C. Lucas, S.L. Puhalla, Prognostic factors and survival of patients undergoing surgical intervention for breast cancer bone metastases, *J. Bone Oncol.* 29 (2021), <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2021.10.063>.

- [17] H. Soeharno, L. Povegliano, P.F. Choong, Multimodal treatment of bone metastasis-A surgical perspective, *Front Endocrinol. (Lausanne)* 9 (2018) 518, <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00518>.
- [18] J. Bickels, S. Dadia, Z. Lidar, Surgical management of metastatic bone disease, *J. Bone Joint Surg. Am.* 91 (2009) 1503–1516, <https://doi.org/10.2106/JBJS.H.00175>.
- [19] S.J. Nijx, P.L. Broos, E. van Cutsem, Treatment of a metastasis of a rectal carcinoma in the greater trochanter with the AO/ASIF Proximal Femoral Nail, A case report, *Acta Chir Belg* 104 (2004) 237–239, <https://doi.org/10.1080/00015458.2004.11679547>.
- [20] B.J. Bindels, Q.C.B.S. Thio, K.A. Raskin, M.L. Ferrone, S.A.L. Calderón, J.H. Schwab, Thirty-day postoperative complications after surgery for metastatic long bone disease are associated with higher mortality at 1 year, *Clin. Orthop. Relat. Res.* 478 (2020) 306–318, <https://doi.org/10.1097/CORR.0000000000001036>.
- [21] D. Dindo, N. Demartines, P.-A. Clavien, Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey, *Ann. Surg.* 240 (2004) 205–213, <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae>.
- [22] M.N. Kirkinis, C.J. Ilye, M.D. Wilson, P.F. Choong, Metastatic bone disease: a review of survival, prognostic factors and outcomes following surgical treatment of the appendicular skeleton, *Eur. J. Surg. Oncol.* 42 (2016) 1787–1797, <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.03.036>.
- [23] Y. Tsuda, H. Yasunaga, H. Horiguchi, K. Fushimi, H. Kawano, S. Tanaka, Complications and postoperative mortality rate after surgery for pathological femur fracture related to bone metastasis: analysis of a nationwide database, *Ann. Surg. Oncol.* 23 (2016) 801–810, <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4881-9>.
- [24] A. Nooh, K. Goulding, M.H. Isler, S. Mottard, A. Arteau, N. Dion, R. Turcotte, Early improvement in pain and functional outcome but not quality of life after surgery for metastatic long bone disease, *Clin. Orthop. Relat. Res.* 476 (2018) 535–545, <https://doi.org/10.1007/s11999-0000000000000065>.
- [25] J.M. El Abiad, M. Raad, V. Puvanarajah, S.S. Rao, C.D. Morris, A.S. Levin, Prophylactic versus postfracture stabilization for metastatic lesions of the long bones: a comparison of 30-day postoperative outcomes, *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* 27 (2019) 709–716, <https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-18-00345>.
- [26] D.H. Park, P.K. Jaiswal, W. Al-Hakim, W.J. Aston, R.C. Pollock, J.A. Skinner, S.R. Cannon, T.W. Briggs, The use of massive endoprostheses for the treatment of bone metastases, *Sarcoma* 2007 (2007) 62151, <https://doi.org/10.1155/2007/62151>.
- [27] J.D. Rompe, P. Eysel, C. Hopf, J. Heine, Metastatic instability at the proximal end of the femur. Comparison of endoprosthetic replacement and plate osteosynthesis, *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 113 (1994) 260–264, <https://doi.org/10.1007/BF00443814>.
- [28] C. Errani, A.F. Mavrogenis, L. Cevolani, S. Spinelli, A. Piccioli, G. Maccauro, N. Baldini, D. Donati, Treatment for long bone metastases based on a systematic literature review, *Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol.* 27 (2017) 205–211, <https://doi.org/10.1007/s00590-016-1857-9>.
- [29] K. Sarahrudi, M. Greithbauer, P. Platzer, J.-T. Hausmann, T. Heinz, V. Vécsei, Surgical treatment of metastatic fractures of the femur: a retrospective analysis of 142 patients, *J. Trauma* 66 (2009) 1158–1163, <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3181622bca>.
- [30] H. Hara, Y. Sakai, T. Kawamoto, N. Fukase, Y. Kawakami, T. Takemori, S. Fujimura, K. Kitayama, S. Yabiro, T. Miyamoto, Surgical outcomes of metastatic bone tumors in the extremities (Surgical outcomes of bone metastases), *J. Bone Oncol.* 27 (2021), <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2021.100352>.
- [31] K.L. Weber, R.L. Randall, S. Grossman, J. Parvizi, Management of lower-extremity bone metastasis, *J. Bone Joint Surg. Am.* (2006) 11–19, <https://doi.org/10.2106/JBJS.F.00635>.
- [32] R. Wedin, H.C.F. Bauer, Surgical treatment of skeletal metastatic lesions of the proximal femur: endoprosthesis or reconstruction nail?, *J. Bone Joint Surg. Br.* 87 (2005) 1653–1657, <https://doi.org/10.1302/0301-620X.87B12.16629>.
- [33] M. Steensma, P.J. Boland, C.D. Morris, E. Athanasian, J.H. Healey, Endoprosthetic treatment is more durable for pathologic proximal femur fractures, *Clin. Orthop. Relat. Res.* 470 (2012) 920–926, <https://doi.org/10.1007/s11999-011-2047-z>.
- [34] M.S. Sørensen, P.F. Horstmann, K. Hindsa, M.M. Petersen, Use of endoprostheses for proximal femur metastases results in a rapid rehabilitation and low risk of implant failure. A prospective population-based study, *J. Bone Oncol.* 19 (2019), <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2019.100264>.
- [35] A.F. Mavrogenis, E. Pala, C. Romagnoli, M. Romantini, T. Calabro, P. Ruggieri, Survival analysis of patients with femoral metastases, *J. Surg. Oncol.* 105 (2012) 135–141, <https://doi.org/10.1002/jso.22061>.
- [36] M.N. Kirkinis, T. Spelman, D. May, P.F. Choong, Metastatic bone disease of the pelvis and extremities: rationalizing orthopaedic treatment, *ANZ J. Surg.* 87 (2017) 940–944, <https://doi.org/10.1111/ans.13615>.
- [37] B.H. Hansen, J. Keller, M. Laitinen, P. Berg, S. Skjeldal, C. Trovik, J. Nilsson, A. Walloe, A. Kalén, R. Wedin, The Scandinavian Sarcoma Group skeletal metastasis register survival after surgery for bone metastases in the pelvis and extremities, *Acta Orthop. Scand. Suppl.* 75 (2004) 11–15, <https://doi.org/10.1080/00016470410001708270>.
- [38] R.J. Weiss, R. Wedin, Surgery for skeletal metastases in lung cancer. Complications and survival in 98 patients, *Acta Orthop.* 82 (2011) 96–101, <https://doi.org/10.3109/17453674.2011.552779>.
- [39] H.C. Bauer, R. Wedin, Survival after surgery for spinal and extremity metastases: Prognostication in 241 patients, *Acta Orthop. Scand.* 66 (1995) 143–146, <https://doi.org/10.3109/17453679508995508>.
- [40] C. Meares, A. Badran, D. Dewar, Prediction of survival after surgical management of femoral metastatic bone disease-A comparison of prognostic models, *J. Bone Oncol.* 15 (2019), <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2019.100225>.
- [41] M. Ratasvuori, R. Wedin, J. Keller, M. Nottrott, O. Zaikova, P. Bergh, A. Kalén, J. Nilsson, H. Jonsson, M. Laitinen, Insight into surgically treated metastatic bone disease: Scandinavian Sarcoma Group Skeletal Metastasis Registry report of 1195 operated skeletal metastasis, *Surg. Oncol.* 22 (2013) 132–138, <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2013.02.008>.
- [42] M.S. Sørensen, T.A. Gerds, K. Hindsa, M.M. Petersen, External validation and optimization of the SPRING model for prediction of survival after surgical treatment of bone metastases of the extremities, *Clin. Orthop. Relat. Res.* 476 (2018) 1591–1599, <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000534678.44152.ee>.
- [43] B.J. Gainer, P. Buchert, Fracture healing in metastatic bone disease, *Clin. Orthop. Relat. Res.* 178 (1983) 297–302.
- [44] T.A. Damron, K.A. Mann, Fracture risk assessment and clinical decision making for patients with metastatic bone disease, *J. Orthop. Res.* 38 (2020) 1175–1190, <https://doi.org/10.1002/jor.24660>.
- [45] W.D. Hage, A.J. Aboualfia, D.M. Aboualfia, Incidence, location, and diagnostic evaluation of metastatic bone disease, *Orthop. Clin. North Am.* 31 (2000) 515–528, [https://doi.org/10.1016/S0030-5898\(05\)70171-1](https://doi.org/10.1016/S0030-5898(05)70171-1).
- [46] R. Capanna, D.A. Campanacci, The treatment of metastases in the appendicular skeleton, *J. Bone Joint Surg. Br.* 83 (2001) 471–481, <https://doi.org/10.1302/0301-620X.83B4.12202>.
- [47] R. Nakayama, K. Horiuchi, M. Susa, I. Watanabe, K. Watanabe, T. Tsuji, M. Matsumoto, Y. Toyama, H. Morioka, Clinical outcome after bone metastasis (BM) surgery in patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC): a retrospective study of 40 cases, *Jpn. J. Clin. Oncol.* 44 (2014) 918–925, <https://doi.org/10.1093/jco/hyu099>.
- [48] S.J. Janssen, A.S. van der Heijden, M. van Dijke, J.E. Ready, K.A. Raskin, M.L. Ferrone, F.J. Hornicek, J.H. Schwab, Marshall Urist Young Investigator Award: Prognostication in patients with long bone metastases: does a boosting algorithm improve survival estimates?, *Clin. Orthop. Relat. Res.* 473 (2015) 3112–3121, <https://doi.org/10.1007/s11999-015-4446-z>.
- [49] H. Katagiri, R. Okada, T. Takagi, M. Takahashi, H. Murata, H. Harada, T. Nishimura, H. Asakura, H. Ogawa, New prognostic factors and scoring system for patients with skeletal metastasis, *Cancer Med* 3 (2014) 1359–1367, <https://doi.org/10.1002/cam4.292>.
- [50] I. Bollen, Y.M. van der Linden, W. Pondaag, M. Fiocco, B.P. Pattynama, C.A. Marijnien, R.G. Nelissen, W.C. Peul, P.D. Dijkstra, Prognostic factors associated with survival in patients with symptomatic spinal bone metastases: a retrospective cohort study of 1,043 patients, *Neuro Oncol.* 16 (2014) 991–998, <https://doi.org/10.1093/neuonc/nnt318>.
- [51] W. Pidduck, L. Drost, A. Yee, E. Chow, R. Tuazon, P. Henry, Local surgical complication rates in patients receiving surgery without immediate post-operative radiation therapy for lower extremity bone metastases, *J. Bone Oncol.* 23 (2020), <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2020.100289>.
- [52] D.N. Desautels, C.H. Harlos, K.J. Jerzak, Role of bone-modifying agents in advanced cancer, *Ann Palliat Med* 9 (2020) 1314–1323, <https://doi.org/10.21037/apm.2019.08.07>.

