Kirurgisk behandling af knoglemetastaser

– for proximale femur og humerus

Version 1.1

GODKENDT
Faglig godkendelse
08. januar 2020 (DSG)
Administrativ godkendelse
21. december 2020 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 08. januar 2023

INDEKSERING
Dansk Sarkom Gruppe DSG, knoglemetastaser, kirurgisk behandling

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog) 2
1. Anbefalinger (Quick guide) 2
Implantat valg proximale femur-metastaser 2
Rehabilitering proximale femur metastaser 3
Systemiske komplikationer ved kirurgi for knoglemetastaser i proximale femur 3
Tromboemboliske komplikationer ved kirurgi for knoglemetastaser 3
Kirurgisk behandling af truende eller patologisk fraktur i humerus på baggrund af knoglemetastase 3
2. Introduktion 4
3. Grundlag 6
Implantat valg proximale femur-metastaser 6
Rehabilitering proximale femur metastaser 13
Systemiske komplikationer ved kirurgi for knoglemetastaser i proximale femur 14
Tromboemboliske komplikationer ved kirurgi for knoglemetastaser 16
Kirurgisk behandling af truende eller patologisk fraktur i humerus på baggrund af knoglemetastase 17
4. Referencer 20
5. Metode 25
6. Monitorering 27
7. Bilag 28
8. Om denne kliniske retningslinje 39

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 1.0 (2020)

Retningslinjen er kritisk gennemlæst af arbejdsgruppen og anbefalinger og indhold er vurderet gældende. Der er udelukkende foretaget ændringer af versionsnummer og opdateringsdato.

1. Anbefalinger (Quick guide)

1. **Behandling af avancerede knoglemetastaser med stort knogletab skal henvises til og behandles på tumor center (Aarhus Universitetshospital eller Rigshospitalet, Blegdamsvej)**

Implantat valg proximale femur-metastaser

2. **Kirurgisk behandling af mediale collum femoris knoglemetastaser skal behandles med cementeret protese kirurgi (D)**

3. **Langstemmede proteser skal vælges hvis der også er erkendte metastaser længere distalt i femur end collum-området eller i fald man har svært ved at opnå sygdomskontrol i onkologisk regi og systemisk sygdomsprogression forventes (C)**

4. **Per- og subtrochantære metastaser bør behandles med tumorproteser alternativt almindelige hofteproteser med langt stem efter curretage og cement ved forventet restlevetid over 3 måneder grundet øget risiko for implant failure over tid ved osteosyntese (C)**

5. **Ved kort forventet restelevetid (under 3 måneder) kan marvsøm benyttes og der skal curetteres og cementeres for at opnå højst mulig stabilitet af implantatet (C)**

6. **Behandling med skruer og eller skinner kan ikke anbefales til behandling af knoglemetastaser grundet høj risiko for implant failure ved alle anatomiske lokalisationer (C)**

7. **Alle patienter skal undergå præoperativ radiologisk udredning med CT af hele femur og pelvis med henblik på operationsplanlægning (D)**

8. **Indsættelse af total hofteproteser for proximale femur-metastaser fremfor hemi proteser bør bero på patienternes artrose symptomer fra acetabulum eller sygdom her (B)**

9. **Alle patienter som indstilles til kirurgi for proximale femur-metastaser bør konfereres med et højt specialiseret tumorcenter mhp. implantatvalg (D)**

Rehabilitering proximale femur metastaser

10. **Med henblik på rehabiliteringstid og potentiale bør protesekirurgi og marvsøms osteosyntese anses for ligeværdige, da der ikke er evidens for forlænget rehabilitering eller dårligere funktion af benet ved den ene metode fremfor den anden (C).**

Systemiske komplikationer ved kirurgi for knoglemetastaser i proximale femur

11. **Cement skal altid benyttes i fald metastasen ikke fjernes in toto (C)**

12. **Der er ikke evidens for at cementeret protese kirurgi medfører øget risiko for per/perioperative komplikationer ift. marvsøms osteosyntese (C)**

Tromboemboliske komplikationer ved kirurgi for knoglemetastaser

13. **Alle patienter der undergår kirurgi for knoglemetastaser skal modtage 4 ugers postoperativ behandling med lavmolekylært heparin eller Fondaparinux (A)**

Kirurgisk behandling af truende eller patologisk fraktur i humerus på baggrund af knoglemetastase

14. **Proximale humerus: Cementeret skulderalloplastik bør foretages (C)**

15. **Midterste humerus: Intramedullært låst marvsøm, hvor curretage og cementering bør foretages (C)**

16. **Distale humerus: Dobbelt skinne og skrue osteosyntese med curretage og cementering eller cementeret albuealloplastik (C).**

17. **Alle patienter skal undergå præoperativ radiologisk udredning med CT af hele humerus, scapula og evt. antebrachium i fald albueprotese vælges (D)**

18. **Alle patienter som indstilles til kirurgi for humerus metastaser bør konfereres med et højt specialiseret tumorcenter mhp. implantatvalg (D)**

2. Introduktion

Der bliver stadig flere og flere danskere som rammes af kræft hvert år.
I 2012 blev godt 34.000 danskere ramt af kræft, mens antallet i 2016 var steget til 37.745. I 2016 levede 293.893 med en kræftsygdom i Danmark (1).

Der er stor forskel på hvor mange som rammes af knoglemetastaser i forhold til hvilken primær kræftsygdom det drejer sig om.
Det estimeres at mellem 30-50 % af alle kræftpatienter får knoglemetastaser (2) og at det gælder op til 70% af patienter med bryst eller prostatakræft, som samtidig hører til blandt de hyppigste kræfttyper (3).
Der er tilkommet nye behandlinger som har forlænget langtidsoverlevelsen betragteligt for patienter med knoglemetastatisk sygdom specielt for bryst og prostatakræft således den nu er på 52% for 1 år og 26% for 3 år (4,5).

Det må derfor også forventes at der i fremtiden bliver flere patienter med knoglemetastaser som får brug for kirurgisk behandling af disse.
Den øgede overlevelse stiller tilsvarende større krav til den kirurgiske ekspertise, da det er nødvendigt for høj livskvalitet og det funktionelle outcome, at patienterne kun skal opereres 1 gang, dvs. at implantatet holder hele patientens restlevetiden uden at der skal reopereres.

I litteraturen er det opgjort at "kun" 20 % af alle patienter med knoglemetastaser er blevet konfereret med en ortopædkirurg selvom det er vurderet at patienten ville have haft gavn af det (6), og at den største udfordring for ortopædkirurger ift. knoglemetastaser er udbredelse af viden til ortopædiske kollegaer samt onkologer (7).

Det er endvidere vist at kirurgi er andre behandlingsmodaliteter overlegne ved truende eller manifest patologisk fraktur, når det gælder funktion, smertelindring og livskvalitet (8).

En tværsnitsundersøgelse udgående fra Rigshospitalet viser, at i en østdansk population oplever 49/1.000.000 indbyggere at have brug for kirurgi pga. knoglemetastase på et år (9).
Med cirka 5.800.000 indbyggere svarer det til at godt 285 patienter per år på landsplan vil have gavn af ortopædkirurgisk behandling pga. knoglemetastaser.

Indenfor området foreligger et nationalt krav om henvisning til behandling af alle avancerede knoglemetastaser med stort knogletab (10).

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Patientgruppe

Retningslinjen dækker patienter med knoglemetastaser i proximale femur og humerus med truende eller manifest patologisk fraktur.
Diagnosekoden DC79.5.
Komorbiditet har ikke den store betydning for denne retningslinje, da der ikke er påvist øget mortalitet ved større indgreb med endoproteser (EPR) i forhold til marvsøms osteosyntese (IMN).

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.

3. Grundlag

1. **Behandling af avancerede knoglemetastaser med stort knogletab skal henvises til og behandles på tumor center (Aarhus Universitetshospital eller Rigshospitalet, Blegdamsvej)**

Implantat valg proximale femur-metastaser

2. **Kirurgisk behandling af mediale collum femoris knoglemetastaser skal behandles med cementeret protese kirurgi (D)**

3. **Langstemmede proteser skal vælges hvis der også er erkendte metastaser længere distalt i femur end collum-området eller i fald man har svært ved at opnå sygdomskontrol i onkologisk regi og systemisk sygdomsprogression forventes (C)**

4. **Per- og subtrochantære metastaser bør behandles med tumorproteser alternativt almindelige hofteproteser med langt stem efter curretage og cement ved forventet restlevetid over 3 måneder grundet øget risiko for implant failure over tid ved osteosyntese (C)**

5. **Ved kort forventet restelevetid (under 3 måneder) kan marvsøm benyttes og der skal curetteres og cementeres for at opnå højst mulig stabilitet af implantatet (C)**

6. **Behandling med skruer og eller skinner kan ikke anbefales til behandling af knoglemetastaser grundet høj risiko for implant failure ved alle anatomiske lokalisationer (C)**

7. **Alle patienter skal undergå præoperativ radiologisk udredning med CT af hele femur og pelvis med henblik på operationsplanlægning (D)**

8. **Indsættelse af total hofteproteser for proximale femur-metastaser fremfor hemi proteser bør bero på patienternes artrose symptomer fra acetabulum eller sygdom her (B)**

9. **Alle patienter som indstilles til kirurgi for proximale femur-metastaser bør konfereres med et højt specialiseret tumorcenter mhp. implantatvalg (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Proximale femur er det hyppigste sted for kirurgisk intervention for knoglemetastaser i ekstremiteterne (55%) (9).
Som baggrund for retningslinjen blev der blev foretaget en søgning som identificerede 26 brugbare artikler beskrivende behandling af proximale femur-metastaser (2 metaanalyser, 10 behandlingsvejledninger (1 systematisk review, 8 ekspert opinions og 1 national guideline), 14 retrospektive studier. Da der ikke forelå evidens for rekonstruktion af acetabulum ved behandling for proximale femur-metastaser blev et randomiseret kontrolleret studie af ikke patologiske frakturer taget med og en parallel søgning identificerede yderligere 1 primær studie (se bilag 1).

Evidensgennemgang reoperationsrisiko
Anbefalingerne i litteraturen er baseret på selekterede patientkohorter fra højtspecialiserede centre, og som det fremgår af en spørgeskemaundersøgelse blandt 98 tumor kirurger foreligger der ikke international konsensus blandt ortopædkirurgiske tumorkirurger om hvilket implantat, der bør benyttes ved proximale femur-metastaser (11).
Alle primære studier er evidens 4 retrospektive kohorte studier, 4 studier med tre behandlingsarme (Open Reduction and Internal fixation (ORIF) eller skruer, marvsømsosteosyntese (IMN) og endoproteser (EPR)), 5 studier med to arme (EPR og IMN) og 5 studier med 1 arm (IMN eller EPR).

Implantat type anbefaling
Ekspertudtalelserne vedr. implantatvalg til proximale femur-metastaser er, at man benytter EPR, cementeret, for mediale læsioner og IMN/ORIF for per- og sub trochentære læsioner, hvis knoglekvaliteten tillader dette. Ingen eksperter anbefaler brug af skrueosteosyntese for mediale læsioner (evidens 4).
I fald der er betydende knogletab eller IMN/ORIF ikke forventes at opnå sufficient stabilitet anbefales resektion af knoglen og rekonstruktion med en tumor-EPR. Se tabel 1 for gennemgang af publicerede behandlingsalgoritmer eller ekspert opinions.
Det blev allerede i 1972 cementeret at brug af PMMA (knoglecement) bør gøres i fald man ikke kan opnå absolut stabilitet af knoglen med implantatet alene (12). Til trods for dette kan et enkel-center retrospektivt studie af 217 IMN (13) ikke identificere, at brug af cement medfører nedsat risiko for revisionskirurgiske indgreb i univariate analyser. Da primærlitteraturen ikke rapporterer antal cementerede IMN versus ucementerede er det ikke muligt klinisk at drage konklusioner på tværs af studierne.
Eksperterne er endvidere enige om at patienter med lang forventet restlevetid bør behandles med EPR og en spørgeskemaundersøgelse blandt tumorkirurger (11) viser at deres tærskel for brug af EPR fremfor IMN er 6 måneders forventet restoverlevelsestid. Tidshorisonten er ikke akademisk underbygget. Producenter af IMN anbefaler at de ikke benyttes til knogle, som man ikke forventer kan hele og ej heller at der tillades fuld støtte ved komplekse og ustabile frakturer, hvilket man må forvente at et patologisk brud (eller truende brud) er af hensyn til risiko for metaltræthed og heraf brudrisiko.
Den eksisterende primærlitteratur er svært præget af sparse data bias, attrition bias (loss to follow-up), manglende reproducerbare behandlingsalgoritmer og selektionsbias af patienterne til implantater afhængig af anatomisk lokalisation og forventet restlevetid.

Tabel 1. Behandlingsanbefalinger i litteraturen

Forfatter	Mediale læsioner	Pertrochantære læsioner	Subtrochantære læsioner	Evidens	Kilde
Willeumier et al. (5)	EPR	IMN	IMN	6 referencer benyttet	Expertopinion
Scolaro et al. (6)	EPR eller cementeret IMN	EPR eller cementeret IMN	EPR eller cementeret IMN	2 referencer benyttet. Valg beror på kirurgs vurdering af implantatets holdbarhed	Expertopinion
Agarwal et al. (7)	EPR	Tumor EPR	Tumor EPR eller IMN	7 referencer benyttet	Expertopinion
Bryson et al. (8)	EPR - langstemmed	IMN eller plade		21 referencer brugt	Expertopinion
Anract et al. (9)	EPR eller IMN	IMN eller tumor EPR	IMN eller tumor EPR	6 referencer brugt. Valg beror på kirurgs vurdering af implantatets holdbarhed	Expertopinion
Cheung et al. (10)	EPR eller IMN	EPR eller IMN	EPR eller IMN	Advokerer for korte stem med 2 referencer. Valg beror på kirurgs vurdering af implantatets holdbarhed	Expertopinion
Eastley et al. (11)	EPR eller IMN	EPR eller IMN	EPR eller IMN	1 reference. Valg beror på kirurgs vurdering af implantatets holdbarhed	Expertopinion
Szendroi et al. (12)	EPR langstemmed	Tumor EPR	Tumor EPR	7 referencer brugt	Expertopinion
BOA (13)	EPR evt. Langstemmed	EPR eller IMN	EPR eller IMN	4 referencer brugt. Valg beror på kirurgs vurdering af implantatets holdbarhed	Expert opinion/national guideline
Errani et al. (14)	EPR	Tumor EPR	Tumor EPR	Systematisk review. Anbefaler osteosynteser til patienter med kort forventet restlevetid	Expertopinion bygget på systematisk review.

Primær litteratur
Der er ingen rapporteret uniform beslutningsproces for hvilket implantat (EPR vs. IMN vs. ORIF) der benyttes til patienterne i studierne. Tre studier beskriver hvorledes implantaterne selekteres til patienterne (13, 27, 34) og et enkelte studie beskriver hvorledes implantaterne selekteres til patienterne (34) i en detaljegrad, som kan reproduceres.
Algoritmer er udtalt subjektive og læner sig blandt andet på patienternes præferencer, hvilket gør dem svære at reproducere. I tillæg må man forvente at patienter behandlet med EPR har længere observationstid end dem som behandles med IMN og ORIF jf. indstillingen blandt tumorkirurger om at implantat skal vælges udfra forventet restlevetid (11), hvilket kan føre til en øget reoperationsrate i studierne, da man har vist at reoperation stiger med observeret tid (25), og hvis man ikke angiver tidsjusteret reoperations risiko ville dette være en konfounder for resultaterne. Kun et enkelt studie (13) benytter tidsjusteret competing risk revisions risiko, og dette kun for IMN, hvorfor man ikke kan drage konklusion vedr. revisions risiko mellem grupperne (ORIF/EPR/IMN). Generelt er der stor forskel i rapporteret reoperations rate mellem implantater angivet i primærlitteraturen, se tabel 2.
Gennemgang af primærlitteraturen, som angiver tid for implantat failures (n=5), der fører til reoperation med nyt implantat ved proximale femur-metastaser viser, at dette sker i gennemsnit 15 mdr. efter operation for IMN og 5 mdr. efter operation for EPR (13, 26, 28, 30, 34) (evidens 4). Tid til implant failure for ORIF er ikke angivet i nogle af studierne. Man kan ikke tillægge det stor vægt, da kun 43% af implantat failures i alle studier rapporterer tid til failure.
For EPR er teknisk fejl i operation (n=1 (22)) den tidligst observerede årsag til implantat failure (0 mdr.) efterfulgt af dyb infektion (n=2 (26)), 1 mdr og 5 mdr efter operationen.
For IMN er teknisk fejl også den tidligste årsag til implantat failure (0 mdr. n=1 (30)) mens non-union m/u brud, progression og uangivet årsag er næsthyppigst (2-3 mdr efter operationen (13, 28, 30)). Ud fra eksisterende litteratur er det ikke muligt at konkludere hvilket implantat (IMN/ORIF/EPR) failer først, da over halvdelen af failures ikke er tidsrapporteret, og resultatet derfor er svært præget af attritution bias. Vi må også erkende at litteraturen er konfoundet af risikofaktorer for implantatbrud, som analyserne ikke justerer for.

Hvis vi kigger på årsagerne til implantat failures beskrevet i primærlitteraturen kan man undre sig over at hyppigste årsag til tidlig reoperation er operatørfejl. Dette skyldes formentlig inadekvat vurdering af knoglekvaliteten ved operationstidspunktet, men er måske også et udtryk for kompleksiteten i denne vurdering og risiko for fejlvurdering. Der findes ingen publicerede studier som adresserer preoperativ vurdering af knoglekvalitet hos knoglemetastase patienter. Endvidere stratificerer litteraturen ikke for fatique (trætheds) brud af implantat afhængig af anatomisk lokalisation af metastase, og om der er brugt adjuverende PMMA for at højne stabiliteten, hvilket gør det svært at vurdere den reelle risiko for brud. Årsagerne til implantat failures og revisionskirurgi i alle 14 primærstudier kan ses i tabel 2. Som studierne er præsenteret er det ikke muligt at drage en konklusion, da de er svære at sammenligne og generelt med for små populationer til at man vil kunne forvente at finde en forskel i revisionsrisiko.

Tabel 2. Revisions- og implant failure-rater for de forskellige studiers behandlingsarme. Implantat failure defineret ved fjernelse af knogleforankrede dele (dog ikke distale låseskruer og lignende) mens revisionsrate er defineret ved kirurgi af alle årsager (hertil ikke talt lukkede repositioner).

Forfatter	År	Patienter	Behandling			Revisionsrate % (antal)			Implant failure % (antal)		
			ORIF	IMN	EPR	ORIF	IMN	EPR	ORIF	IMN	EPR
Steensma	2012	298	19	82	197	42 (8)	6 (5)	3 (6)	42 (8)	6 (5)	0.5 (1)
Zacherl	2011	59	12	37	13	25(3)	8 (3)	30 (4)	17 (2)	5 (2)	0 (2)
Parker	2011	137	50	40	54	18 (9)	3 (1)	6 (3)	18 (9)	3 (1)	6 (3)
Janssen	2016	417	45	302	70	13 (6)	5 (16)	11 (8)	13 (6)	4 (9)	0 (0)
Fakler	2013	20	0	12	8	-	25 (3)	25 (2)	-	17 (2)	0 (0)
Harvey	2012	158	0	46	113	-	26 (12)	12 (14)	-	26 (12)	2 (2)
Weiss	2013	194	0	108	82	-	13 (11)	6 (5)	-	13 (11)	5 (4)
Yu	2018	88	0	31	57	-	16[a] (5)	0	-	16[a] (5)	0
Angelini	2018	40	0	7	33	-	0	6 (2)	-	0	3 (1)
Tanaka	2016	75	0	80	0	-	4 (3)	-	-	4 (3)	-
Piccioli	2014	80	0	80	0	-	0	-	-	0	-
Chafey	2018	199	0	205	0	-	10 (19)	-	-	7 (14)	-
Houdek	2017	199	0	0	199	-	-	5 (9)	-	-	4 (7)
Peterson	2017	21	0	0	22	-	-	5[b] (1)	-	-	0 (0)

[a] To patienter havde nonunion og blev reopereret, og tre patienter havde brud på implantat men døde inden reoperation. Alle fem er regnet med her. [b] reoperation med Dall-Miles wires grundet traumatisk fraktur af trochanter major – protese fastsiddende.

Grundet manglende konsensus definition for hvad der tæller som en reoperation, og hvad der er failure/revision af et implantat blandt primærlitteraturen, er der foretaget en beregning for alle studierne. Implantat failure blev i denne retningslinje defineret som kirurgi med fjernelse af knogleforankrende dele, mens dynamisering af distale låseskruer ikke talte med som implantat failure. Revision var betragtet som al kirurgisk intervention hvor huden blev åbnet, og således tæller lukkede repositioner af hofteproteser ikke.
Da primærlitteraturen ikke beskriver om der er tale om et cementeret IMN, og der ikke skelnes mellem tumor-EPR og almindelig EPR (korte eller lange stem) har det ikke været muligt at stratificere for dette i vores analyse. Her finder man en statistisk signifikant øget risiko for at opleve implant failure ved brug af IMN for proximale femur metastaser sammenlignet med EPR (OR 2.71 (CI:1.67-4.67), $p<0.001$). Beregningen er gjort mulig idet alle primære studier beskriver årsag til reoperation, og hvorledes de blev behandlet. For den fulde analyse se tabel 3.
Analysen har ikke kunnet identificere nogen forskel i OR for revision mellem de tre behandlingsarme.
For fuld gennemgang af primærlitteraturen og ekspertmeninger se bilag 2 (evidensgennemgang).

Tabel 3. OR for implantat failure og revision poolet for alle inkluderede primærstudier.

Implantat	Revision	Implantat failure	Reference
IMN	*1.19 (CI: 0.83-1.70) p = 0.351*	*2.71 (CI: 1.67-4.67) p<0.001*	*EPR*
ORIF	*4.01 (CI: 2.37-6.65) p<0.001*	*10.42 (CI: 5.62-19.51) p<0.001*	*EPR*

Med baggrund i dette finder forfatterne evidens for at brug af EPR medfører nedsat risiko for at implantater skal fjernes i patienternes restlevetid (evidens 4) og dette bør benyttes hos alle patienter med en forventet restlevetid over 3 mdr. for at mindske risiko for fatigue brud af implantat.
Brug af tumor-EPR bør bero på en præoperativ vurdering af stabiliteten af implantatet (udbredelse af metastasen, kan man forankre stem i rask knogle?).
Brug af langstemmede EPR bør bero på den præoperative vurdering af risikoen for løsning af stemmet i patientens restlevetid (faktorer der tæller for brug af lange stem er ukontrollerbar primær sygdom, tilstedeværelsen af læsioner i distale femur og forventet restlevetid over 10 mdr) og bør benyttes ved alle renalcelle carcinomer, hvis man ikke foretager radikal resektion (evidens 4). På denne baggrund bør alle patienter undergå diagnostisk udredning med CT af hele femur som led i den præoperative planlægning (evidens 5).

Da man ikke kan forvente at ikke højtspecialiserede ortopædkirurger har tilstrækkelig stor berøringsflade med disse patienter til at opnå robust klinisk erfaring i præoperativ vurdering bør alle patienter som indstilles til kirurgi for en proximal femur metastase konfereres med et højt specialiseret center for ortopædisk onkologi (tumor sektion) mhp. valg af implantat.

Rekonstruktion af acetabulum
Evidensen for om man profylaktisk bør rekonstruere acetabulum, i fald der ikke er en metastase her ved EPR behandling af proximale femur metastaser er sparsomt belyst. Ved indsættelse af en cup er der en, om end lille, ekstra udgift til implantatet, forlænget kirurgitid, samt et forventet øget blodtab om end dette er ikke videnskabeligt dokumenteret for denne patient kategori. Modsat kan profylaktisk rekonstruktion af acetabulum imødekomme det slid en hemi-EPR vil forårsage på bruskdelen (om dette er en reel risiko i denne patient kategori vides ikke) samt muliggøre montering af en constrained liner mhp. forbyggelse af luksation.
Ingen studier sammenholder risiko ved indsættelse af cup i acetabulum med hemi-EPR. Man adresserer risikoen for luksation mellem hemi-EPR og total-EPR, men igen er litteraturen sparsom med en blanding af tumor-EPR, unipolare og bipolare hoveder til hemi-EPR, lange stem og et enkelt studie inkluderer også Moore proteser fra 1989 som jf. Dansk Reference Program for Hoftenære Brud ikke anbefales brugt længere.
I søgestrengen var 11 studier som undersøgte risikoen for luksation af proteserne, se tabel 4. Et enkelt studie (35) fandt at man måtte revidere to hemialloplastikker med en cup (1%) grundet slid af brusken i acetabulum men ingen studier vurderer symptomer på slid i acetabulum.
Generelt oplever patienter luksation af proteserne indenfor 3 mdr. efter operationen, om det er spontane luksationer eller traumatiske er ikke oplyst. For studier med rene tumor-EPR (26, 28, 31, 36), hemi og totale, ses risikoen for luksation at være markant højere end for de studier med manglende data om hvilke proteser

der lukserer, og risikoen findes at variere mellem 0% og 25%, hvor de høje risici findes i studier af små populationer (28). Choy et al. (37) finder ingen luksationer af deres tumor proteser, som dog også har en lille sample size (n=9). Kun et enkelt studie (32) rapporterer risikoen for luksation for total-EPR og denne findes til 0%.