2 Darstellung der Publikation

2.1 Einleitung

Knochenmetastasen sind die häufigste maligne Knochenerkrankung (Du et al., 2010, Layer, 2005). Nach der Leber und der Lunge ist das Skelett der dritthäufigste Metastasierungsort (Du et al., 2010, Errani et al., 2017). Die soliden Tumore mit der größten Metastasierungsneigung in das Skelett sind das Mamma- (50 - 85%), das Prostata- (50 - 75%), das Bronchial- (30 - 50%) und das Nierenzellkarzinom (30 - 50%) (Nystrom et al., 1977). Die genaue Inzidenz von Knochenmetastasen ist unbekannt, da sie meist weder radiologisch noch klinisch auffällig werden (Dijkstra et al., 1994). Es liegt jedoch nahe, dass sich die Inzidenz in industrialisierten Ländern seit Jahrzehnten erhöht hat: Zum einen nimmt die Anzahl der Krebserkrankungen aufgrund einer steigenden Lebenserwartung und einer höheren Prävalenz von Risikofaktoren stetig zu (Sung et al., 2021, Fitzmaurice et al., 2015). Andererseits erreichen Patienten mit malignen Tumorerkrankungen durch den medizinischen Fortschritt im Allgemeinen und eine immer spezialisiertere onkologische Therapie längere Überlebenszeiten, sodass sich Metastasen häufiger in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung bilden können (Hagberg et al., 2013, Jensen et al., 2011, Hernandez et al., 2018, Zhao et al., 2018). Die Metastasierung der Tumorzellen in das Skelett erfolgt meist hämatogen, sodass sich Knochenmetastasen vorwiegend in Skelettabschnitten mit einem hohen Anteil an hämatopoetischem Knochenmark bilden. Dazu gehören die Wirbelsäule, das Becken und die langen Röhrenknochen (Layer, 2005).