Tabel 4. Studier som beskriver risiko for luksation af EPR

Forfatter	Implantater	Luksations procent	Kommentar
Harvey(25)	113 hemi tumor EPR	9%	
Houdek(34)	199 EPR	2 %	Ikke beskrevet hvilke EPR (tumor, hemi, total) der lukserer
Steensma(26)	197 hemi EPR	3%	Oplyser ikke hvor mange tumor EPR og EPR der indgår i undersøgelsen.
Fakler(27)	8 hemi tumor EPR	25%	
Angelini (30)	4 hemi EPR 29 tumor hemi EPR	0% 7 %	
Lin (28)	22 hemi EPR	0%	
Yu(37)	57 EPR	2%	Ikke beskrevet om det er tumor eller ej eller total-EPR/hemi-EPR
Peterson (38)	22 langstemmede hemi EPR	0%	
Choy(36)	9 tumor hemi EPR	0%	
Zacherl (35)	7 hemi EPR 6 tumor hemi EPR	0% 17 %	
Parker(31)	48 hemi EPR 6 total EPR	4% 0%	

Et randomiseret kontrolleret studie af patienter med hoftenær fraktur på ikke patologisk baggrund har vist at risikoen for revisionskirurgi indenfor 24 mdr efter operation ikke var forskellig mellem hemi og totale-EPR (primære outcome) (HR: 0.97 (CI: 0.64-1.40), p=0.79.). Forfatterne kiggede også på sekundære outcome: Risiko for luksation var 4.7% for total-EPR og 2.4% for hemi-EPR (HR: 2.00 (99% CI: 0.97-4.09). De fandt en ikke klinisk relevant forskel i QoL of funktion mellem de to grupper uden forskel i dødelighed og komplikationer. Med dette i betragtning må vi anbefale, at man bør vælge hemi-EPR som standard, hvis der ikke er symptomer på slid af acetabulum eller patienten har ukontrollerbar primær sygdom. I modsat fald bør total-EPR vælges for at mindske risikoen for revisionskirurgi (evidens 1b), ligesom det også vil være løsningen, hvis man af tekniske grunde ønsker at anvende en constrained liner/cup som forebyggelse mod luksation.

Patientværdier og – præferencer

Det er ikke undersøgt om valg af implantat er følsomt for patienten. Man må forvente at hurtig behandling, specielt ved tilstedeværelse af fraktur, er af patient interesse for at opnå smertefrihed. Da behandling med

tumor-EPR kun foretages på højt specialiserede centre og der må forventes behandlings delay ved henvisning og behandling herved, kunne man forestille sig nogle patienter vil afstå fra denne behandling.

Rationale

Generelt er evidensniveauet for kirurgisk behandling af proximale femur metastaser meget lav, og der er stor mangel på randomiserede studier. Grundet den skrøbelige patientpopulation og lave incidens må det forventes at være nær umuligt at foretage et randomiseret studie. Der foreligger ej heller internationale databasestudier, men da der netop er oprettet en international database for knoglemetastase behandling kan vi forvente, at vi i fremtiden vil kunne trække data vedr. reoperations risiko fra denne.
Derfor er der benyttet *bør* ved alle anbefalinger fraset behandling af mediale collum femoris læsioner. At vi har valgt at benytte *skal* ved denne anbefaling skyldes den entydige konsensus om cementeret EPR blandt eksperter og man må anse brug af osteosyntese for værende kontraindiceret grundet mangel på knoglestruktur ved denne type læsioner.
Ingen studier adresserer gevinsten ved brug af constrained liner ved totale EPR, en metode som er kendt for at nedbringe risikoen for luksering. Det er derfor uvist om systematisk brug af constrained liner ville kunne nedbringe luksationer i denne patient population men specielt også for tumor-EPR'erne som litteratur inkluderet i denne retningslinje viser har en tendens til øget risiko for luksation.

Rehabilitering proximale femur metastaser

10. Med henblik på rehabiliteringstid og potentiale bør protesekirurgi og marvsøms osteosyntese anses for ligeværdige, da der ikke er evidens for forlænget rehabilitering eller dårligere funktion af benet ved den ene metode fremfor den anden (C).

Litteratur og evidensgennemgang

Otte studier (26, 30, 31, 35, 38-41) undersøger patienternes funktion efter operationen og alle studierne benytter scores som ikke er valideret på patienter som undergår kirurgi for proximale femur-metastaser (der findes ingen validerede scores). Fire studier er komparative mellem IMN og EPR, hvoraf 3 ikke finder nogen forskel i MSTS score (42(26, 30, 31)) mens et enkelt studie (38) finder at EPR opnår en bedre MSTS score end IMN efter 6 mdr, men denne er ikke klinisk relevant (MSTS 25 vs. 21).

To studier undersøger quality of life (QoL) og begge er enarmede studier. Det ene (40) viser at QoL målt ved QoL-ACD (43) er stigende de første 10 mdr efter operation ved IMN mens et andet studie (41) evaluerer EPR ved hjælp af TESS score (44) målt mellem 2 mdr og 3 år efter operationen. Disse to studier er derfor ikke egnet til at konkludere noget vedr. QoL efter IMN sammenholdt med EPR behandling.

Et studie (35) sammenligner postoperativ funktion mellem hemi-EPR og finder ingen forskel målt ved HHS (45) og MSTS mellem protese typer (langt stem versus almindeligt stem versus tumor-EPR) ej heller mellem tumorlokalisation (medial versus pertrochantær vs. subtrochantær).

Houdek et al. (35) finder en lav gennemsnits MSTS score (65%) for deres hemi-EPR (20% tumor proteser), hvilket kan skyldes de kontrollerer i gennemsnit 4 år efter operationen, mens Peterson et al. (39) finder en stigning af median MSTS score hos langtidsoverlevere (over 1 år) (90%) sammenlignet med medianen postoperativt (79%). Dette tyder på der er en generel bedring i MSTS score over tid hos protese-patienterne, men at når observationstiden bliver særligt lang aftager MSTS scoren igen. Det er dog svært at sammenligne direkte, da det ene studie rapportere gennemsnit og det andet median.
Dette understreger vigtigheden af tidsjusterede analyser, hvor man på forudbestemte tidspunkter kan sammenligne funktionen af implantaterne.

Patientværdier og – præferencer

Anbefalingerne vurderes ikke at være følsomme over for patientværdier eller -præference.

Rationale

På baggrund af ovenstående kan vi anbefale at man ikke bør selektere implantat ud fra en kort eller lang forventet rehabiliterings periode eller forventet postoperative funktion (evidens 4), da foreliggende litteratur ikke finder en klinisk forskel.
Evidensen for forskel i rehabiliteringsperiode eller klinisk outcome er meget sparsom, men der findes ikke nogen forskel i de komparative studier, som ligger til grund for denne anbefaling.

Systemiske komplikationer ved kirurgi for knoglemetastaser i proximale femur

11. Cement skal altid benyttes i fald metastasen ikke fjernes in toto (C)

12. Der er ikke evidens for at cementeret protese kirurgi medfører øget risiko for per/perioperative komplikationer ift. marvsøms osteosyntese (C)

Litteratur og evidensgennemgang

Man diskuterer om der er en øget risiko for mortalitet ved at lade denne patientgruppe undergå store kirurgiske indgreb, specielt er man nervøs for risikoen for kardiopulmonale komplikationer i form af. lungeemboli (LE) og/eller dyb vene trombose (DVT). Otte longitudinelle studier (30, 31, 33-35, 38, 40, 46) (evidens 4) rapporterer disse komplikationer, og generelt er tilstedeværelsen af attrition bias i disse studier dårligt beskrevet, men man må forvente en anseelig bias, idet der er tale om retrospektive databasedrevet studier uden systematisk opfølgning, hvoraf blot 3 studier beskriver en prospektiv protokol for opfølgning (39, 40). Det står uklart for flere studier, om man har benyttet cement enten omkring søm eller efter curettage af læsionen ved brug af IMN, mens alle studier benytter cementing af proteserne. Et enkelt studie (38) rapporterer brug af cement i både EPR gruppen (n=57) og IMN gruppen (n=31) og finder ingen fatale komplikationer i nogen af grupperne og et enkelt tilfælde af DVT i EPR gruppen.
Da de systemiske komplikationer også afhænger af brug af antitrombotisk medicin er det også vigtigt at notere at blot et studie rapporter behandlingsregime (40).

Angelini et al. (31) har en systemisk komplikation postoperativt (akut respiratorisk failure) i IMN gruppen (1 ud af 7) mens man ikke observerer systemiske komplikationer for tumor-EPR (n=29) eller EPR (n=4).
Peterson et al. (39) oplever ingen Bone Cement Implementation Syndrome (BCIS), LE eller andre kardiopulmonale komplikationer i deres serie af 22 langstemmede hemialloplastikker (uden resektion).
Houdek et al. (35) finder i deres studie af 200 hemi-EPR (tumor og almindelig) at 5 patienter får DVT eller LE i det postoperative forløb (ikke opgivet hvor mange af hver) og en patient fik en fedtemboli.
Janssen et al. (33) finder ingen forskel i LE mellem ORIF, IMN og EPR-grupperne (p=0.296). I alle tre grupper blev der til nogle patienter benyttet cement mens andre ikke fik cement. De oplevede to tilfælde med BCIS med dødelig udgang på lejet, begge i EPR-gruppen; den ene tumor-protese og den anden en almindelig ud af en population af 70 EPR (3%). Andre tilfælde af BCIS uden dødelig udgang er ikke rapporteret for nogen af implantgrupperne.
Weiss et al. (30) beskriver ikke hvilke systemiske komplikationer de har i deres kohorte, men de kunne ikke finde at operationsmetode var en risikofaktor for død eller komplikationer postoperativt i en multiple Cox regressions analyse ej heller brug af cement. De fandt faktisk ingen sammenhæng mellem nogen af de inkluderede variable og risiko for komplikationer, men de fandt en øget risiko for død ved lav hæmoglobin (HR 2.1 (CI: 1.2-3-6), alder over 64 år (HR 1.5 (CI: 1.1-2.2), Karnofsky score (lav: HR 2.8 (CI: 1.6-4.9) moderat: HR 2.1 (CI: 1.4-3.1)) og viscerale metastaser (HR 1.6 (CI: 1.1-2.3) var forbundet med en øget risiko for død.
Piccioli et al. (40) finder i deres kohorte af 80 patienter som modtog IMN på frakturbaggrund, at 14 % fik DVT postoperativt trods 30 dages postoperativ heparin behandling men ingen LE tilfælde.
Tsuda et al. (46) undersøger en populationsbaseret database-identificeret kohorte af japanske patienter (n=1497) som undergår metastasekirurgi af proximale femur, og finder i en multivariate analyse med justering for komorbiditet, alder, primær cancer og flere andre risikofaktorer ikke nogen forskel i mortalitet eller postoperative komplikationer (respiratoriske events, kardielle events, infektion, sepsis, LE, cerebrovascular events og nyresvigt) mellem osteosynteser og proteser.
Tanaka et al. (34) beskriver 3 tidlige postoperative komplikationer hos 80 implantater (IMN ikke beskrevet om der er gjort brug af cement).
Yu et al. (38) finder at 2% af deres EPR patienter oplever non-fatal DVT, mens ingen andre kardiopulmonale komplikationer observeres i EPR eller IMN grupperne. I IMN gruppen oplever 10% pneumoni (ikke fatal). Alle implantater (EPR og IMN) er cementerede.

Det synes umiddelbart ikke at stå klart om den ene metode (IMN versus EPR), +/- brug af cement, +/- langstemmede proteser har højere risiko for peri- /post-operative komplikationer. Der findes svag evidens for at risikoen for peri-/postoperative komplikationer er betinget af patientens generelle helbredsstatus som fundet ved Weiss og Tsuda's multivariate analyser (30, 46).
Behandling med EPR bør derfor ikke føre til øget bekymring om systemiske komplikationer ved behandling af proximale femur metastaser ift. IMN (evidens 4).
Cement skal benyttes ved IMN metastasekirurgi i proximale femur, da der foreligger teoretisk evidens for øget styrke af implantatet som vejer tungt, mens der ikke er evidens for øget risiko for systemiske komplikationer ved brug af cementede sammenlignet ved brug af ucementerede IMN (evidens 4).