Da Knochenmetastasen Ausdruck einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung sind, wird meist ein palliativer Behandlungsansatz verfolgt. Durch eine operative Therapie soll die Lebensqualität der Patienten verbessert werden, indem Schmerzen gelindert und die Mobilität und funktionelle Selbstständigkeit aufrechterhalten werden (Soeharno et al., 2018). Zudem ist eine Verlängerung der Überlebenszeit möglich, in wenigen Fällen kann sogar einer Heilung der Erkrankung erreicht werden (Fottner et al., 2010). Im Bereich der Extremitäten ist die drohende oder pathologische Fraktur die Hauptindikation für eine Operation (Soeharno et al., 2018, Bickels et al., 2009). Die beiden häufigsten extremitätenerhaltenden Operationsverfahren sind die endoprothetische Rekonstruktion (EPR) und die osteosynthetische Stabilisierung (IF). Bei der EPR wird der betroffene Knochenabschnitt möglichst weit reseziert und der entstandene Defekt endoprothetisch rekonstruiert. Der Einsatz modularer Tumorprothesen, die nach dem Baukastenprinzip zusammengesetzt werden, ermöglicht die individuelle Überbrückung von Knochendefekten in 1-cm-Schritten (Dieckmann et al., 2010). Die IF kann als alleinige osteosynthetische Stabilisierung oder in Kombination mit Knochenzement nach

vorangegangener intraläsionaler Resektion (Verbundosteosynthese) durchgeführt werden. Die Indikation zur Operation sollte multidisziplinär unter Berücksichtigung weiterer Therapieoptionen wie der Strahlentherapie und systemischen Behandlungen (Antiresorptiva, Chemo-, Immun- und antihormonelle Therapie) getroffen werden (Bickels et al., 2009). Die Einschätzung der Prognose ist von entscheidender Bedeutung bei der Frage, ob und in welchem Ausmaß operiert werden sollte. Einerseits sollte das Potential der Chirurgie ausgenutzt werden. Andererseits gilt es eine Übertherapie von unheilbar kranken Patienten mit daraus resultierenden Komplikationen zu vermeiden. Für den Operateur bleibt oft unklar, wie lange die Patienten von dem Eingriff profitiert haben, da selten systematische Nachuntersuchungen durchgeführt werden und die Patienten postoperativ an Onkologen angebunden sind.

Ziel dieser Studie war es, die postoperativen Komplikationen und Überlebenszeiten nach extremitätenerhaltender Operation einer Knochenmetastase zu ermitteln. Außerdem sollten Prognosefaktoren identifiziert werden, die im Entscheidungsfindungsprozess für oder gegen eine Operation berücksichtigt werden können. Dazu wurden folgende Hypothesen aufgestellt: (1) Die EPR ist im Vergleich zur IF postoperativ mit mehr 30-Tages-Komplikationen assoziiert, im Langzeitverlauf aber mit einer längeren Überlebenszeit und geringeren lokalen Tumorprogressions- und Reoperationsraten.

(2) Die Art des Primärtumors, der Metastasierungsgrad und die Metastasenlokalisation sind klinische Faktoren, die die postoperative Überlebenszeit der Patienten beeinflussen.

2.2 Methoden

2.2.1 Studienkohorte

Für die retrospektive Studie wurden die Daten von 140 Patienten ermittelt, die aufgrund von 151 Knochenmetastasen im Zeitraum von August 2010 bis August 2020 am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf in der Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie und Orthopädie operativ versorgt worden waren. Folgende Einschlusskriterien wurden definiert:

1. Lokalisation der Knochenmetastase im Bereich des Beckens oder der Extremitäten
2. Histologische Diagnosesicherung der Knochenmetastase
3. Extremitätenerhaltende Operation

Nach einem positiven Votum der Ethikkommission wurden die Patienten anhand der OP-Pläne akquiriert und die Patientenakten anonymisiert ausgewertet. Neben demographischen Daten und potenziellen Prognosefaktoren (Alter, Geschlecht, Primärtumor, Lokalisation der Knochenmetastase, Metastasierungsgrad: Anzahl der ossären und viszerale Metastasen, Operationsindikation, Operationsverfahren, Zeitraum zwischen der Erstdiagnose des

Primärtumors und der Operation der Knochenmetastase) wurden die Überlebenszeiten und die postoperativen Komplikationen retrospektiv ermittelt.

Die Komplikationen, die innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage aufgetreten waren, wurden den Graden II - V der Clavien-Dindo-Klassifikation zugeordnet und in leichte (Grad II: Notwendigkeit einer pharmakologischen Therapie) und schwere Komplikationen (Grad III: Notwendigkeit einer chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Intervention, Grad IV: Lebensbedrohliche Komplikation, die eine intensivmedizinische Therapie erfordert, Grad V: Tod) unterteilt (Dindo et al., 2004). Komplikationen ersten Grades (Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne notwendige therapeutische Intervention. Ausnahmen: Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte, Physiotherapie sowie Wundinfektionen, die auf Station therapiert werden können) wurden in der Studie nicht berücksichtigt, da diese nur eine geringe klinische Relevanz haben und in den Patientenakten nicht immer dokumentiert worden waren.

Zu den lokalen Komplikationen, die auch im Langzeitverlauf über die ersten 30 Tage hinaus erfasst wurden, gehörten Tumorprogressionen und Reoperationen. Zur Erhebung der Überlebenszeiten und 30-Tages-Komplikationen wurde bei Patienten, die mehrmals operiert worden waren, der Zeitpunkt der ersten Operation gewählt. Der mediane Nachbeobachtungszeitraum betrug 12,3 Monate (Interquartilsabstand [IQR] 2,7 - 43,9 Monate) für das gesamte Patientenkollektiv. Für alle Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch am Leben waren, lag der Nachbeobachtungszeitraum bei mindestens sechs Monaten und im Median bei 27,2 Monaten (IQR 12,3 - 53,0). Zwei Patienten (1,4 %) konnten lediglich in die Analyse der 30-Tages-Komplikationen eingeschlossen werden. Zwar stellten sie sich nach mehr als 30 Tagen erneut an der Klinik vor, allerdings konnte zum Zeitpunkt der Datenerhebung nicht ermittelt werden, ob sie bereits verstorben waren.

2.2.2 Statistische Analyse

Für die statistische Datenauswertung und die Erstellung der Graphen wurde das Programm IBM SPSS Statistics, Version 27 für Windows verwendet. Der Chi-Quadrat-Test diente dem Vergleich der postoperativen Komplikationen nach EPR und IF. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden mithilfe der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Um den Einfluss auf die postoperative Überlebenszeit zu ermitteln, wurden die gesammelten Daten dichotomisiert und die Gruppen anhand des Log-Rank-Tests miteinander verglichen. Die Parameter, die in der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss zeigten, wurden in die multivariate Analyse aufgenommen. Das multivariate Cox-Regressionsmodell diente der

Identifikation unabhängiger Prognoseparameter. P-Werte $< 0,05$ wurden als signifikant gewertet.

2.3 Ergebnisse

Das mediane Alter der Patienten lag zum Operationszeitpunkt bei 67,6 Jahren (IQR 58,0 - 76,3). Das Kollektiv setzte sich aus 67 Männern (47,9%) mit einem medianen Alter von 67,8 Jahren (IQR 60,2 - 75,3) und 73 Frauen (52,1%) mit einem medianen Alter von 66,5 Jahren (IQR 56,8 - 76,7) zusammen. Die häufigsten Primärtumoren waren das Mammakarzinom mit 32 Fällen (22,9%), das Bronchialkarzinom mit 26 Fällen (18,6%) und das Multiple Myelom mit 21 Fällen (15,0%). Zwischen der Erstdiagnose des Primärtumors und der Operation der Knochenmetastase lagen im Median 9,0 Monate (IQR 0 - 43,0). Bei 110 Patienten (78,6%) waren zum Operationszeitpunkt mindestens zwei Knochenmetastasen an verschiedenen Lokalisationen vorhanden, bei 67 Patienten (47,9%) war mindestens eine viszerale Metastase bekannt. In Tabelle 1 der Publikation sind der Metastasierungsgrad und der mediane Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Operation in Abhängigkeit der Primärtumore dargestellt.