Patientværdier og – præferencer

Der forventes ingen patientværdier eller præferencer som kan influere beslutningen.

Rationale

Alle rekommandationer er iht. evidensniveau og anbefalingen bør er anvendt ved alle rekommandationer af niveau C. Enkelte steder er ordret *skal* benyttet ved evidens niveau D hvilket er begrundet i den stærke evidens for behandlingsprincip af mediale collum femoris frakturer uden patologisk islæt.

Tromboemboliske komplikationer ved kirurgi for knoglemetastaser

13. Alle patienter der undergår kirurgi for knoglemetastaser skal modtage 4 ugers postoperativ behandling med lavmolekylært heparin eller Fondaparinux (A)

Litteratur og evidensgennemgang

Søgestrengen identificerede 4 studier (47-50) med relevans for tromboemboliske komplikationer hos knoglemetastasepatienter som undergår kirurgi i ekstremiteterne, og alle studier har læsioner i andre lokalisationer end femur. Tre af studierne (48-50) undersøger risikoen for udvikling af tromboemboliske komplikationer mellem implantattyperne, men ingen studier kan finde en øget risiko mellem implantaterne. Alle studierne er retrospektive database drevne studier, et enkelt single center (48) og ellers nationale databaser. Kun et enkelt studie (46) har en protokolleret antitrombotisk behandling, og denne kun for perioden ikke for præparatet. Incidensen af DVT varierer i studierne mellem 0% og 40% afhængig af implantattype og anatomisk lokalisation for læsionen, men højst for brug af ORIF (47). Der er dog tale om ujusterede analyser, og hvis man kigger på incidensen for kohorterne er den rapporteret til 3% for DVT og 3-4% for LE.
Mioc et al. (48) finder at patienter opereret for patologisk fraktur af femur og tibia har en RR for at udvikle DVT på 1.84, $p<0.04$ sammenlignet med ikke patologiske frakturpatienter. Man har dog ikke matchet på antitrombotisk behandling, hvilket potentielt kan konfounde outcome betydeligt. De finder ingen forskel i risiko for DVT mellem implantat (IMN, ORIF og EPR) i ikke justerede analyser (evidens 2C), igen er der risiko for betydelig konfounding.
Aneja et al. (49) finder at risikoen for DVT og LE er statistisk signifikant øget hos patienter behandlet for truende femurmetastaser sammenlignet med komplette frakturpatienter (evidens 2C), hvilket nok skal tolkes med forsigtighed, da det formentlig er et udtryk for korrelation fremfor kausalitet. Det kan skyldes at studiet er konfoundet af frakturpatienter i højere grad modtager tromboseprofylakse end frakturtruede patienter, da man vil forvente de behandles indenfor hoftenære behandlingsregimer.
På samme måde kan man antage at Groot et al.'s (50)(evidens 4) fund af høj præoperativ hæmoglobin som værende en risikofaktor for udvikling af kardiopulmonale komplikation kan være en korrelation mere end en kausalitet.
Shallop et al.(47) finder i deres database studie (evidens 2C) at udvikling af LE er statistisk signifikant korreleret til primær cancer værende lungecancer og postoperativ bestråling af læsionen. De finder ingen risikofaktorer for udvikling af DVT. Alle patienter i deres studie har modtaget tromboseprofylakse efter en protokol på 2 uger postoperativt men ikke alle med lavmolekylært heparin (LMHW). Der er dog justeret for dette samt anatomiske lokalisation i analysen.

Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase har i samarbejde med Dansk Selskab for Klinisk Onkologi fremsat en behandlingsvejledning (51) som rekommanderer brug af antitrombotisk behandling ved kirurgi for solide cancere med LMHW subkutant præoperativt (evidens 1A) eller Fondaparinux 2.5 mg 6 timer postoperativt (evidens 1B), og det fortsættes i 4 uger postoperativt. Vi anbefaler på dette grundlag, at man skal behandle med antitrombotisk behandling 4 uger efter kirurgi for knoglemetastaser (evidens 1A).

Kirurgisk behandling af truende eller patologisk fraktur i humerus på baggrund af knoglemetastase

14. **Proximale humerus: Cementeret skulderalloplastik bør foretages (C)**

15. **Midterste humerus: Intramedullært låst marvsøm, hvor curretage og cementering bør foretages (C)**

16. **Distale humerus: Dobbelt skinne og skrue osteosyntese med curretage og cementering eller cementeret albuealloplastik (C).**

17. **Alle patienter skal undergå præoperativ radiologisk udredning med CT af hele humerus, scapula og evt. antebrachium i fald albueprotese vælges (D)**

18. **Alle patienter som indstilles til kirurgi for humerus metastaser bør konfereres med et højt specialiseret tumorcenter mhp. implantatvalg (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Proximale humerus er den næst hyppigste anatomiske lokalisation for knoglemetastaser i ekstremiteterne (21 %) (9).
Litteratur gennemgang identificerede 27 artikler (alle retrospektive kohorte studier; Evidens 4).
De fleste studier er en blanding af forskellige behandlinger (IMN, IMN + cement, EPR og ORIF samt ORIF + cement). To studier opgjorde EPR for proximale humerus med 40 og 26 patienter (52, 53) mens 2 andre evaluerede ORIF + cement ligeledes for proximale humerus (54, 55).

Implantat type og anatomisk lokalisation (humerus)
***Proximale humerus**:* De fleste inkluderede studier, hvor patologiske eller truende patologiske frakturer i proximale humerus indgik har anvendt og opgjort cementerede alloplastikker, hvor der langt overvejende er anvendt hemialloplastik med *"cuff tear arthroplasty"* (CTA) hoveder. I alt er der fundet 10 studier (14, 52, 53, 56-62).
Et enkelt studie har også brugt revers total skulder alloplastik (rTSA) i nogle få tilfælde, hvor der til resten af populationen er anvendt CTA (52).
Ud af de 10 studier er der målt MSTS i 4 (52, 57, 59, 61). Middelværdierne lå på 64% - 79,5% for CTA og 87,5% for patienter med rTSA(52).
Syv ud af 10 inkluderede studier rapporterede komplikationer som lå på mellem 6-18%, halvdelen udgjordes af dybe infektioner, 10% relateredes til neuropraxier som alle spontant regredierede og resten var

protese/implantat relaterede, hyppigst subluksationer / luksationer af proteser med CTA som kunne konverteres til rTSA med godt resultat, mens en enkelt rTSA gik løs og blev konverteret til CTA.

Tre studier med patienter med patologisk fraktur i proximale humerus anvendte IMN+ cement (41) og ORIF + cement (55, 63).
To studier opgjorde det funktionelle resultat med MSTS score. Studiet med IMN+cement havde MSTS på 92% og rapporterede ingen komplikationer (54), mens ORIF+cement havde MSTS 95% og komplikationsrate på 12,5 % pga lokal tumor progression i 4/32 pt, hvoraf 2 krævede reoperation (55).
Det sidste studie med ORIF+cement for proximale humerus havde komplikationsrate på 22,2 %, hvoraf 9% udgjordes af lokal progression, 5 % neuropraxi og resten overfladisk infektion (63).

I de få studier som har undersøgt bevægelighed er IMN og ORIF markant bedre i forhold til EPR (114,3^{O}, 109,4^{O}, 85° respektivt)(54, 55, 57).

Midterste humerus: Der kunne identificeres 22 studier angående truende eller komplet patologisk fraktur i midterste del af humerus (14, 56-76).

Seks opgjorde funktionelle resultater med MSTS, alle med IMN hvoraf 3 ydermere anvendte adjuverende cement (57, 59, 62, 64-66).
MSTS med adjuvernede cement var 79% mens det for søm uden cement var 63%.
Ydermere fandtes bedre smertelindring ved adjuverende cement (65, 75), og færre komplikationer hvad angår implantat overlevelse (17% kun IMN mod 3% IMN+cement)(76).

Fem studier anvendte både IMN og ORIF som behandling af de inkluderede patienter (60, 61, 70, 72, 74), IMN havde komplikationsrate på 10,2% (6,7-20%) mod ORIF 27,7% (6,7-67%).

Andre 7 studier anvendte IMN (14, 56, 64, 67-69, 73) mens yderligere 2 havde IMN med adjuverende cement (58, 75).
Hvor der "kun" anvendtes IMN havde 5 studier opgjort komplikationer med gennemsnitligt 7,1% (0-19%), kun 1 studie med IMN+cement rapporterede komplikation på 5,7% (54), mens det andet studie opgjorde VAS til 3,3 mens det for "kun" IMN var 6,6.

Distale humerus: Metastaser til distale humerus er relativt sjældne i forhold til proximale og midterste humerus, og derfor er der kun 4 studier angående distale humerus (14, 60-62).
1 studie har MSTS data for 9 patienter, hvoraf 7 var opereret med protese og 2 med ORIF. MSTS var 63%.
Der var komplikationer i form af fraktur/løsning hos 2 patienter, begge behandlet med ORIF (62).
2 andre undersøgelser inkluderede 15 og 30 patienter henholdsvis.
Janssen (61)havde 29 ORIF heraf 24 med adjuverende cement og 1 IMN. Der sås 2 komplikationer i form af 1 fraktur og 1 non union – 6,7%.
Wedin et al (60)inkluderede 15 patienter, med 10 ORIF, 2 søm og 3 fleksible søm, der var henholdvis 3, 1 og 1 komplikation svt 30%, 50% og 33,3% alle syntes at være begrundet i primær dårlig fiksation.

Primær litteratur
Der er ingen endegyldig konsensus om valg af behandling af patologiske frakturer i humerus.

Der synes dog ud fra ovenstående systematiske gennemgang at være evidens for at forsørge truende og patologiske frakturer i proximale humerus med cementeret skulderalloplastik.
Dette da flere uafhængige centre har opnået sammenlignelige resultater med fornuftig funktion, god smertelindring og acceptable komplikationer, som ligger under andre metoder (ORIF og IMN).
Det er i fin tråd med de få anbefalinger som findes i litteraturen (14, 60, 77).
Det kan undre at kun et studie har anvendt rTSA hos nogle af patienterne, da dette ser ud til at øge funktionen i forhold til CTA. Det øger selvfølgelig operationstiden, men ikke væsentligt og stiller lidt større krav til kirurgen.
I forhold til komplikationer, specielt løsning af glenoid komponenten, er denne patientgruppe udfordret af en lav langtidsoverlevelse, så langt de fleste patienter ikke vil opleve denne komplikation.
rTSA kan i øvrigt rimeligt uproblematisk konverteres til CTA.

For diafysære frakturer anvender de fleste IMN med cement. Dette synes understøttet, da de største studier har fundet en signifikant forskel i antal reoperationer ved IMN uden cement, mens komplikationsraterne for nerveskade, infektion mm ikke fandtes at være forhøjet (65, 76).

For distale frakturer bruges hyppigst ORIF, og der er kun et enkelt studium angående EPR (7 patienter).
Det er den sjældneste lokalisation for metastatisk patologisk fraktur i humerus, men også den som er mest udfordrende i forhold til outcome (MSTS 63% og relativ høj komplikationsrate mht. implantatsvigt og lokal tumorprogression)(58).

Patientværdier og – præferencer
Det er ikke undersøgt i litteraturen om valg af implantat er patient følsomt. Man må forvente at hurtig behandling, specielt ved frakturer er i patienternes interesse.

I modsætning til femur er humerus ikke en vægtbærende knogle. Patienterne kan derfor mobiliseres og opretholde en vis livskvalitet.

Operation er dog det mest effektive i forhold til smertelindring og genoptagelse af daglige aktiviteter.

Rationale
Der er generelt lav evidens for kirurgisk behandling af patologiske frakturer i humerus på metastatisk baggrund. Der findes ingen randomiserede studier. Derfor er der benyttet bør ved alle anbefalinger i forhold til anvendelsen af udskrabning og cementering samt anbefalede operations metoder.

Bemærkninger og overvejelser
For læsioner i midt humerus har ingen studier evalueret brugen af diafysære spacere, hvorfor det ikke vides hvad outcome for denne type behandling er.

4. Referencer

1. www.cancer.dk/hjaelp-viden/fakta-om-kraeft/kraeft-i-tal/nogletal)
2. Macedo F, Ladeira K, Pinho F, Saraiva N, Bonita N, Pinto L, Goncalves F. Bone metastases: An overview. Oncol Rev 2017;11(1):321
3. Cecchini M, Wettervald A, Pluijm G, Thalmann G. Molecular and bilogical mechanisms of bone metastases. EAU Update series 2005;3:214-26
4. Cetin K, Christiansen CF, Sværke C, Jacobsen JB, Sørensen HT. Survival in patients with breast cancer with bonem etastasis: A Danish population-based cohort study on the prognostic impact of initial stage of disease at breast cancer diagnosis and length of the bone metastasis-free interval. BMJ Open 2015;5:e007702 og Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Ca Cancer J Clin 2012;62(1):10-295.
5. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Ca Cancer J Clin 2012;62(1):10-29.
6. Galasko CSB. Skeletal metastases. London. Butterworth 1986.
7. Bauer HC. Controversies in the management of skeletal metastases. J Bone Joint Surg 2005;87-B(5):608-17.
8. Talbot M, Turcotte RE, Isler M, Normandin D, Iannuzzi D, Downer P. Function and health status in surgically treated bone metastases. CORR 2005;438:215-20
9. Skovlund Sorensen M, Hindso K, Frederik Horstmann P, Troelsen A, Dalsgaard S, Fog T, et al. Incidence of surgical interventions for metastatic bone disease in the extremities: a population-based cohort study. Acta Oncol. 2019;58(4):456-62.
10. www.sst.dk/-/media/Viden/Specialplaner/Specialeplan-for-ortop%C3%A6disk-kirurgi/2017/Specialevejledning-for-Ortopaedisk-kirurgi-20-juni-2019.ashx?la=da&hash=23C4F18A963D7FF390ECC61991239CC5835AD4BA
11. Steensma M, Healey JH. Trends in the surgical treatment of pathologic proximal femur fractures among Musculoskeletal Tumor Society members. Clin Orthop Relat Res. 2013;471(6):2000-6.
12. Harrington KD, Johnston JO, Turner RH, Green DL. The use of methylmethacrylate as an adjunct in the internal fixation of malignant neoplastic fractures. J Bone Joint Surg Am. 1972;54(8):1665-76.
13. Chafey DH, Lewis VO, Satcher RL, Moon BS, Lin PP. Is a Cephalomedullary Nail Durable Treatment for Patients With Metastatic Peritrochanteric Disease? Clin Orthop Relat Res. 2018;476(12):2392-401.
14. Willeumier JJ, van der Linden YM, van de Sande MAJ, Dijkstra PDS. Treatment of pathological fractures of the long bones. EFORT Open Rev. 2016;1(5):136-45.
15. Scolaro JA, Lackman RD. Surgical management of metastatic long bone fractures: principles and techniques. J Am Acad Orthop Surg. 2014;22(2):90-100.
16. Agarwal MG, Nayak P. Management of skeletal metastases: An orthopaedic surgeon's guide. Indian J Orthop. 2015;49(1):83-100.
17. Bryson DJ, Wicks L, Ashford RU. The investigation and management of suspected malignant pathological fractures: a review for the general orthopaedic surgeon. Injury. 2015;46(10):1891-9.
18. Anract P, Biau D, Boudou-Rouquette P. Metastatic fractures of long limb bones. Orthop Traumatol Surg Res. 2017;103(1S):S41-S51.
19. Cheung FH. The practicing orthopedic surgeon's guide to managing long bone metastases. Orthop Clin North Am. 2014;45(1):109-19.
20. Eastley N, Newey M, Ashford RU. Skeletal metastases - the role of the orthopaedic and spinal surgeon. Surg Oncol. 2012;21(3):216-22.
21. Szendroi M, Antal I, Szendroi A, Lazary A, Varga PP. Diagnostic algorithm, prognostic factors and surgical treatment of metastatic cancer diseases of the long bones and spine. EFORT Open Rev. 2017;2(9):372-81.

22. TILLMAN RM, ASHFORD, RU. British Orthopaedic Oncology Society & British Orthopaedic Association Metastatic Bone Disease: A Guide to Good Practice. http://www.boos.org.uk/brollopsklanningar-2016/2015 [

23. Errani C, Mavrogenis AF, Cevolani L, Spinelli S, Piccioli A, Maccauro G, et al. Treatment for long bone metastases based on a systematic literature review. Eur J Orthop Surg Traumatol. 2017;27(2):205-11.
24. Janssen SJ, Teunis T, Hornicek FJ, van Dijk CN, Bramer JA, Schwab JH. Outcome after fixation of metastatic proximal femoral fractures: A systematic review of 40 studies. J Surg Oncol. 2016;114(4):507-19.
25. Putnam DS, Philipp TC, Lam PW, Gundle KR. Treatment Modalities for Pathologic Fractures of the Proximal Femur Pertrochanteric Region: A Systematic Review and Meta-Analysis of Reoperation Rates. J Arthroplasty. 2018;33(10):3354-61.
26. Harvey N, Ahlmann ER, Allison DC, Wang L, Menendez LR. Endoprostheses last longer than intramedullary devices in proximal femur metastases. Clin Orthop Relat Res. 2012;470(3):684-91.
27. Steensma M, Boland PJ, Morris CD, Athanasian E, Healey JH. Endoprosthetic treatment is more durable for pathologic proximal femur fractures. Clin Orthop Relat Res. 2012;470(3):920-6.
28. Fakler JK, Hase F, Bohme J, Josten C. Safety aspects in surgical treatment of pathological fractures of the proximal femur - modular endoprosthetic replacement vs. intramedullary nailing. Patient Saf Surg. 2013;7(1):37.
29. Lin JS, Santiago-Torres JE, Everhart JS, Zayan NE, Mayerson JL, Scharschmidt TJ. When is hemiarthroplasty preferable to intramedullary prophylactic fixation of malignant lesions of the proximal femur? J Surg Oncol. 2017;116(8):1132-40.
30. Weiss RJ, Ekstrom W, Hansen BH, Keller J, Laitinen M, Trovik C, et al. Pathological subtrochanteric fractures in 194 patients: a comparison of outcome after surgical treatment of pathological and non-pathological fractures. J Surg Oncol. 2013;107(5):498-504.
31. Angelini A, Trovarelli G, Berizzi A, Pala E, Breda A, Maraldi M, et al. Treatment of pathologic fractures of the proximal femur. Injury. 2018;49 Suppl 3:S77-S83.
32. Parker MJ, Khan AZ, Rowlands TK. Survival after pathological fractures of the proximal femur. Hip Int. 2011;21(5):526-30.
33. Janssen SJ, Kortlever JT, Ready JE, Raskin KA, Ferrone ML, Hornicek FJ, et al. Complications After Surgical Management of Proximal Femoral Metastasis: A Retrospective Study of 417 Patients. J Am Acad Orthop Surg. 2016;24(7):483-94.
34. Tanaka T, Imanishi J, Charoenlap C, Choong PF. Intramedullary nailing has sufficient durability for metastatic femoral fractures. World J Surg Oncol. 2016;14:80.
35. Houdek MT, Wyles CC, Labott JR, Rose PS, Taunton MJ, Sim FH. Durability of Hemiarthroplasty for Pathologic Proximal Femur Fractures. J Arthroplasty. 2017;32(12):3607-10.
36. Zacherl M, Gruber G, Glehr M, Ofner-Kopeinig P, Radl R, Greitbauer M, et al. Surgery for pathological proximal femoral fractures, excluding femoral head and neck fractures: resection vs. stabilisation. Int Orthop. 2011;35(10):1537-43.
37. Choy WS, Kim KJ, Lee SK, Yang DS, Jeung SW, Choi HG, et al. Surgical treatment of pathological fractures occurring at the proximal femur. Yonsei Med J. 2015;56(2):460-5.
38. Yu Z, Xiong Y, Shi R, Min L, Zhang W, Liu H, et al. Surgical management of metastatic lesions of the proximal femur with pathological fractures using intramedullary nailing or endoprosthetic replacement. Mol Clin Oncol. 2018;8(1):107-14.
39. Peterson JR, Decilveo AP, O'Connor IT, Golub I, Wittig JC. What Are the Functional Results and Complications With Long Stem Hemiarthroplasty in Patients With Metastases to the Proximal Femur? Clin Orthop Relat Res. 2017;475(3):745-56.

40. Piccioli A, Rossi B, Scaramuzzo L, Spinelli MS, Yang Z, Maccauro G. Intramedullary nailing for treatment of pathologic femoral fractures due to metastases. Injury. 2014;45(2):412-7.
41. Tanaka MH, de Souza MM, Gibson DLC, Nogueira MP. Evaluation of Quality of Life in Patients Treated for Metastatic Disease of the Proximal Femur. Acta Ortop Bras. 2018;26(4):248-51.
42. Enneking WF, Dunham W, Gebhardt MC, Malawer M, Pritchard DJ. A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system. Clin Orthop Real Res 1993 Jan;(286):241-6.
43. Kurihara M, Shimizu H, Tsuboi K, Kobayashi K, Murakami M, Eguchi K, Shimozuma K. Development of quality of life questionnaire in Japana. quality of life assessment of cancer patients receiving chemotherapy. Psychooncology 1999 Jul-Aug;8(4):355-63.
44. Davis AM, Wright JG Willimas JI, et al. Development of a measure of physical function for patients with bone or soft tissue sarcoma. Qual Life Res 1996;5:508-16.
45. Harris WH. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment of mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation. J Bone Joint Surg Am 1969 Jun;51(4):737-55.
46. Tsuda Y, Yasunaga H, Horiguchi H, Fushimi K, Kawano H, Tanaka S. Complications and Postoperative Mortality Rate After Surgery for Pathological Femur Fracture Related to Bone Metastasis: Analysis of a Nationwide Database. Ann Surg Oncol. 2016;23(3):801-10.
47. Shallop B, Starks A, Greenbaum S, Geller DS, Lee A, Ready J, et al. Thromboembolism After Intramedullary Nailing for Metastatic Bone Lesions. J Bone Joint Surg Am. 2015;97(18):1503-11.
48. Mioc ML, Prejbeanu R, Vermesan D, Haragus H, Niculescu M, Pop DL, et al. Deep vein thrombosis following the treatment of lower limb pathologic bone fractures - a comparative study. BMC Musculoskelet Disord. 2018;19(1):213.
49. Aneja A, Jiang JJ, Cohen-Rosenblum A, Luu HL, Peabody TD, Attar S, et al. Thromboembolic Disease in Patients with Metastatic Femoral Lesions: A Comparison Between Prophylactic Fixation and Fracture Fixation. J Bone Joint Surg Am. 2017;99(4):315-23.
50. Groot OQ, Ogink PT, Janssen SJ, Paulino Pereira NR, Lozano-Calderon S, Raskin K, et al. High Risk of Venous Thromboembolism After Surgery for Long Bone Metastases: A Retrospective Study of 682 Patients. Clin Orthop Relat Res. 2018;476(10):2052-61.
51. Cancer og venøs tromboembolisme: Hearing before the Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase & Dansk Selskab for Klinisk Onkologi(15.11.2019, 2018).

52. Scotti C, Camnasio F, Peretti GM, Fontana F, Fraschini G. Modular prostheses in the treatment of proximal humerus metastases: review of 40 cases. J Orthopaed tramatol 2008;9:5-10.

53. Heinrichs MP, Krebs J, Gosheger G, Streitburger A, Nottrott M, Sauer T, et al. Modular tumor endoprstheses in surgical palliation of long-bone metastases: a reduction in tumor burden and a durable reconstruction. World Journal of Surgical Oncology 2014;12:330.

54. Choi EI, Han I, Cho HS, Park IW, Park JW Kim HS. Intramedullary nailing for pathological fractures of the proxiaml humerus. Clinics in Orthopedic Surgery 2016;8:458-64.

55. Siegel JH, Ben RL, Mann JP, Ponce BA. Pathological fractures of the proximal humerus treated with a proxiaml locking plate and bone cement. J Bone Joint Surg Br 2010;92-B:707-12.

56. Gebhart M, Dequanter D, Vandemeyer E. Metastatic involvement of the humerus: a retrospective study of 51 cases. Acta Orthop Belg 2001:67(%):456-63.

57. Bickels J, Kollender Y, Wittig JC, Meller I, Malawer MM. Function after resection of humeral metastases. Analysis of 59 consectutive cases. CORR 2005;437:201-8.

58. Thai DM, Kitagawa Y, Cheong PFM. Outcome of surgicla management of bony metastases to the humerus and shoulder girdle: a retrospective analysis of 93 patients. Int Sem in Surgical Oncology 2006;3:5

59. Piccioli A, Maccauro G, Rossi B, Scaramuzzo L, Frenos F, Capanna R. Surgical treatment of pathologic fractures of humerus. Injury 2010;41:1112-16.

60. Wedin r, Hansen BH, Laitinen M, Trovik C, Zaikova O, Bergh P, Kalén A, et al. Complications and survival after surgical treatment of 214 metastatic lesions of the humerus. J Shoulder Elbow Surg 2012;21:1049-55.

61. Janssen SJ, Dijke MV, Lozano-Calderon SA, Ready JE, Raskin KA, Ferrone ML, Horniecek FJ, et al. Complications after surgery for metastatic humeral lesions. J Shoulder Elbow Surg 2016;25:207-15

62. Casadei R, Drago F, Pressa FD, Donati D. Humeral metastasis of renal cancer: Surgical options and review of litterature. Orthopaedics & Traumatolgy: Surgery & Research 2018;104:533-38.

63. Weiss KR, Ghumbra R, Biau DJ, Griffin AM, Deheshi B, Wunder JS, Ferguson PC. Fixation of pathological humeral fractures by the cemented plate technique. J Bone Joint Surg Br 2011;93-B:1093-7.

64. Ofluoglu O, Erol B, Ozgen Z, Yildiz M. Minimallyinvasive treatment of pathological fractures of the humeral shaft. Int Orthopaedics 2009;33:707-12.

65. Laitinen M, Niemenen J, Pakarinen TK. Treatment of pathological humerus shaft fractures with intramedullary nails with or without cement. Arah Orthop Trauma Surg 2011;131:503-8.

66. Moura DL, Alves F, Fonseca R, Freitas J, Casanova J. Treatment of pathological humerus-shaft tumoral fractures with rigid static interlocking intramedullarynail - 22 years of experience. Rev Bras Ortop 2019;54:149-55.

67. Franck WM, Olivieri M, Jannasch O, Hennig FF. An expandable nailing system for the management of pathological humures fractures. Arch Orthop Trauma Surg 2002;122:400-5.

68. Bauze AJ, Clayer MT. Treatment of pathological fractures of the humerus with a locked intramedullary nail. Journal of Orthopaedic Surgery 2003;11(1):34-7.

69. Schûrmann M, Gradi G, Andress HJ, Kauschke T, Hertlein H, Lob G. Metastatic lesions of the humerus treated with the isoelastic diaphysis prosthesis. CORR 2000;380:204-14.

70. Hunt KJ, Gollogly S, Randall RL. Surgical fixation of pathological fractures. An evaluation of evolving treatment methods. Bulletin of Hospital for Joint disease 2006;63:77-82.

71. Atesok K, Liebergall M, Sucher E, Temper M, Mosheiff R, Peyser A. Treatment of pathological humeral shaft fractures with unreamed humeral nail. Annals of Surgical Oncology 2006;14(4):1493-98.

72. Sarahrudi K, Wolf H, Funivics P, Pajenda G, Hausmann JT, Vécsei V. Surgical treatment of pathological fractures of the shaft of the hunerus. J Trauma 2009;66:789-94

73. Pretell J, Rodriguez J, Blanco D, Zafra A, Resnes C. Treatment of pathological humeral shaft fractures with intramedullarynailing. A retrospective study. Int Orthopaedics 2010;34:559-63.

74. Schwabe P, Ruppert M, Tsitsilonis S, Melcher I, Schaser KD, Märdian S. Surgical management and outcome of skeletal metastatic disease of the humerus. Acta Chir Orthop Traumatol Cech 2014;81/6):365-70.

75. Kim YI, Kang HG, Kim JH, Kim SK, Lin PP, Kim HS. Closed intramedullary nailing with percutaneous cement augmentation for long bone metastases. Bone Joint J 2016;98-B(5):703-9

76. Kask G, Nieminen J, Parry MC, Iterson VV, Pakarinen TK, Ratasvuori M, Laitinen MK. Revision rate of reconstructions in surgically treated diaphyseal metastases of bone. Eur J of Surg Oncol 2019;

77. Janssen SJ, Bramer JAM, Guitton TG, Hornicek FJ, Schwab JHJ. Management of metastatic humeral fractures: Variations according to orthopedic subspeciality, tumor characteristics. Orthopaedics & Tramatology: Surgery & Research 2017;104:59-65.

5. Metode

Retningslinjen er udarbejdet ud fra søgestreng fremsat i Janssen et al.'s review fra 2016 (23, 56) og valg af anbefalinger er baseret på de kliniske problemstillinger vi oplever på de to højt specialiserede centre for tumor kirurgi.

Litteratursøgning

Femur og trombe delen

For søgeresultat og selektion se bilag 1. Søgningen er foretaget d. 11 april 2019 på pubmed og NICE database. Alle studier med under 20 patienter, publiceret før 2009 og med primære knogle sarkomer er ekskluderet.

Der er ved hjælp af hjælpefunktionen i pubmed "similar articles" tjekket for yderligere relevant litteratur.

For vurdering af rekonstruktion af acetabulum ved EPR har evidensen vist sig at være for inkonklusiv hvis vi blot betragtede studier inkluderende proximale femur metastaser, hvorfor det er valgt at inkludere det nyeste randomiserede studie for frakturpatienter.

Den nationale vejledning for tromboseprofylakse er ikke fremkommet i søgestrengen, men er ligeledes valgt at inkludere i anbefalingerne.

Humerus

Søgningen er foretaget d. 22. oktober 2019. For søgeresultat og selektion se bilag 1.

Der er søgt i Pubmed, Embase og Cochrane databaserne.

Studier omhandlende komplikationer, outcome, smerteintensitet og livskvalitet blev inkluderet.

Studier mellem år 2000 og Maj 2019 med mere end 10 patienter blev inkluderet.

Søgningen gav 1873 hits. Disse blev gennemgået først via titel, herefter abstracts og til sidst hele artikler.

Retningslinjen for humerus bygger på 27 artikler.

6 af artikler har anvendt funktionelt outcome alle i form af MSTS score, ingen har anvendt specifik score for overekstremitet såsom DASH eller quickDASH.

Litteraturgennemgang

Femur og trombe

Michala Skovlund Sørensen har gennemgået litteraturen. Det er valgt ikke at se på review artikler, da de har været af for dårlig kvalitet. Da antallet af primær litteratur har været meget sparsomt har vi valgt at inkludere alle studier der 1)har over 20 patienter med 2) stratificere mellem behandlingsstrategi i analyse og eller deskriptive opgørelser. Studier på dansk og engelsk er inkluderet. Der er lagt vægt på reoperationer er beskrevet og rate angivet samt funktionsoutcome, uanset hvilken metode det er angivet med.

For reoperation har det ikke været muligt at inkludere studier med den rette præsentation af data, da blot et enkelt studie rapporterer med competing risk analyser og dette studie har kun en behandlings arm. Derfor er det valgt at foretage en beregning af OR for at kunne poole data til noget konklusivt.

Metaanalyser
Janssen et al.'s (23) metaanalyse af revision/failure efter metastase kirurgi i proximale femur fra 2016 indeholder 40 studier fra 1980 til 2015, af hvilke 8 studier møder inklusionskriterierne til denne guideline (publiceret efter 2009, indeholder kun metastase patienter, stratificerer mellem implantat type og har over 20 implantater med i analyserne). Da størstedelen af studierne inkluderet i denne metaanalyse ikke imødekommer vores inklusionskriterer foretages ikke yderligere vurdering af denne.
Putnam et al. (24) metaanalyse for reoperationsrisikoen mellem brug af IMN (både cementeret og ucementeret samt korte og lange søm) versus EPR (både tumor-EPR og almindelige EPR) indeholder 16 studier hvoraf 6 studier i denne metaanalyse ikke opfylder vores inklusions kriterier.
I metaanalyserne er ikke inkluderet følgende 5 studier som møder deres inklusionskriterier som er fundet i vores søgestreng: Weiss et al. (29), Angelini (30), Chafey (12), Parker (31), Janssen (32), hvorfor metaanalysen ikke indgår som vurderingsværktøj i denne retningslinje.
Metaanalyserne har fungeret som krydsreference for vores søgestreng har haft de relevante studier med.

Humerus
Michael Melchior Bendtsen har gennemgået litteraturen for behandling af truende/patologiske frakturer i humerus. Engelsksprogede studier hvor der indgår mere end 10 patienter og er gennemført fra år 2000 og frem til søgetidspunkt er inkluderede i retningslinjen.
Alle studier er retrospektive med 14-214 patienter.
Der er lagt vægt på operationsmetode, overlevelse af implantater samt outcome.

Formulering af anbefalinger
Michael Melchior Bendtsen har formuleret anbefalingerne for humerus mens Michala Skovlund Sørensen har formuleret anbefalingerne for proximale femur og trombose profylakse. Der er uformel konsensus blandt Dansk Ortopædisk Selskab i Fagområdet Dansk Onkologi/knogle og bløddelstumorer.

Interessentinvolvering
Der har undervejs i processen været sparret med ekspertpanel i forhold til tumorkirurger fra landets to centre.

Høring og godkendelse
Professor, overlæge, dr.med Michael Mørk Petersen har korrekturlæst retningslinjen og kommet med kommentarer som efterfølgende er diskuteret og implementeret.
Retningslinjen blev endvidere diskuteret på DOS Kongressen d. 23. oktober 2019 med deltagelse af ortopædkirurger fra begge Sarkom centre (7 fra Rigshospitalet, Ortopædkirurgi, Tumor sektionen og 5 fra Århus Universitetshospital, Klinik for Ortopædkirurgi, Tumor sektoren).
Retningslinjen er gennemgået og godkendt på Dansk Sarkom Gruppes årsmøde 8. januar 2020.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift
Ingen af anbefalingerne i denne retningslinje vurderes at udløse en betydelig merudgift.

Behov for yderligere forskning

Vedr. alle anbefalinger er der behov for højnet evidensniveau med komparative studier. Da det vurderes at være svært gennemførbart at foretage randomiserede studier opfordres der til deltagelse i internationale databaser og udarbejdelse af databasestudier i fremtiden. Der er et stort behov for systematisk opfølgning inklusiv måling af patient outcome, overlevelse af implantat i forhold operationsmetode samt komplikationsrater.

Forfattere

- Michala Skovlund Sørensen, ortopædkirurgi, tumor sektionen, Rigshospitalet
  Ingen interessekonflikter ift. anbefalingerne i denne retningslinie.

- Michael Melchior Bendtsen, Klinik for Ortopædkirurgi, Tumor sektoren, Århus Universitetshospital.
  Ingen interessekonflikter ift. anbefalingerne i denne retningslinje.

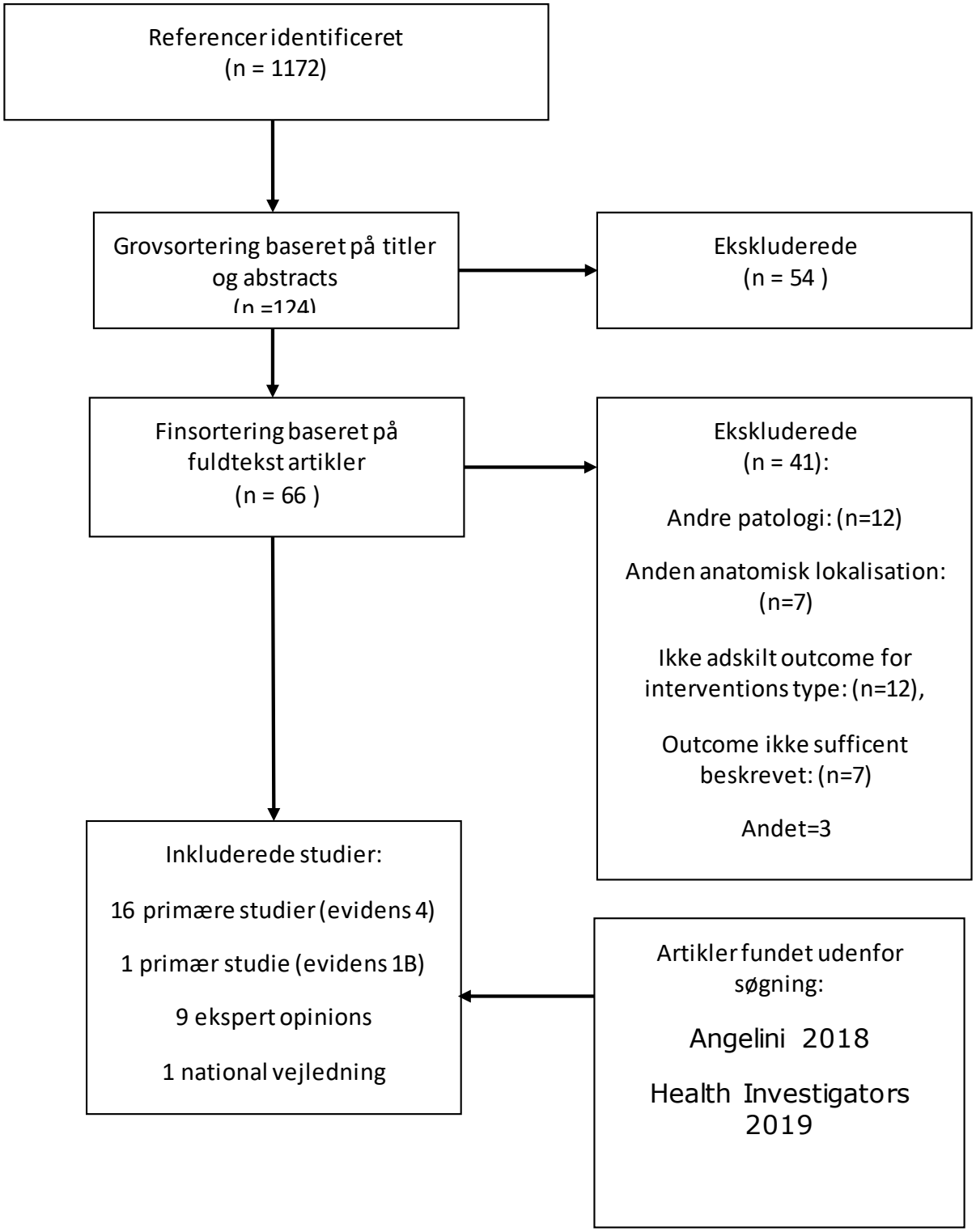
6. Monitorering

Forfatterne anbefaler man kontinuerligt observerer revisioner/reoperationer for implanterne som i fremtiden vil kunne være med til at højne evidensniveauet for behandlinger af knoglemetastaser i humerus og proximale femur.

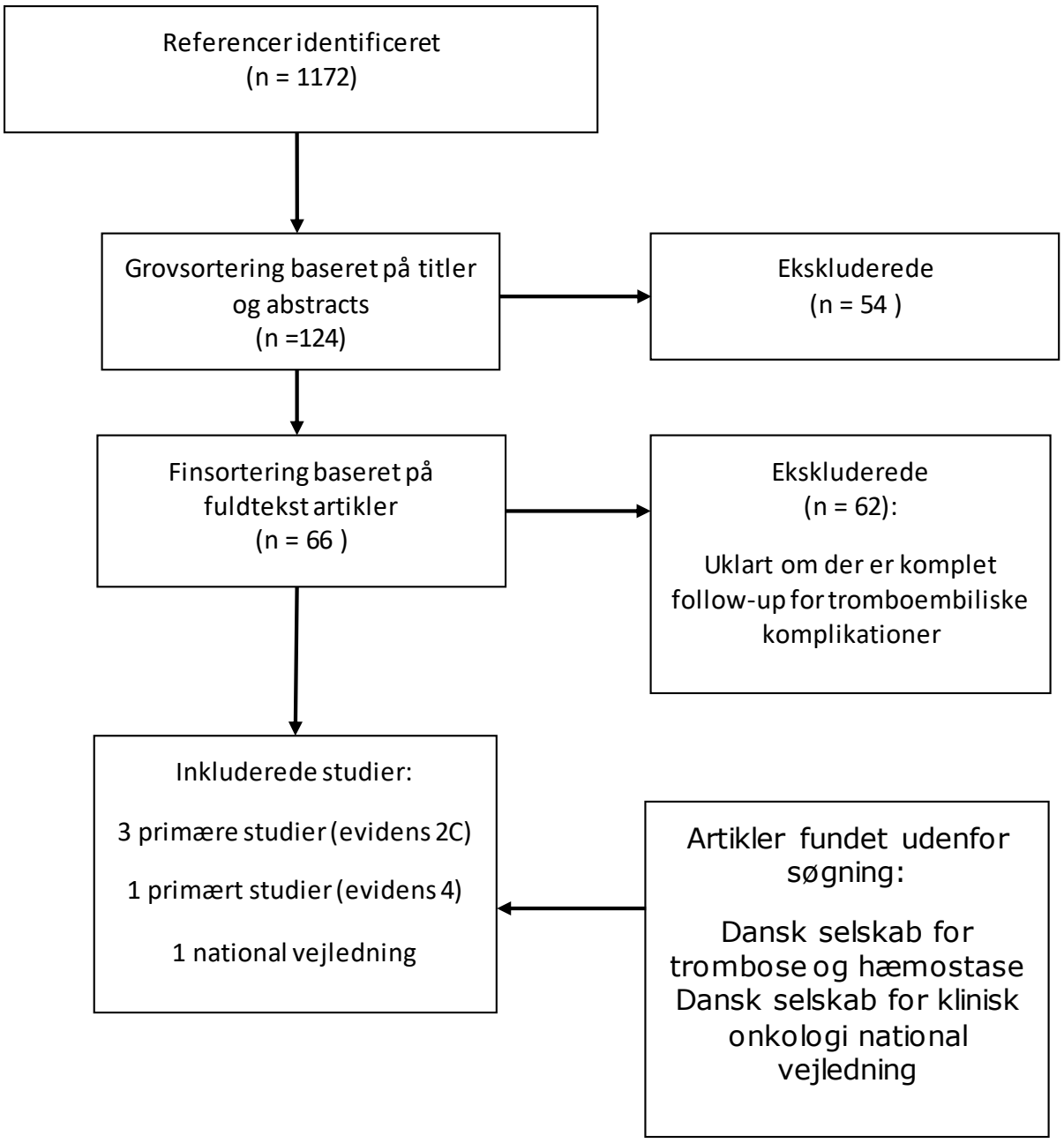
7. Bilag

Bilag 1 – Flowcharts for litteratur

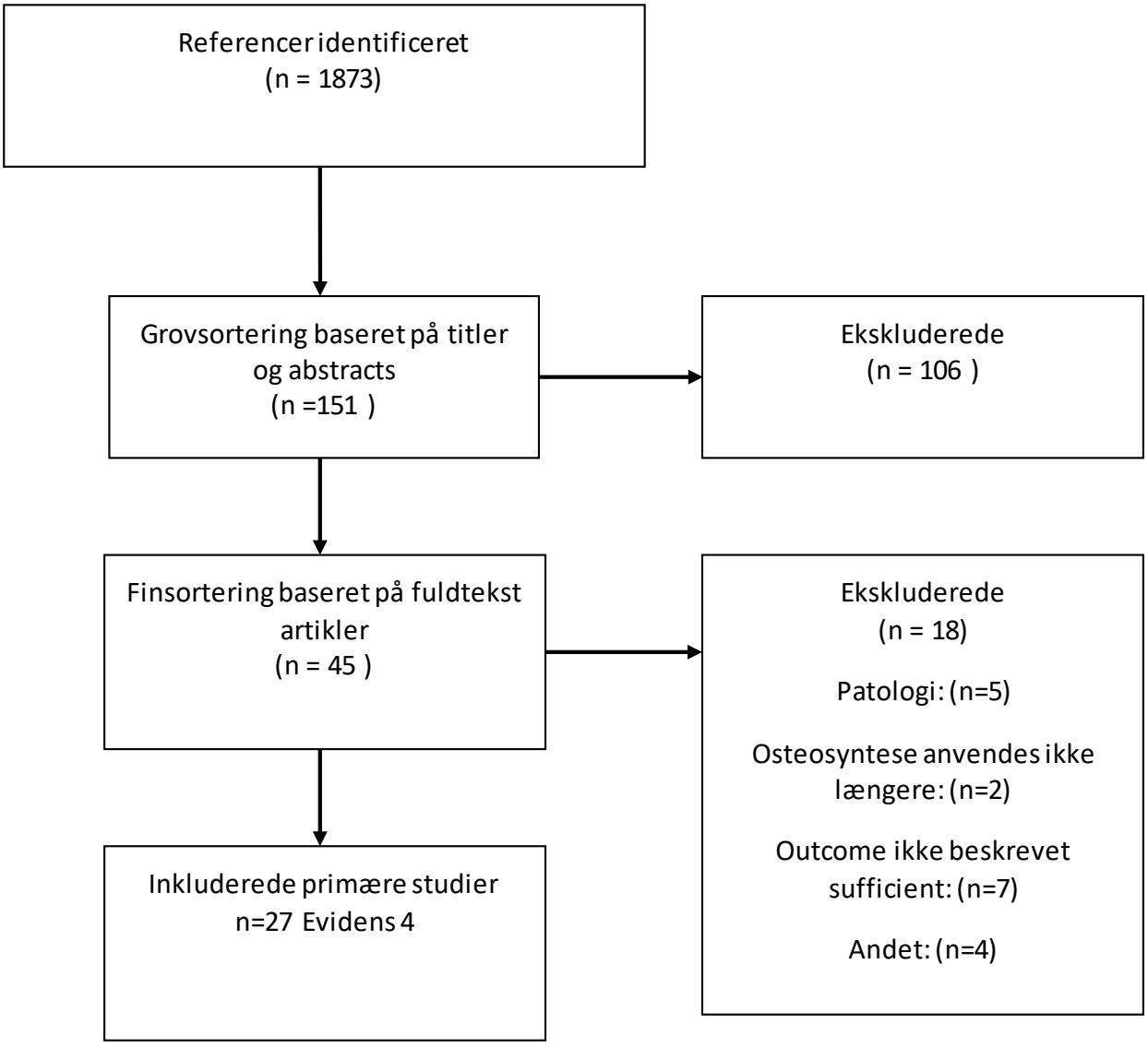
Flowchart – kirurgisk metode proximale femur



Flowchart – Trombose



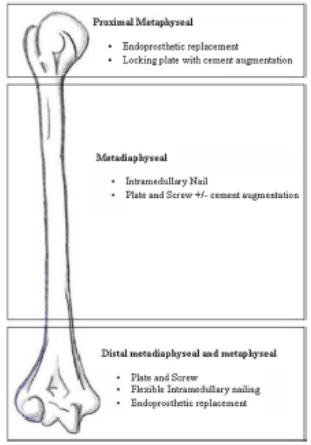
Flowchart – Humerus



Bilag 2 – Evidenstabel

Dette arbejdspapir kan anvendes til kritisk gennemgang af den litteratur, der skal danne grundlag for retningslinjens anbefalinger.

	DSG	Kirurgisk behandling af knoglemetastaser i proximale femur og humerus							
	Forfatter/ kilde	***År***	***Undersøgelses-type/design***	***Under-søgel-sens kvalitet jf. Oxford***	***Intervention***	***Sammenlignings intervention***	***Patient-population***	***Resultater (outcome)***	***Kommentarer***
4	*Willuemier et al. Treatment of pathological fractures of the long bone EFORT review*	*2016*	*Expert opinion*	*5*					*Henviser til hemi kan bruges fordi det ikke slider på acetabulum. Ikke systematisk litteratur GG.* *Berører overhoved ikke funktionen efter implantat og evidensen for anbefalingerne er ikke tilstede. Litteratur er selektiv brugt.*
11	Scaolaro et al Surgical managememt of metastatic long bone fractures: Principles and Techniques	2014	Expert opinion	5					Konkluderer at fraktur altid skal kirurgisk stabiliseres I UE mens man I OE kan behandl. Kons ved meget kort forventet restlevetid. HUMERUS: Anbefaler rbug af locking plates med fixed angel grundet nedsat skrue cutout men bør kun bruges i humerus og dist. Femur.
12	Agarwal et al, Management of skeletal metastases: An orthopedic surgeons guide	2015	Expert opinion	5					Fint afsnit omkring reaming complikationer.

									Anbefaler resektion af low respons metastaser, ingen evidens bag.
13	Bryson et al., The investigation and management of suspected malignant pathological freactures: a review for the general orthopedoc surgon	2015	Expert opinion	5					Fin forslag til behandlingsprincipper I de forskellige sekmenter for femur, men ikke systematisk argumenteret. 14 
14	Antract et al., Metastatic fractures of the long bones	2016	Expert opinion	5					Ikke evidenbaseret vejledning omkring behandlingsprincipper for de forskellige anaormiske sites.
15	Chung., The practicing orthopedic surgeon's guide to managing long bone metastases	2014	Expert opinion	5					Beksirver kort fordele ved kort og lang stems behandling I femur. Er skrevet ind.
16	Eastly et al., Skeletal metastases – the role of the orthopaedic	2012	Expert opinion	5					Beksriver Damrons (2000) 4 principper som skal overholdes ved behandling: 1) Bekræfte at pt er operationskandidat, dette ved MDT beslutning som inkluderer restlevetid. 2) Kirurgisk implantat skal tillade umiddelbar vægtbæring. Konventionelle traumeimplantater

									er formentlig ikke egnet til læsioner som ikke healer. 3) Forsørg hele knoglen for at minimerer stress med den del som ikke er afficeret af metastaser 4) Altid postoperativ stråler for at minimerere risikoen for progression. Hele kirurgi afsnittet har en reference (fra 1992) hvorfor denne ikke er valid.
18	Szendroi et al., Diagnostic algorithm, prognostic factors and surgical treatment of metastaticcancer diseases of the long bone and spine (EFORT)	2017	Expert opinion	5					Viser en algorithme som viser hvilken behandl (palliative vs. Kir). Fremviser evidens for at intern fix for prox metatsaser medfører fatiuge fraktur over tid, hvorfor patienter med lang restlevetid skal selekteres til proteser. Men ingen tidshorisont.
19	*BOOS guideline*	*2015*	*National guideline*	*5*					
20	Harvey et al., Endoprostheses Last Longer Than Intramedullary Devices in Proximal Femur Metastases	2012	Retrospektivt single center.			Internfix (ucementeret vs. Tumor EPR (HEMI GMRS) for prox femur. Power analyse foretaget for at kunne detektere en 25% revisionsrate for intern fix udfra lit. Fortaget	Single center n=159 (intern fix n= 46, endoprotese n=113) opereret 1998-2009. Bipolar hoved uden cup. Intern fix alle bestrålet 3 mdr postOP		Klinisk opfølgning 1, 4 uger samt 2 og 6 mdr samt årligt derefter. Implangt failure dif som al kirurgi af protesen (inkl udskiftning af bushings mv). Mange infektioner (9%) hvoraf 40% opstår efter åbne repos. 8% lux. Begge tal høje og formentlig betinegt af tumor EPR.
21	Piccioli et al., Intramedullary nailing for treatment of pathologic femoral fractures due to metastases	2013	Respektivt single center	2B			Marvsøm pertroch og midskaft femur (n=80) i perioden 2000-2010 10% cementeret	0% revisionsrisiko.	Følges ang. .1, 3, 6, 12, 36 og 48 mdr efter operation. Ikke beskrevet loss til follow-up. &0% døde efter 12 mdr. Mean follow-up var 10 mdr, max 48. Bedring af QOL og ECOG indtil 10 mdr, herefter alment funktions betinget fald. Rapporterer 14% DVT, 2% pneumoni, ingen død, ingen Per.
22	Steensma et al., Endoprosthetic treatmen is more durable for	2012	Retrospektivt single center	2C	Endoprotese	IMN/ORIF	1993-2008 under collum over isthmus, ingen THA	Revision over tid ikke beskrevet men KM vaster	Ikke beskrevet loss til follow-up ej heller mean followup hvorfor revisionsrateme ikke er brugbare.

	patological proximal femur fracturs							significant færre I EPR gruppe	
23	*Houdek*	2017	Retrospektivt single center	2C	Hemi Endoproteser (99% bipolar, 21% monopolar). 20% tumor-EPR. Uvist om de er cementeret.	Ingen	1992-2014 Hele proximale femur	4% failure, 5% revision	Ikke beskrevet loss til follow-up, ikke revision over tid. Lav MSTS score HHS hvilket kan skyldes pt. scores i gennemsnit 4 år efter operationen. Ingen forskel i funktion mellem tumor lokalisation og protese type brugt.
24	*Fakler*	2013	Retrospektict singel center	2C	EPR	IMN	Inter og subtroch fraktur	25% revision i begge grupper (IMN knæk og hemier konv. Til tha grundet lux). KM ikke værdi angivet men aflæst implantat ovl. Er på 6 mdr for EPR 100% og 60% for IMN.	Dobbelt så god ovl. I tumor EPR
25	*Angelini et al*	2018	Retrospektivt single center	2C	Endoproteser	IMN	Proximale femur 2015-2017, n=40 (tumor EPR= 29, EPR n= 4, IMN n=7	Højere revisionsrate i EPR og tumor EPR (ingen i IMN)	Ikke tidsjusteret. IMN følges 5 mdr, EPR 8 og tumor EPR 11 i gennemsnit. Kun en protese fjernes. Signifikant dårligere overlevelse i IMN gruppen. Eneste postOP kompli. Er i IMN gruppen. MSTS scorer ikke forskellig mellem grupperne, data ikke præsenteret.
26	*Yu et al.,*	2017	Retrospektivt singel center	2C	Endoproteser (med og uden resektion) 57	IMN (n=31) (alle cementeret i læsionen)	Proximale femur læsioner 2005-2014	Implant failure i EPR 0%, 16 % i IMN. MSTS bedre i IMN gr 6 uger, men ved 6 mdr er EPR bedre. Spørgsmålet er om de 2 point er klinisk relevant.	Ikke tidsjusteret analyser. Ikke beskrevet lost til follow-up, men sammenlignelig ovl. I grupperne. Ingen cmeent komplikationer i nogle af grupperne.
27	*Peterson et al*	2017	Retrospektivt single center	2C	Langstem hemi EPR (n=22)		Proximale femur læsioner 2012-2015)	1/22 failure og komp. Rate	Ikke tidsjusteret. Kun traumatisk betinget failures. Ingen lux.

									Rapporterer MSTS, ECOG og Karnofsky for patienter der lever mere end 1 år (n=11). Følges 2, 6 uger og herefter hver 3 mdr.
28	*Choy et al.*	2015	Retrospektivt single center	2c	Tumor EPR hemi (n=9)	IMN (n=10)	Per og sub troch 2006-20112	10% IMN failure og komp. 0% EPR failure og 11% komp (overfladisk infektion)	Ingen forskel i MSTS score målt på et tilfældig tidspunkt efter OP mellem behanldingerne.
29	*Tanaka et al.*	2018	Retrospektivt singlecenter	2C	Tumor EPR n=25		Proximal femur	TESS varians 7.5 to 91.7	Patienter opereret på enkel institut ml. 2008-2012. 25 ud af 36 patienter opereret besvarede TESS mellem 2 mdr og 3 år efter operationen.
30	*Zacherl et al*	2011	Retrospektivt to center	2C	*EPR n=13*	ORIF n= 12 IMN n=37	Per, sub og diafyse 1998-2004	*Implant failure:* ORIF 17% IMN 2% *EPR 0%* Revision: ORIF 25% IMN 3% *EPR 4% (lux)*	Gamle omplantater, lille kohorte. Ikke beskrevet hvor lang tid de forskellige grupper er fulgt. Ikke brugbart til at konkludere noget rigtigt.
31	*Janssen et al*	2016	Retrospektivt to center	2B	EPR=70 (cement)	ORIF=45 (14 minus cement) *IMN=302 (295 minus cement)*	Medial-,per og suv troch 1999-2014	*Failure:* 3 mdr: IMN: 0.5% EPR: 0% ORIF: 5.4% 12 mdr: IMN: 2.6% EPR: 0% ORIF: 12% P<0.001 Revision: Alle revisioner tæller. 3 mdr: IMN: 1.6% EPR: 6.8% ORIF: 5.4% 12 mdr: IMN: 4.4% EPR: 12%	KM, 17% loss til follow-up. God beskrivelse af metoden. Tidsjusteret analyse men ikke competing risk. Ingen forskel i komplikationer indenfor 30 dage mellem implanterne.

								ORIF 12% *P=0.134*	
32	*Weiss et al*	2013	SSG 1999-2009	2C	EPR = 82	IMN = 108 *Andre = 6*	Sub troch	*Revisionsrate* IMN: 9% *EPR=6%*	Ingen forskel i mobilitet mellem grupperne. Failure ikke rapp. Smerte og brug af analgetica rapporteret men ikke stratificeret mellem grupperne.
33	*Parker et al.*	2011	*Single center retrospektivt 1989 – 2008*	2C	Hemi: 48 THA: 6	Kanyllerede skruer: 15 ORIF:35 IMN: 40	Medial, per- og sub troch	*Failure:* Kanyllerede Revision: skruer: 7% ORIF:6% IMN: 0% Hemi: 0% THA: 0% Kanyllerede skruer: 20% ORIF:17% IMN: 3% Hemi: 6% *THA: 0%*	Meget gamle implantater er benyttet. To lux. *Stratificerer ikke mellem behandlingsgrupper i komplikations rapporteringen.*
34	*Chafey et al*	2018	*Single center retrospektivt* *1999-2009*	2C		*IMN: 205*	Pertroch	5% (95% CI, 3%-8%) at 12 months and 9% (95% CI, 5%-14%) at 60 months	*Eksludere dem de mister itl follow-up (8%). Failure sker allerede 2 mdr g. Brud.Kun failure medtaget. Competing risk analyse.*
35	*Tanaka et al.*	2016	*Single center studie retrospektivt 2003-2013*	2C		*IMN: 80*	Subtroch og pertroch.	94% implant overlevelse efter 2 og 3 år.	3 tidlige postoperative komplikationer med dødelig udgang blev observeret. *Ikke skrevet om der var gjort brug af cement*
36	*Aneja et al.*	2017	*Database studie af alle metastaser behandlet i femur 2002-2011*	2C	*Fraktur (n=2829)*	*Truende fraktur (n=2750)*	Data hentet fra Nationwide Inpatient Sample Database (USA) for hele femur behanldet med IMN.	Inpatient DVT,PE, død mv. Truende fraktur patienter har OR 2.1 (1.3-3-3) for PE, OR 1.5 (1.1-	Fraktur gruppen var statistisk signifikant ældre (66 år vs. 72 år)med en overvægt af kvinder (71% vs. 56%) men ingen forskel i comobiditet mellem de to grupper. *Eksempel på korrelation er ikke lig kausalitet da truende fraktur i højere grad udskrives til hjemmet, det må tyde på*

								2.1) for DVT men ingen forskel i dødelighed. Truende fraktur var mindre tilbøjelige til at blive udskrevet til ikke hjemmelige forhold (OR 0.41 (0.36-0.46) og mindre tilbøjelige til at modtage blodtransfusion OR 0.74 (0.65-0.84)	*bedre mobilisering. Studiet formentlig confounded af forskellig tromboseprofylakse regime som der ikke er justeret for.*
37	*Mioc et al.*	2018	*Single center database drevet comperativt studie 2008-2016*	4	*Femur (n=77) og tibia (n=8) patologiske fraktur (primær n=30 metastase n=55)*	*Femur (n=153) og tibia (n=17) ikke patologiske fraktur*	Comperativt studie af patologiske vs. non patologiske femur og tibia frakturer	OR for DVT ved maligne brud 1.97, p<0.04. 40% af ORIF får DVT, 10% ved protese, 12% ved IMN.	DVT bekræftet ved venøs duplex skanning. p-værdi under 0.04 var statistisk signifikant ved t-test. Alle patienter fik trombose profylakse med enten LMWH (n=71), dobbelt dosis LMWH (n=5), Riaroxaban (n=4) eller Clopidogrel (n=5). *2 tilfælde af PE med dødelog udgang blev observeret i TKA modtagere*
38	*Shallop et al.*	2015	*Database studie af 3 national cancer institutter 2001-2013*	2c	*287 patienter med 336 metastatiske læsioner (79% femur, 18% humerus og 3% tibia)*		Patologiske læsioner behandlet med IMN	4% PE (humerus 0%, tibia 0% og femur 5%) og 3% DVT (humerus 2%, femur 4%, tibia 0%). Multivariate analyser identificerer lungecancer patienter og postoperativt stråler som risiko for udvikling af PE mens man ikke kunne identificere risiko	PE diagnostiseret ved CT og ikke ventilations/perfusions skanninger. *Protokol for 2 ugers postoperativt tromboseprofylakse, men dette kunne ikke bekræftes for alle læsionerne.*

								faktorer for udvikling af DVT.	
39	*Groot et al.*	2018	*Singlecenter 2002-2013*	4	OE n=158 UE n= 480 IMN n=394 EPR n= 129 *ORIF n=115*		Kirurgi for MBD i lange knogler.	3% risiko for DVT og PE. DVT blev obsereveret optil 85 dage efter operation. Selvstændige prædiktor for VTE var lang indlæggelse og høj præoperativ hgb. Ingen forskel om de bruger profylakse eller ej	Ikke noget standartdiseret tromboseprofylakse regime men hvis de gav var den 325 mg asperin eller 40 mg enoxaparin mens 52% modtager ingen. De tratificerer ikke i regression mellem DVT og PE. *At de ikke finder en sammenhæng med profylakse kan skyldes at 19% modtager den relevante behandling.*
40	Trombose retningslinie								
41	Health Investigators								

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf
Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: https://www.sst.dk/

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.