Neun Patienten wurden aufgrund zweier Knochenmetastasen an verschiedenen Lokalisationen operiert, bei sieben der Patienten fand die Versorgung beider Läsionen in einer Operation statt. Ein Patient wurde aufgrund dreier Metastasen zweimal operiert. Das Femur war der Hauptmanifestationsort mit 100 Metastasen (66,2%), darauf folgten der Humerus mit 26 (17,2%), das Becken mit 13 (8,6%) und die Tibia mit 10 (6,6%) Metastasen. Die häufigste Operationsindikation war die prophylaktische Stabilisierung des betroffenen Knochens (53,6%). Weitere Indikationen waren die pathologische Fraktur (43,0%), die bei 19 Patienten (13,6%) zur Erstdiagnose des Primärtumors führte, und ein kurativer Behandlungsansatz (3,3%). Tabelle 2 der Publikation zeigt die Operationsindikationen in Abhängigkeit der Metastasenlokalisationen. Innerhalb der Femurgruppe wurden 34 Endoprothesen implantiert, unterteilt in 18 Tumorprothesen, zehn Hemiprothesen und sechs Hüfttotalendoprothesen. Fünf Tumorprothesen wurden in der Humerusgruppe eingesetzt. Aufgrund pelviner Knochenmetastasen wurden sechs Patienten mit einer Hüfttotalendoprothese und einem Burch-Schneider-Ring versorgt, bei zwei Patienten wurden Tumorprothesen implantiert. Innerhalb der Tibiagruppe wurden zwei Tumorprothesen verwendet. Alle Endoprothesen wurden mit Knochenzement fixiert. Tabelle 3 der Publikation bietet eine Übersicht über die Operationsverfahren in Abhängigkeit der Metastasenlokalisationen.

Alle Komplikationen traten nach der Durchführung einer EPR oder IF auf. Der Anteil der Patienten mit leichten Komplikationen innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage war in der

IF-Gruppe geringer als in der EPR-Gruppe ($p = 0,932$). Dagegen traten in der IF-Gruppe mehr schwere Komplikationen und Todesfälle auf, die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant ($p = 0,520$; $p = 0,380$). Alle 30-Tages-Komplikationen werden in Tabelle 4 der Publikation aufgeführt. Zu den Langzeitkomplikationen gehörten eine periprothetische und zwei periimplantäre Frakturen, eine periimplantäre und eine periprothetische Infektion sowie eine Pseudarthrose. Bei zwölf Patienten konnte eine lokale Tumorprogression nachgewiesen werden (8,7%), acht Patienten gehörten zur IF-Gruppe (8,9%) und vier zur EPR-Gruppe (8,7%) ($p = 0,970$). Die progressionsfreie Überlebensrate lag nach einem Jahr bei 89,7%. Fünf Patienten (3,6%) mussten reoperiert werden, signifikant mehr in der EPR-Gruppe als in der IF-Gruppe ($p = 0,026$). Die mediane Zeit bis zur Reoperation betrug 13,1 Monate. In Tabelle 5 der Publikation werden alle Reoperationen näher beschrieben.

38 Patienten (27,5%) waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch am Leben. Die mediane Überlebenszeit (MST) für 138 Patienten betrug 12,3 Monate (IQR 2,7 - 43,9). Die 1-, 2-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten betrugen 52,3%, 37,6%, 28,0% und 18,0%. Da sie die Überlebenszeit in der univariaten Analyse signifikant beeinflussten, wurden die Parameter multiple Knochenmetastasen, viszerale Metastasen, pathologische Fraktur, Bronchialkarzinom und Nierenzellkarzinom in die multivariate Analyse eingeschlossen. Als unabhängige Prognosefaktoren für ein verkürztes Gesamtüberleben wurden hierbei viszerale Metastasen, die pathologische Fraktur und das Bronchialkarzinom ($p < 0,001$, $p = 0,001$, $p = 0,021$) identifiziert. Tabelle 6 der Publikation stellt die Ergebnisse der univariaten Analyse dar, Tabelle 7 zeigt die Ergebnisse der multivariaten Analyse. Patienten mit allen drei Prognosefaktoren hatten ein stark verkürztes Gesamtüberleben (MST 3,1 Monate) im Vergleich zu Patienten, die keinen dieser Faktoren aufwiesen (MST 33,4 Monate).

2.4 Diskussion

In der Studie konnten die Komplikationen und Überlebenszeiten von Patienten nach extremitätenerhaltender Operation einer Knochenmetastase ermittelt werden. Darauf aufbauend identifizierten wir Prognosefaktoren und stellten im direkten Vergleich zwischen EPR und IF ähnliche Komplikationsraten fest.

2.4.1 Komplikationen

Die Inzidenz der 30-Tages-Komplikationen war mit 25% ähnlich hoch wie in der Studie von Bindels et al. (2020), die ebenfalls die Clavien-Dindo-Klassifikation verwendeten. Ein Vergleich mit anderen Studien wird dadurch erschwert, dass es in der Literatur keine

einheitliche Definition postoperativer Komplikationen gibt. Dies führt zu unterschiedlichen Einschlusskriterien und Nachbeobachtungszeiträumen. In einer systematischen Übersichtsarbeit wurden postoperative Komplikationsraten zwischen 5,8% und 25% angegeben (Kirkinis et al., 2016). Eine beträchtliche Anzahl der Patienten unserer Studie (9,4%) verstarb innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage. Die 30-Tages-Mortalität und die 30-Tages-Komplikationsrate waren in der IF-Gruppe ähnlich hoch wie in der EPR-Gruppe. Zwar ist die IF das weniger invasive Verfahren und damit mutmaßlich mit weniger Komplikationen verbunden, allerdings wurden aus diesem Grund Patienten mit einem bereits präoperativ schlechten Gesundheitszustand vorwiegend osteosynthetisch versorgt.

Bei der operativen Therapie von Knochenmetastasen sollten Reoperationen unbedingt vermieden werden, da sie den Gesundheitszustand der Patienten erheblich verschlechtern können (Soeharno et al., 2018, Kirkinis et al., 2016, Weber et al., 2006). Mehrere Autoren beschreiben, dass Endoprothesen mit weniger Reoperationen und lokalen Komplikationen im Langzeitverlauf verbunden seien als osteosynthetische Verfahren (Kirkinis et al., 2016, Errani et al., 2017, Wedin und Bauer, 2005, Steensma et al., 2012, Sørensen et al., 2019). Unsere Ergebnisse können dies nicht bestätigen. Die Reoperationsrate war in der EPR-Gruppe sogar höher als in der IF-Gruppe. Dabei muss berücksichtigt werden, dass einige Patienten aufgrund ihres schlechten Allgemeinzustands nicht reoperiert wurden und im gesamten Kollektiv nur fünf Reoperationen (3,6%) durchgeführt wurden. Nur ein Patient (0,7%) musste infolge einer progressionsbedingten Implantatlockerung reoperiert werden. In der Literatur reicht die lokale Tumorprogressionsrate nach der Operation einer Knochenmetastase im Bereich der langen Röhrenknochen von 0% bis 48% (Park et al., 2007, Rompe et al., 1994), in einer Übersichtsarbeit waren mit 11,5% ähnlich viele Patienten wie in unserer Studie betroffen (8,7%) (Errani et al., 2017). Während Hara et al. (2021) eine niedrigere Progressionsrate nach endoprothetischer Versorgung beschrieben, konnten wir keinen Unterschied zwischen EPR und IF im Hinblick auf die Progressionsrate und das progressionsfreie Überleben feststellen. Dies ist bemerkenswert, da nur in der ersten Gruppe eine weite Metastasenresektion erfolgte.

2.4.2 Prognosefaktoren

Die 1-Jahres-Überlebensrate lag in unserer Studie bei 52,3% und damit innerhalb des Spektrums einer systematischen Übersichtsarbeit (17% bis 69,5%) (Kirkinis et al., 2016). Da die pathologische Fraktur in Übereinstimmung mit mehreren Studien als unabhängiger Prognosefaktor nachgewiesen werden konnte (Mavrogenis et al., 2012, Kirkinis et al., 2017, Hansen et al., 2004, Weiss und Wedin, 2011, Bauer und Wedin, 1995), empfehlen wir die

frühestmögliche Stabilisierung frakturgefährdeter Knochenmetastasen. Die prophylaktische Stabilisierung ist zudem einfacher durchzuführen und wird als komplikationsärmer beschrieben (Damron und Mann, 2020). Einige Autoren stellten jedoch keinen prognostischen Nachteil der pathologischen gegenüber der drohenden Fraktur fest (Meares et al., 2019, Ratasvuori et al., 2013, Sørensen et al., 2018). Bei 14% unserer Patienten war der Primärtumor zuvor nicht bekannt und wurde erst durch die Fraktur und damit in einem bereits fortgeschrittenen Stadium entdeckt. Die pathologische Fraktur eines lasttragenden Knochens gilt unabhängig von der prognostischen Bedeutung als absolute Operationsindikation (Soeharno et al., 2018). Der betroffene Knochen zeigt aufgrund der malignen Grunderkrankung und der (neo-)adjuvanten Behandlung oft keine Heilungstendenz (Gainor und Buchert, 1983). Zudem können Schmerzen und eine eingeschränkte Mobilität und Funktionalität den Patienten psychisch und physisch erheblich beeinträchtigen. Zur Frakturprävention sollte bei metastasierten Krebserkrankungen eine Bildgebung der Extremitäten und des Beckens in Betracht gezogen werden. Dies gilt insbesondere für das proximale Femur, das im untersuchten Kollektiv und anderen Studien die häufigste Lokalisation war (Ratasvuori et al., 2013, Hage et al., 2000, Capanna und Campanacci, 2001). Es kann jedoch schwierig sein, zu beurteilen, ob eine Läsion ohne Operation tatsächlich zu einer Fraktur führen würde. Die Patienten könnten versterben, ehe diese Komplikation eintritt, oder die postoperative Nachbehandlungszeit die zu erwartende Überlebenszeit überschreiten. In diesen Fällen ist eine gute Einschätzung der Prognose umso wichtiger. In unserer Studie konnte die viszerale Metastasierung als zweiter unabhängiger Prognosefaktor ermittelt werden, dies bestätigt die Ergebnisse anderer Analysen (Hara et al., 2021, Hansen et al., 2004, Weiss und Wedin, 2011, Bauer und Wedin, 1995, Meares et al., 2019, Ratasvuori et al., 2013, Nakayama et al., 2014, Janssen et al., 2015, Katagiri et al., 2014). Die fünf häufigsten Primärtumoren in unserem Kollektiv (Mamma-, Bronchial-, Prostata- und Nierenzellkarzinom sowie das Multiple Myelom) werden auch in der Literatur als die Entitäten beschrieben, die am häufigsten zu einer Operation aufgrund von Knochenmetastasen führen (Sarahrudi et al., 2009, Hansen et al., 2004, Ratasvuori et al., 2013). Das Mammakarzinom, das Nierenzellkarzinom und das Multiple Myelom gelten als prognoseverbessernd und das Bronchialkarzinom als prognoseverschlechternd (Hansen et al., 2004, Ratasvuori et al., 2013, Janssen et al., 2015, Katagiri et al., 2014). In unserer Studie war das Bronchialkarzinom der dritte unabhängige Prognosefaktor. Einen positiven Einfluss auf die Überlebenszeit zeigte lediglich das Nierenzellkarzinom in der univariaten Analyse. Gleichzeitig war es die Tumorentität mit den meisten Patienten mit solitären Knochenmetastasen ohne begleitende viszerale Metastasen (47,6%). In Studien zum metastasierten Nierenzellkarzinom wird diese

Kombination als prognostisch günstig beschrieben (Dong et al., 2020, Lin et al., 2007, Fottner et al., 2010), bei 29% der Betroffenen unseres Studienkollektivs konnte sogar ein kurativer Ansatz verfolgt werden. Die Effektivität einer systemischen Therapie erlaubt eine genauere Unterteilung der Primärtumoren. So unterscheidet beispielsweise der Prognosecore von Katagiri et. al. (2014) zwischen hormonsensitiven und nicht hormonsensitiven Prostata- und Mammakarzinomen. Mittlerweile wurden verschiedene Scoring-Systeme entwickelt, um die postoperative Überlebenszeit von Patienten mit Knochenmetastasen einzuschätzen (Bauer und Wedin, 1995, Meares et al., 2019, Katagiri et al., 2014). Ein Modell, das alle bisher bekannten Prognosefaktoren einschließt, könnte dem Behandlungsteam als Orientierungshilfe dienen und sollte in zukünftigen Studien entwickelt und validiert werden.

2.4.3 Limitationen der Studie

Diese Studie weist mehrere Limitationen auf. Erstens können retrospektiv erhobene Daten durch Selektions- und Performance-Bias beeinflusst sein. Für jeden Patienten wurde ein individuelles Behandlungskonzept von einem multidisziplinären Team aus Chirurgen, Strahlentherapeuten, Onkologen, Pathologen und Radiologen erstellt, wodurch der Vergleich einzelner klinischer Parameter erschwert wird. Bei der Wahl des Operationsverfahrens wurden die Lokalisation und Größe der Knochenmetastase, der Allgemeinzustand des Patienten und die geschätzte postoperative Überlebenszeit berücksichtigt. Die EPR wurde der IF vorgezogen, wenn von einem längeren Überleben ausgegangen wurde. Letztendlich wurde die Operation erst durchgeführt, nachdem alle Optionen und Präferenzen mit dem Patienten ausführlich diskutiert worden waren. Alle Patienten wurden in derselben Klinik und meist von demselben Operateur operiert. Die Chirurgen orientierten sich an den aktuellen medizinischen und krankenhausinternen Standards und verwendeten die gleichen Operationstechniken.

Zweitens ist die Patientenpopulation sehr heterogen und einige Faktoren, die das Überleben beeinflusst haben könnten, wurden in dieser Studie nicht analysiert. Dazu gehören Komorbiditäten, der Performance Status, die (neo-)adjuvante Therapie und die Vielfalt der verwendeten Implantate. Die Wahl der (neo-)adjuvanten Therapie wurde durch mehrere Parameter wie den Primärtumor, den allgemeinen Gesundheitszustand, medizinische Neuerungen und die Patientenwünsche beeinflusst, sodass die Bildung von Vergleichsgruppen mit einer ausreichend großen Patientenzahl schwierig war. Darüber hinaus war es retrospektiv nicht möglich, genau zu erfassen, wie viele Patienten eine postoperative Chemotherapie, Bestrahlung und/oder Therapie mit knochenmodifizierenden Substanzen erhielten, da diese Behandlungen häufig ambulant an anderen Einrichtungen durchgeführt

wurden. Jedem Patienten wurde eine postoperative Strahlentherapie empfohlen, auch wenn diese in Studien keinen Einfluss auf die Reoperationsrate bei Knochenmetastasen der unteren Extremität zeigte (Pidduck et al., 2020). Zur Evaluation einer postoperativen knochenmodifizierenden Therapie mit Bisphosphonaten oder Denosumab wurden die Patienten an spezialisierte Osteologen überwiesen, falls sie diese Medikamente nicht bereits erhielten, die allgemein empfohlen werden (Desautels et al., 2020).

Drittens könnten die Komplikationsraten höher sein. Obwohl alle Patienten in derselben Einrichtung operiert worden waren, haben sie nach der Entlassung möglicherweise ein Krankenhaus oder einen Arzt in der Nähe ihres Wohnortes aufgesucht. Viertens ist es fraglich, ob alle Komplikationen unmittelbar mit der Operation zusammenhängen.

2.5 Schlussfolgerung

Die Überlebenszeit der Patienten war nach der Operation einer Knochenmetastase im Bereich der Extremitäten oder des Beckens sehr begrenzt. Eine pathologische Fraktur, viszerale Metastasen und das Bronchialkarzinom waren negative Prognosefaktoren für das postoperative Überleben. Die operative Therapie sollte für jeden Fall individuell bewertet werden, da der Vergleich von IF und EPR zwar Trends, aber keine signifikanten Unterschiede in der Überlebenszeit und den Raten der 30-Tages-Komplikationen und der lokalen Tumorprogression zeigte.

3 Literaturverzeichnis

- BAUER, H. C. & WEDIN, R. 1995. Survival after surgery for spinal and extremity metastases: Prognostication in 241 patients. *Acta Orthop Scand*, 66, 143-146.
- BICKELS, J., DADIA, S. & LIDAR, Z. 2009. Surgical management of metastatic bone disease. *J Bone Joint Surg Am*, 91, 1503-1516.
- CAPANNA, R. & CAMPANACCI, D. 2001. The treatment of metastases in the appendicular skeleton. *J Bone Joint Surg Br*, 83, 471-481.
- DAMRON, T. A. & MANN, K. A. 2020. Fracture risk assessment and clinical decision making for patients with metastatic bone disease. *J Orthop Res*, 38, 1175-1190.
- DESAUTELS, D. N., HARLOS, C. H. & JERZAK, K. J. 2020. Role of bone-modifying agents in advanced cancer. *Ann Palliat Med*, 9, 1314-1323.
- DIECKMANN, R., STREITBÜRGER, A., BALKE, M., HENRICHS, M., NOTTROT, M., GOSHEGER, G. & HARDES, J. 2010. Modulare endoprothetische Rekonstruktion bei malignen Knochentumoren. *OP-JOURNAL*, 26, 186-190.
- DIJSTRA, S., WIGGERS, T., VAN GEEL, B. & BOXMA, H. 1994. Impending and actual pathological fractures in patients with bone metastases of the long bones. A retrospective study of 233 surgically treated fractures. *Eur J Surg*, 160, 535-542.
- DINDO, D., DEMARTINES, N. & CLAVIEN, P.-A. 2004. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*, 240, 205.
- DONG, Y., WANG, Z., LU, X., WU, Z., ZHANG, Z., YU, Y., PENG, F., LIU, B. & WANG, L. 2020. Clinical outcomes of 168 Chinese patients after local surgery for bone metastases arising from advanced renal cell carcinoma. *Cancer*, 126, 2079-2085.
- DU, Z., ZANG, J., TANG, X. & GUO, W. 2010. Chinese Orthopaedic Association Bone Oncology Group. Experts' agreement on therapy for bone metastases. *Orthop Surg*, 2, 241-253.
- ERRANI, C., MAVROGENIS, A., CEVOLANI, L., SPINELLI, S., PICCIOLI, A., MACCAURO, G., BALDINI, N. & DONATI, D. 2017. Treatment for long bone metastases based on a systematic literature review. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 27, 205-211.
- FITZMAURICE, C., DICKER, D., PAIN, A., HAMAVID, H., MORADI-LAKEH, M., MACINTYRE, M. F., ALLEN, C., HANSEN, G., WOODBROOK, R. & WOLFE, C. 2015. The global burden of cancer 2013. *JAMA Oncol*, 1, 505-527.
- FOTTNER, A., SZALANTZY, M., WIRTHMANN, L., STAHLER, M., BAUR-MELNYK, A., JANSSON, V. & DURR, H. 2010. Bone metastases from renal cell carcinoma: patient survival after surgical treatment. *BMC Musculoskelet Disord*, 11, 145.
- GAINOR, B. & BUCHERT, P. 1983. Fracture healing in metastatic bone disease. *Clin Orthop Relat Res*, 178, 297-302.
- HAGBERG, K., TAYLOR, A., HERNANDEZ, R. & JICK, S. 2013. Incidence of bone metastases in breast cancer patients in the United Kingdom: results of a multi-database linkage study using the general practice research database. *Cancer Epidemiol*, 37, 240-246.
- HAGE, W., ABOULAFIA, A. & ABOULAFIA, D. 2000. Incidence, location, and diagnostic evaluation of metastatic bone disease. *Orthop Clin North Am*, 31, 515-528.
- HANSEN, B., KELLER, J., LAITINEN, M., BERG, P., SKJELDAL, S., TROVIK, C., NILSSON, J., WALLOE, A., KALÉN, A. & WEDIN, R. 2004. The Scandinavian Sarcoma Group skeletal metastasis register survival after surgery for bone metastases in the pelvis and extremities. *Acta Orthop Scand Suppl*, 75, 11-15.
- HARA, H., SAKAI, Y., KAWAMOTO, T., FUKASE, N., KAWAKAMI, Y., TAKEMORI, T., FUJIWARA, S., KITAYAMA, K., YAHIRO, S. & MIYAMOTO, T. 2021. Surgical

- outcomes of metastatic bone tumors in the extremities (Surgical outcomes of bone metastases). *J Bone Oncol*, 27, 100352.
- HERNANDEZ, R. K., WADE, S. W., REICH, A., PIROLI, M., LIEDE, A. & LYMAN, G. H. 2018. Incidence of bone metastases in patients with solid tumors: analysis of oncology electronic medical records in the United States. *BMC cancer*, 18, 1-11.
- JANSSEN, S. J., VAN DER HEIJDEN, A. S., VAN DIJKE, M., READY, J. E., RASKIN, K. A., FERRONE, M. L., HORNICEK, F. J. & SCHWAB, J. H. 2015. 2015 Marshall Urist Young Investigator Award: Prognostication in patients with long bone metastases: does a boosting algorithm improve survival estimates? *Clin Orthop Relat Res*, 473, 3112-3121.
- JENSEN, A. Ø., JACOBSEN, J. B., NØRGAARD, M., YONG, M., FRYZEK, J. P. & SØRENSEN, H. T. 2011. Incidence of bone metastases and skeletal-related events in breast cancer patients: a population-based cohort study in Denmark. *BMC cancer*, 11, 29.
- KATAGIRI, H., OKADA, R., TAKAGI, T., TAKAHASHI, M., MURATA, H., HARADA, H., NISHIMURA, T., ASAKURA, H. & OGAWA, H. 2014. New prognostic factors and scoring system for patients with skeletal metastasis. *Cancer Med*, 3, 1359-1367.
- KIRKINIS, M., LYNE, C., WILSON, M. & CHOONG, P. 2016. Metastatic bone disease: a review of survival, prognostic factors and outcomes following surgical treatment of the appendicular skeleton. *Eur J Orthop Surg Oncol*, 42, 1787-1797.
- KIRKINIS, M. N., SPELMAN, T., MAY, D. & CHOONG, P. F. 2017. Metastatic bone disease of the pelvis and extremities: rationalizing orthopaedic treatment. *ANZ J Surg*, 87, 940-944.
- LAYER, G. 2005. Skelettmetastasen. In: STÄBLER, A., FREYSCHMIDT J. (Hrsg). *Handbuch diagnostische Radiologie: Muskuloskelettales System 2*. Springer, Berlin, Heidelberg, 327-338.
- LIN, P. P., MIRZA, A. N., LEWIS, V. O., CANNON, C. P., TU, S.-M., TANNIR, N. M. & YASKO, A. W. 2007. Patient survival after surgery for osseous metastases from renal cell carcinoma. *J Bone Joint Surg Am*, 89, 1794-1801.
- MAVROGENIS, A. F., PALA, E., ROMAGNOLI, C., ROMANTINI, M., CALABRO, T. & RUGGIERI, P. 2012. Survival analysis of patients with femoral metastases. *J Surg Oncol*, 105, 135-141.
- MEARES, C., BADRAN, A. & DEWAR, D. 2019. Prediction of survival after surgical management of femoral metastatic bone disease—A comparison of prognostic models. *J Bone Oncol*, 15, 100225.
- NAKAYAMA, R., HORIUCHI, K., SUSU, M., WATANABE, I., WATANABE, K., TSUJI, T., MATSUMOTO, M., TOYAMA, Y. & MORIOKA, H. 2014. Clinical outcome after bone metastasis (BM) surgery in patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC): a retrospective study of 40 cases. *Jpn J Clin Oncol*, 44, 918-925.
- NYSTROM, J., WEINER, J., HEFFELFINGER-JUTTNER, J., IRWIN, L., BATEMAN, J. & WOLF, R. 1977. Metastatic and histologic presentations in unknown primary cancer. *Semin Oncol*, 4, 53-58.
- PARK, D., JAISWAL, P., AL-HAKIM, W., ASTON, W., POLLOCK, R., SKINNER, J., CANNON, S. & BRIGGS, T. 2007. The use of massive endoprostheses for the treatment of bone metastases. *Sarcoma*, 2007, 62151.
- PIDDUCK, W., DROST, L., YEE, A., CHOW, E., TUAZON, R. & HENRY, P. 2020. Local surgical complication rates in patients receiving surgery without immediate post-operative radiation therapy for lower extremity bone metastases. *J Bone Oncol*, 23, 100289.
- RATASVUORI, M., WEDIN, R., KELLER, J., NOTTROT, M., ZAIKOVA, O., BERGH, P., KALEN, A., NILSSON, J., JONSSON, H. & LAITINEN, M. 2013. Insight opinion to

- surgically treated metastatic bone disease: Scandinavian Sarcoma Group Skeletal Metastasis Registry report of 1195 operated skeletal metastasis. *Surg Oncol*, 22, 132-138.
- ROMPE, J., EYSEL, P., HOPF, C. & HEINE, J. 1994. Metastatic instability at the proximal end of the femur. Comparison of endoprosthetic replacement and plate osteosynthesis. *Arch Orthop Trauma Surg*, 113, 260-264.
- SARAHRUDI, K., GREITBAUER, M., PLATZER, P., HAUSMANN, J.-T., HEINZ, T. & VÉCSEI, V. 2009. Surgical treatment of metastatic fractures of the femur: a retrospective analysis of 142 patients. *J Trauma*, 66, 1158-1163.
- SOEHARNO, H., POVEGLIANO, L. & CHOONG, P. 2018. Multimodal Treatment of Bone Metastasis-A Surgical Perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 9, 518.
- SØRENSEN, M. S., GERDS, T. A., HINDSØ, K. & PETERSEN, M. M. 2018. External validation and optimization of the SPRING model for prediction of survival after surgical treatment of bone metastases of the extremities. *Clin Orthop Relat Res*, 476, 1591-1599.
- SØRENSEN, M. S., HORSTMANN, P. F., HINDSØ, K. & PETERSEN, M. M. 2019. Use of endoprostheses for proximal femur metastases results in a rapid rehabilitation and low risk of implant failure. A prospective population-based study. *J Bone Oncol*, 19, 100264.
- STEENSMA, M., BOLAND, P., MORRIS, C., ATHANASIAN, E. & HEALEY, J. 2012. Endoprosthetic treatment is more durable for pathologic proximal femur fractures. *Clin Orthop Relat Res*, 470, 920-926.
- SUNG, H., FERLAY, J., SIEGEL, R. L., LAVERSANNE, M., SOERJOMATARAM, I., JEMAL, A. & BRAY, F. 2021. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 71, 209-249.
- WEBER, K. L., RANDALL, R. L., GROSSMAN, S. & PARVIZI, J. 2006. Management of Lower-Extremity Bone Metastasis. *J Bone Joint Surg Am*, 88, 11-19.
- WEDIN, R. & BAUER, H. 2005. Surgical treatment of skeletal metastatic lesions of the proximal femur: endoprosthesis or reconstruction nail? *J Bone Joint Surg Br*, 87, 1653-1657.
- WEISS, R. J. & WEDIN, R. 2011. Surgery for skeletal metastases in lung cancer: complications and survival in 98 patients. *Acta Orthop*, 82, 96-101.
- ZHAO, C., ZHANG, Z., ZHONG, N., FAN, T., GAO, X., WU, Z., LI, Z., LIU, T. & XIAO, J. 2018. Outcomes and prognostic factors for surgically treated patients with breast cancer spine metastases. *J Bone Oncol*, 12, 38-43.

4 Zusammenfassung der Publikationspromotion

Die operative Therapie von Knochenmetastasen gewinnt aufgrund einer steigenden Lebenserwartung und verbesserter onkologischer Behandlungsmöglichkeiten zunehmend an Bedeutung. Der Behandlungsansatz ist meist palliativ und es gilt diejenigen Patienten zu identifizieren, die von einer Operation profitieren könnten. Je kürzer die verbleibende Lebenszeit ist, desto vorsichtiger sollte die Indikation zur Operation gestellt und desto weniger radikal sollte der Eingriff sein. Ziel dieser Studie war es, die postoperativen Komplikationen und Prognosefaktoren für das Überleben nach der Operation einer Knochenmetastase zu ermitteln.

In diese Studie wurden retrospektiv 140 Patienten eingeschlossen, die zwischen 2010 und 2020 am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf aufgrund von 151 Knochenmetastasen im Bereich der Extremitäten oder des Beckens operiert worden waren. Wir erfassten die 30-Tages-Komplikationen, die lokalen Tumorprogressions- und die Reoperationsraten und verglichen diesbezüglich die endoprothetische Rekonstruktion mit der osteosynthetischen Stabilisierung. Das Überleben wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Prognostische Faktoren wurden durch eine univariate Analyse mit dem Log-Rank-Test und eine multivariate Analyse mit dem Cox-Regressions-Hazard-Modell untersucht.

Bei 138 Patienten betrug die mediane Überlebenszeit 12,3 Monate. Die multivariate Analyse zeigte, dass eine pathologische Fraktur, viszerale Metastasen und das Bronchialkarzinom negative Prognosefaktoren in Bezug auf das Überleben waren. Innerhalb von 30 Tagen traten bei 25,0% der Patienten Komplikationen auf und die Mortalität lag bei 9,3%. Die häufigsten Komplikationen waren eine Harnwegsinfektion (5,0%), eine Pneumonie (4,3%) und ein Delir (2,9%). Eine lokale Tumorprogression trat bei 12 Patienten (8,7%) auf und es wurden fünf Reoperationen (3,6%) durchgeführt. In Bezug auf die Komplikationen und die Mortalität innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage sowie die lokale Tumorprogression gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen der endoprothetischen Rekonstruktion (n = 47) und der osteosynthetischen Stabilisierung (n = 91).

Die Überlebenszeit der Patienten war nach der Operation einer Knochenmetastase der Extremitäten oder des Beckens sehr begrenzt. Eine pathologische Fraktur, viszerale Metastasen und das Bronchialkarzinom waren unabhängige prognostische Faktoren für eine reduzierte Überlebenszeit. Die osteosynthetische Stabilisierung und die endoprothetische Rekonstruktion erzielten ähnliche Ergebnisse.

5 Summary of publication

Surgical therapy of bone metastasis is becoming increasingly important due to prolonged life expectancy and improved oncological treatment measures. In a mostly palliative approach, it is necessary to identify those patients who might benefit from surgery. The shorter the remaining lifetime, the more restricted the indication and the less radical the intervention should be. The aim of this study was to evaluate the postoperative outcomes and prognostic factors for survival of patients with surgically treated bone metastases.

We retrospectively included 140 patients who underwent surgery for 151 bone metastases in the extremities and pelvis at our hospital between 2010 and 2020. We recorded the 30-day complications, local tumour progression and reoperation rates and compared endoprosthetic reconstruction with osteosynthetic stabilisation. Survival was calculated using Kaplan-Meier analysis. Prognostic factors were investigated by univariate analysis using the log-rank test and multivariate analysis using the Cox regression hazard model.

In 138 patients, the median survival time was 12.3 months. Multivariate analysis showed that pathological fracture, visceral metastases and lung cancer were negative prognostic variables in terms of survival. Within 30 days, the incidence of complications was 25.0% and mortality was 9.3%. The most common complications were urinary tract infection (5.0%), pneumonia (4.3%) and delirium (2.9%). Local tumour progression occurred in 12 patients (8.7%) and five reoperations (3.6%) were performed. There were no significant differences between endoprosthetic replacement (n = 47) and internal fixation (n = 91) in terms of 30-day complications and mortality as well as local tumour progression.

Survival of patients after surgery for bone metastases in the extremities or pelvis was very limited. The presence of a pathological fracture, visceral metastasis and lung cancer were independent prognostic factors for poor survival. Both internal fixation and endoprosthetic replacement achieved similar outcomes.

6 Erklärung des Eigenanteils

Das Promotionsthema wurde von PD Dr. Matthias Priemel und mir erarbeitet. Daraufhin stellten wir einen Ethikantrag als Grundlage für die hier vorgestellte Studie. Nach dem positiven Votum begann ich retrospektiv anhand der OP-Pläne und Patientenakten Patienten (n=140) zu ermitteln, die an der Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie und Orthopädie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf aufgrund einer Knochenmetastase operiert worden waren. Für alle Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, dokumentierte ich zuvor ausgewählte klinische Parameter. Hierfür konnte ich auf Daten zurückgreifen, die im Rahmen der klinischen Routine- und Nachversorgung erhoben worden waren. Die Auswahl der Parameter beruhte auf einer ausführlichen Literaturrecherche.

In Rücksprache mit PD Dr. Matthias Priemel und Dr. Sebastian Weiss fasste ich die Daten zusammen, wertete diese statistisch aus und fertigte Tabellen und Abbildungen an. Das Manuskript für die Publikation erstellte ich zusammen mit Dr. Sebastian Weiss und PD Dr. Matthias Priemel. Außerdem erfolgte eine regelmäßige Vorstellung und Diskussion der gesammelten Daten in der Forschungsgruppe von PD Dr. Matthias Priemel.

7 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die diese Dissertation ermöglicht haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater PD Dr. Matthias Priemel für die Bereitstellung des Promotionsthemas und die freundliche Betreuung bei der Durchführung und Ausarbeitung dieser Dissertation. Vielen Dank für die Anregungen und Verbesserungsvorschläge sowie die stets offene und freundliche Art.

Außerdem danke ich der Forschungsgruppe von PD Dr. Matthias Priemel für die Einblicke in das wissenschaftliche Arbeiten, die fachliche Unterstützung und die nette Atmosphäre. Hervorheben möchte ich Dr. Sebastian Weiß, der mir bei Veröffentlichung der Daten geholfen hat und mir als kompetenter Ansprechpartner zur Seite stand.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern und meinem Bruder, die mich auf meinem Weg durch das Studium begleitet und unterstützt haben. Danke für die wertvollen wissenschaftlichen und nichtwissenschaftlichen Diskussionen und den mentalen Rückhalt.

8 Lebenslauf

„Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt“

9 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: