

Richtlijn Botmetastasen

INITIATIEF

Nederlandse Orthopaedische Vereniging

IN SAMENWERKING MET

Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde – Nederlandse Vereniging voor Traumatologie

Nederlandse Vereniging voor Radiologie

Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde

Nederlandse Internisten Vereniging

Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

Colofon

RICHTLIJN BOTMETASTASEN

© 2024

Nederlandse Orthopaedische Vereniging

Bruistensingel 230

5232 AD 's-Hertogenbosch

nov@orthopeden.org

www.orthopeden.org

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Inhoudsopgave

Samenstelling van de werkgroep	4
Startpagina – Richtlijn Botmetastasen	5
Verantwoording.....	7
Module 1 Diagnostiek	16
Module 2 Prognose fractuurrisico	18
Module 3 Prognose overleving.....	32
Module 4 Lokale behandeling – radiotherapeutische behandeling van pijn	44
Module 5 Chirurgie bij dreigende fracturen	60
Module 6 Type chirurgie	71
Module 7 Preoperatieve embolisatie	81
Module 8 Lokale ablatie.....	99
Module 9 Behandeling Oligometastasen.....	115
Module 10 Medicatie.....	132
Module 11 Nucleaire behandeling	154
Module 12 Ondersteunende en palliatieve zorg	200
Module 13 Multidisciplinaire zorg.....	209
Kennisvragen	213

Samenstelling van de werkgroep

Werkgroep

- Dr. J.J.W. Ploegmakers, orthopedisch chirurg, Universitair Medisch Centrum Groningen, NOV (voorzitter)
- Dr. P.G. Westhoff, radiotherapeut-oncoloog, Radboud UMC Nijmegen, NVRO (vice-voorzitter)
- Dr. E.F. Dierselhuis, orthopedisch chirurg, Radboud UMC Nijmegen, NOV
- Drs. B. Meesters, traumachirurg, Zuyderland Medisch Centrum, NVVH NVT
- Dr. C.S.P. van Rijswijk, interventieradioloog, Leids Universitair Medisch Centrum, NVVR
- Dr. F. Intema, nucleair geneeskundige, Rijnstate Ziekenhuis, NVNG
- Prof. Dr. Y.M. van der Linden, radiotherapeut-oncoloog, Leids Universitair Medisch Centrum, NVRO
- Dr. mr. J.J. de Haan, internist-oncoloog, Universitair Medisch Centrum Groningen, NIV
- W. van der Veen, namens Borstkankervereniging Nederland (BVN) (tot juni 2023)
- E. Walrave, namens Longkanker Nederland (tot januari 2022)
- J. Rijlaarsdam, namens Longkanker Nederland (van februari 2022 tot september 2022)
- Dr. K.M. Holtzer, Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (vanaf september 2022)

Met ondersteuning van

- Dr. M.A. Pols, senior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Drs M. Oerbekke, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (tot september 2022)
- Dr. J. Boschman, senior adviseur (vanaf september 2022)
- I. van Dusseldorp, senior informatiespecialist, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Wilma van der Veen heeft namens de NFK/BVN een waardevolle bijdrage geleverd aan de totstandkoming van deze richtlijnmodules. Helaas heeft zij de afronding van de richtlijn niet meer mee mogen maken. De werkgroep is Wilma dankbaar voor de prettige en open samenwerking en heeft bewondering voor de manier waarop zij zich heeft ingezet voor huidige en toekomstige patiënten.

Startpagina – Richtlijn Botmetastasen

Waar gaat deze richtlijn over?

Botmetastasen zijn de meest voorkomende vorm van kwaadaardige tumoren in het skelet en nemen in incidentie en prevalentie toe. Dit in tegenstelling tot primaire bontumoren zoals het osteosarcoom en chondrosarcoom, welke relatief zeldzaam voorkomen. Bij de meeste patiënten met botmetastasen zijn deze secundair aan een mamma-, long-, prostaat-, schildklier- of niercelcarcinoom. Hoewel botmetastasen niet levensbedreigend zijn, beïnvloeden deze wel de kwaliteit van leven. Klinische symptomen van botmetastasen bestaan vaak uit (ernstige) botpijn, (dreigende) pathologische fracturen en daarmee samenhangende verminderde mobiliteit.

Deze richtlijn richt zich op de behandeling van botmetastasen (met uitzondering van de wervelkolom, waarvoor een aparte richtlijn bestaat) en de dreigende pathologische fracturen van de extremiteiten als gevolg van botmetastasen. In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- Prognostische modellen om de levensverwachting of fractuurrisico van patiënten te voorspellen.
- Hoge dosis radiotherapie of stereotaxie bij patiënten met botmetastasen en pijn.
- Wel of niet opereren bij patiënten met dreigende fracturen.
- Type operatie/prothese van voorkeur bij een chirurgische ingreep.
- Waarde van preoperatieve embolisatie van botmetastasen om de kans op bloeding te verminderen.
- Waarde van lokale ablatiebehandeling bij patiënten met botmetastasen en pijn.
- Behandeling van oligometastasen.
- Systemische behandeling: welke medicatie heeft de voorkeur?
- Radionuclidetherapie bij patiënten met osteoblastische metastasen.
- Ondersteunende zorg.
- Multidisciplinaire zorg.

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is primair bestemd voor alle zorgverleners in de tweede (of derde) lijn die betrokken zijn bij de zorg voor volwassen patiënten met botmetastasen (met uitzondering van wervelmetastasen). Zorgverleners in de eerste lijn kunnen vanzelfsprekend ook gebruik maken van deze richtlijn.

Voor patiënten

Botmetastasen zijn uitzaaiingen van kanker die op een andere plaats in het lichaam is ontstaan, bijvoorbeeld van borstkanker, prostaatkanker of longkanker. Deze uitzaaiingen kunnen veel pijn geven en ook de kans vergroten dat het bot breekt. Uitzaaiingen in de botten kunnen op verschillende manieren behandeld worden. Er zijn behandelingen die zich richten op de uitzaaiing in het bot zelf, zoals een operatie en bestraling. Er zijn ook manieren om de pijn te verminderen en om de botten te versterken. De keuze welke behandeling het beste is hangt af van verschillende factoren: de uitgebreidheid van de uitzaaiingen, de klachten en conditie van de patiënt en de levensverwachting. Maar ook de wens van de patiënt is hierbij belangrijk. Ongeacht welke behandeling gekozen wordt, is het belangrijk dat de zorgverleners goed samenwerken en dat er ook aandacht is voor de begeleiding van de patiënt en diens naasten.

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van Nederlandse Orthopaedische Vereniging (NOV). De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers vanuit de orthopedisch chirurgen, radiotherapeuten, radiologen, nucleair geneeskundigen, internist-oncologen, en chirurgen/traumatologen. Het perspectief van patiënten werd ingebracht door een vertegenwoordiger van de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK) samen met een aantal patiënten. Zie hiervoor ook de samenstelling van de werkgroep.

Verantwoording

Leeswijzer

De verantwoording wordt op de Richtlijndatabase bij elke module opgenomen. Aangezien deze richtlijn gedeeltelijk een herziening betreft, zal het gedeelte 'Autorisatie en geldigheid' per module verschillen. Voor de leesbaarheid is gekozen om dit onderdeel per module uit te schrijven. Het overige gedeelte van de verantwoording is gelijk voor alle herziene of nieuwe modules, en wordt slechts éénmaal bijgevoegd. De verantwoording van de herbevestigde module blijft, op het gedeelte 'Autorisatie en geldigheid' na, op de Richtlijndatabase ongewijzigd.

Autorisatie en geldigheid

Autorisatiedatum:	[datum]
Eerstvolgende beoordeling actualiteit	[datum] [en evt. de reden dat de herbeoordeling/herziening dan plaats zou moeten vinden].
Geautoriseerd door:	[Vereniging 1], initiatiefnemer [Vereniging 2], etc. [alle overige verenigingen (NB. Uitschrijven, geen afkortingen) en (patiënt) organisaties noemen die de richtlijn hebben geautoriseerd of geaccordeerd]
Belangrijkste wijzigingen t.o.v. vorige versie:	[Noteer hier de belangrijkste wijzigingen als de module een herziening betreft]
Herbevestiging:	n.v.t.
Regiehouder(s):	Nederlandse Orthopaedische Vereniging

Algemene gegevens

De ontwikkeling/herziening van deze richtlijnmodule werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (www.demedischspecialist.nl/kennisinstituut) en werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijnmodule.

Belangenverklaringen

De Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement) hebben gehad. Gedurende de ontwikkeling of herziening van een module worden wijzigingen in belangen aan de voorzitter doorgegeven. De belangenverklaring wordt opnieuw bevestigd tijdens de commentaarfase. Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Wergroepid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
E. Dierselhuis	Orthopedisch chirurg	Opleidingscommissie Nederlandse Orthopedische Vereniging (onbetaald)	Betrokken bij onderzoek naar BOS-score (niet commercieel)	Geen restricties
J. de Haan	Internist-oncoloog	Geen	Betrokken bij onderzoek van Astellas, Boehringer, Cogent, Incyte, Inhibrx, Zentalis, Zymeworks (geen relatie met onderwerp richtlijn, geen persoonlijke vergoeding)	Geen restricties
F. Intema	Nucleair geneeskundige	Geen	Geen	Geen restricties
Y. van der Linden	Radiotherapeut- oncoloog. Hoofd expertisecentrum palliatieve zorg.	Course director ESTRO cursus Palliative Care and Radiotherapy	Betrokken bij onderzoek naar BOS-score (niet commercieel) AlpduZes UL 2013-6286 OPTIMAL study	Geen restricties
B. Meesters	Traumachirurg	Bestuurslid Nederlandse Vereniging voor Trauma Chirurgie	Geen	Geen restricties
J. Ploegmakers	Orthopedisch chirurg	Geen	Stryker, 3M: honorarium dienstverlening (2020, 2021, geen relatie met onderwerp richtlijn)	Geen restricties
J. Rijlaarsdam	Panellid Longkanker Nederland. Onbezoldigd	Geen	Geen	Geen restricties
C. van Rijswijk	Interventie-radioloog	Geen	PI van FLOW-project (met Philips): geen relatie met botmetastasen. W.L. Gore & Associates: honorarium dienstverlening (2021, 2022, geen relatie met onderwerp richtlijn Cordis Netherlands: honorarium dienstverlening (2022, geen relatie met onderwerp richtlijn)	Geen restricties

W. van der Veen	Patient advocate Borstkankervereniging Nederland, onbetaald	Vrijwilliger Abrona, dagbesteding, onbetaald	Geen	Geen restricties
P. Westhoff	Radiotherapeut- oncoloog	Geen	Betrokken bij onderzoek naar BOS-score (niet commercieel)	Geen restricties

Inbreng patiëntenperspectief

Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door deelname in de werkgroep van vertegenwoordigers vanuit patiëntenverenigingen en van de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties. De vertegenwoordigers zijn betrokken bij het opstellen van de uitgangsvragen, de keuze voor de uitkomstmaten en bij het opstellen van de overwegingen en aanbevelingen. De conceptrichtlijn is tevens voor commentaar voorgelegd aan betrokken patiëntenverenigingen en de eventueel aangeleverde commentaren zijn besproken en verwerkt.

Kwalitatieve raming van mogelijke financiële gevolgen in het kader van de Wkkgz

Bij de richtlijn is conform de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (Wkkgz) een kwalitatieve raming uitgevoerd om te beoordelen of de aanbevelingen mogelijk leiden tot substantiële financiële gevolgen. Bij het uitvoeren van deze beoordeling is de richtlijnmodule op verschillende domeinen getoetst (zie het [stroomschema](#) op de Richtlijndatabase).

Module	Uitkomst raming	Toelichting
Module 1 Diagnostiek	Geen financiële gevolgen	Hoewel uit de toetsing volgt dat de aanbevelingen breed toepasbaar zijn (5.000-40.000 patiënten), volgt ook uit de toetsing dat het geen nieuwe manier van zorgverlening of andere organisatie van zorgverlening betreft. Er worden daarom geen substantiële financiële gevolgen verwacht.
Module 2 Prognose fractuurrisico	Geen financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat de aanbevelingen niet breed toepasbaar zijn (<5.000 patiënten) en daarom naar verwachting geen substantiële financiële gevolgen zal hebben voor de collectieve uitgaven.
Module 3 Prognose overleving	Geen financiële gevolgen	Hoewel uit de toetsing volgt dat de aanbevelingen breed toepasbaar zijn (5.000-40.000 patiënten), volgt ook uit de toetsing dat het geen nieuwe manier van zorgverlening of andere organisatie van zorgverlening betreft. Er worden daarom geen substantiële financiële gevolgen verwacht.
Module 4 Lokale behandeling – radiotherapeutische behandeling van pijn	Geen financiële gevolgen	Hoewel uit de toetsing volgt dat de aanbevelingen breed toepasbaar zijn (5.000-40.000 patiënten), volgt ook uit de toetsing dat het geen nieuwe manier van zorgverlening of andere organisatie van zorgverlening betreft. Er worden daarom geen substantiële financiële gevolgen verwacht.
Module 5 Type chirurgie	Geen financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat de aanbevelingen niet breed toepasbaar zijn (<5.000 patiënten) en daarom naar verwachting geen substantiële financiële gevolgen zal hebben voor de collectieve uitgaven.

Module	Uitkomst raming	Toelichting
Module 6 Type chirurgie	Geen financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat de aanbevelingen niet breed toepasbaar zijn (<5.000 patiënten) en daarom naar verwachting geen substantiële financiële gevolgen zal hebben voor de collectieve uitgaven.
Module 7 Preoperatieve embolisatie	Geen financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat de aanbevelingen niet breed toepasbaar zijn (<5.000 patiënten) en daarom naar verwachting geen substantiële financiële gevolgen zal hebben voor de collectieve uitgaven.
Module 8 Lokale ablatie	Geen financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat de aanbevelingen niet breed toepasbaar zijn (<5.000 patiënten) en daarom naar verwachting geen substantiële financiële gevolgen zal hebben voor de collectieve uitgaven.
Module 9 Behandeling oligometastasen	Geen financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) niet breed toepasbaar zijn (<5.000 patiënten) en daarom naar verwachting geen substantiële financiële gevolgen zal hebben voor de collectieve uitgaven.
Module 10 Medicatie	Geen financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) niet breed toepasbaar zijn (<5.000 patiënten) en daarom naar verwachting geen substantiële financiële gevolgen zal hebben voor de collectieve uitgaven.
Module 11 Nucleaire behandeling	Geen financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) niet breed toepasbaar zijn (<5.000 patiënten) en daarom naar verwachting geen substantiële financiële gevolgen zal hebben voor de collectieve uitgaven.
Module 12 Ondersteunende en palliatieve zorg	Geen financiële gevolgen	Hoewel uit de toetsing volgt dat de aanbevelingen breed toepasbaar zijn (5.000-40.000 patiënten), volgt ook uit de toetsing dat het geen nieuwe manier van zorgverlening of andere organisatie van zorgverlening betreft. Er worden daarom geen substantiële financiële gevolgen verwacht.
Module 13 Multidisciplinaire zorg	Geen financiële gevolgen	Hoewel uit de toetsing volgt dat de aanbevelingen breed toepasbaar zijn (5.000-40.000 patiënten), volgt ook uit de toetsing dat het geen nieuwe manier van zorgverlening of andere organisatie van zorgverlening betreft. Er worden daarom geen substantiële financiële gevolgen verwacht.

Werkwijze

AGREE

Deze richtlijn is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010).

Knelpuntenanalyse en uitgangsvragen

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerde de werkgroep de knelpunten in de zorg voor patiënten met botmetastasen door middel van een schriftelijke knelpuntenanalyse. De werkgroep beoordeelde de aanbeveling(en) uit de eerdere richtlijn Botmetastasen (IKNL, 2010) op noodzaak tot revisie. Tevens zijn er knelpunten aangedragen door de NVRO, IGJ, KNGF, NVKF, NVRO, NVKG. Een verslag hiervan is opgenomen onder aanverwante producten.

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de werkgroep concept-uitgangsvragen opgesteld en definitief vastgesteld.

Uitkomstmaten

Na het opstellen van de zoekvraag behorende bij de uitgangsvraag inventariseerde de werkgroep welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. Hierbij werd een maximum van acht uitkomstmaten gehanteerd. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als cruciaal (kritiek voor de besluitvorming), belangrijk (maar niet cruciaal) en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep tenminste voor de cruciale uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch (patiënt) relevant vonden.

Methode literatuursamenvatting

Een uitgebreide beschrijving van de strategie voor zoeken en selecteren van literatuur is te vinden onder 'Zoeken en selecteren' onder Onderbouwing. Indien mogelijk werd de data uit verschillende studies gepoold in een random-effects model. Review Manager 5.4 werd gebruikt voor de statistische analyses. De beoordeling van de kracht van het wetenschappelijke bewijs wordt hieronder toegelicht.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>). De basisprincipes van de GRADE-methodiek zijn: het benoemen en prioriteren van de klinisch (patiënt) relevante uitkomstmaten, een systematische review per uitkomstmaat, en een beoordeling van de bewijskracht per uitkomstmaat op basis van de acht GRADE-domeinen (domeinen voor downgraden: risk of bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, en publicatiebias; domeinen voor upgraden: dosis-effect relatie, groot effect, en residuele plausibele confounding). GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie, in het bijzonder de mate van zekerheid dat de literatuurconclusie de aanbeveling adequaat ondersteunt (Schünemann, 2013; Hultcrantz, 2017).

GRADE	Definitie
Hoog	<ul style="list-style-type: none"> er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt; het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Redelijk	<ul style="list-style-type: none"> er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt; het is mogelijk dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Laag	<ul style="list-style-type: none"> er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt; er is een reële kans dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Zeer laag	<ul style="list-style-type: none"> er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt; de literatuurconclusie is zeer onzeker.

Bij het beoordelen (graderen) van de kracht van het wetenschappelijk bewijs in richtlijnen volgens de GRADE-methodiek spelen grenzen voor klinische besluitvorming een belangrijke rol (Hultcrantz, 2017). Dit zijn de grenzen die bij overschrijding aanleiding zouden geven tot een aanpassing van de aanbeveling. Om de grenzen voor klinische besluitvorming te bepalen moeten alle relevante uitkomstmaten en overwegingen worden meegewogen. De grenzen voor klinische besluitvorming zijn daarmee niet één op één vergelijkbaar met het minimaal klinisch relevant verschil (Minimal Clinically Important Difference, MCID). Met name in situaties waarin een interventie geen belangrijke nadelen heeft en de kosten relatief laag zijn, kan de grens voor klinische besluitvorming met betrekking tot de effectiviteit van de interventie bij een lagere waarde (dichter bij het nuleffect) liggen dan de MCID (Hultcrantz, 2017).

Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en worden meegewogen, zoals aanvullende argumenten uit bijvoorbeeld de biomechanica of fysiologie, waarden en voorkeuren van patiënten, kosten (middelenbeslag), aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie. Deze aspecten zijn systematisch vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje 'Overwegingen' en kunnen (mede) gebaseerd zijn op expert opinion. Hierbij is gebruik gemaakt van een gestructureerd format gebaseerd op het evidence-to-decision framework van de internationale GRADE Working Group (Alonso-Coello, 2016a; Alonso-Coello 2016b). Dit evidence-to-decision framework is een integraal onderdeel van de GRADE methodiek.

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen, en een weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke

aanbevelingen mogelijk (Agoritsas, 2017; Neumann, 2016). De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen. De werkgroep heeft bij elke aanbeveling opgenomen hoe zij tot de richting en sterkte van de aanbeveling zijn gekomen.

In de GRADE-methodiek wordt onderscheid gemaakt tussen sterke en zwakke (of conditionele) aanbevelingen. De sterkte van een aanbeveling verwijst naar de mate van zekerheid dat de voordelen van de interventie opwegen tegen de nadelen (of vice versa), gezien over het hele spectrum van patiënten waarvoor de aanbeveling is bedoeld. De sterkte van een aanbeveling heeft duidelijke implicaties voor patiënten, behandelaars en beleidsmakers (zie onderstaande tabel). Een aanbeveling is geen dictaat, zelfs een sterke aanbeveling gebaseerd op bewijs van hoge kwaliteit (GRADE gradering HOOG) zal niet altijd van toepassing zijn, onder alle mogelijke omstandigheden en voor elke individuele patiënt.

Implicaties van sterke en zwakke aanbevelingen voor verschillende richtlijngebruikers		
	<i>Sterke aanbeveling</i>	<i>Zwakke (conditionele) aanbeveling</i>
Voor patiënten	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen en slechts een klein aantal niet.	Een aanzienlijk deel van de patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen, maar veel patiënten ook niet.
Voor behandelaars	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak moeten ontvangen.	Er zijn meerdere geschikte interventies of aanpakken. De patiënt moet worden ondersteund bij de keuze voor de interventie of aanpak die het beste aansluit bij zijn of haar waarden en voorkeuren.
Voor beleidsmakers	De aanbevolen interventie of aanpak kan worden gezien als standaardbeleid.	Beleidsbepaling vereist uitvoerige discussie met betrokkenheid van veel stakeholders. Er is een grotere kans op lokale beleidsverschillen.

Organisatie van zorg

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijn is expliciet aandacht geweest voor de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, mankracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van de specifieke uitgangsvraag zijn genoemd bij de overwegingen. Een aantal bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in de modules Ondersteunende zorg en Multidisciplinaire zorg.

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptringrichtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptringrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn werd aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënten)organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd.

Literatuur

- Agoritsas T, Merglen A, Heen AF, Kristiansen A, Neumann I, Brito JP, Brignardello-Petersen R, Alexander PE, Rind DM, Vandvik PO, Guyatt GH. UpToDate adherence to GRADE criteria for strong recommendations: an analytical survey. *BMJ Open*. 2017 Nov 16;7(11):e018593. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018593. PubMed PMID: 29150475; PubMed Central PMCID: PMC5701989.
- Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Rada G, Rosenbaum S, Morelli A, Guyatt GH, Oxman AD; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ*. 2016 Jun 28;353:i2016. doi: 10.1136/bmj.i2016. PubMed PMID: 27353417.
- Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Vandvik PO, Meerpohl J, Guyatt GH, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016 Jun 30;353:i2089. doi: 10.1136/bmj.i2089. PubMed PMID: 27365494.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna SE, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L; AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010 Dec 14;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5. Review. PubMed PMID: 20603348; PubMed Central PMCID: PMC3001530.
- Hultcrantz M, Rind D, Akl EA, Treweek S, Mustafa RA, Iorio A, Alper BS, Meerpohl JJ, Murad MH, Ansari MT, Katikireddi SV, Östlund P, Tranæus S, Christensen R, Gartlehner G, Brozek J, Izcovich A, Schünemann H, Guyatt G. The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2017 Jul;87:4-13. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.05.006. Epub 2017 May 18. PubMed PMID: 28529184; PubMed Central PMCID: PMC6542664.
- Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 (2012). Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit.
http://richtlijndatabase.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html
- Neumann I, Santesso N, Akl EA, Rind DM, Vandvik PO, Alonso-Coello P, Agoritsas T, Mustafa RA, Alexander PE, Schünemann H, Guyatt GH. A guide for health professionals to interpret and use recommendations in guidelines developed with the GRADE approach. *J Clin Epidemiol*. 2016 Apr;72:45-55. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.11.017. Epub 2016 Jan 6. Review. PubMed PMID: 26772609.
- Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from
http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html.

Module 1 Diagnostiek

Deze module is op basis van expert opinion tekstueel geactualiseerd door de werkgroep.

Beeldvorming

Botmetastasen kunnen op verschillende manieren aan het licht komen; in de reguliere oncologische follow-up, bij beeldvorming op indicatie in geval van klachten, of als toevallsbevinding bij beeldvorming voor overige indicaties. Het is belangrijk om een beeld te krijgen van uitbreiding en karakter van de ziekte, alvorens over te gaan tot behandeling van de metastasen.

Conventionele diagnostiek

De plaats van conventioneel röntgenonderzoek is met name een eerste beoordeling bij klachten. Een eventuele afwijking kan worden herkend en er kan een indruk worden gekregen van het fractuurrisico. Het is van belang dat het gehele lange pijpbeen goed te beoordelen is. Zowel evidente als dreigende fracturen door lytische laesies kunnen zo worden gediagnosticeerd. Kenmerken van een agressieve botlaesie zijn: een diameter > 5 cm, cortexonderbreking, periostreactie en het bestaan van een pathologische fractuur. Veelal zal er hierna aanvullende beeldvorming plaatsvinden in de vorm van CT, MRI of PET/CT.

CT-scan

Met een CT-scan kan een betere inschatting van het fractuurrisico worden gemaakt. Daarnaast kan er soms een betere inschatting gemaakt worden van de passende behandeling bij een fractuur. Ook kan er een indruk worden verkregen van een bijkomende weke-delencomponent en hieraan gerelateerde klachten. Een andere rol van de CT-scan is stadiëring van de ziekte. Hierbij is de rol zeer afhankelijk van de individuele patiënt. Hierbij zal er echter veelal gekozen worden voor andere beeldvormende technieken met een hogere diagnostische sensitiviteit, zoals positron-emissietomografie / computertomografie (PET/CT) of (bij beperkt indicatiegebied en afhankelijk van lokale expertise) whole body magnetic resonance imaging (MRI) met diffusie gewogen imaging (DWI).

FDG-PET/CT

Bij de stadiëring van een groot deel van de tumoren die botmetastasen veroorzaken zal de FDG PET-CT het onderzoek van eerste keus zijn, eventueel in combinatie met diagnostische CT met intraveneus contrast. Het gaat hierbij om longkanker, borstkanker en eventueel multipel myeloom. Ook wanneer de primaire tumor onbekend is kan de FDG PET/CT onderzoek van eerste keuze zijn of volgen na diagnostische CT thorax-abdomen. Overwogen kan worden om extremiteiten volledig in beeld te brengen wanneer een patiënt zich presenteert met metastasen in perifere extremiteiten.

PET-CT met overige tracers

Wanneer de kans op metastasen van bepaalde tumoren (prostaatkanker, neuro-endocriene tumor of schildkliercarcinoom) zeer groot is kan gerichte beeldvorming overwogen worden zoals PSMA-PET, Somatostatinerceptor-PET of Jodium-scan. Dit kan van aanvullende waarde zijn om een lesie te specificeren of om disseminatie van ziekte te bepalen.

MRI

Wanneer er geen aanwijzingen zijn voor gemetastaseerde ziekte kan de MRI de afwijking(en) verder karakteriseren. Met name ter differentiatie van maligne en benigne afwijkingen en of er eventueel sprake kan zijn van een primaire bottumor of infectie. Ook kan de MRI een rol

spelen in bepalen van de relatie tot omliggende weke delen, soms van belang voorafgaand aan operatie of om klachten te specificeren.

Histologie

Indien er sprake is van een monofocale laesie bij niet eerder bekend ossaal gemetastaseerde ziekte, is het stellen van de juiste diagnose van essentieel belang. Hiermee kan worden voorkomen dat in geval van een primaire bottumor of oligometastase een curatieve resectie onnodig uitgebreid dan wel onmogelijk wordt gemaakt. Ook bij een maligniteit in de voorgeschiedenis, dient men zich te realiseren dat een ossale laesie een primaire bottumor kan betreffen, of een metastase van een tweede primaire tumor. Om die reden adviseert de werkgroep ten zeerste om vóór chirurgische behandeling te komen tot een diagnose, om een optimale behandeling te kunnen bieden aan de patiënt. Dit is uiteraard afhankelijk van de klinische context (conditie, leeftijd, comorbiditeit, verwachte overleving) en wensen van de patiënt ten aanzien van behandeling.

Definitieve diagnose kan alleen verkregen worden door een (dikkenaald-)biopsie. Dit kan plaatsvinden middels een echo- of CT geleide punctie, of middels een chirurgisch biopt. In het algemeen kan worden gesteld dat het biopt moet worden genomen via het 'toekomstige' litteken (oncologische route), omdat het biopsietraject uiteindelijk ook moet worden gereceerd indien er een curatieve resectie wordt nagestreefd. De werkgroep adviseert dat in voorkomende gevallen ten aanzien van deze diagnostiek afstemming plaats moet vinden met één van de orthopedisch oncologische centra.

Aanvullende diagnostiek

Laboratoriumonderzoek

Doel van laboratoriumonderzoek is tweeledig. Ten eerste kan laboratoriumonderzoek behulpzaam zijn bij het vaststellen van de primaire tumor. Welke laboratoriumbepalingen / tumormarkers geïndiceerd zijn hangt af van de klinische context. Ten tweede kunnen potentieel levensbedreigende afwijkingen in de calcium- en fosfaathuishouding worden gediagnosticeerd en behandeld.

Module 2 Prognose fractuurrisico

Uitgangsvraag

Hoe kan het fractuurrisico worden ingeschat bij patiënten met botmetastasen?

Inleiding

Tussen de 5 en 10% van de patiënten met een botmetastase krijgt uiteindelijk te maken met een dreigende of bestaande pathologische fractuur. De sterkte van pathologisch bot hangt af van zowel kenmerken van het bot als van de laesie (d.w.z. voor het bot: de grootte, de vorm en de driedimensionale variatie in dichtheid van trabeculair en corticaal bot, en bot-microarchitectuur, en voor de laesies: grootte, vorm, en aard). Natuurlijk is de belasting als externe factor ook van invloed voor het optreden van een fractuur. Progressieve chronische pijn (belastingafhankelijk, palpatoir, nachtelijk) is vaak het eerste symptoom van een pathologische afwijking in het bot, maar is in de praktijk maar van matig voorspellende waarde op een pathologische fractuur (Van der Linden, 2004; Nguyễn, 2021; Ardakani 2022).

Tijdige inschatting van het risico op fracturen is essentieel, aangezien dit een belangrijke overweging is voor de keuze van een lokale behandeling, zoals radiotherapie bij een laag risico en preventieve chirurgie bij een hoog risico. Daarnaast heeft het consequenties voor bijvoorbeeld adviezen rondom belasting, bijvoorbeeld door mobiliseren met krukken te adviseren. Er zijn verschillende scoresystemen in de literatuur beschreven die klinici helpen om een risico-inschatting te doen. Het scoringsysteem van Mirels (2003) bevat vier items (anatomische lokalisatie, mate van corticale aantasting, lytisch of blastisch, en mate van pijn) en wordt sinds de jaren negentig wereldwijd gebruikt. Op basis van later Nederlands onderzoek naar femora wordt inmiddels in Nederland de zogenaamde 3cm regel geadviseerd, die nauwkeuriger blijkt in het voorspellen van een fractuur op basis van een eenvoudig te verkrijgen röntgenfoto (Van der Linden 2004, Van der Wal 2020). Omdat Mirels een overschatting van het risico op daadwerkelijke fractuur geeft werd in de vorige richtlijn geadviseerd dit scoresysteem niet meer te gebruiken. Maar omdat in de praktijk het systeem nog veel gebruikt wordt beschrijven we de uitkomsten tov andere scoringsystemen in dit hoofdstuk

Omdat zowel over- als onderbehandeling nog steeds voorkomt, wordt er op verschillende vlakken gewerkt aan verbetering van voorspellende modellen om de keuze voor een behandeling (conservatief, radiotherapie of operatief) te ondersteunen.

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: *What is the impact on clinical decision-making and patient outcomes of using a prognostic instrument for the identification of patients with bone metastases that are at risk for fractures?*

- P: patients with bone metastases
- I: a fracture risk evaluation tool, such as a prognostic tool, decision rule, scoring algorithm
- C: not using a tool or another tool
- O: 1) outcome measures reflecting the impact of using a prognostic tool in practice: (change in) treatment decisions; fractures; quality of life (including physical activity); 2) outcome measures reflecting theoretical effects when using a prognostic instrument, such as overall performance, calibration, discrimination, classification (true positives, true negatives, false positives, false negatives) or other performance measures.

Timing: at the moment of diagnosing osseal metastasis.

Setting: first, second or third line

About prognostic research in general

There are currently few examples of the implementation of prognostic research resulting in improved patient care. The methodological quality of prognostic research is often low (Kent 2020).

For clinical use, externally validated prediction models should be translated into simple clinical prediction rules and help clinical decision making. Those rules guide the choice for treatment by providing information on the likely outcome of an individual (given different interventions), whereas prognostic rules inform the likely prognosis of an individual given just one treatment or care pathway. In a final stage, clinical prediction and decision rules, as well as single prognostic determinants can be tested in intervention studies (e.g. randomised clinical trials) to determine the impact of using the rule on patient outcomes and the cost-effectiveness of care or the effects of intervening on the prognostic determinant.

Randomised and non-randomised impact studies can also play a role in describing the pragmatic ability of clinical rules to be adopted, change practice and improve outcomes. This literature review focuses primarily on the clinical application of prognostic information and, secondary, confirmatory studies (prediction model external validation and investigation of causal relationships) and excludes exploratory studies (descriptive, association, and model development studies). The clinical application of prognostic information can include the development of clinical prediction or decision rules, and studies that seek to determine whether those rules do make a difference to outcomes when applied in treatment settings.

Relevant outcome measures

The guideline development group considered outcome measures reflecting the impact of using a prognostic tool on clinical decision making and patient outcomes as critical outcome measures for decision making; and outcome measures reflecting theoretical effects and the prognostic value of using a prognostic instrument, such as true positives, true negatives, false positives, and false negatives as important outcome measures for decision making.

The working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

Clinical and/or patient important differences

The working group agreed that sensitivity should outweigh specificity: overtreatment and to prevent a fracture (operating on a patient who would eventually not get a fracture) would be less serious than undertreatment (not operating on a patient and fracture occurs), while surgery also contributes to stability. This is also preferable from a patient perspective, patients are often afraid to move for fear of a fracture.

Search and select (Methods)

On 11 July 2022, the Embase and Ovid/Medline databases were searched with relevant search terms for systematic reviews on the prognosis of fractures in patients with bone metastases. The literature search yielded 670 unique hits. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. Studies were selected based on the following criteria:

- The patient population consists of patients with bone metastases other than vertebral metastases (for example long bones, such as the femur);
- The scope of the study is preferably the clinical application of prognostic information or external model validation;
- The design is a systematic literature review.

Seven studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, five studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and two studies were included (Benca 2016; Nguyễn, 2021). Although the review by Nguyễn (2021) was not a systematic literature review, it was decided to include this review for this guideline module (deviation from protocol). Despite its limitations, the guideline working group did not believe that conducting a new systematic literature review into this topic would be of substantial additional value that would outweigh the efforts and costs involved in a systematic literature review on this topic.

After the search date, in November 2022, an article was published about a Dutch prospective pilot study that evaluates the added clinical value of the Bone Strength Score (BOS) towards treatment-related decision making (Eggermont, 2022). Based on the relevance of this article for this guideline module, it was added to the body of evidence.

Results

Systematic reviews

Both Nguyễn (2021) and Benca (2016) were included in the analysis of the literature, but Nguyễn (2021) provided the most relevant information, included more recent literature (up to 2021) and included studies relevant for long bone metastases in general while Benca (2016) included only studies applicable for femoral metastases. Benca (2016) was therefore mainly used for cross-checking the information provided by Nguyễn (2021). Important study characteristics of Nguyễn (2021) are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the table of quality assessment.

Individual study not included in Nguyễn (2021)

One original study was included (Eggermont 2022). The original research on which this study was based (Eggermont 2020), was included in Nguyễn (2021). Eggermont 2022 was included because of additional information on effect on decision making.

Summary of literature

Description of studies

The quality of the literature review by Nguyễn (2021) was very low. The main methodological limitations are the absence of a systematic search strategy, no comprehensive literature search strategy, the absence of in- and exclusion criteria and no risk of bias assessments. Despite these limitations, Nguyễn (2021) pointed out that the prediction of long bone pathologic fracture remains a clinical challenge. In many cases, conservative treatment will suffice, although some patients with impending fractures are likely to benefit from preventive surgery. However, because of the variation between patients in disease characteristics such as life expectancy or response to irradiation or chemotherapy, it is difficult to establish a general yet accurate predictive tool for pathologic fracture risk assessment (Nguyễn, 2021).

Nguyễn (2021) summarized available instruments for the risk assessment of long bone metastasis fractures (see Table 1).

Table 1. Instruments of the risk assessment of long bone metastasis fractures (from: Nguyễn, 2021)

Tool	Prognostic information	Score
The Mirels Scoring System	Lesion size (in relation to the bone diameter), its radiological appearance, its anatomical site, and its related pain.	Each item is subdivided into three categories, rated from 1 to 3, resulting in a total score of between 4 and 12
SPECT-CT-modified Mirels scores (99mTc MDP SPECT-CT)	Same as Mirels score, but with technetium 99m-methyl diphosphonate (99mTC-MDP) single-photon emission computed tomography– computed tomography (SPECT-CT) scintigraphy as a substitute for radiography.	see Mirels score
Add-on: hybrid bone imaging (X-rays along with SPECT-CT)	Mirels score plus the metabolic activity of the lesions.	see Mirels score, and: high metabolic = high risk of fracture
Mirels score with 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) PET-CT	Mirels score plus the metabolic activity of the lesions.	see Mirels score, and: a total lesion glycolysis of 81 = high risk of fracture
Axial cortical involvement (ACI) > 30 mm	A cortical invasion of more than 30 mm in the axial plane (axial cortical involvement (ACI), ACI > 30 mm), detected on a frontal and lateral X-ray or CT scan,	ACI > 30 mm: yes/no fracture risk
Circumferential cortical involvement (CCI) > 30 mm	A circumferential involvement $\geq 30\%$ by using three-dimensional CT scans.	CCI > 30 mm: yes/no fracture risk
Computed Tomography–Rigidity Analysis (CT-RA)	Bone rigidity	A reduction in axial, bending, or torsional rigidities of more than 35% = high risk of fracture
Curved CT-RA	Bone rigidity	Not validated in vivo.
Computed Tomography–Finite Element Analysis (CT-FEA)	Femoral strength	Different cut-off score described in literature
CT-FEA The Femoral Inner Cortex Thickness Threshold	Thickness of the inner cortex	3.67 mm = high risk of fracture
CT-FEA Strain Fold Ratio	The patient’s weight, the femur anatomy, and a loading force representing stance position.	1.48 the ratio between the maximum principal strain in the vicinity of the tumor and the typical median strain in the contralateral region of healthy bones = high risk of fracture
CT-FEA: Bone Strength Score (BOS Score)	The patient’s weight, the femur anatomy, and a loading force representing sit-to-stand position.	7.5 × body weight

Results

The impact of using a prognostic instrument

One study assessed the impact of using a scoring system (CT-RA) on treatment planning (Nazarian, 2015) and one study assessed the impact on clinical decision making of using the BOS score (Eggermont, 2022).

Computed Tomography–Rigidity Analysis (CT-RA)

In the study by Nazarian (2015), 124 patients with 149 metastatic lesions were assigned to a treatment plan on the basis of the Mirels score. The Mirels criteria assigned 96 lesions (96/149; 64%) to the high-risk group (Mirels score > 9), whereas the physicians recommended surgery for 64 lesions (64/149; 43%).

Of the 85 patients (57%) that did not undergo prophylactic stabilization, 65 were followed over the following 4-month period. Seven new fractures, all at the lesion sites, were reported during follow-up in 7 different patients (11%). All 7 new fractures were correctly predicted to fracture using the CT-RA method (100% sensitivity). Of the 58 lesions that did not fracture, CT-RA predicted 52 not to fracture (90% specificity).

After obtaining the CT-RA results, the physicians changed the treatment for 36 patients (29%). Seven of those who did not undergo fixation ended up suffering fractures (19%). Although all seven of these fractures were correctly predicted by CT-RA, the physicians were influenced by subjective criteria, considering pain and the primary source of metastasis before opting for preventive stabilization. Only five of the seven lesions were predicted as being at high risk of fracture on the basis of the Mirels scores (Nguyễn; 2021).

The certainty of the evidence regarding the clinical impact of using CT-RA versus the Mirels score is very low. The certainty of the evidence started at “low” because of the pre-post study design and was downgraded to very low because of very serious study limitations and very serious imprecision (only one small study with insufficient power).

The 30mm (axial length)

The study of Van der Linden prospectively followed up patients taking part in a randomised trial of radiotherapy in order to predict pathologic fractures. In 102 patients with 110 femoral lesions, 14 fractures occurred during follow-up. The risk factors studied were increasing pain, the size of the lesion, radiographic appearance, localisation, transverse/axial/circumferential involvement of the cortex and a modified scoring system of Mirels. Axial cortical involvement >30 mm ($p = 0.01$) was most predictive for fracture. Their results indicate that most conventional risk factors overestimate the actual occurrence of pathological fractures of the femur. The assessment of axial cortical involvement provides a simple, objective tool using simple radiographs in order to decide which treatment is appropriate.

The BOne Strength (BOS) score

In the study by Eggermont (2022), 39 patients with 42 metastatic lesions were assigned to a treatment plan on the basis of the BOS score. BOS scores were requested by eighteen different physicians, of which ten requested more than one BOS score. The BOS score assigned 20 lesions (20/42; 48%) to the high-risk group, whereas the physicians estimated a high risk for 14 lesions (14/42; 33%).

For five femurs (5/42; 12%), both the initial estimation by the physician and the BOS score indicated a high fracture risk. These five patients were all scheduled for elective surgery, and in two patients, a pathological fracture occurred shortly prior to the scheduled surgery. In one case, the patient refused surgery but changed her mind after the BOS score indicated a high fracture risk.

For six femurs (6/42; 14%), both the initial estimation by the physician and the BOS score indicated a low fracture risk. One patient was treated with multiple fractions of radiotherapy because of pain complaints, four patients received a single dose, and one patient was not treated at all.

For 31 femurs (31/42; 74%), a discrepancy existed between the physician's estimation and the BOS score. For 22 femurs (22/42; 52%), the initial fracture risk was assessed as low, but the BOS score indicated a high risk ($n = 15$) or moderate risk ($n = 7$). In 18 of these cases (18/22; 82%), the treatment plan was adapted based on the BOS score (1x elective surgery and 17x higher dose of radiotherapy). One patient who received multiple fractions of radiotherapy developed a fracture.

Regarding the impact of using the BOS score, physicians stated the BOS score had a decisive effect on the treatment decision. It was mentioned that treatment decisions were better substantiated. Another theme was “reassurance”. If the BOS score was in correspondence with the clinical fracture risk estimation, it gave both physicians (16 times) and patients (6 times) additional confirmation that the most appropriate treatment decision was made. Regarding the theme “shared decision making”, it was mentioned the BOS score helped to open the conversation between the physician and patient.

The certainty of the evidence regarding the clinical impact of using the BOS score is very low. The certainty of the evidence started at “low” because of the pre-post study design and was downgraded to very low because of very serious study limitations and very serious imprecision (only one small study with insufficient power).

No studies were found that described and compared the impact of other scoring systems.

Comparative prognostic value

Nguyễn (2021) described three comparative studies: one prospective study comparing a cortical invasion of more than 30 mm in the axial plane (axial cortical involvement (ACI) > 30 mm), detected on a frontal and lateral X-ray or CT-scan, with the Mirels score, in 102 patients (Van der Linden 2003). The ACI > 30 mm was more specific of the risk of fracture than the Mirels score (Table 2). In a validation study on the axial cortical involvement using a new prospective set of 100 patients, all treated with radiotherapy for pain, again, the predictive value of the ACI as simple tool over Mirels was shown (van der Wal, 2020). The second prospective study (Eggermont, 2020) compared the BOS Score with ACI in 45 patients. The CT-FEA model showed a better prognostic value with higher sensitivity and higher specificity.

Tatar (2014) proposed use of three-dimensional CT scans in order to obtain a more precise assessment of cortical involvement. In their retrospective multivariate analysis, based on 37 patients, a circumferential involvement $\geq 30\%$ was the only predictive parameter for pathological fracture. Table 2) shows results from the prospective studies.

Table 2. Comparative predictive values obtained from prospective studies (from: Nguyễn, 2021).

Tool	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
<i>Van der Linden 2003</i>				
Mirels score > 9	100%	13%	14%	94%
ACI > 30 mm	86%	58%	23%	97%
<i>Van der Wal 2020</i>				
Mirels score > 8	77%	45%	17%	93%
ACI > 30 mm	86%	50%	20%	96%
<i>Eggermont 2020</i>				
CT-FEA model (BOS Score)	100%	74%	39%	100%
ACI	86%	42%	19%	95%

Conclusions

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the impact (on clinical decision making and patient outcomes) of using CT-RA or the BOS score for the identification of patients with bone metastases that are at risk for fractures.</p> <p>No studies were found that evaluated the impact of other prognostic instruments on clinical decision making and patient outcomes.</p> <p><i>Source: Nazarian 2015; Nguyễn, 2021; Eggermont 2022</i></p>
---------------------------	--

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Scoringssystemen gebaseerd op röntgenonderzoek al dan niet gecombineerd met anamnestic en klinisch onderzoek zijn eenvoudig toe te passen waardoor kosten beperkt blijven. De ACI-methode (>30mm) op basis van röntgendiagnostiek heeft vanwege de voorspellende waarde, de beschikbaarheid en de kosten de voorkeur. Conventionele beeldvorming kan snel verricht worden, is makkelijk toegankelijk, goedkoop en geeft een goede eerste indruk van de ossale aantasting. CT is superieur ten opzichte van conventionele beeldvorming in het beoordelen van corticaal en trabeculair bot en geeft derhalve een betere inschatting van het fractuurrisico. Echter, vaak is conventionele beeldvorming voldoende geschikt voor het inschatten van het fractuurrisico. De genoemde ACI > 3cm is alleen onderzocht bij conventionele beeldvorming en van toepassing op het gehele proximale femur. Bij twijfel kan aanvullend een CT vervaardigd worden, zoals bij lesies met permeatief destructiepatroon. Oncologische follow-up vereist ook veelvuldig een CT-onderzoek waarop het axiale skelet beoordeeld kan worden. Het gebruik van Mirels raadt de richtlijnwerkgroep af, omdat deze een lage voorspellende waarde heeft en eerder tot overbehandeling leidt. Pathologische afwijkingen kunnen groeien. Als het botweefsel niet gestabiliseerd wordt door middel van een ingreep, kan door ziekteprogressie het bot in de tijd verder verzwakken. Ondanks betere methoden om in te schatten of een pathologische fractuur zal ontstaan, is het voorspellen van het effect van een behandeling door middel van systemische therapie of radiotherapie op de stevigheid van het bot nog steeds lastig. Derhalve verdient de voorkeur deze afwijkingen te vervolgen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun naasten)

Patiënten kunnen bang zijn voor fractures en hebben ook vaak pijn. Zij zijn gebaat bij het behoud van mobiliteit om zoveel mogelijk zelfstandig te kunnen blijven functioneren. Daarom is het wenselijk om te weten of hun bot een verhoogd fractuurrisico kent (zodat ze er rekening mee kunnen houden bij sport, belasting etc.) en zo nodig tijdig te kunnen behandelen. Overbehandeling (te veel stabiliserende operaties) wordt door patiëntvertegenwoordigers in de werkgroep als minder problematisch gezien dan onderbehandeling (toch optreden van een pathologische fractuur). Het gebruik van een model ter ondersteuning van de inschatting van het fractuurrisico kan bijdragen aan het proces van samen beslissen. Daarbij is het wel essentieel dat patiënten goed voorgelicht worden over de waarde en de beperkingen van een model. Ook clinici moeten zich dat realiseren.

Kosten (middelenbeslag)

Het gebruik van geavanceerde modellen met behulp van extra beeldvorming en bewerkingen brengt extra kosten met zich mee.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Op dit moment wordt vanwege de beschikbaarheid en bekendheid in Nederland de ACI (>30mm) gebruikt. Deze is makkelijk en kosteloos inzetbaar. Toch zijn modellen als de BOS veelbelovend en mogelijk superieur, toekomstig klinische inzetbaarheid daarvan zal grotendeels afhankelijk zijn van de beschikbaarheid, gemak van gebruik en bekendheid. De BOS-score kan momenteel alleen in studieverband worden aangevraagd in een beperkt aantal instellingen.

Gebruik bij twijfel over de hoogte van het fractuurrisico het ACI >3 cm model om de kans op een pathologische fractuur in te schatten.
Overweeg aanvullend de BOS-score indien beschikbaar.

Kennisvragen

- Hoe betrouwbaar is ACI op een CT-scan bij inschatting fractuurrisico ten opzichte van ACI op conventionele beeldvorming?
- Wat is een betrouwbare voorspeller voor fractuurrisico bij metastasen in andere extremiteiten dan het femur?

Literatuur

- Ardakani AHG, Faimali M, Nystrom L, Mesko N, Mughal M, Ware H, Gikas P. Metastatic bone disease: Early referral for multidisciplinary care. *Cleve Clin J Med*. 2022 Jul 1;89(7):393-399. doi: 10.3949/ccjm.89a.21062. PMID: 35777838.
- Benca E, Patsch JM, Mayr W, Pahr DH, Windhager R. The insufficiencies of risk analysis of impending pathological fractures in patients with femoral metastases: A literature review. *Bone Rep*. 2016 Mar 2;5:51-56. doi: 10.1016/j.bonr.2016.02.003. eCollection 2016 Dec. PMID: 28326347.
- Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997; 80(8 Suppl):1588-1594.
- Eggermont F, van der Linden Y, Verdonschot N, Dierseluis E, Ligthert S, Bitter T, Westhoff P, Tanck E. A Patient-Specific Fracture Risk Assessment Tool for Femoral Bone Metastases: Using the Bone Strength (BOS) Score in Clinical Practice. *Cancers (Basel)*. 2022 Nov 29;14(23):5904. doi: 10.3390/cancers14235904. PMID: 36497388.
- Eggermont F, van der Wal G, Westhoff P, Laar A, de Jong M, Rozema T, Kroon HM, Ayu O, Derikx L, Dijkstra S, Verdonschot N, van der Linden Y, Tanck, E. (2020). Patient-specific finite element computer models improve fracture risk assessments in cancer patients with femoral bone metastases compared to clinical guidelines. *Bone* 2020 Jan;130:115101. doi: 10.1016/j.bone.2019.115101. Epub 2019 Oct 23. PMID: 31655223.
- Mirels, H. The Classic: Metastatic Disease in Long Bones A Proposed Scoring System for Diagnosing Impending Pathologic Fractures. *Clin. Orthop*. 2003; 415, S4–S13
- Nazarian A, Entezari V, Zurakowski D, Calderon N, Hipp JA, Villa-Camacho JC, Lin PP, Cheung FH, Aboulafia AJ, Turcotte R, Anderson ME, Gebhardt MC, Cheng EY, Terek RM, Yaszemski M, Damron TA, Snyder BD. Treatment Planning and Fracture Prediction in Patients with Skeletal Metastasis with CT-Based Rigidity Analysis. *Clin Cancer Res*. 2015 Jun 1;21(11):2514-9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2668. Epub 2015 Feb 27. PMID: 25724521; PMCID: PMC4452435.
- Nguyễn MV, Carlier C, Nich C, Gouin F, Crenn V. Fracture Risk of Long Bone Metastases: A Review of Current and New Decision-Making Tools for Prophylactic Surgery. *Cancers*

- (Basel). 2021 Jul 21;13(15):3662. doi: 10.3390/cancers13153662. PMID: 34359563; PMCID: PMC8345078.
- Tatar Z, Soubrier M, Dillies AF, Verrelle P, Boisgard S, Lapeyre M. Assessment of the risk factors for impending fractures following radiotherapy for long bone metastases using CT scan-based virtual simulation: a retrospective study. *Radiat Oncol*. 2014 Oct 16;9:227. doi: 10.1186/s13014-014-0227-1. PMID: 25319635; PMCID: PMC4205287.
- Van der Linden YM, Dijkstra PD, Kroon HM, Lok JJ, Noordijk EM, Leer JW et al. Comparative analysis of risk factors for pathological fracture with femoral metastases. *J Bone Joint Surg Br* 2004; 86(4):566-573.
- Van der Linden YM, Kroon HM, Dijkstra SP, Lok JJ, Noordijk EM, Leer JW, Marijnen CA; Dutch Bone Metastasis Study Group. Simple radiographic parameter predicts fracturing in metastatic femoral bone lesions: results from a randomised trial. *Radiother Oncol*. 2003 Oct;69(1):21-31. doi: 10.1016/s0167-8140(03)00232-9. PMID: 14597353.
- Van der Wal CWPG, Eggermont F, Fiocco M, Kroon HM, Ayu O, Slot A, Snyers A, Rozema T, Verdonschot NJJ, Dijkstra PDS, Tanck E, van der Linden YM. Axial cortical involvement of metastatic lesions to identify impending femoral fractures; a clinical validation study. *Radiother Oncol*. 2020 Mar;144:59-64. doi: 10.1016/j.radonc.2019.10.007. Epub 2019 Nov 14.

Bijlagen bij deze module

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
ACI methode	< 1jr	Geen	<ul style="list-style-type: none"> • Gebruik van predictiemodel • Recente röntgenfoto of CT-scan • Verslaglegging door radioloog indien >3cm cortexaantasting 	Geen	Deze richtlijn	Behandelaar Radioloog	
BOS score	> 3jr	Mogelijk een kleine toename, maar kan overbehandeling voorkomen	Beschikbaarheid	Beschikbaarheid	Draagvlak voor de BOS studie	Beroepsverenigingen	

Evidence table

Research question: What is the impact on clinical decision-making and patient outcomes of using a prognostic instrument for the identification of patients with bone metastases that are at risk for fractures?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
<p>Nguyễn, 2021</p> <p>(individual study characteristics deduced from Nguyễn, 2021)</p>	<p>Narrative review</p> <p>Studies assessing the impact of using a prognostic instrument:</p> <p>A: Nazarian 2015 B. Eggermont 2022.</p> <p><u>Setting and Country:</u> Not reported for individual studies.</p> <p><u>Source of funding and conflicts of interest:</u> None reported</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Not reported.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Not reported.</p>	<p>A: CT-RA B: BOne Strength (BOS) score</p>	<p>A: Mirels score B: Care as usual/not a specific instrument</p>	<p><u>End-point of follow-up (median)</u> A: 4 months B: 6 months</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> Not reported</p>	<p>See narrative description of results in text.</p>	<p><u>Risk of bias:</u> high This review does not fulfil the criteria of a systematic review.</p>

Table of quality assessment for systematic reviews of RCTs and observational studies

Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Study First author, year	Appropriate and clearly focused question?	Comprehensive and systematic literature search?	Description of included and excluded studies?	Description of relevant characteristics of included studies?	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?	Assessment of scientific quality of included studies?	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?	Potential risk of publication bias taken into account?	Potential conflicts of interest reported?
	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/not applicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Nguyễn 2021	No	No	No	No	Not applicable	No	Not applicable	No	Yes

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Falcinelli C, Whyne C. Image-based finite-element modeling of the human femur. <i>Comput Methods Biomech Biomed Engin.</i> 2020 Nov;23(14):1138-1161. doi: 10.1080/10255842.2020.1789863. Epub 2020 Jul 12. PMID: 32657148	No additional information on top of information in Nguyen 2021
Kaupp SM, Mann KA, Miller MA, Damron TA. Predicting fracture risk in patients with metastatic bone disease of the femur: a pictorial review using three different techniques. <i>Adv Orthop.</i> 2021 Jun 16:2021:5591715. doi: 10.1155/2021/5591715. eCollection 2021. PMID: 34221514 PMCID: PMC8221853	no additional information on top of information in Nguyen 2021
Sternheim A, Traub F, Trabelsi N, Dadia S, Gortzak Y, Snir N, Gorfine M, Yosibash Z. When and where do patients with bone metastases actually break their femurs? <i>Bone Joint J.</i> 2020 May;102-B(5):638-645. doi: 10.1302/0301-620X.102B5.BJJ-2019-1328.R2. PMID: 32349590	no additional information on top of information in Nguyen 2021
Van der Linden YM, Kroon HM, Dijkstra SPDS, Lok JJ, Noordijk EM, Leer JWH, Marijnen CAM, Dutch Bone Metastasis Study Group. Simple radiographic parameter predicts fracturing in metastatic femoral bone lesions: results from a randomised trial. <i>Radiother Oncol.</i> 2003 Oct;69(1):21-31. doi: 10.1016/s0167-8140(03)00232-9. PMID: 14597353	no additional information on top of information in Nguyen 2021
Van der Linden YM, Dijkstra SPDS, Kroon HM, Lok JJ, Noordijk EM, Leer JWH, Marijnen CAM. Comparative analysis of risk factors for pathological fracture with femoral metastases. <i>J Bone Joint Surg Br.</i> 2004 May;86(4):566-73. PMID: 15174555	no additional information on top of information in Nguyen 2021

Zoekverantwoording

Embase

No.	Query	Results
#13	#4 AND #9 sleutelartikelen gevonden	3
#12	#9 NOT #11 Overige	444
#11	#9 AND #10 SR	17
#10	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab	838717
#9	#8 NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	461
#8	#5 AND #6 AND #7	665
#7	'fracture'/exp OR 'fracture*':ti,ab,kw	461296
#6	'area under the curve'/exp OR 'brier score'/exp OR 'computer prediction'/exp OR 'c statistic'/exp OR 'c statistics'/exp OR 'integrated discrimination improvement'/exp OR 'net	2968468

No.	Query	Results
	reclassification improvement'/exp OR 'net reclassification index'/exp OR 'prediction'/exp OR 'predictive model'/exp OR 'predictive modeling'/exp OR 'predictive validity'/exp OR 'predictive value'/exp OR 'regression analysis'/exp OR 'statistical model'/exp OR 'area under the curve':ti,ab,kw OR 'brier score*':ti,ab,kw OR 'c statistic*' OR 'computer prediction':ti,ab,kw OR 'decision curve anal*':ti,ab,kw OR (('net reclassification' NEAR/2 (improvement OR index)):ti,ab,kw) OR (((predict* OR statistical*) NEAR/3 (model* OR validity OR value)):ti,ab,kw) OR 'proportional hazards model*':ti,ab,kw OR 'r square*':ti,ab,kw OR regression:ti,ab,kw OR multivariab*':ti,ab,kw OR predict*':ti OR multivariate:ti,ab,kw OR 'patagiri':ti,ab,kw OR pathfx:ti,ab,kw OR 'nrs model*':ti,ab,kw	
#5	'bone metastasis'/exp OR (((skull OR skelet* OR osteoblast* OR osseous OR bone* OR ilium) NEAR/3 (invasion OR metasta* OR cancer* OR neoplasm*)):ti,ab,kw)	76645
#4	#1 OR #2 OR #3 sleutelartikelen	3
#3	comparative AND analysis AND of AND risk AND factors AND for AND pathological AND fracture AND with AND femoral AND metastases	1
#2	high AND rate AND of AND fracture AND in AND 'long bone' AND metastasis AND proposal AND for AND an AND improved AND mirels AND predictive AND score	1
#1	. AND 'patient specific' AND finite AND element AND computer AND models AND improve AND fracture AND risk AND assessments AND in AND cancer AND patients AND with AND femoral AND bone AND metastases AND compared AND to AND clinical AND guidelines.	1

Ovid/Medline

#	Searches	Results
9	6 not 8 Overige	443
8	6 and 7 SR	13
7	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/ not humans/))	575638
6	5 not ((exp animals/ or exp models, animal/ not humans/) not (letter/ or comment/ or editorial/)	456
5	3 and 4	470
4	Area Under Curve/ or exp Forecasting/ or "Predictive Value of Tests"/ or exp Multivariate Analysis/ or exp Regression Analysis/ or exp Models, Statistical/ or area under the curve.ti,ab,kf. or brier score*.ti,ab,kf. or c statistic*.ti,ab,kf. or computer prediction.ti,ab,kf. or decision curve anal*.ti,ab,kf. or (net reclassification adj2 (improvement or index)).ti,ab,kf. or ((predict* or statistical*) adj3 (model* or validity or value)).ti,ab,kf. or proportional hazards model*.ti,ab,kf. or r square*.ti,ab,kf. or regression.ti,ab,kf. or predict*.ti. or multivariate.ti,ab,kf. or multivariab*.ti,ab,kf.	2217969
3	1 and 2	6401
2	exp Fractures, Bone/ or fracture*.ti,ab,kf.	335853
1	Bone Neoplasms/ or ((skull or skelet* or osteoblast* or osseous or bone* or ilium) adj3 (invasi* or metasta* or cancer* or neoplasm*)).ti,ab,kf.	90448

Module 3 Prognose overleving

Uitgangsvraag

Hoe kan de levensverwachting van patiënten met botmetastasen worden voorspeld?

Inleiding

Patiënten met botmetastasen hebben een uiteenlopende overleving. Dit is onder andere gerelateerd aan primaire tumor, gevoeligheid voor behandeling, behandelopties, subtype primaire tumor, aanwezigheid van overige metastasen (met name visceraal), algehele conditie, comorbiditeit et cetera. Een inschatting van de verwachte overleving is van belang omdat het een essentieel onderdeel is in het beslissingsproces rondom behandelingen, zowel voor artsen als patiënten en hun naasten. Een prognostisch model kan hierbij van meerwaarde zijn. Een nadeel van deze modellen is echter dat een model per definitie verouderd is omdat het gebaseerd is op historische patiëntendata. Er zijn nog geen modellen die gelinkt zijn aan prospectieve databases zoals EPD's om de berekeningen up to date te houden.

Patiënten die in 2014-2018 bij diagnose uitgezaaide ziekte hadden, hadden een mediane overleving van 6.3 maanden (IKNL-rapport uitgezaaide kanker in beeld 2021). Kijkend naar verschillende subgroepen, is de overleving de afgelopen 10 jaar fors toegenomen bij bijv. patiënten met uitgezaaid melanoom of prostaatcancer, terwijl de overleving gelijk is gebleven bij patiënten met uitgezaaid slokdarm- of blaascancer.

Het is onduidelijk of en op welke wijze zorgverleners in de dagelijkse praktijk overleving inschatten, hoe zij dit gebruiken in de besluitvorming, hoe zij patiënten informeren over hun ingeschatte levensverwachting, wat de betekenis is van een dergelijke voorspelling op basis van een model en met welke beperkingen van het model men rekening dient te houden.

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:
What is the impact on clinical decision-making and patient outcomes of using a prognostic instrument for predicting survival of patients with bone metastases?

P: patients with bone metastases (vertebral and skeletal)

I: a prognostic instrument or tool with overall survival as outcome

C: not using a prognostic instrument

O: 1) outcome measures reflecting the impact of using a prognostic tool in practice, i.e. impact on clinical decision-making and patients outcomes: (change in) treatment decisions; pain; quality of life (including physical activity); 2) outcome measures reflecting theoretical effects or the prognostic performance of a prognostic instrument, such as overall performance, calibration, discrimination, classification (true positives, true negatives, false positives, false negatives) or other performance measures.

Timing: at the moment of diagnosis and referral for treatment

Setting: second or third line

Relevant outcome measures

The guideline development group considered outcome measures reflecting the impact of using a prognostic instrument on clinical decision making and patient outcomes as critical outcome measures for decision making; and outcome measures reflecting theoretical effects and the prognostic performance of using a prognostic instrument as important outcome measures for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

Prognostic performance

Discrimination: Area under the receiver operating characteristic: The area under the curve ranges from 0.50 to 1.0, with 0.50 indicating complete coincidence and 1.0 indicating the highest discriminating capability.

Calibration: calibration refers to an agreement between the predicted outcome and the actual outcome and perfect calibration has an intercept of 0 and a slope of 1.

Overall performance: Brier score, with 0 as a perfect Brier score.

Search and select (Methods)

On 11 July 2022, the Embase and Ovid/Medline databases were searched with relevant search terms for systematic reviews on the prognosis of survival in patients with bone metastases. The literature search yielded 144 unique hits. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. Studies were selected based on the following criteria:

- The patient population consists of patients with bone metastases, such as vertebral metastases or metastases of long bones;
- The scope of the study is preferably the clinical application of prognostic information or external model validation;
- The design is a systematic literature review;
- The data on which the model is developed is collected after 2000.

Two studies were selected based on title and abstract screening. After reading the full text, these studies were included (Ben Gal, 2022; Cui 2020).

Results

Ben Gal (2022) described 11 studies in which patients with skeletal metastases were included, who were treated with surgery. Studies in which patients were treated with non-surgical treatments, like systemic therapy or radiotherapy, were excluded. Seven different models for estimating survival were studied, of which one was not externally validated. This study was excluded from the current guidelines' literature summary (Table 1). Ben Gal (2022) searched the literature on 1 February 2022 in MEDLINE (accessed through Ovid), EMBASE (accessed through Ovid) and PubMed. They searched for clinical studies about prognostic scores that estimate the survival of patients with appendicular bone metastases treated surgically. Ben Gal (2022) excluded publications that only included patient cohorts before 2005, arguing that more effective systemic treatments were introduced afterwards. The review assessed the model's overall performance, discriminative power and the calibration accuracy. Important study characteristics, detailed results and risk of bias assessments can be found in Ben Gal 2022.

Cui (2020) searched PubMed and Embase (search date not reported) and included and analyzed 74 articles about the development and evaluation of scoring systems for predicting survival prognosis in spine metastases. In the article, only the "preferable tools" are discussed. Cui (2020) described both historic and modern scoring systems for predicting survival in patients with metastatic spinal disease. Historic scoring systems (designed in the 1990s) were excluded from the current guidelines' literature summary (such as: the original/revised Tokuhashi scoring system, the Bauer scoring system, the Tomita scoring system, and the van der Linden scoring system).

Although this review by Cui (2020) does not fulfill all standards for systematic reviews (assessed with the AMSTAR-checklist) the working group decided that for this guidelines'

literature summary this review article provided sufficient information to decide about the clinical application of prognostic information.

Summary of literature

Description of studies

The quality of the systematic literature review by Ben Gal (2022) was sufficient. Ben Gal (2022) described how the main limitations of using prognostic instruments in daily practice are the uncertainty concerning their accuracy and the lack of studies comparing the use of different instruments or no instrument at all. However, Ben Gal (2022) concluded that some models show better performance status and other quality characteristics. Therefore, they recommended future studies to compare between PATHfx 3.0, SPRING 2013 and OptiModel.

Table 1a. Instruments for the prognosis of survival in patients with bone metastases.

Name of prognostic instrument	First author	Prognostic information
7SSG score	Ratasvuori	Single bone metastases, Absence of visceral metastases, Primary tumor location in breast, kidney, thyroid, myeloma or lymphoma, KPS
Janssen score	Janssen	Age 65 or older, Additional comorbidity, BMI less than 18.5 kg/m ² , Tumor type other than breast, kidney, prostate, thyroid, myeloma or lymphoma, Bone metastases, Visceral metastases, Hemoglobin level 10 g/dL or less
Optimodel	Willeumier (metastases in long bones) Bollen (vertebral metastases)	Diagnostic group, KPS, Visceral metastases
SPRING 2008 and SPRING 2013 nomograms	Sorensen	Diagnostic group, Hemoglobin, Visceral metastases, Bone metastases, Fracture/impending fracture, ASA group and KPS
PathFx 1.0 model	Forsberg	Age (y), Sex, Diagnostic group, Visceral metastases, Surgeon's estimate survival, Pathologic/Impending fx, Lymph node involvement, Skeletal metastases, Preoperative Hb and lymphocyte count, ECOG performance score
PATHfx 3.0 model	Anderson	Age (y), Sex, Diagnostic group, Visceral metastases, Surgeon's estimate survival, Pathologic/Impending fx, Lymph node involvement, Skeletal metastases, Preoperative Hb and lymphocyte count, ECOG performance score
SORG model ¹	Thio	Albumin, Neutrophil-to-lymphocyte ratio, Diagnostic group, ALP, Hemoglobin, Calcium; Absolute neutrophil count, WBC, Age, Platelet count, Visceral metastases, Sodium, Platelet-to-lymphocyte ratio
IOR score	Errani	Pathological C-reactive protein, Diagnostic group

¹ Not externally validated and therefore excluded from this literature summary.

The quality of the review by Cui (2020) was poor: they provided little information about the search strategy, study selection and data extraction and they do not report risk of bias assessments. Cui (2020) found that it remains unclear which of the scoring systems (Table 1b) have the highest accuracy rate for predicting survival. Furthermore, they point out that there is an increasing number of articles about new models predicting prognosis of patients with spine metastases that are published, but validation of new models is lacking.

Cui (2020) concluded that the decision about the treatment of patients with metastatic spinal disease is complicated and should never rely on prognostic scores alone. They

suggested that therapeutic decisions should be made by interdisciplinary consultation of oncologists, radiologists, and spinal surgeons, taking into account symptoms such as neurological deficit or pain from pathologic fracture and instability.

Table 1b. Instruments for the prognosis of survival in patients with spinal metastases.

Name of prognostic instrument	First author	Prognostic information
The Lei Scoring System	Lei	Primary sites, preoperative ambulatory status, visceral metastases, preoperative chemotherapy, and bone metastasis at cancer diagnosis
The Bartels Scoring System	Bartels	Sex, location of the primary lesion, intentional curative treatment of the primary tumor, cervical location of the spinal metastasis, KPS
The Mizumoto Scoring system	Mizumoto	Tumor type, performance status, hypercalcemia, visceral metastases, previous chemotherapy, multiple bone metastases and age
Optimodel	Bollen	Clinical profile, KPS, visceral/brain metastases
The Rades Scoring System	Rades	ECOG performance status, tumor type, further bone metastases, visceral metastases, interval from cancer diagnosis to MSCC, ambulatory status before radiotherapy and time to developing motor deficits
The OSRI	OSRI	Primary tumor pathology; KPS
Choi Risk Calculator	Choi	Tumor type, ambulatory status, analgesic use, American Society of Anesthesiologists score, no. of spinal metastases, previous radiotherapy or chemotherapy, presence of visceral metastases and cervical or thoracic spine involvement
NOMS framework	Laufer	Tumor sensitivity to radiation, the extent of epidural extension, spine instability, and systemic status

Results

The impact of using a prognostic instrument

Ben Gal (2022) nor Cui (2020) described studies that assessed the impact of using a prognostic instrument. Therefore, there seems no empirical evidence of the impact of using a prognostic instrument on decision making or patient outcomes.

The prognostic performance of prognostic instruments

Ben Gal (2022) found that all the studies that used AUC in their performance matrices showed reduced AUC in their externally validated cohort. All models showed mean AUCs ranging between 0.57 and 0.87 and mean Brier scores between 0.13 and 0.25. For full details about the performance metrics of externally validated models we refer to Ben Gal 2022.

Mearns (2019; cited in Ben Gal 2022) compared six prognostic models using the same external validation database, differences between the study database and the Janssen and SPRING development datasets, led to reduced performance.

According to Ben Gal (2022) there is no consensus regarding which variables should be included in survival estimation models. Primary tumor histology is incorporated in all included models as a prognostic factor that significantly impacts survival but there is considerable variability in its content and subdivision.

Cui (2020) did not report all accuracy parameters. However, they provided the following information:

Bollen demonstrated in their 2016 study that the Bollen scoring system had a higher accuracy rate than the Tokuhashi scoring system, Tomita scoring system, Bauer scoring system, modified Bauer scoring system, and Rades scoring system. The 4-month accuracy rate of the Bollen scoring system was 75%.

Choi assessed in their 2018 study a total of 6 prognostic scoring systems, including the Tomita, the Tokuhashi, the Bauer, the van der Linden, the Rades, and the Bollen, in a prospective multicenter cohort study consisting of 1469 patients. Cui concluded that none of the prognostic scoring systems was considered to have a good predictive value. In detail, the scores of Bollen and Tomita were the most effective with Harrell C statistic of 0.66 and 0.65, respectively.

In general, Cui (2020) stated that modern scoring systems are not rigorously tested and validated in different institutions and countries, and thus there may be a long way to go before these scoring systems can become clinical routines.

Discrimination

2013-SPRING and PATHFx 3.0 models have been shown to have the highest discrimination accuracies (Ben Gal 2022). Discrimination accuracy of the 2013-SPRING model seem to be better than that of PATHFx 3.0, at 6 and 12 months after treatment (Ben Gal 2022). Discrimination accuracy is comparable across those models at the 3-month endpoint (Ben Gal 2022).

Calibration

2013-SPRING and PATHFx 3.0 models have been shown to have the best calibration scores (Ben Gal 2022). Calibration of the 2013-SPRING model seem to be better than that of PATHFx 3.0, at 6 and 12 months after treatment. Calibration is comparable across those models at the 3-month endpoint (Ben Gal 2022).

Overall performance

The overall performance of the Optimodel was shown by Meares 2019 to be better than of the 2013-SPRING model at both the 3- and 12-month time periods.

Certainty of the evidence

We did not GRADE the certainty of the evidence of the included prognostic modelling studies. However, we take the following factors (Ben Gal 2022) into account that limit our certainty in the evidence and therefore reduce our confidence in conclusions about using prediction models for patients with bone metastases:

- The data of the studies and external validation cohorts were extracted mainly in a retrospective design. With this design, uniformity in diagnostics and operative treatment criteria is not possible.
- Differences in local treatments between centers and over time are possible.
- Missing data are handled differently in different studies, which might increase the risk of bias and decrease accuracy.
- The cohort's information in each prognostic model is remarkably different. More distinctly, patients included in these studies received different treatments and had different characteristics. Therefore, the prediction model may apply mainly to populations where decisions to surgically treated patients are approached in a similar fashion to the original model and differences may lead to poor performance status.

And Cui (2020) added:

- Whether or not some prognostic factors, such as paralysis/ambulatory status and extraspinal bone metastasis, have a significant impact on survival is still in debate.
- Prognostic information about life expectancy based on data of years ago may become less important as medical technologies advance and improve quickly, which can affect surgical indications such as vertebroplasty, minimal invasive surgery, and percutaneous stabilization. Those can also be used in patients with spine instability

or severe back pain, and do not require much recovery; hence, they can even be used in patients with a relatively short-term life expectancy.

Conclusions

	No studies were found that evaluated the impact (on clinical decision making and patient outcomes) of using prognostic instruments for predicting survival of patients with bone metastases. <i>Source: Ben Gal 2022, Cui 2020</i>
--	---

	The evidence indicates that PATHfx 3.0 (developed with Scandinavian data), SPRING 2013 (developed in Denmark) and OptiModel (developed in the Netherlands) might have better performance characteristics than other externally validated instruments (7SSG score, Janssen score, SPRING 2008, PathFx 1.0 model, IOR score) for predicting the survival of patients with appendicular bone metastases. <i>Source: Ben Gal 2022</i>
--	--

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er zijn geen studies naar de impact van het gebruik van een prognostisch model. Een systematische review naar prognostische modellen in de algehele populatie van patiënten met botmetastasen, onafhankelijk van locatie en behandeling, ontbreekt.

In de literatuur worden twee reviews gevonden waarin prognostische modellen zijn geïnccludeerd met patiënten die na 2000 zijn behandeld. De werkgroep heeft dit jaartal als ondergrens gesteld omdat daarna zoveel veranderingen in systemische therapieën hebben plaatsgevonden, dat de historische modellen waarschijnlijk minder goed toepasbaar zijn in de huidige klinische praktijk.

De meest recente review (Ben Gal, 2022) naar botmetastasen in de lange pijpbeenderen, heeft alleen studies van na 2005 heeft geïnccludeerd. De voornaamste beperking is dat modellen die alleen niet-geopereerde patiënten bevatten, zijn geëxcludeerd. De resultaten uit deze review zijn dus met name van toepassing op patiënten die een chirurgische ingreep vanwege metastase(n) in de lange pijpbeenderen hebben ondergaan. Dit is in de praktijk slechts een klein deel van alle patiënten met botmetastasen. Voordeel van deze review is dat alle skeletmetastasen zijn geïnccludeerd, dus dat er niet is geselecteerd op locatie. Opvallend is dat Ben Gal wel OptiModel heeft geïnccludeerd, terwijl deze juist met name niet-geopereerde patiënten bevat (68% alleen radiotherapie, 23% chirurgie en radiotherapie, 9% alleen chirurgie).

Uit deze review blijkt dat PATHfx 3.0; SPRING 2013 en OptiModel de meest optimale prognostische modellen tot op heden zijn voor patiënten die een chirurgische ingreep vanwege botmetastase(n) ondergaan. Er wordt geen voorkeur uitgesproken voor één van deze modellen. Gezien de ontwikkeling in de Nederlandse populatie én gezien het feit dat hierin ook niet-geopereerde patiënten hebben gezeten, heeft de werkgroep een voorkeur voor gebruik van OptiModel. Zie de bijlage voor een beschrijving van OptiModel.

De andere review (Cui, 2020) includeert alleen prognostische modellen voor patiënten met spinale metastasen. Deze review voldoet ook niet volledig aan de eisen die gesteld worden aan een systematische review, maar wordt wel meegenomen in deze richtlijn. Voordeel van deze review is weer dat alle soorten behandelingen waren toegestaan. In deze review wordt geen uitspraak gedaan over welk model het best gebruikt kan worden in patiënten met spinale metastasen.

Aangezien in de afgelopen (ongeveer) tien jaren immunotherapie zijn intrede heeft gedaan in de behandeling van diverse tumoren, is er binnen Optimodel ook gekeken naar receptorstatus bij patiënten met mamma- of longcarcinoom, omdat dit van invloed zou kunnen zijn op prognose. Binnen een groep primaire tumoren bestaat er heterogeniteit met betrekking tot receptorstatus met bijbehorend verschil in behandeling. Bij patiënten met mammacarcinoom in de wervels werd geconcludeerd dat patiënten met een triplenegatief mammacarcinoom een beduidend slechtere prognose hadden dan patiënten met een hormoonreceptorpositief mammacarcinoom (Bollen, 2015). Bij patiënten met longcarcinoom in de lange pijpbeenderen hebben patiënten met EGFR- of KRAS-mutatie een veel betere prognose dan patiënten zonder deze mutaties (Willeumier, 2017).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun naasten)

Een prognose-inschatting kan een aanvulling zijn in de afweging tussen voor- en nadelen van een behandeling, maar is voor patiënten ook belangrijk om besluiten te nemen rondom behandelingen. Verder kan een geschatte prognose voor patiënten en hun naasten van belang zijn om mee te wegen in andere besluiten in hun privéleven en kan het de verwachtingen beïnvloeden.

Belangrijk is wel om te vermelden dat een prognostisch model slechts een hulpmiddel is en dat een model per definitie verouderd is ten tijde van gebruik. Daarnaast is het in gesprek met de patiënt van belang dat de voorspelling op basis van een prognostisch model niet het enige is op basis waarvan levensverwachting wordt ingeschat. Factoren als beloop van de ziekte, respons op systeemtherapie en lokalisatie van andere metastasen spelen hierin ook een belangrijke rol.

Er is voor deze richtlijnmodule specifiek gezocht naar prognostische modellen die overleving voorspellen, en functionele uitkomsten zijn buiten beschouwing gelaten. Het is denkbaar dat patiënten met botmetastasen meer waarde hechten aan functionele uitkomsten en kwaliteit van leven, los van hun levensverwachting (Cui, 2020).

Kosten (middelenbeslag)

Alle bruikbare prognostische modellen maken gebruik van variabelen die in de klinische praktijk bij vrijwel alle patiënten beschikbaar zijn. Het gebruik van deze modellen zou dus geen extra kosten met zich mee moeten brengen.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Er is geen model beschikbaar wat onderzocht is in de algemene populatie van patiënten met ossale metastasen ongeacht localisatie. Het OPTIModel is praktisch toepasbaar bij femur en wervel en maakt gebruik van variabelen die in de meeste patiënten beschikbaar zijn. De C-statistic van dit model is 0.70. De C-statistic zegt iets over de discriminerende waarde van het model, hoe het model erin slaagt patiënten met een goede prognose te onderscheiden van patiënten met een slechte prognose, ten opzichte van toeval (0.5). Het model zou dus slechts als handvat voor prognose-inschatting moeten dienen. Implementatie hiervan is vrij makkelijk toepasbaar in de spreekkamer.

Nadeel van OPTIModel is dat het geen levend model is, het wordt niet meer aangevuld met data van recente patiënten. Vanuit de radiotherapie wordt momenteel een multicenter cohort opgezet van patiënten met ossale metastasen, in vier academische centra in Nederland. Voor het ontwikkelen van een breed toepasbaar prognostisch model zou je een dergelijk cohort hiervoor kunnen gebruiken, aangevuld met patiënten die niet radiotherapeutisch behandeld worden en niet-academische patiënten.

De werkgroep is van mening dat er geen betrouwbaar model beschikbaar is voor alle patiënten met ossale metastasen ongeacht primaire tumor of localisatie en dat er dus terughoudend moet worden omgegaan met de uitkomsten uit een dergelijk model. Een model moet dan ook slechts worden gebruikt als hulpmiddel.

Indien een model ter inschatting van overleving gebruikt wordt, als hulpmiddel bij het beslissingsproces rondom behandelingen, heeft de werkgroep de voorkeur voor gebruik van OPTIModel.

Kennisvragen

- Een systematische review naar prognostische modellen in de algehele populatie van patiënten met botmetastasen, onafhankelijk van locatie en behandeling, ontbreekt.
- Er is behoefte aan een prognostisch model in patiënten met botmetastasen, gelinkt aan up-to-date databases uit EPDs, en onafhankelijk van locatie en behandeling.
- Een prognostisch model toegespitst op heterogeniteit binnen primaire tumoren ontbreekt, met name in het licht van nieuwe doelgerichte therapieën en immuuntherapie.

Literatuur

- Ben Gal O, Soh TCF, Vaughan S, Jayasanker V, Mahendra A, Gupta S. The Prediction of Survival after Surgical Management of Bone Metastases of the Extremities-A Comparison of Prognostic Models. *Curr Oncol.* 2022 Jul 6;29(7):4703-4716. doi: 10.3390/curroncol29070373. PMID: 35877233; PMCID: PMC9320475.
- Cui Y, Lei M, Pan Y, Lin Y, Shi X. Scoring Algorithms for Predicting Survival Prognosis in Patients With Metastatic Spinal Disease: The Current Status and Future Directions. *Clin Spine Surg.* 2020 Oct;33(8):296-306. doi: 10.1097/BSD.0000000000001031. PMID: 32604194.
- IKNL-rapport uitgezaaide kanker in beeld 2021.
- Bollen L, Wibmer C, Wang M, van der Linden YM, Leithner A, Bünger CE, Jensen AB, Fiocco M, Bratschitsch G, Pondaag W, Bovée JV, Dijkstra PD. Molecular phenotype is associated with survival in breast cancer patients with spinal bone metastases. *Clin Exp Metastasis.* 2015 Jan;32(1):1-5. doi: 10.1007/s10585-014-9685-y. Epub 2014 Oct 31. PMID: 25359620
- Bollen L, van der Linden YM, Pondaag W, Fiocco M, Pattynama BPM, Marijnen CAM, Nelissen RGHH, Peil WC, Dijkstra PDS. Prognostic factors associated with survival in patients with symptomatic spinal bone metastases: a retrospective cohort study of 1043 patients. *Neuro-Oncology* 2014;16(7):991-998.
- Willeumier JJ, van der Hoeven NM, Bollen L, Willems LN, Fiocco M, van der Linden YM, Dijkstra PD. Epidermal growth factor receptor mutations should be considered as a prognostic factor for survival of patients with pathological fractures or painful bone metastases from non-small cell lung cancer. *Bone Joint J.* 2017 Apr;99-B(4):516-521. doi: 10.1302/0301-620X.99B4.BJJ-2016-0872.R1. PMID: 28385942.

Bijlagen

OptiModel

1. Clinical Profile	Favorable				Moderate		Unfavorable	
2. Karnofsky	100 - 80		70 - 10		100 - 80	70 - 10	100 - 80	70 - 10
3. Visceral/ brain metastases	No	Yes	No	Yes				
Category	A	B	B	C	B	C	C	D

Toelichting:

In het OPTIModel (overgenomen uit Bollen et al, Neuro Oncology 2014) worden patiënten op basis van hun primaire tumor gestratificeerd in één van de drie klinische profielen:

- gunstig / favorable (bijvoorbeeld hormoonreceptor positief mammacarcinoom, schildkliercarcinoom, hematologische maligniteiten, longcarcinoom met EGFR of KRAS mutatie)
- matig / moderate (bijvoorbeeld prostaatcarcinoom, niercelcarcinoom, ovariumcarcinoom)
- ongunstig / unfavorable (bijvoorbeeld overige longcarcinoom, gastro-intestinale tumoren, urotheelcelcarcinoom, triplenegatief mammacarcinoom)

Vervolgens wordt middels de functionele status (Karnofsky-score) en de aanwezigheid van viscerale metastasen bepaald tot welke categorie de patiënt behoort. Patiënten in categorieën A en B hebben een relatief langere overlevingsduur. Patiënten uit categorie C en met name categorie D hebben een kortere overlevingsduur.

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoord elijken voor acties	Overige opmerkingen
<p>De werkgroep is van mening dat er geen betrouwbaar model beschikbaar is voor alle patiënten met ossale metastasen en dat er dus terughoudend moet worden omgegaan met de uitkomsten uit een dergelijk model.</p> <p>Indien er behoefte is aan gebruik van een model, heeft de werkgroep de voorkeur voor gebruik van OptiModel.</p>	<1 jaar	Geen	(online) beschikbaarheid van model	Model niet meer toegankelijk	Online toegankelijkheid borgen (eigenaar LUMC)	LUMC	<p>In de richtlijn figuur Optimodel toegevoegd zodat deze makkelijk toegankelijk is.</p> <p>Er worden geen updates van het model gedaan, dus is identiek aan online model.</p> <p>Als model niet meer online geborgd is, dan verwijzen naar papieren versie.</p>

Table of excluded studies

N.a.

Zoekverantwoording

Embase

No.	Query	Results
#18	#13 AND #17 SR	86
#17	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*:ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*:ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*:ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*:ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*:ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab	838717
#16	#11 NOT #14 sleutelartikel Han niet gevonden	1
#15	#7 AND #13 sleutelartikelen gevonden	5
#14	#13 NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	4289
#13	#10 AND #12	5896
#12	'survival'/exp OR 'mortality'/exp OR 'mortalit*':ti,ab,kw OR death*:ti,ab,kw OR 'survivor'/exp OR 'surviv*':ti,ab,kw	4308922
#11	#7 AND #10	6
#10	#8 AND #9	9366
#9	'area under the curve'/exp OR 'brier score'/exp OR 'computer prediction'/exp OR 'c statistic'/exp OR 'c statistics'/exp OR 'integrated discrimination improvement'/exp OR 'net reclassification improvement'/exp OR 'net reclassification index'/exp OR 'prediction'/exp OR 'predictive model'/exp OR 'predictive modeling'/exp OR 'predictive validity'/exp OR 'predictive value'/exp OR 'regression analysis'/exp OR 'statistical model'/exp OR 'area under the curve':ti,ab,kw OR 'brier score*':ti,ab,kw OR 'c statistic*' OR 'computer prediction':ti,ab,kw OR 'decision curve anal*':ti,ab,kw OR (('net reclassification' NEAR/2 (improvement OR index)):ti,ab,kw) OR (((predict* OR statistical*) NEAR/3 (model* OR validity OR value)):ti,ab,kw) OR 'proportional hazards model*':ti,ab,kw OR 'r square*':ti,ab,kw OR regression:ti,ab,kw OR multivariab*:ti,ab,kw OR predict*:ti OR multivariate:ti,ab,kw OR 'patagiri':ti,ab,kw OR pathfx:ti,ab,kw OR 'nrs model*':ti,ab,kw	2968468
#8	'bone metastasis'/exp OR (((skull OR skelet* OR osteoblast* OR osseous OR bone* OR ilium) NEAR/3 (invasion OR metasta* OR cancer* OR neoplam*)):ti,ab,kw)	76645
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 sleutelartikelen	6
#6	predicting AND the AND survival AND of AND patients AND bone AND metastases AND treated AND with AND radiation AND therapy AND kubota AND 2019	1

No.	Query	Results
#5	risk AND assessment AND of AND bone AND metastasis AND for AND cervical AND cancer AND patients AND by AND multiple AND models AND han AND 2021 (sleutelartikel wordt niet gevonden)	1
#4	. AND prediction AND of AND 'post radiotherapy' AND survival AND for AND bone AND metastases	1
#3	patients AND treated AND surgically AND nonsurgically AND for AND symptomatic AND skeletal AND metastases AND anderson	1
#2	an AND easy AND tool AND to AND predict AND survival AND in AND patients AND receiving AND radiation AND therapy AND for AND painful AND bone AND metastases	1
#1	. AND patients AND a AND favourable AND prognosis AND are AND equally AND palliated AND with AND single AND multiple AND fraction AND radiotherapy	1

Ovid/Medline

#	Searches	Results
8	6 and 7 SR	92
7	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or ("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	575638
6	5 not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/) not (letter/ or comment/ or editorial/)	3875
5	3 and 4	3943
4	Area Under Curve/ or exp Forecasting/ or "Predictive Value of Tests"/ or exp Multivariate Analysis/ or exp Regression Analysis/ or exp Models, Statistical/ or area under the curve.ti,ab,kf. or brier score*.ti,ab,kf. or c statistic*.ti,ab,kf. or computer prediction.ti,ab,kf. or decision curve anal*.ti,ab,kf. or (net reclassification adj2 (improvement or index)).ti,ab,kf. or ((predict* or statistical*) adj3 (model* or validity or value)).ti,ab,kf. or proportional hazards model*.ti,ab,kf. or r square*.ti,ab,kf. or regression.ti,ab,kf. or predict*.ti. or multivariate.ti,ab,kf. or multivariab*.ti,ab,kf.	2217969
3	1 and 2	19794
2	exp Survival/ or exp Survivors/ or exp Mortality/ or Death/ or surviv*.ti,ab,kf. or mortalit*.ti,ab,kf. or death*.ti,ab,kf.	2808798
1	Bone Neoplasms/ or ((skull or skelet* or osteoblast* or osseous or bone* or ilium) adj3 (invasi* or metasta* or cancer* or neoplasm*).ti,ab,kf.	90448

Module 4 Lokale behandeling – radiotherapeutische behandeling van pijn

Uitgangsvraag

Wat is de aanbevolen radiotherapie voor de behandeling van pijn bij patiënten met botmetastasen: hoge dosis radiotherapie/stereotaxie of standaard dosis radiotherapie?

Inleiding

Bij patiënten met pijnklachten van ongecompliceerde botmetastasen is behandeling met een éénmalige bestraling van 8Gy effectief gebleken.

Botmetastasen worden als ongecompliceerd beschouwd bij pijnklachten, zonder (dreigende) pathologische fractuur en zonder myelum- of caudacompressie, onafhankelijk van de grootte van de botmetastase (Van der Velden, 2022).

Meerdere RCT's hebben verschillende fractioneringsschema's vergeleken, waarbij de pijnrespons na 1 x 8 Gy vergelijkbaar is met de pijnrespons na meerdere fracties (intention to treat: >60% pijnrespons) en er geen verschil in toxiciteit wordt gezien. Dit maakt dat een éénmalige bestraling met 8 Gy de gouden standaard is bij pijnlijke botmetastasen (Rich, 2018). Vanuit patiëntenperspectief heeft de behandeling met het minst aantal fracties, bij gelijke effectiviteit en toxiciteit, ook de voorkeur, gezien in deze levensfase de minst belastende behandeling met zo min mogelijk ziekenhuisbezoek gewenst is.

Met de komst van stereotactische radiotherapie, een geavanceerde behandeltechniek, is het nu mogelijk om een hogere totaaldosis dan 8 Gy in een beperkt aantal fracties te geven.

De vraag vanuit de werkgroep is dan ook: wat is de plaats van een hogere dosis (met behulp van stereotactische radiotherapie) in de behandeling van pijnlijke, ongecompliceerde, botmetastasen?

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: *What are the (un)favorable effects of high-dose radiotherapy/stereotaxis on pain, fracture risk, skeletal related events (SRE), quality of life and toxicity compared to conventional radiotherapy with standard doses in patients with bone metastasis and pain?*

- P: Patients with bone metastases and pain
I: High dose radiotherapy/ stereotactic radiotherapy: 5 x 7 Gy up to 1 x 24 Gy
C: Standard dose conventional radiotherapy: 1 x 8 Gy; 5 x 4 Gy, 10 x 3 Gy
O: Pain, fracture risk, skeletal related events (SRE), quality of life, toxicity

Relevant outcome measures

The guideline working group considered pain as a critical outcome measure for decision making, and fracture risk, skeletal related events (SRE), quality of life, and toxicity as important outcome measures for decision making.

Following international criteria, the working group defined a clinically (patient) important pain response as:

- a decrease in the initial pain score by at least 2 points (on a Visual Analogue Scale (VAS) from 0-10), without analgesic increase
- or
- a decrease of $\geq 25\%$ in analgesic use without an increase in pain score.

A difference of 25% in the relative risk for dichotomous outcomes ($RR < 0.8$ or > 1.25), and 0.5 SD or $-0.5 < SMD < 0.5$ for continuous outcomes was taken as a minimal clinically (patient) important difference.

The guideline working group considered the full context of the clinical question and balanced potential favorable effects of the interventions against the potential unfavorable effects.

Search and select (Methods)

Initial search and select

Three studies were initially selected by the working group based on their knowledge of the literature. After reading the full text, two studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and one systematic review was included in the literature summary (Ito 2022). This systematic review has been published recently and the working group waived an additional search on this topic when considering efficient use of time and resources. According to the best of their knowledge, no additional trials were published, but they identified a full paper of a trial included in the systematic review (Ryu 2023) and an abstract about the results of the Robomet trial (Mercier, 2023). Ryu 2023 was then added to summary of the literature.

Update – January 2024

In January 2024, the systematic review of Bindels was accepted for publication (“Stereotactic body and conventional radiotherapy for painful bone metastases - an update of current systematic reviews and meta-analyses”). The working group decided to incorporate the findings of this systematic review in the literature review. No additional RCTs were found in this systematic review, but the abstract published by Mercier 2023 and the full paper from Ryu was included in the analyses.

Results

Two systematic reviews were included in the analysis of the literature (Bindels 2024; Ito 2022). Ito was used for the more detailed information about quality of life and toxicity. Study characteristics and results summarized in the evidence tables were drawn from Ito 2022. The assessment of the risk of bias is summarized in the table of quality assessment.

Summary of literature

Description of studies

Bindels (2024) performed a systematic review and meta-analysis to compare stereotactic body radiotherapy (SBRT) and conventional external beam radiotherapy (cEBRT) for the treatment of bone metastases (including vertebral metastases). Bindels (2024) searched PubMed, Embase, and Cochrane electronic databases on June 5, 2023. All comparative studies assessing pain response in patients with bone metastases from solid tumors who underwent cEBRT or SBRT were included. In total, 8 RCTs were included (Berwouts, 2015; Mercier, 2023; Nguyen, 2019; Pielkenrood, 2021; Ryu, 2023; Sahgal, 2021; Sakr, 2020; Sprave, 2018). Measured outcomes were overall pain response rates, complete pain response, local tumor control and progression-free survival, toxicity, pathological fractures, quality of life, and overall survival. Pain response was measured 1, 3, 6, 9 and 12 months after treatment. Bindels (2024) reported “overall pain response”, in line with the international consensus on palliative RT (complete response defined as a pain score of 0 on a scale from 0 to 10, without an increase in pain medication use; partial response a decline of at least 2 points or decline of an (oral morphine equivalent dose) OMED of at least 25%, or both.)

Risk of bias of the individual studies was assessed with the Cochrane risk of bias tool, but blinding of patients, clinicians or investigators was not reported and they assumed no blinding/masking was applied in the studies. For the outcome pain we assumed this could have introduced a potential risk of bias.

Bindels (2024) assessed seven trials used for analysis in their study, to have a low risk of bias or some methodological concerns, and one was considered to be at high risk of bias. Only RCTs were included in the meta-analysis.

Table 1. Characteristics of included studies in Bindels 2024.

Author, year	No of patients	cEBRT dose (Gy/fx)	SBRT dose (Gy/fx)	SBRT dose (BED10, Gy)	Dose gradient inside the PTV in SBRT
Berwouts 2015	30	8/1	16/1	41.6	PTV Dmax≤112.5% PD
Mercier 2023	126	8/1	20/1	60.0	
Nguyen 2019	160	30/10	12/1, 16/1	26.4, 41.6	PTV Dmax<115% PD
Pielkenrood 2021	110	8/1, 20/5, 30/10	18/1, 30/3, 35/5	50.4, 60.0, 59.5	PD to the visible metastasis and ≤50% PD to the bony compartment
Ryu 2023	353	8/1	16/1, 18/1	41.6, 50.4	No rules
Sakr 2020	22	20/5	27/3	51.3	Not available
Sahgal 2021	229	20/5	24/2	52.8	PTV Dmax≤150% PD
Sprave 2018	60	30/10	24/1	81.6	PD at the 80% isodose

BED10 biological equivalent dose with $\alpha/\beta=10$; cEBRT conventional external body radiotherapy; Dmax, maximum dose; ICPRE international consensus pain response endpoints; NRS numerical rating scale; PD prescribed dose; PTV planning target volume; SBRT stereotactic body radiotherapy

Results

1. Pain (critical)

Bindels (2024) reported the overall pain response rates at 3 months (figure 1) and 6 months (figure 2) separately.

3 months

Seven studies reported about the overall pain response rates at 3 months (Nguyen, 2019; Ryu, 2023; Sakr, 2020; Sahgal, 2021; Pielkenrood, 2021; Mercier, 2023; Sprave, 2018). A relative risk of 1.19 (95%CI 0.96 to 1.47) was found (Figure 1a). This effect estimate does not exceed the threshold of clinical relevance (i.e. RR>1.25), and the confidence interval includes 'no effect'. Ryu 2023 confirmed the findings published in Ryu 2019: the results of NRG Oncology/RTOG 0631 RCT showed that the pain response at 3 months favored cEBRT (41.3% for SRS vs 60.5% for cEBRT; difference, -19 percentage points; 95% CI, -32.9 to -5.5).

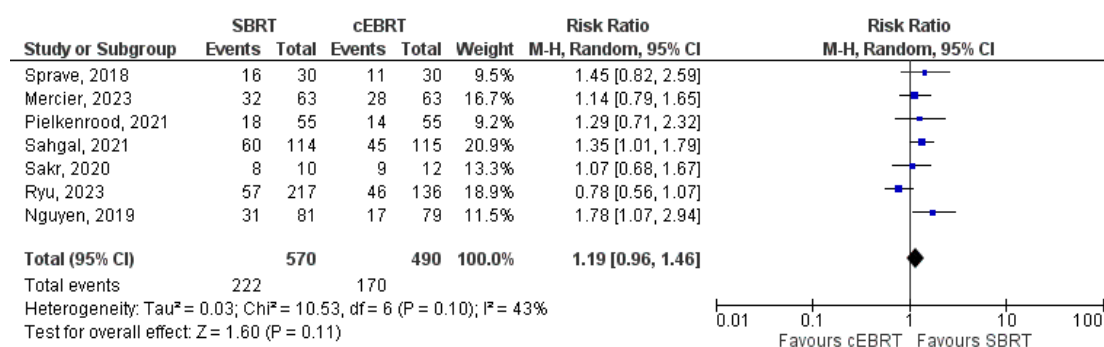


Figure 1a. Forest plot for overall pain response rates at 3 months.

Five studies reported about complete pain response (Figure 1b). A relative risk of 1.80 (95%CI 1.15 to 2.82) was found (Bindels, 2014). This effect estimate exceeds the threshold of clinical relevance (i.e. RR>1.25).

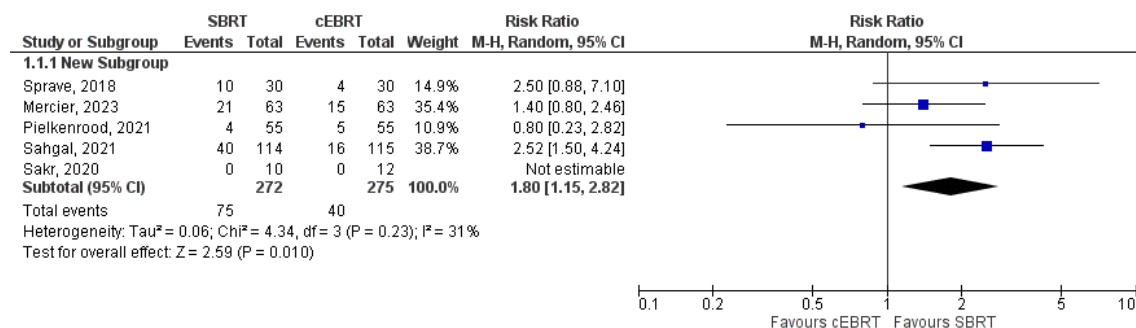


Figure 1b. Forest plot for complete pain response rates at 3 months.

6 months

Four studies reported about the overall pain response rates at 6 months (Nguyen, 2019; Ryu, 2023; Sahgal, 2021; Sprave, 2018). A relative risk of 1.22 (95%CI 0.96 to 1.54) was found. This effect estimate does not exceed the threshold of clinical relevance (i.e. RR>1.25), and the confidence interval includes 'no effect'.

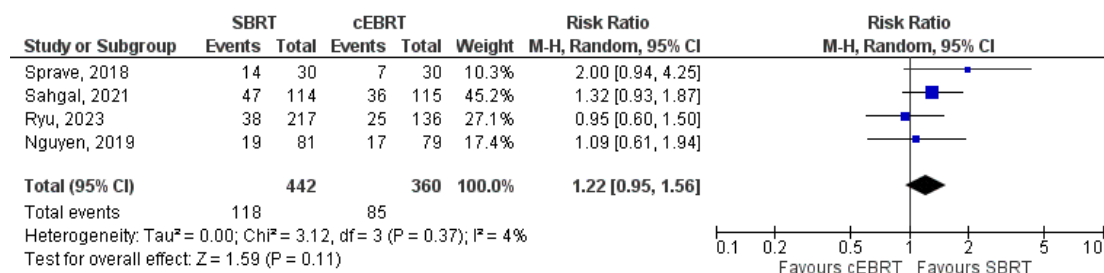


Figure 2. Forest plot for overall pain response rates at 6 months.

Two studies reported about complete pain response at 6 months. In both studies, complete pain response at 6 months was higher in the SBRT group when compared to the cEBRT. Sprave (2018) found a RR of 5.00 (95% CI 1.19 to 20.92) and Sahgal (2021) found a RR 2.07 (1.26 to 3.42). (pooled effect estimate: RR 2.47, 95% CI 1.24 to 4.91). This effect estimate exceeds the threshold of clinical relevance (i.e. RR>1.25) (Bindels, 2024).

2. Quality of life (important)

Both Ito (2022) and Bindels (2024) included studies that reported the health-related quality of life with the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ) or another instrument (Table 2).

Seven quality of life instruments showed no significant difference between SBRT and cEBRT, two instruments favored SBRT, and three instruments favored cEBRT. Due to heterogeneity in measurement methods and follow-up, data were not pooled and no formal GRADE assessment was performed. Instead, study limitations among other relevant aspects were taken into account in formulating conclusions.

Table 2. Overview of studies in Ito (2022) reporting quality of life.

Study	Quality of life instrument
Nguyen, 2019	A quality-life-adjusted survival (using the Q-TWiST method): significantly higher in SBRT
Berwouts, 2015	<ul style="list-style-type: none"> EORTC QLQ-BM22: for painful sites non-significantly better in SBRT ($p = 0.07$) EORTC QLQ-C15-PAL: no significant differences in any domain
Ryu, 2019	<ul style="list-style-type: none"> EQ-5D: significantly better in cEBRT ($p = 0.01$) FACT-G: no significant difference ($p = 0.57$)
Sahgal, 2021	<ul style="list-style-type: none"> EORTC QLQ-BM22: no significant differences in any domain QLQ-C30: SBRT improved the financial and physical burden compared to cEBRT ($p = 0.03$ and $p = 0.04$, respectively)
Pielkenrood, 2021	<ul style="list-style-type: none"> EORTC QLQ-BM22: functional interference: significantly better at 12 weeks in cEBRT ($p = 0.04$) EORTC QLQ-C15-PAL: emotional functioning: significantly better at 8 weeks in cEBRT
Sprave, 2018	<ul style="list-style-type: none"> EORTC QLQ-BM22: no significant differences in any domain at 3 and 6 months EORTC QLQ-FA13: no significant differences at 3 and 6 months QSC-R10: no significant differences at 3 ($p = 0.25$) and 6 months ($p = 0.60$)

Abbreviations: EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; Q-TwiST: quality-adjusted time without symptoms of disease and toxicity; FACT-G: functional assessment of cancer therapy-general; QSC-R10: questionnaire on stress in cancer patients

3. Complications (important)

Ito (2022) reported pain flares, neurological injuries, and other severe adverse events. Bindels (2024) reported general toxicity and pathologic fractures. Radiation myelopathy was not confirmed in any study.

General toxicity

Six RCTs reported on toxicity rates (Bindels, 2024), defined as G3 or higher according to Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versions 3.0 to 6.0. None of them found a statistically significant difference between cEBRT and SBRT (Bindels, 2024). The incidence of toxicity after radiotherapy varied between the RCTs from 0% (Pielkenrood 2021) to 19% (Ryu, 2023).

Ito (2022) reported general toxicity, excluding fractures, pain flares and neurological injuries. Severe adverse events (\geq grade 3) were experienced in 29 of the 497 patients (5.8%) who underwent SBRT as compared to 21 of the 415 patients (5.1%) who received cEBRT (RR=1.15, 95%CI 0.67 to 1.99). This difference does not exceed the threshold of clinical relevance (i.e. RR>1.25) and the confidence interval includes 'no effect'.

Fractures

Ito (2022) reported that 24 of the 427 patients (5.6%) who underwent SBRT experienced pathological fractures as compared to 26 of 345 patients (7.5%) who received cEBRT (RR=0.75, 95%CI 0.44 to 1.28). This difference exceeds the threshold of clinical relevance (i.e. RR<0.8) favoring SBRT, but the confidence interval includes 'no effect'.

Pain flares

Ito (2022) found that pain flares were reported in 10 of the 159 patients (6.3%) who underwent SBRT as compared to 6 of the 160 patients (3.8%) who received cEBRT (RR=1.68, 95%CI 0.62 to 4.50). This difference exceeds the threshold of clinical relevance (i.e. RR>1.25) favoring cEBRT, but the confidence interval includes 'no effect'.

Neurological injuries

Neurological injuries (grade 1-2 neuropathy) was reported in 21 of the 217 patients (9.6%) who underwent SBRT as compared to 11 of the 136 patients (8.1%) who received cEBRT (RR=1.20, 95%CI 0.60 to 2.40). This difference does not exceed the threshold of clinical

relevance (i.e. $RR > 1.25$) and the confidence interval includes 'no effect' and 'a large effect'. (Ito, 2022)

4. Survival

No survival differences were found between the SBRT and cEBRT arms in any of the studies. Median survival time ranged from 6.7 months to 7.9 months. (Bindels, 2024; Ito, 2022)

Level of evidence of the literature

According to GRADE, systematic reviews of RCTs start at a high level of evidence.

1. Pain (crucial)

The level of evidence regarding the outcome measure **pain (at 3 months and 6 months)** was downgraded by two levels to low because of concerns regarding study quality (-1, risk of bias due to the absence of blinding of patients, clinicians and outcome assessors) and the 95% confidence interval enclosed both a clinically relevant effect and no effect (-1, imprecision).

2. Quality of life (important)

The level of evidence regarding the outcome measure **quality of life** was assessed to be very low, due to serious risk of bias and inconsistency. We could not determine the direction of an, if any, effect.

3. Complications

The level of evidence regarding the outcomes measure complications (**pathological fractures, pain flares, neurological injuries and other severe adverse events**) was downgraded by three levels to very low because the 95% confidence interval enclosed both a clinically relevant effect favouring SBRT and a clinically relevant effect favouring cEBRT (-3, very serious imprecision).

Conclusions

Pain (crucial)

Low GRADE	The evidence suggests that SBRT results in little to no difference in overall pain response when compared with cEBRT in patients with bone metastases and pain.
	The evidence suggests that SBRT results in more patients experiencing a complete pain response when compared with cEBRT in patients with bone metastases and pain. <i>Source: Bindels, 2024</i>

Quality of life (important)

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the additive effect of SBRT on quality of life when compared with cEBRT in patients with bone metastases and pain. <i>Source: Ito 2022; Bindels, 2024</i>
-----------------------	--

Complications (important)

Very low GRADE	It is unclear if there is a difference on complication rate (i.e. pathological fractures, pain flares, neurological injuries, other severe adverse events) of SBRT when compared with cEBRT in patients with bone metastases and pain. <i>Source: Ito, 2022, Bindels 2024</i>
-----------------------	--

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen en kwaliteit van bewijs

De uitgangsvraag van de werkgroep was wat de plaats is van hoge dosis radiotherapie (in de vorm van stereotactische radiotherapie) in de behandeling van pijnlijke ongecompliceerde botmetastasen.

Twee recente systematische reviews (Ito, 2022 en Bindels, 2024) vergeleken stereotactische radiotherapie (SBRT) met conventionele radiotherapie (cEBRT).

Daarmee voldoen deze reviews niet aan de uitgangsvraag, omdat er hier gekeken wordt naar techniek en niet naar dosis. Nadeel hiervan is dat in 2 van de 8 geïnccludeerde studies een relatief hoge dosis (10 x 3 Gy) middels cEBRT vergeleken wordt met hogere dosis middels SBRT. In de studie van Nguyen leidt dit ertoe dat de radiobiologische dosis tussen beide armen niet veel verschilt, de BED van 10 x 3 Gy is 39 Gy (cEBRT), versus 26.4 Gy (1 x 12 Gy) en 41.6 Gy (1 x 16 Gy) (beiden SBRT). In de andere studie (Sprave et al) die 10 x 3 Gy gaf in de cEBRT-arm, is het verschil in radiobiologische dosis groter door een hogere radiobiologische dosis van SBRT (BED 39 Gy vs 81.6 Gy). In de Nederlandse studie van Pielkenrood werd ook 10x3Gy toegestaan in de cEBRT-arm, maar werden tevens andere fractioneringsschema's gegeven (1 x 8 Gy en 5 x 4 Gy).

In de overige 5 studies wordt in de cEBRT-arm 1 x 8 Gy (3 studies) of 5 x 4 Gy (2 studies) gegeven.

In Nederland wordt een éénmalige fractie van 8 Gy als gouden standaard beschouwd voor behandeling van patiënten met ongecompliceerde pijnlijke botmetastasen, conform internationale literatuur (Rich, 2018).

Een andere beperking van de geselecteerde studies is dat drie van de acht geïnccludeerde studies specifiek naar wervelmetastasen hebben gekeken, wat strikt genomen buiten de scope van deze richtlijn valt. Er zijn echter geen redenen om aan te nemen dat de lokalisatie van botmetastasen van invloed is op de onderzochte uitkomstmaten bij ongecompliceerde botmetastasen.

De bewijskracht voor de cruciale uitkomstmaten pijn, kwaliteit van leven en complicaties (pathologische fracturen, pijnflare, neurologische klachten en overige 'adverse events') werd beoordeeld als laag tot zeer laag vanwege twijfels over de methodologische kwaliteit van de studies, het ontbreken van blinding (relevant voor de uitkomstmaat pijn) en een grote spreiding rondom het geschatte effect. Hoewel altijd gedacht werd dat door SBRT er meer wervel-inzakkingsfracturen zouden zijn, resulteert SBRT wellicht in weinig tot geen verschil in pijn en complicaties vergeleken met conventionele radiotherapie. In de drie studies die specifiek naar patiënten met wervelmetastasen hebben gekeken, zijn grote onderlinge verschillen zichtbaar in fractuurrisico. In de grootste studies van Saghal (2021) en Ryu (2023) met respectievelijk 229 en 353 patiënten, is geen significant verschil gevonden in fractuurrisico (11% SBRT vs 17% cEBRT, respectievelijk 19% in beide armen). In de studie van

Sprave met 60 patiënten in totaal, wordt na 1x24Gy SBRT 26% fractuurrisico gezien, versus 7% na 10x3Gy cEBRT.

Complete respons

Wanneer je kijkt naar de uitkomstmaat 'complete respons', valt op dat vijf studies (Berwouts, Sakr, Sahgal, Sprave, Mercier) 1, 3 en 6 maanden na behandeling, een significant voordeel zien voor SBRT in vergelijking met cEBRT.

De definitie van een complete respons is echter een pijnscore 0 zonder ophoging van analgetica. Bij de studie met het grootste aantal patiënten (Sahgal, n=229) valt op dat de pijnscore bij inclusie relatief laag was (mediaan 5). Het is aannemelijk dat deze patiënten eerder voldoen aan de definitie van een complete respons dan patiënten die bij inclusie een pijnscore 8-9 hebben bijvoorbeeld. Bij Sprave et al. was de initiële pijnscore laag, namelijk 3.6 (SBRT) en 4.9 (cEBRT). Ook in de studie van Berwouts (n=30) hadden de patiënten in de cEBRT-arm een hogere pijnscore bij inclusie dan patiënten in de SBRT-arm (niet-significant). In de studie van Sakr (n=22) hadden SBRT-patiënten bij aanvang een hogere pijnscore dan de cEBRT-patiënten. In de studie van Mercier (n=126) was de mediane pijnscore bij aanvang gelijk voor beide behandelarmen (NRS 6), 30% van de SBRT-patiënten had een pijnscore 8-10, tegenover 14% van de cEBRT-patiënten.

Er zijn dus aanwijzingen dat SBRT kan leiden tot een hoger percentage patiënten met complete respons ten opzichte van cEBRT. Uit de bovengenoemde studies komt echter onvoldoende naar voren voor welke patiënten SBRT een substantieel voordeel heeft boven cEBRT. Ook kan hieruit geen uitspraak worden gedaan welke dosis of fractioneringsschema het meest optimaal is. Niet bekend is wat de duur is van de pijnrespons na SBRT. Daar komt bij dat Nederlands onderzoek bij 110 patiënten geen voordeel liet zien van SBRT boven cEBRT (Pielkenrood, 2020).

Bij de meeste patiënten zorgt afname van pijn (partiële respons), ongeacht uiteindelijk bereikt pijnniveau, al voor een substantiële verbetering van hun kwaliteit van leven (Westhoff 2015). Hoewel het logisch lijkt voor elke patiënt een complete pijnrespons te willen nastreven, ipv alleen een partiële respons, leert de ervaring dat dit vaak niet haalbaar is; de conditie gaat achteruit, andere pijnklachten komen op de voorgrond bijv. Kortom, de groep patiënten met botmetastasen is een heel heterogene groep, waarbij nodig is verder te onderzoeken welke patiënten echt voordeel hebben van SBRT. De werkgroep denkt dat mogelijk patiënten met een verwachte lange overleving en een lage pijnscore bij aanvang van behandeling tot deze groep behoren. Het ligt voor de hand om, indien wordt gekozen voor SBRT, te behandelen middels een zo min mogelijk belastende behandeling voor patiënt en afdeling: 1 of 2 fracties. Om meer bewijs te krijgen voor effectiviteit en identificatie van patiënten die er voordeel van hebben, zou je deze patiënten in studieverband willen behandelen, bijvoorbeeld in prospectieve cohorten of gerandomiseerde studies.

Duur van respons

Belangrijk is te vermelden dat in de genoemde RCT's slechts gekeken is naar responspercentages, maar niet naar de duur van respons. Op basis van de literatuur is hierover dus geen uitspraak te doen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Voordelen van een éénmalige fractie met 8 Gy is de snelheid van behandeling: er is vaak, op een plannings-CT voor radiotherapieplanning na, geen aanvullende voorbereiding nodig voor de behandeling en deze kan op de meeste radiotherapie-afdelingen in Nederland binnen enkele dagen na het consult plaatsvinden. Voor patiënten is het een snelle behandeling die

enkele minuten duurt en hoeven zij hiervoor op de meeste afdelingen hooguit twee keer naar het ziekenhuis te komen (consult, plannings-CT en bestraling).

Bij behandeling middels SBRT is er vaak extra aanvullende voorbereiding nodig in de vorm van een plannings-MRI, in combinatie met de plannings-CT. Bij wervelbestralingen wordt er veelal gebruik gemaakt van een vacuümmatras, welke apart vervaardigd moet worden. Dit kost vaak 1-2 weken extra tijd voordat de behandeling kan starten. Het bestralen zelf neemt per keer meer tijd in beslag, ongeveer 10 min bij 1x 8 Gy tot 45 minuten bij SBRT.

Utrechtse onderzoekers van het Present-cohort hebben gekeken naar de bereidheid van 45 patiënten met wervelmetastasen om behandeling met SBRT te ondergaan in plaats van de standaard aangeboden cEBRT: 27% wijst SBRT af, met name vanwege de langere wachttijd tot start van de behandeling na de initiële intake (Pielkenrood, 2021).

Kosten

De kosten van behandeling middels SBRT liggen beduidend hoger dan behandeling met cEBRT.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

SBRT is een behandeling die op alle radiotherapie-afdelingen in Nederland aangeboden wordt. Gezien de aanbeveling van de werkgroep om bij pijnlijke botmetastasen in principe te behandelen met conventionele radiotherapie (1x8 Gy), zal dit niet leiden tot problemen in haalbaarheid en implementatie. Mochten radiotherapie-afdelingen overgaan tot het vaker inzetten van SBRT om te komen tot een complete respons, met opmerking dat de gegevens van deze patiënten bij voorkeur in een prospectieve database worden bijgehouden om meer inzicht te krijgen over de subgroep die hier echt baat bij heeft, zal dit leiden tot toename van administratielast.

Belangrijk is om te vermelden dat behandeling met cEBRT beduidend minder impact heeft op de toestelcapaciteit dan behandeling middels SBRT, gezien de lange behandelduur en complexiteit van laatstgenoemde behandeltechniek.

Aanbeveling

Behandel patiënten met ongecompliceerde pijnlijke botmetastasen met een éénmalige bestraling van 8Gy.

Wees terughoudend met SBRT. Overweeg SBRT alleen bij patiënten waarbij complete pijnrespons een te verwachten en benodigd doel van behandeling is.

Kennisvragen

- Wat is het effect van een hogere dosis (middels SBRT) op de responsduur van pijnlijke botmetastasen versus behandeling met een standaarddosis (1 x 8 Gy)?
- Welke subgroepen hebben een betere respons na hogere dosis (middels SBRT) dan na standaarddosis (1 x 8 Gy)?

Literatuur

- Bindels BJJ, Mercier C, Gal R, Verlaan JJ, Verhoeff JJC, Dirix P, Ost P, Kasperts N, van der Linden YM, Verkooijen HM, van der Velden JM. Stereotactic Body and Conventional Radiotherapy for Painful Bone Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open*. 2024 Feb 5;7(2):e2355409. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.55409. PMID: 38345820
- Ito K, Saito T, Nakamura N, Imano N, Hoskin P. Stereotactic body radiotherapy versus conventional radiotherapy for painful bone metastases: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Radiat Oncol*. 2022 Sep 13;17(1):156. doi: 10.1186/s13014-022-02128-w. PMID: 36100905; PMCID: PMC9472415.
- Pielkenrood BJ, van der Velden JM, van der Linden YM, Bartels MMT, Kasperts N, Verhoeff JJC, Eppinga WSC, Gal R, Verlaan JJ, Verkooijen HML. Pain Response After Stereotactic Body Radiation Therapy Versus Conventional Radiation Therapy in Patients With Bone Metastases-A Phase 2 Randomized Controlled Trial Within a Prospective Cohort. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021 Jun 1;110(2):358-367. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.11.060. Epub 2020 Dec 14. PMID: 33333200.
- Rich SE, Chow R, Raman S, Zeng KL, Lutz S, Lam H, et al. Update of the systematic review of palliative radiation therapy fractionation for bone metastases. *Radiother Oncol* 2018; 126: 547–57.
- Ryu S, Deshmukh S, Timmerman RD, Movsas B, Gerszten P, Yin FF, Dicker A, Abraham CD, Zhong J, Shiao SL, Tuli R, Desai A, Mell LK, Iyengar P, Hitchcock YJ, Allen AM, Burton S, Brown D, Sharp HJ, Dunlap NE, Siddiqui MS, Chen TH, Pugh SL, Kachnic LA. Stereotactic Radiosurgery vs Conventional Radiotherapy for Localized Vertebral Metastases of the Spine: Phase 3 Results of NRG Oncology/RTOG 0631 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2023 Jun 1;9(6):800-807. doi: 10.1001/jamaoncol.2023.0356.
- Van der Velden J, Willmann J, Spałek M, Oldenburger E, Brown S, Kazmierska J, Andratschke N, Menten J, van der Linden Y, Hoskin P. ESTRO ACROP guidelines for external beam radiotherapy of patients with uncomplicated bone metastases. *Radiother Oncol*. 2022 Aug;173:197-206. doi: 10.1016/j.radonc.2022.05.024. Epub 2022 May 31. PMID: 35661676
- Westhoff PG, de Graeff A, Monninkhof EM, Pomp J, van Vulpen M, Leer JW, Marijnen CA, van der Linden YM; Dutch Bone Metastasis Study Group. Quality of Life in Relation to Pain Response to Radiation Therapy for Painful Bone Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015 Nov 1;93(3):694-701. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.06.024. Epub 2015 Jun 20. PMID: 26281825

Bijlagen bij deze module

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
Bestraal patiënten met ongecompliceerde pijnlijke botmetastasen met een éénmalige fractie van 8Gy.	<1 jaar	geen	geen	geen	geen	nvt	Continueren van huidige standaardzorg, dus geen aanpassingen nodig

Evidence tables

Research question: What are the (un)favorable effects of high-dose radiotherapy/stereotaxis on pain, fracture risk, skeletal related events (SRE), quality of life and toxicity compared to conventional radiotherapy with standard doses in patients with bone metastasis and pain?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Ito, 2022 (individual study characteristics deduced from Ito, 2022] Study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	SR and meta-analysis of RCTs <i>Literature search up to January/2022</i> A: Nguyen, 2019 B: Berwouts, 2015 C: Ryu, 2019 D: Sakr, 2020 E: Sahgal, 2021 F: Pielkenrood, 2021 G: Sprave, 2018 <u>Study design:</u> RCT <u>Setting and Country:</u> Not reported for individual studies. <u>Source of funding and</u>	<u>Inclusion criteria</u> <u>SR:</u> - Randomized controlled trials (RCTs) comparing SBRT with cEBRT for bone metastases - Endpoint including pain response - Sample size of ≥ 10 patients in each arm <u>Exclusion criteria</u> <u>SR:</u> Not reported. <i>7 studies included</i> <u>Important patient characteristics at baseline:</u> <i>Number of patients</i> A: 81 vs 79 B: 15 vs 15	SBRT (stereotactic body radiotherapy) A: 12 Gy, 16 Gy B: 16 Gy C: 16 Gy, 18 Gy D: 27 Gy E: 24 Gy F: 18 Gy, 30 Gy, 35 Gy G: 24 Gy	cEBRT (conventional external body radiotherapy) A: 30 Gy B: 8 Gy C: 8 Gy D: 20 Gy E: 20 Gy F: 8 Gy, 20 Gy, 30 Gy G: 30 Gy	<u>End-point of follow-up (median)</u> A: Not available B: 6 months C: Not available D: Not available E: 6.7 months F: within 3 months G: mean 8.1 months <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> Not reported.	<u>Overall pain response</u> <i>Three months</i> Effect measure: RR [95% CI]: A: 1.78 (1.07 to 2.94) B: 1.12 (0.60 to 2.11) C: 0.80 (0.57 to 1.11) D: 1.07 (0.68 to 1.67) E: 1.35 (1.01 to 1.79) F: 1.29 (0.71 to 2.32) G: 1.45 (0.82 to 2.59) Pooled effect (random effects model): 1.19 [95% CI 0.93 to 1.53] favoring SBRT Heterogeneity (I^2): 37% <i>Six months</i> Effect measure: RR [95% CI]: A: 1.09 (0.61 to 1.94) C: 0.91 (0.52 to 1.59) E: 1.32 (0.93 to 1.87) G: 2.00 (0.94 to 4.25) Pooled effect (random effects model):	<u>Risk of bias (high, some concerns or low):</u> Tool used by authors: Cochrane risk of bias tool A: Some concerns B: Low C: Low D: High E: Low F: High G: Low <u>Author's conclusion</u> The superiority of SBRT over cEBRT for pain palliation in bone metastases was not confirmed in this meta-analysis. Although SBRT is a standard of care for bone metastases, patients receiving SBRT should be selected appropriately. <u>Limitations</u>

	<p><u>conflicts of interest:</u> Not reported for individual studies.</p>	<p>C: 217 vs 136 D: 10 vs 12 E: 114 vs 115 F: 55 vs 55 G: 30 vs 30</p> <p>Groups probably not comparable at baseline</p>				<p>1.24 [95% CI 0.82 to 1.87] favoring SBRT Heterogeneity (I²): 2%</p> <p><u>Fracture risk</u> <i>Pathological fractures</i> SBRT: 24/427 (5.6%) cEBRT: 26/345 (7.5%) RR=0.75, 95%CI 0.44 to 1.28</p> <p><i>Vertebral compression fractures</i> SBRT: 22/331 (6.6%) cEBRT: 25/251 (10%) RR=0.67, 95%CI 0.39 to 1.16</p> <p><u>Quality of life</u> Seven quality of life instruments showed no significant difference between SBRT and cEBRT, two instruments favored SBRT, and three instruments favored cEBRT</p> <p><u>Toxicity</u> <i>Radiation myelopathy</i> Not confirmed</p> <p><i>Pain flares</i> SBRT: 10/159 (6.3%) cEBRT: 6/160 (3.8%) RR=1.68, 95%CI 0.62 to 4.50</p>	<p>- No access individual patient data: heterogenous population analysed as single population - Moderate to strong heterogeneity - Only two phase III trials with conflicting results</p> <p><u>Sensitivity analyses</u> None</p> <p><u>Heterogeneity:</u> Moderate to strong heterogeneity (assessed with Cochran's Q test and I² index)</p>
--	---	---	--	--	--	--	--

						<p><i>Neurological injuries (grade 1-2 neuropathy)</i> SBRT: 21/217 (9.6%) cEBRT: 11/136 (8.1%) RR=1.20, 95%CI 0.60 to 2.40)</p> <p><i>Other severe adverse events (≥ grade 3)</i> SBRT: 29/497 (5.8%) cEBRT: 21/415 (5.1%) RR=1.15, 95% 0.67 to 1.99</p>	
--	--	--	--	--	--	---	--

Table of quality assessment for systematic reviews of RCTs and observational studies

Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Study	Appropriate and clearly focused question?	Comprehensive and systematic literature search?	Description of included and excluded studies?	Description of relevant characteristics of included studies?	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?	Assessment of scientific quality of included studies?	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?	Potential risk of publication bias taken into account?	Potential conflicts of interest reported
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/notapplicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Ito, 2022	Yes. Research question and inclusion criteria were clear.	Yes. Search period and strategy were reported. PubMed was searched.	No. Only mentioned that studies were excluded based on abovementioned criteria.	No. Only limited information available about characteristics of participants included in these studies.	Not applicable.	Yes. Risk of bias of individual studies assessed with Cochrane risk of bias tool.	Yes. Heterogeneity was assessed using Cochran's Q test and I ² index.	Yes. Publication bias was assessed with a funnel plot.	No. No conflicts of interest reported for individual studies.

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
<p>Behroozian T, Navarro I, Hoskin P, Johnstone C, Recht A, Menten J, Oldenburger E, van der Linden Y, van der Velden JM, Nguyen QN, Simone CB 2nd, Johnstone P, Lutz S, Milton L, Andratschke N, Willmann J, Kazmierska J, Spalek M, Chow E, Raman S. Update on the systematic review/meta-analysis of uncomplicated bone metastases treated with external beam radiation. <i>Radiother Oncol.</i> 2022 Sep;174:109-110. doi: 10.1016/j.radonc.2022.07.010. Epub 2022 Jul 16. PMID: 35850265.</p>	<p>Editorial</p>
<p>Song X, Wei J, Sun R, Jiang W, Chen Y, Shao Y, Gu W. Stereotactic Body Radiation Therapy Versus Conventional Radiation Therapy in Pain Relief for Bone Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2023 Mar 15;115(4):909-921. doi: 10.1016/j.ijrobp.2022.10.017. Epub 2022 Oct 21. PMID: 36273520.</p>	<p>More suitable systematic review available (also included cohort studies and retrospective studies). All included studies were also included in Ito 2022</p>

Module 5 Chirurgie bij dreigende fracturen

Uitgangsvraag

Wat is de beste behandeling om pijn te verminderen en breuken op de lange termijn te voorkomen bij patiënten met een botmetastase?

Deelvraag in deze module:

- Wat is de plaats van chirurgie?

Inleiding

In het verleden werden patiënten met botmetastasen vaak bestraald bij dreigende botbreuken, echter gezien de langdurige overleving van patiënten is vaker een electieve chirurgische behandeling noodzakelijk om een pathologische fractuur te voorkomen.

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: *What are the effects of a surgical procedure in combination with care as usual on pain, function, autonomy, quality of life and failure of implants compared to care as usual (without surgical procedure) in patients with impending fractures due to a bone metastasis?*

P: Patients with impending fracture due to a bone metastasis

I: Surgical treatment in combination with care as usual

C: Care as usual (watchful waiting or palliative radiotherapy)

O: pain, function, autonomy, quality of life, failure of implants, complications

Relevant outcome measures

The guideline development group considered pain and function as critical outcome measure for decision making, and autonomy, quality of life, failure of implants and complications as important outcomes. Following international criteria, a clinically relevant pain response was defined as:

- a decrease in the initial pain score by at least 2 points (on a Visual Analogue Scale (VAS) from 0-10), without analgesic increase
- or
- a decrease of $\geq 25\%$ in use of analgetics without an increase in pain score.

The working group discussed the relative importance of the outcomes and judged the balance between the benefits and harms of the different types of surgical intervention when formulating the recommendations.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms for systematic reviews, RCTs and observational studies about surgical treatment of patients with bone metastases from 2010 until 24 May 2022. The systematic literature search resulted in 210 unique hits. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods.

Studies were selected based on the following criteria:

- Includes patients with bone metastases
- Intervention is surgical treatment
- Comparator is care as usual (watchful waiting, cementoplasty or palliative radiotherapy)

Results

Twenty-nine studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text of those articles, the working group judged that none of those articles matched the PICO exactly. None of the articles described a prospective study that would allow a valid and reliable comparison between surgical treatment and care as usual versus care as usual and would allow solid conclusions about the effects of one strategy compared to the other.

Summary of literature

Conclusions

No GRADE	No studies were found that (prospectively) compared surgical treatment and care as usual versus care as usual alone for patients with bone metastases.
-----------------	--

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Pathologische fracturen en dreigende pathologische fracturen komen veel voor bij oncologische patiënten met botmetastasen. Door verbetering van oncologische behandelingen is de overleving van deze patiëntengroep toegenomen en daarmee is ook een toename zichtbaar in het aantal patiënten met (dreigende-) pathologische fracturen.

De kwaliteit van leven van oncologische patiënten wordt mede bepaald door het onder controle hebben van pijn en een goede mate hebben van mobiliteit. Een pathologische fractuur gaat gepaard met een verminderde kwaliteit van leven. Het tijdig herkennen van een dreigende fractuur en vervolgens doorpakken naar een definitieve stabiele fixatie is een uitdaging voor de medische professionals in de praktijk. Multidisciplinaire afstemming en ervaring zijn hierbij cruciaal.

Het voorkómen van een pathologische fractuur lijkt de kwaliteit van leven van de oncologische patiënten te verbeteren, met name ten aanzien van pijn en mobiliteit. Daarnaast lijkt de overleving van patiënten bij wie een vroege stabiele fixatie bij een dreigende pathologische fractuur wordt verkregen gunstiger te zijn (Owen 2022, Philipp 2020). Het kiezen van het juiste moment voor deze chirurgische interventie is lastig, waarbij men moet balanceren tussen over- en onderbehandeling. Deze keuze kan tot op zekere hoogte worden ondersteund door gebruik te maken van predictiemodellen ten aanzien van de levensverwachting en kans op een pathologische fractuur (module 1 en 2).

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Tijdige chirurgische stabilisatie van een dreigende pathologische fractuur lijkt een goede optie om kwaliteit van leven van oncologische patiënten met botmetastasen te vergroten. Zeker voor stabilisatie van dreigende diafysaire fracturen van de lange pijpbeenderen lijkt draagvlak te zijn. Mogelijke nadelen van de ingreep zijn de kans op overbehandeling, mogelijk falen van het implantaat en het risico op complicaties (Philipp 2020, Willeumier 2018). Alhoewel de voorliggende studies inhomogeen en retrospectief van aard zijn en dus een lage bewijskracht hebben, is de werkgroep van mening dat voor de meeste patiënten met een dreigende fractuur de voordelen van het voorkómen van een definitieve pathologische fractuur opwegen tegen de nadelen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun naasten)

Voor de meeste patiënten is het met name van belang om de kwaliteit van leven zo lang mogelijk optimaal te houden. Een mate van autonomie is hierbij voor de patiënt van groot belang. Het spreekt voor zich dat gezamenlijke besluitvorming (“shared decision making”) over al dan niet behandelen beter mogelijk is bij een dreigende pathologische fractuur van de lange pijpbeenderen dan wanneer er al een acute pathologische fractuur bestaat. Dus ook vanuit de patiënt is het wenselijk om een vooraf geplande weloverwogen keuze te maken, waarbij voor- en nadelen van de ingreep uitgebreid besproken worden.

Kosten (middelenbeslag)

Er is literatuur die een kostenreductie laat zien bij de patiënten die preventief behandeld zijn ten opzichte van patiënten die daadwerkelijk een fractuur doormaken (Willeumier 2018). Het is echter onduidelijk of hier niet sprake is geweest van overbehandeling en of het ook kosteneffectief is ten aanzien van de gehele groep patiënten, aangezien de number needed to treat (hoeveel patiënten opereren om één fractuur te voorkomen) per definitie onbekend is.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De keuze om bij een dreigende pathologische fractuur wel of niet te opereren dient in nauw overleg tussen patiënt en behandela(a)r(en) te worden gemaakt, waarbij alle voor- en nadelen zorgvuldig moeten worden afgewogen.

Het is niet duidelijk om hoeveel patiënten per jaar het gaat, maar in veel ziekenhuizen (zeker in traumachirurgische/orthopedische centra) vinden deze operaties van dreigende en pathologische fracturen al plaats. Het is niet waarschijnlijk dat deze aanbeveling zal leiden tot een aanzienlijke toename in aantallen operaties.

Aanbevelingen

Overweeg laagdrempelig bij een patiënt met een dreigende pathologische fractuur van de extremiteiten de mogelijkheid van chirurgische stabilisatie. Deze overweging kan tot op zekere hoogte worden ondersteund door gebruik te maken van predictiemodellen ten aanzien van de levensverwachting en kans op een pathologische fractuur (module 1 en 2)

Bespreek daarbij de mogelijke voordelen (minder pijn, behoud van mobiliteit) en de mogelijke nadelen (overbehandeling, implantaatfalen, risico's van de operatie), en alternatieven zoals radiotherapie.

Kennisvragen

- Er zijn geen goede prospectieve vergelijkende studies die een betrouwbare vergelijking mogelijk maken van operatieve behandeling met conservatieve ‘standaard’ zorg bij patiënten met dreigende fracturen ten gevolge van botmetastasen.

Literatuur

- Owen AR, Uvodich ME, Somasundaram V, Yuan BJ, Rose PS, Houdek MT. Outcomes of Intramedullary Nail Fixation for Metastatic Disease: Impending and Pathologic Fractures. *Anticancer Res.* 2022 Feb;42(2):919-922. doi: 10.21873/anticancer.15550. PMID: 35093890.
- Philipp TC, Mikula JD, Doung YC, Gundle KR. Is There an Association Between Prophylactic Femur Stabilization and Survival in Patients with Metastatic Bone Disease? *Clin Orthop Relat Res.* 2020 Mar;478(3):540-546. doi: 10.1097/CORR.0000000000000803. PMID: 32168065; PMCID: PMC7145091.
- Willeumier JJ, Kaynak M, van der Zwaal P, Meylaerts SAG, Mathijssen NMC, Jutte PC, Tsagozis P, Wedin R, van de Sande MAJ, Fiocco M, Dijkstra PDS. What Factors Are Associated With Implant Breakage and Revision After Intramedullary Nailing for Femoral Metastases? *Clin Orthop Relat Res.* 2018 Sep;476(9):1823-1833. doi: 10.1007/s11999.0000000000000201. PMID: 30566108; PMCID: PMC6259794.
- Blank AT, Lerman DM, Patel NM, Rapp TB. Is Prophylactic Intervention More Cost-effective Than the Treatment of Pathologic Fractures in Metastatic Bone Disease? *Clin Orthop Relat Res.* 2016 Jul;474(7):1563-70. doi: 10.1007/s11999-016-4739-x. Epub 2016 Mar 28. Erratum in: *Clin Orthop Relat Res.* 2016 Jul;474(7):1742-3. PMID: 27020430; PMCID: PMC4887361.

Bijlagen bij deze module

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
Bespreek met een patiënt met een dreigende pathologische fractuur de mogelijkheid van chirurgische stabilisatie. Deze overweging kan tot op zekere hoogte worden ondersteund door gebruik te maken van predictiemodellen ten aanzien van de levensverwachting en kans op een pathologische fractuur	< 1 jaar	Vroegtijdig profylactische stabilisatie lijkt kosteneffectief ten opzichte van behandeling daadwerkelijk fractuur	<ul style="list-style-type: none"> - Kennis van zaken en <i>awareness</i> bij alle betrokken specialismen ten aanzien van chirurgische mogelijkheden - Bekwaam orthopedisch chirurg of traumachirurg voor uitvoeren profylactische chirurgie 	<ul style="list-style-type: none"> - Beschikbare electieve OK tijd (echter kan ook acute OK tijd verminderen) - Onvoldoende kennis 	Creëren <i>awareness</i> onder oncologische behandelaren, radiotherapeuten en (orthopedisch) chirurgen ten aanzien van de operatieve mogelijkheden en timing van chirurgie	Ziekenhuizen Wetenschappelijk verenigingen	
Bespreek daarbij de voordelen (minder pijn, behoud van mobiliteit) en de nadelen (mogelijk overbehandeling, kans op implantaatfalen, risico's van de operatie), en de mogelijke alternatieven.	< 1 jaar	Geen	Is gebruikelijke zorg	Niet van toepassing	Niet van toepassing	Niet van toepassing	

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Aneja A, Jiang JJ, Cohen-Rosenblum A, Luu HL, Peabody TD, Attar S, Luo TD, Haydon RC. Thromboembolic Disease in Patients with Metastatic Femoral Lesions: A Comparison Between Prophylactic Fixation and Fracture Fixation. <i>Bone Joint Surg Am.</i> 2017 Feb 15;99(4):315-323. doi: 10.2106/JBJS.16.00023. PMID: 28196033	Thromboembolic events after prophylactic fixation vs fracture fixation (retrospective)
Arvinus C, Parra JL, Mateo LS, Maroto RG, Borrego AF, Stern LL. Benefits of early intramedullary nailing in femoral metastases. <i>Int Orthop.</i> 2014; 38:129–132. doi: 10.1007/s00264-013-2108-x. PMID: 24126497 PMCID: PMC3890135	Prophylactic fixation vs fracture fixation (retrospective)
Belzarena AC, Binitie O, Letson D, Joyce DM. Intramedullary rod failure in metastatic breast cancer: Do triple negative cancer patients have more revision surgery? <i>J Bone Oncol.</i> 2021; 28:100358. https://doi.org/10.1016/j.jbo.2021.100358 PMID: 33898214 PMCID: PMC8056433	Different question
Blank AT, Lerman DM, Patel NM, Rapp TB. Is Prophylactic Intervention More Cost-effective Than the Treatment of Pathologic Fractures in Metastatic Bone Disease? <i>Clin Orthop Relat Res.</i> 2016 Jul;474(7):1563-70. doi: 10.1007/s11999-016-4739-x. PMID: 27020430 PMCID: PMC4887361 Epub 2016 Mar 28. Erratum in: <i>Clin Orthop Relat Res.</i> 2016 Jul;474(7):1742-1743. doi: 10.1007/s11999-016-4856-6. PMID: 27113593	Prophylactic fixation vs fracture fixation (retrospective)
Bonneville P, Descamps J, Niglis L, Lebaron M, Falguieres J, Mericq O, Fabre T, Reina N, Sailhan F; members of the SoFCOT. Surgical treatment of tibial metastases: Retrospective, multicenter, observational study of 25 patients. <i>Orthop Traumatol Surg Res.</i> 2020 Oct;106(6):1039-1045. doi: 10.1016/j.otsr.2019.07.017. Epub 2019 Oct 14. PMID: 31624032	Prophylactic fixation vs fracture fixation (retrospective)
Botton E, Edeline J, Rolland Y, Vauléon E, Le Roux C, Mesbah H, Porée P, Audrain O, Raoul J-L. Cementoplasty for painful bone metastases: a series of 42 cases. <i>Med Oncol.</i> 2012 Jun;29(2):1378-83. doi: 10.1007/s12032-011-9939-3. Epub 2011 Apr 17. PMID: 21499928	Before vs after (prophylactic) fixation
Deschamps F, Farouil G, Hakime A, Barah A, Guiu B, Teriitehau C, Auperin A, deBaere T. Cementoplasty of metastases of the proximal femur: is it a safe palliative option? <i>J Vasc Interv Radiol.</i> 2012 Oct;23(10):1311-6. doi: 10.1016/j.jvir.2012.06.027. Epub 2012 Aug 21. PMID: 22920730	Risk factors for pathologic fracture after prophylactic fixation (retrospective)
Gallaway KE, Ahn J, Callan AK. Thirty-day Outcomes After Surgery for Metastatic Bone Disease of the Extremities: An Analysis of the NSQIP Database. <i>J Am Acad Orthop Surg.</i> 2020 Nov 15;28(22):e1014-e1019. doi: 10.5435/JAAOS-D-19-00718. PMID: 33156588	Complications/mortality after prophylactic fixation vs fracture fixation (retrospective, registry)
Groot OQ, Lans A, Twining PK, Bongers MER, Kapoor ND, Verlaan J-J, Newman ET, Raskin KA, Lozano-Calderon SA, Janssen SJ, Schwab JH. Clinical Outcome Differences in the Treatment of Impending Versus Completed Pathological Long-Bone Fractures. <i>J Bone Joint Surg Am.</i> 2022 Feb 16;104(4):307-315. doi: 10.2106/JBJS.21.00711. PMID: 34851323	Prophylactic fixation vs fracture fixation (retrospective)
Janssen SJ, van Dijke M, Lozano-Calderón SA, Ready JE, Raskin KA, Ferrone ML, Hornicek FJ, Schwab JH.	Risk factors for poor postoperative outcome (retrospective)

Complications after surgery for metastatic humeral lesions. J Shoulder Elbow Surg. 2016 Feb;25(2):207-15. doi: 10.1016/j.jse.2015.08.009. Epub 2015 Nov 5. PMID: 26547526	
Karanko MS, Helttula IO, Klemi PJ, Gullichsen REA. Arterial oxygenation can fall critically during intramedullary nailing of pathological femoral fractures. J Trauma. 2010 Nov;69(5):1210-6. doi: 10.1097/TA.0b013e3181be083b. PMID: 20093982	Different question
Kotian RN, Puvanesarajah V, Rao S, El Abiad JM, Morris CD, Levin AS. Predictors of survival after intramedullary nail fixation of completed or impending pathologic femur fractures from metastatic disease. Surg Oncol. 2018 Sep;27(3):462-467. doi: 10.1016/j.suronc.2018.05.028. Epub 2018 May 31. PMID: 30217303	Prophylactic fixation vs fracture fixation (retrospective)
Mavrogenis AF, Pala E, Romagnoli C, Romantini M, Calabro T, Ruggieri P. Survival analysis of patients with femoral metastases. J Surg Oncol. 2012 Feb;105(2):135-41. doi: 10.1002/jso.22061. Epub 2011 Aug 3. PMID: 21815154	Resection vs nailing, prophylactic fixation vs fracture fixation (retrospective)
Mavrovi E, Pialat J-B, Beji H, Kalenderian A-C, Vaz G, Richioud B. Percutaneous osteosynthesis and cementoplasty for stabilization of malignant pathologic fractures of the proximal femur. Diagn Interv Imaging. 2017 Jun;98(6):483-489. doi: 10.1016/j.diii.2016.12.005. Epub 2017 Jan 23. PMID: 28126418	Case series, different intervention
McLynn R, Ondeck NT, Grauer JN, Lindskog DM. What Is the Adverse Event Profile After Prophylactic Treatment of Femoral Shaft or Distal Femur Metastases? Clin Orthop Relat Res. 2018 Dec;476(12):2381-2388. doi: 10.1097/CORR.000000000000489. PMID: 30260860 PMCID: PMC6259894	Prophylactic fixation vs fracture fixation (retrospective, registry)
Moon B, Lin P, Satcher R, Bird J, Lewis V. Intramedullary nailing of femoral diaphyseal metastases: is it necessary to protect the femoral neck? Clin Orthop Relat Res. 2015 Apr;473(4):1499-502. doi: 10.1007/s11999-014-4064-1. Epub 2014 Nov 26. PMID: 25424158 PMCID: PMC4353549	Retrospective cohort, no comparison
Moon BS, Dunbar DJ, Lin PP, Satcher RL, Bird JE, Lewis VO. Is It Appropriate to Treat Sarcoma Metastases With Intramedullary Nailing? Clin Orthop Relat Res. 2017 Jan;475(1):212-217. doi: 10.1007/s11999-016-5069-8. Epub 2016 Nov 1. PMID: 27804017 PMCID: PMC5174050	Retrospective cohort, no comparison
Mosher ZA, Patel H, Ewing MA, Niemeier TE, Hess MC, Wilkinson EB, McGwin G Jr, Ponce BA, Patt JC. Early Clinical and Economic Outcomes of Prophylactic and Acute Pathologic Fracture Treatment. J Oncol Pract. 2019 Feb;15(2):e132-e140. doi: 10.1200/JOP.18.00431. Epub 2018 Dec 4. PMID: 30523763	Prophylactic fixation vs fracture fixation (retrospective, registry)
Nooh A, Goulding K, Isler MH, Mottard S, Arteau A, Dion N, Turcotte R. Early Improvement in Pain and Functional Outcome but Not Quality of Life After Surgery for Metastatic Long Bone Disease. Clin Orthop Relat Res. 2018 Mar;476(3):535-545. doi: 10.1007/s11999.0000000000000065. PMID: 29529637	Before vs after (prophylactic) fixation
Owen AR, Uvodich ME, Somasundaram V, Yuan BJ, Rose PS, Houdek MT. Outcomes of Intramedullary Nail Fixation for Metastatic Disease: Impending and Pathologic Fractures. Anticancer Res. 2022 Feb;42(2):919-922. doi: 10.21873/anticancer.15550. PMID: 35093890	Prophylactic fixation vs fracture fixation (retrospective)
Philipp TC, Mikula JD, Doung YC, Gundle KR. Is There an Association Between Prophylactic Femur Stabilization and Survival in Patients with Metastatic Bone Disease? Clin	Prophylactic fixation vs fracture fixation (retrospective)

Orthop Relat Res. 2020 Mar;478(3):540-546. doi: 10.1097/CORR.0000000000000803. PMID: 32168065	
Piccioli A, Piana R, Lisanti M, Di Martino A, Rossi B, Camnasio F, Gatti M, Maniscalco P, Gherlinzoni F, Spinelli MS, Donati DM, Biagini R, Capanna R, Denaro V; Italian Orthopaedic Society (SIOT) Bone Metastasis Study Group. Carbon-fiber reinforced intramedullary nailing in musculoskeletal tumor surgery: a national multicentric experience of the Italian Orthopaedic Society (SIOT) Bone Metastasis Study Group. Injury. 2017 Oct;48 Suppl 3:S55-S59. doi: 10.1016/S0020-1383(17)30659-9. PMID: 29025611	Retrospective cohort, no comparison
Plancarte R, Guajardo J, Meneses-Garcia A, Hernandez-Porras C, Chejne-Gomez F, Medina-Santillan R, Galindo-Hueso G, Nieves U, Cerezo O. Clinical benefits of femoroplasty: a nonsurgical alternative for the management of femoral metastases. Pain Physician. 2014 May-Jun;17(3):227-34. PMID: 24850104	Before vs after (prophylactic) fixation
Pusceddu C, Dessi G, Melis L, Fancellu A, Ruggiu G, Sailis P, Congia S, Derudas D, Cau R, Senis I, Ballicu N, Saba L. Combined Microwave Ablation and Osteosynthesis for Long Bone Metastases. Medicina (Kaunas). 2021 Aug 16;57(8):825. doi: 10.3390/medicina57080825. PMID: 34441031	Before vs after (prophylactic) fixation
Ratasvuori M, Wedin R, Keller J, Nottrott M, Zaikova O, Bergh P, Kalen A, Nilsson J, Jonsson H, Laitinen M. Insight opinion to surgically treated metastatic bone disease: Scandinavian Sarcoma Group Skeletal Metastasis Registry report of 1195 operated skeletal metastasis. Surg Oncol. 2013 Jun;22(2):132-8. doi: 10.1016/j.suronc.2013.02.008. Epub 2013 Apr 4. PMID: 23562148	Prophylactic fixation vs fracture fixation (retrospective, registry)
Tatar Z, Soubrier M, Dillies AF, Verrelle P, Boisgard S, Lapeyre M. Assessment of the risk factors for impending fractures following radiotherapy for long bone metastases using CT scan-based virtual simulation: a retrospective study. Radiat Oncol. 2014 Oct 16;9:227. doi: 10.1186/s13014-014-0227-1. PMID: 25319635	Different question: risk factors for impending fractures after radiotherapy (retrospective)
Wood TJ, Racano A, Yeung H, Farrokhyar F, Ghert M, Dehesi BM. Surgical management of bone metastases: quality of evidence and systematic review. Ann Surg Oncol. 2014 Dec;21(13):4081-9. doi: 10.1245/s10434-014-4002-1. Epub 2014 Sep 16. PMID: 25223925	Systematic review of observational studies
Yoshiyama A, Morii T, Susa M, Morioka H, Kobayashi E, Asano N, Mori T, Anazawa U, Watanabe I, Takeuchi K, Kushima Y, Aoyagi T, Ichimura S. Preoperative evaluation of renal cell carcinoma patients with bone metastases on risks for blood loss, performance status and lethal event. J Orthop Sci. 2017 Sep;22(5):924-930. doi: 10.1016/j.jos.2017.07.006. Epub 2017 Aug 4. PMID: 28784566	Risk factors for poor postoperative outcome (retrospective)
You DZ, Krzyzaniak H, Viner B, Yamaura L, Kendal JK, Monument MJ, Schneider PS. Thromboembolic complications after surgical fixation of bone metastases: A systematic review. J Surg Oncol. 2021 Dec;124(7):1182-1191. doi: 10.1002/jso.26601. Epub 2021 Jul 16. PMID: 34270093	Systematic review of cohort studies and case series

Zoekverantwoording

Embase

No.	Query	Results
#43	#36 AND (#39 OR #40)OBS	166
#42	#36 AND #38RCT	15
#41	#36 AND #37SR	19
#40	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*':ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*':ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*':ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (score* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*':ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multicent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*':ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*':ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*':ab OR 'relative risk*':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (('or' OR 'rr') NEAR/6 ci:ab)))	13134867
#39	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	7056963
#38	'randomized controlled trial'/exp OR random*:ti,ab OR (((pragmatic OR practical) NEAR/1 'clinical trial*'):ti,ab) OR (((non inferiority' OR noninferiority OR superiority OR equivalence) NEAR/3 trial*):ti,ab) OR rct:ti,ab,kw	1912531
#37	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab	826100

No.	Query	Results
	OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*):ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base':ab)) OR metasyntes*:ti,ab OR 'meta syntes*':ti,ab	
#36	#35 AND [1-1-2010]/sd NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	255
#35	#32 AND #33 AND #34	485
#34	'fracture risk'/exp OR (((risk* OR pending OR impending) NEAR/3 fracture*):ti,ab,kw) OR (((fragil* OR brittle) NEAR/3 bone*):ti,ab,kw)	42781
#33	'orthopedic surgery'/exp OR 'orthopedic implant'/exp OR 'orthopedic fixation device'/exp OR surgical:ti,ab,kw OR surger*:ti,ab,kw OR (((orthopedic* OR orthopaedic*) NEAR/3 (fixation OR device OR implant*)):ti,ab,kw)	3181813
#32	'bone metastasis'/exp OR 'bone cancer'/exp OR (((skull OR skelet* OR osteoblast* OR osseous OR bone* OR ilium) NEAR/3 (invasi* OR metasta* OR cancer OR neoplasm*)):ti,ab,kw)	70649

Ovid/Medline

#	Searches	Results
13	6 and (9 or 10) OBS	178
12	6 and 8RCT	7
11	6 and 7SR	9
10	Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*))) .ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*).ti,ab. or (versus or vs or compar*).ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multicent* or 'multi-cent*' or consecutive*).ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*).ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or ("OR" or "RR") adj6 Cl).ab.))	5159581

9	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	4152283
8	(exp randomized controlled trial/ or randomized controlled trials as topic/ or random*.ti,ab. or rct?.ti,ab. or ((pragmatic or practical) adj "clinical trial*").ti,ab,kf. or ((non-inferiority or noninferiority or superiority or equivalence) adj3 trial*).ti,ab,kf.) not (animals/ not humans/)	1376954
7	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or ("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	566070
6	5 not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/) not (letter/ or comment/ or editorial/)	174
5	limit 4 to yr="2010 -Current"	176
4	1 and 2 and 3	249
3	(((risk* or pending or impending) adj3 fracture*) or ((fragil* or brittle) adj3 bone*).ti,ab,kf.	27076
2	exp Orthopedic Procedures/ or Bone-Anchored Prosthesis/ or Bone-Implant Interface/ or Joint Prosthesis/ or surgical.ti,ab,kf. or surger*.ti,ab,kf. or (orthop?edic adj3 (fixation or device* or implant*).ti,ab,kf.	2272539
1	Bone Neoplasms/ or ((skull or skelet* or osteoblast* or osseous or bone* or ilium) adj3 (invasi* or metasta* or neoplasm* or cancer)).ti,ab,kf.	41506

Module 6 Type chirurgie

Uitgangsvraag

Welke type chirurgische reconstructie is het beste voor patiënten met een (dreigende) botbreuk door een botmetastase?

Inleiding

Voor een (dreigende) botbreuk door een uitzaaiing zijn er verschillende chirurgische mogelijkheden tot reconstructie, allen met hun eigen voor- en nadelen. Gezien de toename van overleving van patiënten met uitzaaiingen in het bot, moeten er wellicht andere chirurgische afwegingen worden gemaakt.

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: *What are the effects of the nail, plate, bone cement, prosthesis or tumor prosthesis on time to implant failure, quality of life, mobility, pain and complications in patients with impending or existing fracture due to bone metastasis?*

- P: Patients with (impending) fracture due to a bone metastasis
I: Surgical treatment with pin, plate, bone cement, prosthesis or tumor prosthesis
C: Care as usual or another surgical treatment
O: time to implant failure, quality of life, mobility, pain and complications

Relevant outcome measures

The guideline development group considered time to implant failure as critical outcome measure for decision making and quality of life, mobility, pain and complications as important outcomes. Following international criteria, a clinically relevant pain response was defined as:

- a decrease in the initial pain score by at least 2 points (on a Visual Analogue Scale (VAS) from 0-10), without analgesic increase
or
- an analgesic decrease of $\geq 25\%$ without an increase in pain score.

The working group discussed the relative importance of the outcomes and judged the balance between the benefits and harms of the different types of surgical intervention when formulating the recommendations.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms for systematic reviews, RCTs and observational studies about surgical interventions for patients with bone metastases from 2010 until 24 May 2022. The systematic literature search resulted in 210 unique hits. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods.

Studies were selected based on the following criteria:

- Includes patients with bone metastases
- Intervention is surgical treatment
- Comparator is care as usual or another surgical treatment

Results

Six systematic reviews were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text of those articles, the working group judged that none of those articles matched the PICO exactly. None of the articles described a prospective study that would

allow a valid and reliable comparison between a specific type of surgical intervention and versus care as usual or another surgical intervention and would allow solid conclusions about the effects of different types of surgical interventions.

Conclusions

No GRADE	No studies were found that (prospectively) compared a specific type of surgical intervention versus care as usual or another type of surgical intervention for patients with (impending) fractures due to bone metastases.
-----------------	--

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Het doel van de behandeling en de locatie van de (dreigende) botbreuk bepalen het type chirurgie en reconstructie. Bij monometastase en zeer zelden bij oligometastatische ziekte (3 tot 5 metastasen) wordt genezing of langdurige ziektevrije overleving beoogd. In een palliatieve setting is het doel van de behandeling duurzame pijnverlichting en het voorkomen van botbreuken. De reconstructie moet dan gericht zijn op een middellange tot lange termijn overleving van het implantaat.

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs (Connors 2023, Errani 2017, Cappellari 2023, Ladegaard 2022, Ladegaard 2023)

1. En-bloc resectie en reconstructie
 - a. En-bloc resectie levert de beste oncologisch-chirurgische resultaten op, net als bij operatie van primaire bottumoren. Het is echter technisch veeleisend en vereist expertise op het gebied van de oncologische orthopedische chirurgie. Ook zijn hierbij duurder implantaten nodig (bijvoorbeeld tumorprothese vs pen). Bovendien gaat het gepaard met een langere operatieduur, meer bloedverlies en relatief hoge infectiepercentages. Wanneer grote spiergroepen om oncologische redenen opgeofferd worden, kan men blijvende invaliditeit verwachten.
 - b. Endoprothetische reconstructie is nodig in geval van gewrichtsresecties om de functie van het ledemaat te herstellen.
 - In geval van resectie van de femurkop en beperkte resectie van weke delen kan men kiezen voor kophalsprothese (KHP) of totale heupvervanging (THP). Een KHP heeft als voordeel dat het technisch minder veeleisend is en een stabielere gewrichtsfunctie biedt in vergelijking met THP. Als het gewricht echter al aangetast is door artrose en men een middel- tot langetermijnoverleving verwacht, biedt THP een voorspelbaarder resultaat. In het laatste geval moet men zich ervan bewust zijn dat de fixatie van de heupkom in een eerder bestraald bekken geassocieerd is met vroegtijdige loslating. Er is echter geen bewijs dat een ongecementeerde kom superieur is boven een gecementeerde kom of vice versa, waarbij men wel altijd moet trachten om extra fixatie te krijgen (Hayashi 2022).
 - In geval van resectie van het proximale femur (PFR) wordt geadviseerd om een kopreconstructie te gebruiken die maximale stabiliteit biedt (kophals of bipolaire kop). Wanneer het acetabulum niet aangedaan is, heeft het de voorkeur dit te sparen. Het type fixatie van de steel (gecementeerd of ongecementeerd) hangt af van de leeftijd, botkwaliteit en (voorafgaande) bestraling. Ongecementeerde steelbevestiging gaat gepaard met meer kortetermijncomplicaties (zoals periprothetische fracturen), maar biedt een grotere langetermijnoverleving in vergelijking met gecementeerde steelbevestiging. Postoperatieve bestraling kan een negatief effect hebben op de ingroei van de ongecementeerde steel. Gezien het feit dat bij proximale femurresectie grote

spiergroepen (bijv. gluteale spieren, externe rotatoren en de psoas-spier) worden losgemaakt of verwijderd, biedt een bipolaire femurkop het meest stabiele heupgewricht. Een THP heeft een hoog risico op instabiliteit en herhaalde dislocatie van het gewricht bij resectie van het proximale femur.

- Na een distale femurresectie is de enige chirurgische oplossing een vervanging van het distale femur met een speciaal ontworpen tumorprothese. De voor- en nadelen met betrekking tot de fixatiemethoden van de steel zijn vergelijkbaar met die bij PFR. Na resectie van de proximale humerus is reconstructie mogelijk met een kophalsprothese (KHP), een tumor-schouderprothese (TSP) of een omgekeerde tumor-schouderprothese (rTSP). Een KHP heeft als voordeel dat deze technisch relatief eenvoudig uit te voeren is, maar het functionele resultaat is slechter in vergelijking met TSP en rTSP. Gezien het feit dat men bij oncologische gevallen kan verwachten dat de functie van de rotator cuff verloren gaat, moet men laagdrempelig besluiten tot een rTSP als de functie van de m. deltoideus intact blijft (Denissen 2023).
 - Bij metastasen in de metafysaire zone (zoals bijvoorbeeld de proximale tibia) kan men ook een gewrichtssparende optie overwegen zoals een combinatie van cement met pen en/of plaat.
- c. Allografts en intercalaire prothesen worden zelden toegepast, en alleen in gespecialiseerde orthopedische oncologische centra. Biologische reconstructie is vaak niet haalbaar, en de keuze voor reconstructie is afhankelijk van lokale ervaring en de voorkeur van de chirurg.
2. Voor (dreigende) diafysaire fracturen zijn er verschillende chirurgische opties:
- a. In de onderste extremiteiten wordt intramedullaire fixatie aanbevolen, die langdurig gewichtsdragend moet zijn. Aangezien de kans op slechte genezing of op metastatische progressie groot is, wordt plaatfixatie niet aanbevolen in het been, vanwege de grote kans op falen van het implantaat. In theorie zou een carbon pen de microbewegingen beter moeten weerstaan dan een klassieke titanium pen, hoewel dit niet kan worden bevestigd door de huidige literatuur. Ook bij carbonpennen komt implantaatfalen voor. Er is beperkt bewijs dat een met cement versterkte pen het meest duurzaam is, hoewel dit sterk afhankelijk is van de chirurgische uitvoering. Cementaugmentatie kan gepaard gaan met embolische complicaties, een langere operatieduur en meer bloedverlies in vergelijking met percutane penfixatie. Al met al lijkt cementgeaugmenteerde intramedullaire penfixatie, uitgevoerd door ervaren chirurgen, het meest haalbaar. In sommige gevallen kan aanvullende plaatfixatie een optie zijn voor verdere stabilisatie. Als de toestand van de patiënt uitgebreide chirurgie niet toelaat of als meerdere pijpbeenderen zijn aangetast, kan alleen percutane penbehandeling geïndiceerd zijn, met als doel voldoende pijnverlichting en beperkte mobilisatie.
 - b. In de humerus zijn zowel cementgeaugmenteerde plaatfixatie als intramedullaire fixatie (met of zonder cement) mogelijk.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

De belangrijkste doelen voor patiënten zijn pijnstilling en behoud van mobiliteit voor de langst mogelijke termijn. De keuze voor wel of niet opereren is voor de patiënt een belangrijke. Welk type operatie de voorkeur heeft en waarom, en wat de voor- en nadelen zijn dient besproken te worden en waar mogelijk wordt samen met de patiënt een besluit genomen.

Kosten (middelenbeslag)

Het is niet de verwachting dat de aanbevelingen een noemenswaardig effect hebben op kosten, omdat ze niet leiden tot belangrijke wijzigingen in behandelbeleid.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De aanbeveling zal niet leiden tot grote veranderingen in aantallen of typen operatie, daarom is het niet de verwachting dat er belemmeringen zijn op het gebied van haalbaarheid en implementatie.

Aanbevelingen

Overweeg een oncologische resectie als curatie of langdurig ziektevrije overleving haalbaar lijkt. Hierbij moet de reconstructie een langdurig belastbare situatie opleveren. Overleg en/of verwijz hiervoor naar een orthopedisch oncologisch centrum (AUMC, LUMC, Radboudumc, UMCG).

Femur/tibia

Plaats een intramedullaire pen bij diafytaire metastase van de onderste extremiteit (femur en tibia), in geval van palliatieve behandeling. Indien de lokalisatie en conditie van de patiënt het toelaten, kan een lokale curettage met een cementaugmentatie worden verricht voor lokale controle en een langdurig belastbaar been. In geval van peri-artculaire metastasen dient een resectie plaats te vinden met reconstructie middels standaardprothese, revisieprothese of tumorprothese, afhankelijk van de uitgebreidheid. Bij metastasen in de metafysaire zone (zoals bijvoorbeeld de proximale tibia) kan men ook een gewrichtssparende optie overwegen zoals een combinatie van cement met pen en/of plaat.

Humerus

Plaats een intramedullaire pen bij diafytaire metastase van de bovenste extremiteit (humerus), in geval van palliatieve behandeling. Indien de lokalisatie en conditie van de patiënt het toelaten, verdient het de voorkeur om een lokale curettage uit te voeren en een cementaugmentatie te verrichten voor lokale controle en een langdurig belastbare arm. In geval van metafysaire metastasen kan overwogen worden om een plaatfixatie te verrichten met cementaugmentatie. In geval van peri-artculaire metastasen kan een resectie worden overwogen met reconstructie middels standaardprothese, revisieprothese of tumorprothese, afhankelijk van de uitgebreidheid.

Rationale van de aanbeveling: weging van de argumenten voor en tegen de interventie

Het doel van de behandeling en de locatie binnen het bot bepalen het type chirurgie en reconstructie. Bij monometastatische, en in zeer specifieke indicaties bij oligometastatische ziekte, kan genezing of langdurige ziektevrije overleving worden beoogd. *En bloc* resectie levert dan de beste oncologische resultaten op en moet worden afgewogen tegen potentiële complicaties en morbiditeit waarbij ook de toestand van de patiënt een rol speelt. De reconstructie is dan gericht op langdurige overleving. Of een patiënt in aanmerking komt voor operatie hangt af van de algehele situatie (o.a. aantal metastasen, primaire tumor, verwachte ziekteprogressie, localisatie, doel uitstel systemische behandeling, wens patiënt). Bij voorkeur worden deze patiënten in een (lokaal) MDO besproken. Bij articulaire resecties wordt gekozen voor reconstructie met een endoprothese en bij intercalaire resecties voor allograft of intercalaire prothese. Wanneer reconstructie niet haalbaar is, of wanneer

neurovasculaire structuren of functionele spiergroepen ernstig worden aangetast, moet amputatie worden overwogen.

In een palliatieve setting is het doel van de behandeling duurzame pijnverlichting en het voorkomen van botbreuken. In geval van een daadwerkelijke fractuur moet men er rekening mee houden dat de fractuur niet uit zichzelf geneest. De reconstructie moet gericht zijn op een middellange tot lange termijn overleving van het implantaat. Het zoveel mogelijk verwijderen (curettage) van de metastase zorgt voor een betere lokale controle en vergemakkelijkt cementaugmentatie. In het onderbeen biedt intramedullaire fixatie de meest duurzame gewichtsdragende oplossing. In de arm zijn zowel intramedullaire fixatie als plaatfixatie haalbaar, afhankelijk van lokale factoren.

Kennisvragen

- Wat is de beste operatieve techniek bij diafytaire botmetastasen in de lange pijpbeenderen: titanium pen versus cement geaugmenteerde titanium pen versus carbon pen?

Literatuur

- Cappellari A, Trovarelli G, Crimi A, Pala E, Angelini A, Berizzi A, Ruggieri P. New concepts in the surgical treatment of actual and impending pathological fractures in metastatic disease. *Injury*. 2023 Mar;54 Suppl 1:S31-S35. doi: 10.1016/j.injury.2020.11.025. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33213863.
- Connors JP, Garvin P, Silver J, Lindsay A, Solovyova O. Acetabular fixation in total hip arthroplasty in the previously irradiated pelvis: a review of basic science and clinical outcomes. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2023 Jun;143(6):3517-3524. doi: 10.1007/s00402-022-04589-w. Epub 2022 Aug 19. PMID: 35984490.
- Denissen JJPM, Koenders N, van Hinte G, Groen F, van der Wees PJ, van der Geest ICM, Dierselhuis EF. Functional outcomes after reverse shoulder megaprosthesis following resection of malignant bone tumor in the proximal humerus: a systematic review and meta-analysis. *JSES Int*. 2023 Mar 31;7(4):592-600. doi: 10.1016/j.jseint.2023.02.018. PMID: 37426912; PMCID: PMC10328784.
- Errani C, Mavrogenis AF, Cevolani L, Spinelli S, Piccioli A, Maccauro G, Baldini N, Donati D. Treatment for long bone metastases based on a systematic literature review. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2017 Feb;27(2):205-211. doi: 10.1007/s00590-016-1857-9. Epub 2016 Sep 20. PMID: 27650452.
- Hayashi K, Tsuchiya H. The role of surgery in the treatment of metastatic bone tumor. *Int J Clin Oncol*. 2022 Aug;27(8):1238-1246. doi: 10.1007/s10147-022-02144-6. Epub 2022 Feb 28. PMID: 35226235.
- Ladegaard TH, Sørensen CL, Nielsen R, Troelsen A, Al-Mousawi DAA, Bielefeldt R, Petersen MM, Sørensen MS. Surgical Treatment of Metastatic Bone Disease in the Appendicular Skeleton: A Population-Based Study. *Cancers (Basel)*. 2022 Feb 28;14(5):1258. doi: 10.3390/cancers14051258. PMID: 35267566; PMCID: PMC8909164.
- Ladegaard TH, Sørensen MS, Petersen MM. Solitary versus multiple bone metastases in the appendicular skeleton. *Bone Joint J*. 2023 Nov 1;105-B(11):1206-1215. doi: 10.1302/0301-620X.105B11.BJJ-2023-0378.R1. PMID: 37907085.

Bijlagen bij deze module

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
Voer een oncologische resectie uit indien het doel van de behandeling curatie of langdurig ziektevrije overleving is, met als doel een langdurig belastbare situatie. Verwijs de patiënt hiervoor naar een orthopedisch oncologisch centrum (AUMC, LUMC, Radboudumc, UMCG).	< 1 jaar	Geen	Voldoende capaciteit in orthopedisch oncologische centra.	Mogelijk enige toename in aantal verwijzingen maar naar verwachting geen probleem voor capaciteit orthopedisch oncologische centra. Dit is grotendeels al gebruikelijke zorg.			De aanbeveling betreft geen wezenlijke verandering in beleid.
Type operatie	< 1 jaar	Geen	Is al gebruikelijke zorg	Geen	Geen	n.v.t.	

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Janssen SJ, Teunis T, Hornicek FJ, Bramer JA, Schwab JH. Outcome of operative treatment of metastatic fractures of the humerus: a systematic review of twenty three clinical studies. <i>Int Orthop</i> . 2015 Apr;39(4):735-46. doi: 10.1007/s00264-014-2584-7. Epub 2014 Nov 16. PMID: 25398471	Review of mostly small retrospective non-comparative studies
Kendal JK, Hamad CD, Abbott AG, Greig D, Trikha R, Christ AB, Wessel LE, Puloski SKT, Monument MJ, Bernthal NM. What are the indications and survivorship of tumor endoprosthetic reconstructions for patients with extremity metastatic bone disease? <i>J Surg Oncol</i> . 2023 Jun;127(7):1196-1202. doi: 10.1002/jso.27236. Epub 2023 Mar 16. PMID: 36929601	Retrospective non-comparative study
Kitridis D, Saccomanno MF, Maccauro G, Givissis P, Chalidis B. Augmented versus non-augmented percutaneous cementoplasty for the treatment of metastatic impending fractures of proximal femur: A systematic review. <i>Injury</i> . 2020 Aug;51 Suppl 3:S66-S72. doi: 10.1016/j.injury.2020.02.045. Epub 2020 Feb 12. PMID: 32087931	Review of mostly small retrospective non-comparative studies
Rodrigues L, Cornelis FH, Reina N, Chevret S. Prevention of Pathological Fracture of the Proximal Femur: A Systematic Review of Surgical and Percutaneous Image-Guided Techniques Used in Interventional Oncology. <i>Medicina (Kaunas)</i> . 2019 Nov 22;55(12):755. doi: 10.3390/medicina55120755. PMID: 31766671	Review of mostly small retrospective non-comparative studies
Roux C, Tselikas L, Delpla A, Yevich S, Teriitehau C, Hakime A, Varin E, Kobe A, de Baère T, Deschamps F. Percutaneous Fixation of Impending Fracture of the Hip. <i>Tech Vasc Interv Radiol</i> . 2022 Mar;25(1):100802. doi: 10.1016/j.tvir.2022.100802. Epub 2022 Jan 16. PMID: 35248326	Review of mostly small retrospective non-comparative studies
Soares do Brito J, Lopes-Brás R, Abrunhosa-Branquinho A, Fernandes I, Gomes I, Casimiro S, Costa L. A Tailored Approach for Appendicular Impending and Pathologic Fractures in Solid Cancer Metastases. <i>Cancers (Basel)</i> . 2022 Feb 11;14(4):893. doi: 10.3390/cancers14040893. PMID: 35205641	Not a systematic review

Zoekverantwoording

Embase

No.	Query	Results
#43	#36 AND (#39 OR #40) OBS	166
#42	#36 AND #38 RCT	15
#41	#36 AND #37 SR	19
#40	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*':ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*':ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*':ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*':ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multicent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*':ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*':ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*':ab OR 'relative risk*':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (((or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab)))	13134867
#39	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	7056963
#38	'randomized controlled trial'/exp OR random*:ti,ab OR (((pragmatic OR practical) NEAR/1 'clinical trial*'):ti,ab) OR (((non inferiority' OR noninferiority OR superiority OR equivalence) NEAR/3 trial*):ti,ab) OR rct:ti,ab,kw	1912531
#37	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab	826100

No.	Query	Results
	OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*):ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasyntes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab	
#36	#35 AND [1-1-2010]/sd NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	255
#35	#32 AND #33 AND #34	485
#34	'fracture risk'/exp OR (((risk* OR pending OR impending) NEAR/3 fracture*):ti,ab,kw) OR (((fragil* OR brittle) NEAR/3 bone*):ti,ab,kw)	42781
#33	'orthopedic surgery'/exp OR 'orthopedic implant'/exp OR 'orthopedic fixation device'/exp OR surgical:ti,ab,kw OR surger*:ti,ab,kw OR (((orthopedic* OR orthopaedic*) NEAR/3 (fixation OR device OR implant*)):ti,ab,kw)	3181813
#32	'bone metastasis'/exp OR 'bone cancer'/exp OR (((skull OR skelet* OR osteoblast* OR osseous OR bone* OR ilium) NEAR/3 (invasi* OR metasta* OR cancer OR neoplasm*)):ti,ab,kw)	70649

Ovid/Medline

#	Searches	Results
13	6 and (9 or 10)OBS	178
12	6 and 8RCT	7
11	6 and 7SR	9
10	Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*)):ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*):ti,ab. or (versus or vs or compar*):ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multicent* or 'multi-cent*' or consecutive*):ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or	5159581

	compar*).ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or (("OR" or "RR") adj6 CI).ab.))	
9	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	4152283
8	(exp randomized controlled trial/ or randomized controlled trials as topic/ or random*.ti,ab. or rct?.ti,ab. or ((pragmatic or practical) adj "clinical trial*").ti,ab,kf. or ((non-inferiority or noninferiority or superiority or equivalence) adj3 trial*).ti,ab,kf.) not (animals/ not humans/)	1376954
7	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or ("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	566070
6	5 not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/) not (letter/ or comment/ or editorial/)	174
5	limit 4 to yr="2010 -Current"	176
4	1 and 2 and 3	249
3	(((risk* or pending or impending) adj3 fracture*) or ((fragil* or brittle) adj3 bone*).ti,ab,kf.	27076
2	exp Orthopedic Procedures/ or Bone-Anchored Prosthesis/ or Bone-Implant Interface/ or Joint Prosthesis/ or surgical.ti,ab,kf. or surger*.ti,ab,kf. or (orthop?edic adj3 (fixation or device* or implant*).ti,ab,kf.	2272539
1	Bone Neoplasms/ or ((skull or skelet* or osteoblast* or osseous or bone* or ilium) adj3 (invasi* or metasta* or neoplasm* or cancer)).ti,ab,kf.	41506

Module 7 Preoperatieve embolisatie

Uitgangsvraag

Is preoperatieve embolisatie wenselijk bij patiënten met een botmetastase?

Inleiding

Botmetastasen kunnen hyper- of hypovasculair zijn, afhankelijk van het onderliggende tumortype. Bij hypervasculaire botmetastasen kan een preoperatieve embolisatie overwogen worden om het peroperatieve bloedverlies te verminderen. Veel peroperatief bloedverlies gaat gepaard met hogere perioperatieve morbiditeit en mortaliteit.

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What are the (un)desirable effects of preoperative embolization on perioperative blood loss and the recovery rate in comparison to no preoperative embolization in patients with hyper vascular bone metastasis?

P: patients = patients with hypervascular bone metastasis

I: intervention = preoperative embolization

C: control = no preoperative embolization

O: outcome measure = Perioperative blood loss, recovery rate, complications

Relevant outcome measures

The guideline development group considered perioperative blood loss as a critical outcome measure for decision making; and recovery rate and complications as important outcome measures for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

Per outcome measure:

The working group defined the following values as minimal clinically (patient) important differences.

Perioperative blood loss: 500 ml.

For recovery rate and complications the GRADE standard limits were used: 25% for dichotomous outcomes and 10% for continuous variables.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 25-5-2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 361 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- Comparative study or systematic review of comparative studies
- Including patients with bone metastases
- Comparing preoperative embolization with no preoperative embolization
- Reporting at least one of the relevant outcome measures: perioperative blood loss, recovery rate and complications.

Thirteen studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, nine studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and four studies were included.

Results

Four studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence table. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias table.

Summary of literature

Description of studies

Jernigan (2018) performed a retrospective cohort study to investigate the effect of preoperative embolization on the proportion of patients who needed blood transfusion. The study included 1,285 patients with renal cell carcinoma and established bone metastasis of the femur, who underwent preoperative embolization (n = 135) or only surgery (n = 1,150). Treatment groups did not differ regarding age (I: 33% > 75 years vs. C: 44% > 75 years) or sex (I: 38% male vs. C: 45% male), although detailed information on age is missing. The study outcome was the proportion of patients who received a blood transfusion within seven days after surgery.

Kim (2015) performed a retrospective cohort study to assess the effect of preoperative embolization on blood loss and clinical outcomes. The study included 75 adult patients with hepatocellular carcinoma and bone metastases in the pelvis or extremities. Patients either underwent preoperative embolization (n = 22) or only surgery (n = 53). Due to lack of information, it is unclear to what extent the treatment groups differed with respect to mean age (60.6 years for both groups combined) or sex (not reported). However, it is stated that patients with metastases in the pelvis were overrepresented in the intervention group (I: 41% vs. C: 6%). Study outcomes were the estimated blood loss, transfusion requirement, operative time, haemoglobin drops and complications after surgery.

Pazonis (2014) performed a retrospective cohort study to compare blood loss, required transfusion volume, complication rate and other outcomes in patients who did or did not undergo preoperative embolization. The study included 118 adult patients with hypervascular bone metastasis in the pelvis or extremities who underwent preoperative embolization (n = 53 of which 37 renal carcinoma, 12 thyroid carcinoma, 2 multiple myeloma, 1 hepatoma, 1 paraganglioma) or only surgery (n = 65, of which 36 renal, 17 thyroid and 12 multiple myeloma). The treatment groups did not differ with respect to mean age (I: 61.5 years vs. C: 62.6 years), sex (I: 62% male vs. C: 57% male) or location of the metastasis (I: femur 35%, humerus 30%, pelvis 34% vs. C: femur: 45%, humerus: 29%, pelvis: 20%). Study outcomes included estimated blood loss, transfusion requirement, operative time and complications.

Ratasvuori (2016) performed a retrospective cohort study to determine the effect of preoperative embolization on blood loss, operating time and survival patients with renal cell carcinoma and non-spinal bone metastases. The study included 144 adult patients (148 procedures) who did (n = 56) or did not (n = 92) receive preoperative embolization before surgery. The treatment groups did not differ with respect to mean age (I: 67 years vs. C: 67 years), sex (I: 68% male vs. C: 70% male) or location of the metastasis (I: femur 54%, humerus 25%, pelvis 17% vs. C: femur: 57%, humerus: 25%, pelvis: 7%). Study outcomes included estimated blood loss, operative time, survival time and complications.

Results

Perioperative blood loss

Three studies reported on the outcome perioperative blood loss, which was defined as mean estimated blood loss in mL. In the study by Kim (2015), mean estimated blood loss was 2,527 mL ($\pm 2,549$ mL) in the intervention group, compared to 2,003 mL ($\pm 2,204$ mL) in the control group. The mean difference (95%CI) is 524 mL (-695 to 1743), in favor of the control group. This mean difference is considered clinically relevant. The study by Pazonis (2014) reported a mean estimated blood loss of 900 mL ($\pm 1,230$ mL) in the intervention group, compared to 1,770 mL ($\pm 2,590$ mL) in the control group. The mean difference is -870 mL (-1,581 to -159), in favor of the intervention group. This difference is considered clinically relevant. Ratasvuori (2016) reported a mean estimated blood loss of 1,100 mL (range 5 to 5,700 mL) in the intervention group, compared to 1,000 mL (range 5 to 12,000 mL) in the control group. No standard deviations were reported in the study.

The study by Jernigan reported only an indirect outcome of perioperative blood loss, which was the proportion of patients that needed transfusion requirement during and after surgery. A total of 41/135 (30%) patients from the intervention group received blood transfusion, compared to 359/1150 (31%) patients from the control group. The risk ratio (95%CI) is 0.97 (0.74 to 1.27).

Recovery rate

Recovery rate was not reported in any of the studies.

Complications

Three studies reported on the outcome complications. The study by Kim (2015) reported one complication related to the embolization procedure, which was a ruptured vessel in one patient. Postembolization fever was reported for another patient, although it was not clear whether this was due to the embolization procedure. The study by Pazonis (2014) reported two patients with surgical wound healing problems, which was resolved with non-surgical wound care. However, it is not stated to which study groups these patients belonged. Ratasvuori (2016) reported that no procedure-related complication occurred in the intervention group.

Level of evidence of the literature

Conclusions

The level of evidence regarding the outcome measure perioperative blood loss came from observational studies and therefore started as low. The level of evidence was downgraded to very low, because of study limitations (risk of bias), differences in populations (indirectness), conflicting results (inconsistency) and number of included patients (imprecision). There was risk of bias (possible selection bias and no information on follow-up, downgraded one level). Next, there was inconsistency (large difference in direction of the study results, downgraded one level) and very serious imprecision (effect estimate crossed the boundaries of clinical relevance two times, downgraded two levels).

The level of evidence regarding the outcome measure recovery was not calculated, as no results were found.

The level of evidence regarding the outcome measure complications came from observational studies and therefore started as low. The level of evidence was downgraded to very low, because of study limitations (risk of bias), differences in populations

(indirectness), conflicting results (inconsistency) and number of included patients (imprecision). There was risk of bias (possible selection bias and no information on follow-up, downgraded one level). Next, there was inconsistency (large difference in direction of the study results, downgraded one level) and very serious imprecision (optimal information size not reached, downgraded two levels).

Perioperative blood loss

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of preoperative embolization on perioperative blood loss when compared to no preoperative embolization in patients with hypervascular bone metastases. <i>Kim, 2015; Pazonis 2014; Ratasvuori 2016</i>
-----------------------	---

Recovery rate

NO GRADE	No information was reported on the effect of preoperative embolization on recovery rate after surgery in patients with hypervascular bone metastases.
-----------------	---

Complications

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the risk of complications related to the preoperative embolization procedure in patients with hypervascular bone metastases. <i>Kim, 2015; Pazonis, 2014; Ratasvuori, 2016</i>
-----------------------	--

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Op basis van de gevonden literatuur zijn er geen duidelijk objectieve conclusies te trekken over de voor- en nadelen van preoperatieve embolisatie met als doel peroperatief bloedverlies te verminderen. De resultaten van de gevonden studies zijn heterogeen en de kwaliteit van het bewijs is laag. Omdat er alleen retrospectieve observationele studies zijn gevonden is het risico op selectiebias groot. Er is behoefte aan gerandomiseerde prospectieve studies om deze vraag te kunnen beantwoorden. Ook op basis van de overige door de werkgroep benoemde uitkomstmaten (complicaties en recovery rate) is op basis van de gevonden literatuur geen voorkeur uit te spreken voor wel of niet preoperatief emboliseren.

Het voordeel van het mogelijk verminderen van peroperatief bloedverlies moet dus steeds afgewogen worden tegen het risico op complicaties en bijwerkingen van de preoperatieve embolisatie.

De verwachte voordelen van de interventie hangen af van de locatie van de tumor en de mate van vascularisatie. Vooral endocriene en viscerale tumoren geven hypervasculaire metastasen. Het verminderen van perioperatief bloedverlies draagt niet alleen bij aan het herstel van de patiënt maar kan ook de resectieprocedure vergemakkelijken door beter peroperatief zicht.

De meest voorkomende complicaties van de preoperatieve embolisatie zijn een lieshematoom, vals aneurysma van de punctieplaats, dissectie of een allergische reactie op contrastmiddel. Daarnaast is er een kleine kans op non-target embolisatie resulterend in huidnecrose of (subklinische) longembolieën. Non-target embolisatie kan optreden door

“over”embolisatie, niet-selectieve embolisatie of het gebruik van te kleine partikels in patiënten met (intratumorale) shunts. Het postembolisatie syndroom (koorts, pijn en algehele malaise) komt regelmatig voor afhankelijk van de mate van geïnduceerde tumornecrose maar dit duurt meestal slechts enkele dagen en kan goed behandeld worden met pijnstilling en anti-inflammatoire medicatie. De frequentie waarmee deze complicaties optreden is onduidelijk, Geraets (2020) rapporteert een percentage van 0-9% in een systematische review waarin naast de in deze module opgenomen studies ook drie andere studies zijn opgenomen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Als er een indicatie is voor een chirurgische behandeling en de behandelaar schat de kans op veel bloedverlies groot in, is preoperatieve embolisatie een optie die besproken kan worden met de patiënt. Patiënt en arts maken samen de afweging of de mogelijke voordelen van embolisatie (minder bloedverlies, mogelijk sneller herstel?) opwegen tegen de mogelijke nadelen (extra interventie, pijn, onzeker resultaat, kans op complicaties). De persoonlijke omstandigheden en voorkeuren/behandeldoelen van de patiënt kunnen hier een belangrijke rol spelen, zeker omdat er geen duidelijk bewijs is voor het effect van preoperatieve embolisatie.

Kosten (middelenbeslag)

Preoperatieve embolisatie is een extra interventie en gaat daarom gepaard met extra kosten. Er zijn geen goede vergelijkende studies gevonden naar de waarde van preoperatieve embolisatie bij patiënten met hypervasculaire botmetastasen waardoor er geen eenduidig bewijs is voor de effectiviteit. Bij patiënten bij wie de kans op veel bloedverlies groot wordt ingeschat of bij wie de hypervasculaire metastase zich in het bekken bevindt, kunnen de extra kosten opwegen tegen minder bloedtransfusies, een kleinere kans op postoperatieve problemen en de kans op sneller herstel.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De preoperatieve embolisatie dient op de operatiedatum afgestemd te worden en vereist dus logistieke en organisatorische inspanningen. Hoewel er geen bewijs is wat de optimale timing van preoperatieve embolisatie is, wordt meestal 24-48 uur voor de operatie aangehouden om de kans op collateraalvorming te minimaliseren. In de review van Geraets (2020) werden de operaties binnen 72 uur na de embolisatie gedaan (indien gerapporteerd). Over het algemeen betreffen het electieve en dus planbare chirurgische ingrepen waardoor er vaak de tijd is om, indien nodig, een preoperatieve embolisatie in te plannen. Hoewel het een extra ingreep betreft zijn de aantallen patiënten die hiervoor in aanmerking komen dermate laag dat het de verwachting is dat dit voor de meeste ziekenhuizen implementeerbaar is. Er is wel een ervaren interventieradioloog nodig, die in de meeste ziekenhuizen wel aanwezig is.

Gezien de literatuur en de bovenstaande overwegingen is er een relatieve indicatie voor embolisatie van hypervasculaire botmetastasen van neuro-endocriene tumoren, schildkliercarcinoom, hepatocellulair carcinoom en niercelcarcinoom en van hypervasculaire metastasen gelokaliseerd op moeilijk bereikbare chirurgische lokalisaties zoals in het bekken. Bij iedere patiënt zullen de behandelaar en de patiënt samen de afweging moeten maken van de mogelijke voor- en nadelen in de specifieke situatie van de patiënt.

Aanbevelingen

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Op basis van de literatuur is geen duidelijke conclusie te trekken over de effectiviteit van preoperatieve embolisatie om peroperatief bloedverlies te verminderen. Er zijn geen gerandomiseerde studies en de weinige vergelijkende studies die er zijn, zijn klein en hebben een grote kans op bias. Mogelijk zijn er wel patiënten die meer baat kunnen hebben bij preoperatieve embolisatie bijvoorbeeld omdat veel bloedverlies verwacht wordt, of omdat zij kwetsbaar zijn waardoor het wenselijk is om bloedverlies zoveel mogelijk te beperken. Voor anderen is het risico of de last van een extra interventie misschien groter dan de mogelijke baten. De werkgroep beveelt daarom aan om samen met de patiënt voor- en nadelen af te wegen en een besluit te nemen dat past bij de individuele situatie van de patiënt.

Overweeg preoperatieve embolisatie bij hypervasculaire botmetastasen

- van neuro-endocriene tumoren, schildkliercarcinoom, hepatocellulair carcinoom en niercelcarcinoom, of
- gelokaliseerd op moeilijk bereikbare chirurgische lokalisaties zoals het bekken of bij uitgebreide ingrepen, of
- bij kwetsbare patiënten met weinig cardiovasculaire reserves.

Bespreek met patiënten die in aanmerking komen voor preoperatieve embolisatie de mogelijke voor- en nadelen hiervan en besluit samen met de patiënt of embolisatie wenselijk is.

Kennisvragen

- Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten van preoperatieve embolisatie op perioperatief bloedverlies en snelheid van klinisch herstel vergeleken met het achterwege laten van preoperatieve embolisatie bij patiënten met hypervasculaire botmetastasen voorafgaand aan chirurgie?

Literatuur

Geraets SEW, Bos PK, van der Stok J. Preoperative embolization in surgical treatment of long bone metastasis: a systematic literature review. EFORT Open Rev. 2020 Jan 29;5(1):17-25. doi: 10.1302/2058-5241.5.190013. eCollection 2020 Jan. PMID: 32071770 PMCID: PMC7017594.

Jernigan EW, Tennant JN, Esther RJ. Not all patients undergoing stabilization of impending pathologic fractures for renal cell carcinoma metastases to the femur need preoperative embolization. Clin Orthop Relat Res. 2018 Mar; 476(3): 529–534. doi: 10.1007/s11999.0000000000000058. Epub 2018 Feb 13. PMID: 29529636; PMCID: PMC6260029.

Kim W, Han I, Jae HJ, Kang S, Lee SA, Kim JS, Kim H-S. Preoperative embolization for bone metastasis from hepatocellular carcinoma. Orthopedics 2015 Feb; 38(2): e99-e105. doi: 10.3928/01477447-20150204-56. PMID: 25665126.

Pazonis TJC, Papanastassiou ID, Maybody M, Healey JH. Embolization of hypervascular bone metastases reduces intraoperative blood loss: a case-control study. Clin Orthop Relat Res. 2014 Oct; 472(10): 3179-87. doi: 10.1007/s11999-014-3734-3. Epub 2014 Jun 26. PMID: 24964883. PMCID: PMC4160496.

Ratasvuori M, Sillanpää N, Wedin R, Trovik C, Hansen BH, Laitinen M. Surgery of non-spinal skeletal metastases in renal cell carcinoma: No effect of preoperative embolization? *Acta Orthop.* 2016;87(2):183-8. doi: 10.3109/17453674.2015.1127726. Epub 2016 Jan 11. PMID: 26986551. PMCID: PMC4812082.

Bijlagen

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
Verricht niet standaard preoperatieve embolisatie voorafgaand aan een ingreep bij patiënten met (hypervasculaire) botmetastasen.	<1 jaar	Geen	Geen. Wordt nu ook niet standaard gedaan.	Geen.	Geen	n.v.t.	
Overweeg preoperatieve embolisatie bij hypervasculaire botmetastasen - van endocriene tumoren en viscerale tumoren, of - gelokaliseerd op moeilijk bereikbare chirurgische lokalisaties zoals het bekken of bij uitgebreide ingrepen, of - bij fragiele patiënten met weinig reserves.	<1 jaar in de meeste ziekenhuizen	Preoperatieve embolisatie is een extra interventie en gaat daarom gepaard met extra kosten. De extra kosten wegen mogelijk op tegen minder bloedtransfusies, een kleinere kans op postoperatieve problemen en de kans op sneller herstel.	Mogelijkheid om embolisatie preoperatief in te plannen. Aanwezigheid interventieradioloog	Capaciteit in de ziekenhuizen (maar gaat om kleine aantallen patiënten).	Publiceren richtlijn Zo nodig aanpassen processen in ziekenhuizen	Wetenschappelijke vereniging Vakgroepen, MDO's	
Bespreek met patiënten die in aanmerking komen voor preoperatieve embolisatie de mogelijke voor- en nadelen hiervan en besluit samen met de patiënt of embolisatie wenselijk is.	<1 jaar	Geen	Bekendheid richtlijn, bereidheid zorgverlener tot samen beslissen	Onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist	Publiceren richtlijn, bespreken in vakgroepen.	Wetenschappelijke vereniging Vakgroepen	

Evidence table

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
Jernigan, 2018	<p>Retrospective cohort study</p> <p>Country: United States of America</p> <p>Funding and conflicts of interest: None of authors reported to receive funding that might pose a conflict of interest.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Patients with renal cell carcinoma and established bone metastasis who underwent prophylactic fixation of the femur.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> No exclusion criteria were formed.</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention (I): 135 Control (C): 1150</p> <p><u>Age:</u> I: 33% > 75 years C: 44% > 75 years</p> <p><u>Sex:</u> I: 38% M C: 45 % M</p> <p><u>Location metastasis (%)¹:</u> Intervention plus control group Femur: 100%</p> <p>Study groups largely comparable at baseline, although detailed information on age is missing. Significant difference in</p>	Preoperative transarterial embolization within one day of surgery.	No preoperative embolization	<p><u>Length of follow-up:</u> Not reported</p> <p><u>Loss-to-follow-up and incomplete outcome data:</u> Not reported</p>	<p><u>Transfusion requirement (% of patients)</u> Intervention vs. control 41/135 (30%) vs. 359/1150 (31%)</p>	Detailed information on age is missing. No information reported on adjustment for potential confounding factors. Unclear why the researchers chose to report transfusion requirement by percentage of people instead of units (more precise). No description of length of follow-up, which can be important with respect to complications.

		% of patient above 75 years according to study.					
Kim, 2015	Retrospective cohort study Country: South Korea Funding and conflicts of interest: Authors claim to have no relevant financial relationship. Not clear what the funding source for the study has been.	<p><u>Inclusion criteria:</u> Patients with hepatocellular carcinoma who underwent surgery for bone metastases.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Patients with bone metastases at sites other than the pelvis and extremities, revision surgery or with < 70% obliteration of tumor staining.</p> <p><u>N total at baseline:</u> I: 22 C: 53</p> <p><u>Mean age (range):</u> Intervention + control group 60.6 years (40.0-80.1)</p> <p><u>Sex:</u> Not reported</p> <p><u>Location metastasis (%)¹:</u> Intervention + control group Femur: 52% Humerus: 29% Pelvis: 10% Other: 10%</p> <p>Unclear to what extent the study groups are similar, although authors mentions that patients with metastasis at the pelvis were overrepresented in the intervention group (41 vs. 6%). Detailed information is missing.</p>	Preoperative transarterial embolization within four days of surgery.	No preoperative embolization	<p><u>Length of follow-up:</u> Average in months (range) 8.2 months (0.3-66.1)</p> <p><u>Loss-to-follow-up and incomplete outcome data:</u> Not reported</p>	<p><u>Estimated blood loss (mean in mL)</u> Intervention vs. control 2527 mL (±2549) vs. 2003 mL (±2204)</p> <p><u>Complications</u> One complication related to the embolization procedure, which included a ruptured vessel in one patient. Postembolization fever in another patient, potentially due to the embolization procedure.</p>	Small study population with a serious lack of information reported on baseline characteristics, including sex, age, and location of the metastasis. Stratification was performed for location of the metastasis. Due to the retrospective study design, clear information on the estimation of blood loss is missing. Conflicting results between the outcome measures 'estimated blood loss' and 'transfusion requirement' vs. 'postoperative haemoglobin drops'.

Pazionis, 2014	<p>Retrospective case-control study</p> <p>Country: United States of America</p> <p>Funding and conflicts of interest: Non-commercial funding (research fund and charity). No further conflicts of interest reported.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Patients who underwent surgical resection of hypervascular bone metastases of the pelvis or extremities.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> No exclusion criteria were formed.</p> <p><u>N total at baseline:</u> I: 53 C: 65</p> <p><u>Mean age (range):</u> I: 61.5 (30-86) C: 62.6 (33-85)</p> <p><u>Sex:</u> I: 62% M C: 57% M</p> <p><u>Location metastasis (%)¹:</u> Intervention Femur: 38% Humerus: 30% Pelvis: 34% Other: 6% Control Femur: 45% Humerus: 29% Pelvis: 20% Other: 6.2%</p> <p>Study groups are largely comparable at baseline.</p>	Preoperative transarterial embolization within 30 days of surgery.	No preoperative embolization	<p><u>Length of follow-up:</u> Not reported</p> <p><u>Loss-to-follow-up and incomplete outcome data:</u> Not reported</p>	<p><u>Estimated blood loss (mean in mL)</u> Intervention vs. control 900 mL (±1230) vs. 1770 mL (±2590)</p> <p><u>Complications</u> Two patients with surgical wound healing problems, resolved with non-surgical wound care (study group unknown).</p>	Due to the retrospective study design, clear information on the estimation of blood loss is missing. Patients were matched correctly for statistical analysis. No description of length of follow-up, which can be important with respect to complications. No information of complications per study group.
Ratasvuori, 2016	Retrospective cohort study	<p><u>Inclusion criteria:</u></p>	Preoperative transarterial embolization	No preoperative embolization	<p><u>Length of follow-up:</u> Not reported</p>	<p><u>Estimated blood loss (mean in mL)</u></p>	Due to the retrospective study design, clear information on the estimation of blood loss is missing. Unclear whether

	<p>Country: Finland</p> <p>Funding and conflicts of interest: Non-commercial funding (research fund and cancer society). No further conflicts of interest reported.</p>	<p>Patients with surgery for non-spinal skeletal metastases from renal cell carcinoma (confirmed histologically).</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> No exclusion criteria were formed.</p> <p><u>N total at baseline:</u> I: 56 C: 92</p> <p><u>Mean age (range):</u> I: 67 (43-90) C: 67 (40-86)</p> <p><u>Sex:</u> I: 68% M C: 70% M</p> <p><u>Location metastasis (%)¹:</u> Intervention Femur: 54% Humerus: 25% Pelvis: 17% Other: 9% Control Femur: 57% Humerus: 25% Pelvis: 7% Other: 12%</p> <p>Study groups are largely comparable at baseline.</p>	<p>within 72 hours of surgery.</p>		<p><u>Loss-to-follow-up and incomplete outcome data:</u> Not reported</p>	<p>Intervention vs. control, range 1100 mL (5-5700) vs. 1000 mL (5-12000)</p> <p><u>Complications</u> Study reports no procedure-related complications.</p>	<p>multivariate analysis was performed for potential confounding factors. No description of length of follow-up, which can be important with respect to complications.</p>
--	---	--	------------------------------------	--	---	---	--

¹Location of the metastasis can be at more than one site.

Risk of bias table

Author, year	Selection of participants	Exposure	Outcome of interest	Confounding-assessment	Confounding-analysis	Assessment of outcome	Follow up	Co-interventions	Overall Risk of bias
	Was selection of exposed and non-exposed cohorts drawn from the same population?	Can we be confident in the assessment of exposure?	Can we be confident that the outcome of interest was not present at start of study?	Can we be confident in the assessment of confounding factors?	Did the study match exposed and unexposed for all variables that are associated with the outcome of interest or did the statistical analysis adjust for these confounding variables?	Can we be confident in the assessment of outcome?	Was the follow up of cohorts adequate? In particular, was outcome data complete or imputed?	Were co-interventions similar between groups?	
	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Low, Some concerns, High
Jernigan, 2018	Probably no Reason: All patient data recruited from same database. Unclear in which specific cases embolization and which type of surgery was used.	Definitely yes Reason: Clear description of exposure and (correct) methods	Probably yes Reason: Presence of study outcome not possible before surgery.	Definitely no Reason: No description of assessment of possible confounders.	Definitely no Reason: No description of the analysis different possible confounders.	Definitely no Reason: No description of method to assess outcome.	Probably no Reason: Length of follow-up and loss-to-follow-up not reported	Definitely yes Reason: No co-interventions	HIGH Possible selection bias and confounding, no clear description of exposure measurement, no information on follow-up, although less important due to retrospective design.
Kim, 2015	Probably no Reason: All patients selected from own database. Unclear in which specific	Probably yes Reason: Clear description of exposure and (correct) methods,	Probably yes Reason: Presence of study outcome	Definitely yes Reason: Unclear description of assessment of relevant possible	Definitely no Reason: No description of the analysis	Probably yes Reason: Use of pre- and postoperativearte riograms	Probably no Reason: Loss-to-follow-up not reported.	Definitely yes Reason: No co-interventions	HIGH Possible selection bias and confounding, no clear description of exposure measurement, no

	cases embolization and which type of surgery was used.	although unclear how estimated blood loss was measured.	not possible before surgery.	confounding factors.	different possible confounders.				information on follow-up.
Pazonis, 2014	Probably no Reason: All patients selected from own database. Unclear in which specific cases embolization and which type of surgery was used.	Probably yes Reason: Clear description of exposure and (correct) methods, although unclear how estimated blood loss was measured.	Definitely yes Reason: Presence of study outcome not possible before surgery.	Definitely yes Reason: Clear description of assessment of relevant possible confounding factors.	Definitely yes Reason: Patients were matched correctly on several factors, including potential hypervascularity and tumor size.	Probably yes Reason: Use of medical records. Use of pre- and postoperative arteriograms, assessed by an interventional radiologist.	Probably no Reason: Length of follow-up and loss-to-follow-up not reported.	Definitely yes Reason: No co-interventions	HIGH (all outcomes) Possible selection bias, no information on follow-up
Ratasvuori, 2016	Probably no Reason: All patient data recruited from four bone tumor centers. Unclear in which specific cases embolization and which type of surgery was used.	Probably yes Reason: Clear description of exposure and (correct) methods, although unclear how estimated blood loss was measured.	Definitely yes Reason: Presence of study outcome not possible before surgery.	Definitely yes Reason: Clear description of evaluated relevant possible confounding factors.	Probably yes Reason: In analyses, adjustments were carried out for all relevant possible confounders, although unclear to what extent this was performed with multivariate analysis.	Probably yes Reason: Use of anesthesia forms. Use of pre- and postoperative arteriograms, assessed by an interventional radiologist.	Probably no Reason: Length of follow-up and loss-to-follow-up not reported.	Definitely yes Reason: No co-interventions	HIGH (all outcomes) Possible selection bias, no information on follow-up

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Barton PP, Waneck RE, Karnel FJ, Ritschl P, Kramer J, Lechner GL. Embolization of bone metastases. <i>J Vasc Interv Radiol.</i> 1996 Jan-Feb;7(1):81-8. doi: 10.1016/s1051-0443(96)70738-8. PMID: 8773979.	Non-comparative study.
Çelebioğlu EC, Bilgiç S, Merter A, Karaca MO, Başarır K, Yıldız HY. Scheduling surgery after transarterial embolization: does timing make any difference to intraoperative blood loss for renal cell carcinoma bone metastases? <i>Diagn Interv Radiol.</i> 2021 Nov;27(6):740-745. doi: 10.5152/dir.2021.21011. PMID: 34792028 PMCID: PMC8621631.	Non-comparative study, about timing of operation.
Chatziioannou AN, Johnson ME, Pneumaticos SG, Lawrence DD, Carrasco CH. Preoperative embolization of bone metastases from renal cell carcinoma. <i>Eur Radiol.</i> 2000;10(4):593-6. doi: 10.1007/s003300050969. PMID: 10795540	Comparison of complete vs incomplete embolization.
Geraets SEW, Bos PK, van der Stok J. Preoperative embolization in surgical treatment of long bone metastasis: a systematic literature review. <i>EFORT Open Rev.</i> 2020 Jan 29;5(1):17-25. doi: 10.1302/2058-5241.5.190013. eCollection 2020 Jan. PMID: 32071770 PMCID: PMC7017594	Systematic review, relevant individual studies were included (Pazionis, Kim, Ratasvuori, Jernigan).
Kickuth R, Waldherr C, Hoppe H, Bonel HM, Ludwig K, Beck M, Triller J. Interventional management of hypervascular osseous metastasis: role of embolotherapy before orthopedic tumor resection and bone stabilization. <i>AJR Am J Roentgenol.</i> 2008 Dec;191(6):W240-7. doi: 10.2214/AJR.07.4037. PMID: 19020210.	Comparison of complete vs incomplete embolization.
Kwon JH, Shin JH, Kim JH, Gwon DI, Yoon HK, Ko GY, Sung KB, Song HY. Preoperative transcatheter arterial embolization of hypervascular metastatic tumors of long bones. <i>Acta Radiol.</i> 2010 May;51(4):396-401. doi: 10.3109/02841851003660081. PMID: 20380603	Non-comparative study.
Sare A, Jain N, Chandra V, Beidas AK, Kumar A, Shukla PA. Perioperative blood loss after embolization of hypervascular musculoskeletal tumors outside of the spine: A single-center ten year experience and systematic review of the literature. <i>Clin Imaging.</i> 2021 Nov;79:24-29. doi: 10.1016/j.clinimag.2021.04.001. Epub 2021 Apr 13. PMID: 33866111	SR of mainly non-comparative studies of primary musculoskeletal tumours.
Sun S, Lang EV. Bone metastases from renal cell carcinoma: preoperative embolization. <i>J Vasc Interv Radiol.</i> 1998 Mar-Apr;9(2):263-9. doi: 10.1016/s1051-0443(98)70267-2. PMID: 9540910	Small case series.
Uemura A, Fujimoto H, Yasuda S, Osaka I, Goto N, Shinozaki M, Ito H. Transcatheter arterial embolization for bone metastases from hepatocellular carcinoma. <i>Eur Radiol.</i> 2001;11(8):1457-62. doi: 10.1007/s003300000792. PMID: 11519558	Not about preoperative embolization.

Zoekverantwoording

Embase

No.	Query	Results
#15	#12 AND (#10 OR #11)OBS	257
#14	#9 AND #12 RCT	20
#13	#8 AND #12 SR	29
#12	#3 NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	758
#11	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*':ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*':ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*':ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*':ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multicent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*':ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*':ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*':ab OR 'relative risk*':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (((or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab)))	13134867
#10	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	6767914
#9	'randomized controlled trial'/exp OR random*:ti,ab OR (((pragmatic OR practical) NEAR/1 'clinical trial*'):ti,ab) OR (((non inferiority' OR noninferiority OR superiority OR equivalence) NEAR/3 trial*):ti,ab) OR rct:ti,ab,kw	1912531
#8	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR	826100

No.	Query	Results
	(((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR syntheses*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR syntheses*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasyntes*:ti,ab OR 'meta syntes*':ti,ab	
#7	#3 AND #6 sleutelartikelen gevonden	2
#6	#4 OR #5	2
#5	preoperative AND embolization AND in AND surgical AND treatment AND of AND long AND bone AND metastasis AND geraets	1
#4	update AND on AND preoperative AND embolization AND of AND bone AND metastases	1
#3	#1 AND #2	590
#2	'artificial embolization'/exp OR emboli?ation:ti,ab,kw	125904
#1	'bone metastasis'/exp OR (((skull OR skelet* OR osteoblast* OR osseous OR bone* OR ilium) NEAR/3 (invasion OR metasta* OR cancer* OR neoplam*)):ti,ab,kw)	76052

Ovid/Medline

#	Searches	Results
10	3 and (6 or 7) OBS	126
9	3 and 5 RCT	7
8	3 and 4SR	10
7	Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*))).ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*).ti,ab. or (versus or vs or compar*).ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multicent* or 'multi-cent*' or consecutive*).ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*).ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or ("OR" or "RR") adj6 CI).ab.))	5160425
6	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	4153225

5	(exp randomized controlled trial/ or randomized controlled trials as topic/ or random*.ti,ab. or rct?.ti,ab. or ((pragmatic or practical) adj "clinical trial*").ti,ab,kf. or ((non-inferiority or noninferiority or superiority or equivalence) adj3 trial*).ti,ab,kf.) not (animals/ not humans/)	1377222
4	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	566257
3	1 and 2	479
2	exp Embolization, Therapeutic/ or emboli?ation.ti,ab,kf.	74369
1	Bone Neoplasms/ or ((skull or skelet* or osteoblast* or osseous or bone* or ilium) adj3 (invasi* or metasta* or cancer* or neoplasm*).ti,ab,kf.	89962

Module 8 Lokale ablatie

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van lokale ablatie voor patiënten met pijn bij botmetastasen?

Inleiding

Radiotherapie is de gouden standaard voor het behandelen van pijnlijke botmetastasen wanneer pijnmedicatie onvoldoende verlichting biedt. Tot 30% van de patiënten met botmetastasen heeft echter geen adequate pijnverlichting na radiotherapie.

In het afgelopen decennium zijn thermale ablatietechnieken, en vooral radiofrequente (RF) ablatie, veelvuldig gebruikt voor de behandeling van pijnlijke botmetastasen. Daarbij is de belangstelling voor cryoablatie de laatste jaren toegenomen. Cryoablatie lijkt voordelen te hebben ten opzichte van andere thermale ablatietechnieken. Meerdere studies naar de verschillende ablatietechnieken hebben pijnverlichting, afname van opioïdengebruik en verbetering van de kwaliteit van leven met minimale complicaties aangetoond.

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:
What is the effect of local ablation on pain in patients with bone metastases?

- P: Patients with painful bone metastases
I: Local ablation (radiofrequency ablation (RFA), microwave ablation (MWA), Magnetic Resonance-guided Focused Ultrasound (MRgFUS), cryoablation (CA)
C: Other interventions aimed at reducing pain
O: Pain response, and secondary complications/toxicity.

Relevant outcome measures

Following international criteria, pain response was defined as

- a decrease in the initial pain score by at least 2 points (on a Visual Analogue Scale (VAS) from 0-10), without analgesic increase
- or
- an analgesic decrease of $\geq 25\%$ without an increase in pain score.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 25th of May 2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 482 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- Systematic review, meta-analysis, randomized controlled trial or other comparative studies (cross-sectional, case control or cohort study);
- Including patients with bone metastases;
- Preferably no simultaneous interventions that can also have an effect on pain (or corrected for this in the analysis);
- Measured pain with a validated instrument.

Thirty-six studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text of those articles, the working group decided to limit the literature summary for this guideline module to a description of systematic reviews that describe the effect of local ablation on pain. Thirty-one studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and four studies were included.

Results

Four systematic reviews were included in the analysis of the literature (Gennaro 2019; Mehta 2020; Piras 2021; Sun 2019).

Summary of literature

Description of studies

Systematic reviews focusing on local ablation without simultaneous interventions

Gennaro (2019) performed a systematic review to determine the efficacy of percutaneous thermal ablation (TA) of bone metastases (radiofrequency ablation (RFA), microwave ablation (MWA), cryoablation (CA), and MR-guided focused ultrasound (MRgFUS)) in reducing pain in patients with advanced stage cancer. MEDLINE/PubMed, MEDLINE In-Process (US National Library of Medicine), BIDS ISI, Embase (Elsevier), CINAHL, and the Cochrane database were searched. Original articles written in English between January 2001 and March 2018 were included. Studies on less than five patients and studies about molecular, focused, in vitro, or animal studies or patients who also underwent other therapies (e.g., RT, cementoplasty) were excluded. In total, eleven studies (including a total of 364 patients) were included. RFA was used in three studies (Callstrom, 2002 (n=12); Goetz, 2004 (n=43); Dupuy, 2010 (n=55)), MRgFUS in five studies (Catane 2007a/b (n=13); Gianfelice, 2008 (n=11); Liberman, 2009 (n=31); Hurwitz, 2014 (n=112)), MWA in one study (Kastler, 2014 (n=17)) and CA in two studies (Tomasian, 2016 (n=14); Wallace, 2016 (n=56)). Pain improvement was assessed at baseline (before treatment), 0-1 week, 1-4 weeks, and 4-12 weeks. Only the latest pain evaluation was included if more than one pain evaluation fell into the same time interval. Pain was assessed with the Brief Pain Inventory (short form, BPI-SF), the Visual Analog Scale (VAS), the Numerical Rating Scale (NRS) and a 100-point pain scale which was converted to a ten-point scale. Follow-up ranged from 3 to 6 months. The risk of bias was assessed with the modified version of the Newcastle-Ottawa scale (NOS). Gennaro 2019 considered all articles included in the systematic review of high quality (assessed with at least five stars).

Systematic reviews focusing on local ablation with combination of interventions

Mehta (2020) performed a systematic review and meta-analysis to assess pain response after RFA over time for bone metastases. They searched MEDLINE/PubMed, Embase, and Google Scholar in January 2020 and included studies that were published in a peer-reviewed journal, included patients treated with RFA for metastatic bone tumors, used standardized, objective method or tool to assess patient-reported pain pertinent to metastatic bone disease both before and after RFA, and reported when pain was objectively assessed after RFA. Exclusion criteria were data presented in more than one article (in this case the article with the most complete data was chosen) and article lacking sufficient information for calculating the correlation coefficient. In total, 14 studies (including a total of 426 patients) were included, of which were nine retrospective studies and five prospective studies. Three studies applied RFA alone (Dupuy, 2010 (n=55); Goetz, 2004 (n=43); Thanos, 2008 (n=30)). Eleven studies used RFA in combination with cementoplasty (Belfiore, 2008 (n=12); Glarencon, 2013 (n=24); Fares, 2018 (n=30); Hoffmann, 2008 (n=22); Masala, 2011 (n=15); Prezzano, 2019 (n=17); Ruiz Santiago, 2011 (n=26); Tian, 2014 (n=38); Wallace, 2015 (n=72); Zhao, 2018 (n=16); Zheng, 2014 (n=26)). A subgroup analysis on the effects of cementoplasty was performed. The main outcome was patient-reported pain after RF ablation measured with the VAS, BPI, NRS and the Memorial Pain Assessment Card. The median follow-up was 24 weeks (range 4 to 52 weeks). The Newcastle-Ottawa Scale was used to assess study quality. Eleven studies were assessed with a low risk of bias and three studies with a mild to moderate bias.

Piras (2021) performed a systematic review to describe the feasibility and effectiveness of the association between RFA and RT in the treatment of metastatic bone pain in oligo-metastatic patients, evaluating its role in alleviating bone pain, reducing the risk of fractures, and consequently ensuring a better quality of life. EMBASE, PubMed and Science Direct databases were searched until April 2020. Original studies were included if they confirmed bone metastases in adult patients, included patients with painful bone metastases and were treated with combined RFA-RT. Studies with treatments different from combined RFA-RT or including plurimetastatic patients were excluded. In total, three retrospective studies (including a total of 92 patients) were included. Two studies compared RFA-RT with RT alone (Di Staso, 2011 (n=45); Prezzano, 2019 (n=26)) and one study investigated only RFA-RT (Greenwood, 2015 (n=21)). Pain was measured with the VAS and follow-up ranged from 6 to 8 months. However, pain reduction induced by pain medication was not included in the response analysis. The study quality was not assessed.

Sun (2019) performed a systematic review to assess the analgesic effect of ablation therapy combined with cementoplasty, as well as to identify the duration of analgesic effect and risk for cement leaks. PubMed and Web of Science databases were searched between January 2013 and March 2019. Inclusion criteria were studies with similar hypotheses and methods, studies that included patients that were diagnosed with cancer bone pain, studies that specified the precise number of sample size and studies that provided complete pain data for analysis. Review articles, repeated studies, non-clinical studies, letters, clinical studies without primary efficacy data, trials that did not involve combination treatment and studies in patients without cancer-induced bone pain were excluded. In total, twelve retrospective studies (including a total of 329 patients) were included (Elizabeth, 2016 (n=26); Fares, 2018 (n=30); Hoffmann, 2008 (n=22); Ma, 2017 (n=45); Madaelil, 2016 (n=6); Pusceddu, 2015 (n=35); Tian, 2014 (n=38); Tyler, 2017 (n=48); Wallace, 2015 (n=11); Wei, 2015 (n=26), Zhao, 2018 (n=16); Zheng, 2014 (n=26)) The VAS or NRS were used to measure pain. Follow-up was up to 24 weeks. The study quality was assessed using the methodological index for non-randomized studies (MINORS) and showed moderate to high quality.

Results:

1. Pain

Gennaro (2019) reported the pain scores at baseline, after 0 to 1 weeks, after 1 to 4 weeks and after 4 to 12 weeks (Table 1). The pain score at baseline ranged from 5.4 to 8. After 0 to 1 weeks of treatment, the pain scores were between 1.6 and 5.8. At 1 to 4 weeks of treatment, the pain scores ranged from 0.5 to 5, and at 4 to 12 weeks from 0.3 to 4.5. Pain reduction ranged from 26% to 91% at 4 weeks, and from 16% to 95% at 12 weeks as compared with baseline. Unfortunately, international consensus for the definition of a pain response was not followed, thus not taking into account the amount of pain medication.

Table 1. Overview of pain scores at baseline, 0-1 weeks, 1-4 weeks and 4-12 weeks for different treatment modalities (adapted from Gennaro 2019).

	Author	Scale	Baseline	0-1 weeks	1-4 weeks	4-12 weeks
RFA	Callstrom, 2002	BPI-SF	8.0	4.6	3.1	1.0
	Goetz, 2004	BPI-SF	7.9	5.8	4.5	3.0
	Dupuy, 2010	100 points	5.4	-	4.1	4.5
MWA	Kastler, 2014	VAS	7.4	1.6	1.9	2.2
MRgFUS	Catane, 2007a	VAS	5.5	2.3	2.8	2.0
	Catane, 2007b	VAS	5.5	5.4	0.5	0.3
	Gianfelic, 2008	VAS	6.5	-	1.3	0.5
	Liberman, 2009	VAS	5.9	-	2.3	2.3
	Hurwitz, 2014	NRS	7.0	4.8	3.3	3.4
CA	Tomasian, 2016	NRS	8.0	3.0	3.0	3.0
	Wallace, 2016	NRS	8.0	5.0	5.0	4.5

BPI-SF: Brief Pain Inventory short form; CA: cryoablation; MWA: microwave ablation; MRgFUS: MR-guided focused ultrasound; NRS: Numerical Rating Scale; RFA: radiofrequency ablation; VAS: Visual Analog Scale.

Mehta (2020) reported the median pain reduction after RF ablation (figure 2). The median reduction in pain (considered as decrease in pain score) after RF ablation was 67% over a median follow-up of 24 weeks, with 44% pain reduction within 1 week. For studies combining cementoplasty after RF ablation, a median pain reduction of 64% (range 37% to 90%) from baseline was found as compared to a median pain reduction of 79% (range 17% to 79%) from baseline for studies not using cementoplasty after RF ablation. No significant effect of cementoplasty on pain reduction was demonstrated.

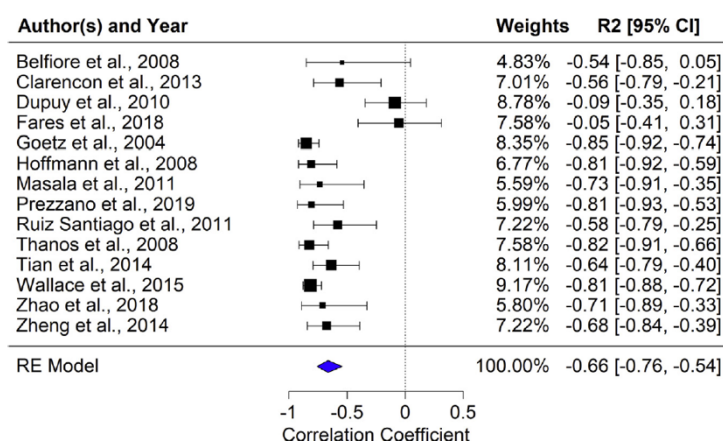


Figure 2. Patient-reported pain after RF ablation over time. Adapted from Mehta (2020). RE model: random-effects model.

Piras (2021) reported that all included studies confirmed a significant decrease in bone pain. A complete pain response was demonstrated in 5 of the 30 patients (16.6%) who received RT alone versus 53.3% (8/15 patients) after the combination of RFA en RT (Di Staso, 2011).

Sun (2019) reported the changes in pain score at day 1 post-treatment and after 1, 4, 12, and 24 weeks. Pain was measured with the VAS (score between 0 and 10) or NRS (score between 1 and 10). Differences were -3.90 (95% CI: -4.80 to -3.00), -4.55 (95% CI: -5.46 to -3.64), -4.78 (95% CI: -5.70 to -3.86), -5.16 (95% CI: -6.39 to -3.92), and -5.91 (95% CI: -6.63 to -5.19) after 1, 4, 12 and 24 weeks respectively.

2. Complications/toxicity

Gennaro (2019) reported complications. In total, 82 minor complications and 9 major complications were experienced. Major complications were acetabular fracture, foot drop, fractures, grade III skin burn, hip flexor neuropathy, and hemothorax. No complications were reported for MWA treatment, while MRgFUS has the highest complication rate.

Sun (2019) reported safety. Cement leakage was demonstrated in four studies. In total, 15 cement leaks occurred in 94 patients (for 131 treatments).

Level of evidence of the literature

The evidence retrieved for answering the review question consists (mainly) of studies with a retrospective or before-and-after design. This type of study designs is inherently susceptible to bias (ie, systematic errors). One of the major limitations of a before-and-after design study is the lack of a comparison or control group. This seriously limits the value of information obtained on the effect of local ablation on pain. Another limitation encountered by the systematic review authors are the clinical heterogeneity, for example due to the diversity in study designs and assessment scales used in the studies and the (very) small sample sizes in the individual studies. Pain medication induced changes in pain were not always included in the response analysis, which causes bias. Furthermore, inherently to pain research, is the importance of blinding patients (who are also the outcome assessors) to the treatment received.

Although the systematic review authors conclude that the results regarding the effect of local ablation on pain are promising, further, well-designed and comparative studies are needed to define the magnitude of the effect of local ablation on pain.

Due to the descriptive character of the studies found for this review question, the level of evidence (GRADE) of the literature was not assessed. Taken all of the above in consideration, it is reasonable to conclude that we are very uncertain about the effect of local ablation on pain.

Conclusions

No GRADE	Due to the lack of well-designed and comparative studies, we can neither confirm nor deny that local ablation has an effect on pain relief in patients with metastatic bone disease.
-----------------	--

Ongoing studies

At the moment (May 2023), one randomized study is carried out to investigate the effect of MR-guided focused ultrasound (FURTHER trial) (Slotman, 2022).

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Lokale percutane ablatietechnieken kunnen overwogen worden bij patiënten met pijnlijke botmetastasen, die refractair zijn voor, of ongeschikt zijn voor, medicamenteuze behandeling, radiotherapie of chirurgie. Tot op heden zijn er geen gerandomiseerde vergelijkende studies gepubliceerd, waardoor er in de literatuur onvoldoende bewijs is voor het effect van lokale ablatie op pijnstilling bij patiënten met botmetastasen. De systematische reviews suggereren echter een veelbelovend pijnstillend effect. De geschiktheid, haalbaarheid en meest geschikte techniek van een lokale ablatie dient besproken te worden in een multidisciplinair team.

Op basis van de literatuur is er geen voorkeur aan te geven voor een ablatiemethode, dit zal vooral afhangen van de ervaring van de behandelaar en de beschikbare ablatiemethoden in het betreffende behandelcentrum.

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Systematische reviews van niet-vergelijkende, voornamelijk retrospectieve studies laten een afname in pijn zien (op basis van alleen pijnscore zonder meenemen van de hoeveelheid pijnmedicatie) (met een maximale follow-up duur tot 60 maanden) voor verschillende soorten lokale ablatie (radiofrequente ablatie, microwave ablatie, cryoablatie en MR-guided focused ultrasound). Het is onduidelijk wat (de grootte van) het effect van lokale ablatie is in directe vergelijking met andere pijninterventies, omdat kwalitatief goed onderzoek daarnaar ontbreekt. Op dit moment (mei 2023) loopt er in ieder geval één gerandomiseerde studie om het effect van MR-guided focused ultrasound te onderzoeken (FURTHER trial) (Slotman, 2022). Vooralsnog kan niet worden bevestigd noch ontkend dat lokale ablatie een effect heeft op pijnverlichting bij patiënten met botmetastasen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Voor patiënten is het belangrijk dat zij goed geïnformeerd worden over de mogelijkheden, de verwachte effecten en de mogelijke nadelen van de verschillende vormen van lokale ablatie. Hoe pijnlijk is de behandeling zelf, is er verschil in effect op de pijn en in risico op fracturen tussen de verschillende behandelmogelijkheden? Zijn de bijwerkingen kortdurend, langdurend of blijvend? Uiteindelijk moeten de patiënt en de behandelaar samen beslissen of lokale ablatie wenselijk is na consultering van een interventieradioloog.

Lokale ablatie technieken

Alle lokale-ablatietechnieken zijn pijnlijk, en het merendeel van de behandelingen kan onder diepe sedatie worden uitgevoerd.

Op warmte gebaseerde ablatietechnieken

Alle op warmte gebaseerde ablatietechnologieën bewerkstelligen celdood via het gemeenschappelijke eindpunt van eiwitdenaturatie en stollingsnecrose. Radiofrequente ablatie (RFA) maakt gebruik van een electrode om hoogfrequente wisselstroom (400 en 500 kHz) aan het doelweefsel toe te dienen, wat ionische agitatie en wrijvingswarmte veroorzaakt (tot temperaturen van 60 - 100 °C). Het bereikte volume van de ablatiezone is afhankelijk van de impedantie van het weefsel en de doorbloeding. Microwave ablatie (MWA) bereikt hogere intratumorale temperaturen en wordt minder beïnvloed door weefselgeleidbaarheid/impedantie variabelen en door doorbloeding gemedieerde weefselkoeling ('heatsink'). Vanwege de hoge impedantie van sclerotische botmetastasen kunnen deze beter behandeld met MWA in plaats van RFA. Andere voordelen van MWA zijn grotere ablatievolumes welke in een kortere tijd bereikt kunnen worden en optimalere verwarming van cysteuze gedegenerende massa's. Bovendien zijn pacemakers geen contra-indicatie voor MWA, in tegenstelling tot RFA, aangezien er geen aardingspads vereist

zijn. Voor warmte geableerde ablatie technieken wordt meestal een maximum aantal van 3-5 laesies gehanteerd met elk een diameter < 3 cm.

MR guided focused ultrasound (MRgFUS) is geïndiceerd voor palliatie van pijnlijke osteolytische, osteoblastische of gemengde botmetastasen. De acoustische energie (geluidsgolven) wordt, in tegenstelling tot RFA en MWA, niet-invasief toegediend aan de patiënt waarna het weefsel opwarmt tot temperaturen > 65°C. Hierdoor ontstaat lokale weefselcoagulatie en necrose. Deze behandeling wordt gecombineerd met MRI-beeldvorming om de botmetastase zo goed mogelijk af te beelden en de behandeling hierop te plannen. MRgFUS wordt niet aanbevolen wanneer de corticale verdikking meer is dan 6 mm en MRgFUS wordt bij voorkeur niet verricht op een peri-articulaire locatie of binnen 10 mm van een belangrijke neurale structuur. De aanwezigheid van chirurgisch osteosynthesemateriaal is ook een contra-indicatie voor MRgFUS. De totale duur van de behandeling zal ongeveer tussen de 2 en 3 uur zijn.

Cryoablatie

Cryoablatie (CA) gebruikt extreme kou om tumoren te vernietigen. Snelle expansie van argongas, geleverd onder hoge druk via een cryoprobe, veroorzaakt een plotselinge sterke temperatuurdaling (onder -180 °C), het Joule-Thompson-fenomeen, waardoor intra- en extracellulair water bevriest en waardoor celmembranen worden verstoord. Tijdens het daaropvolgende passieve ontdooien vindt er een vloeistofverschuiving plaats van het interstitium naar de tumorcellen, waardoor de cel scheurt en er meer water beschikbaar komt om te bevriezen tijdens de volgende bevroeringsfase. Cellulaire necrose wordt bereikt bij temperaturen onder -40 °C. De belangrijkste voordelen van cryoablatie (CA) zijn de nauwkeurige visuele controle van de ijsbal zowel met CT als MRI en sterk verminderde per- en onmiddellijke postprocedurele pijn als gevolg van een relatief anesthetisch effect. Er bestaat de voorkeur om grote botmetastasen (> 4cm) met complexe morfologie en botmetastasen dichtbij risicovolle organen bij voorkeur te behandelen met cryoablatie vanwege de nauwkeurige visuele controle van de ijsbal, het vermogen om een groot weefselvolume te behandelen en verminderde per- en postprocedurele pijn in vergelijking tot de op warmte gebaseerde ablatie modaliteiten. Ook botmetastasen in de buurt van metalen implantaten kunnen veilig worden behandeld zonder de potentiële risico's van elektrische geleidbaarheid en nadelige thermische effecten die gepaard gaan met RFA, MWA en MRgFUS.

Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties voor alle ablatie technieken zijn lokale of systemische infectie en niet-corrigeerbare stollingsafwijkingen. Relatieve contra-indicaties zijn onder meer grote laesies en de nabijheid van een belangrijke structuur die niet kan worden bewaakt (weefseltemperatuurbewaking met een temperatuursensor) of beschermd (met hydro- of CO₂-dissectie). Bij de behandeling van botmetastasen in gewichtdragende botten moet ablatie worden gebruikt in combinatie met botconsolidatie/-augmentatie voor ondersteuning en stabiliteit vanwege een verhoogd risico op fracturen na ablatie. Specifieke nadelen van RFA zijn onder meer de gevoeligheid voor het warmteafvoereffect en de slechte werkzaamheid bij sclerotische botmetastasen. Hoewel RFA niet absoluut gecontra-indiceerd is in de aanwezigheid van chirurgisch fixatiemateriaal, is grote zorg vereist om mogelijke nadelige verhittingseffecten te voorkomen. In deze situatie worden bipolaire RF-electrodes aanbevolen, evenals het gebruik van lokale weefseltemperatuurbewaking en -bescherming. MRgFUS wordt bij voorkeur niet verricht op een peri-articulaire locatie of binnen 10 mm van een belangrijke neurale structuur. Voorafgaande chirurgische fixatie is ook een contra-indicatie voor MRgFUS.

Complicaties

Complicaties na ablatieprocedures zijn vooral fracturen (2-3%). Andere relatief weinig voorkomende complicaties zijn infectie, brandwonden van de huid, perifere sensorische of motorische neuropathie, arthropathie en hematoomvorming. Tijdelijke neurolyse wordt gemeld in tot 6% van de gevallen na cryoablatie waarin zenuwen worden blootgesteld aan temperaturen van minder dan 10 °C.

Kosten (middelenbeslag)

Ablatie is geen bijzonder dure behandeling, de kosten zouden geen belemmering moeten zijn om de behandeling aan te bieden.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De werkgroep ziet lokale ablatie bij pijnlijke botmetastasen in een specifieke groep patiënten als alternatief. Hierbij wordt vooral gedacht aan patiënten die geen medicamenteuze, chirurgische of radiotherapeutische mogelijkheden meer hebben. De werkgroep verwacht geen problemen met de implementatie. In de huidige klinische praktijk wordt een lokale ablatie al toegepast bij pijnlijke botmetastasen na eerdere radiotherapie. Het is mogelijk dat het betreffende behandelcentrum geen lokale ablatie kan aanbieden. Na overleg kunnen patiënten verwezen worden naar een regionaal academisch centrum om de lokale-ablatiebehandeling over te nemen.

Aanbevelingen

Bespreek patiënten die in aanmerking komen voor lokale ablatie in een multidisciplinair overleg, waarbij in ieder geval de geschiktheid, haalbaarheid en meest geschikte techniek van een lokale ablatie besproken worden.

Bespreek met de patiënt de mogelijkheid van een lokale ablatie bij pijnlijke botmetastasen die refractair zijn voor, of ongeschikt zijn voor, medicamenteuze behandeling, radiotherapie of chirurgie. Lokale ablatietechnieken zijn radiofrequente ablatie (RFA), cryoablatie (CA), Magnetic Resonance-guided Focused Ultrasound (MRgFUS) en microwave ablatie (MWA).

Voer lokale ablatie alleen uit in centra met uitgebreide ervaring en expertise met ablatie van botmetastasen. Overleg met een regionaal academisch centrum als het niet in het lokale centrum kan.

Kennisvragen

- Goede vergelijkende studies tussen de verschillende ablatiemethoden en tussen ablatie en andere technieken ontbreken.

Literatuur

Gennaro N, Sconfienza LM, Ambrogi F, Boveri S, Lanza E. Thermal ablation to relieve pain from metastatic bone disease: a systematic review. *Skeletal Radiol*. 2019 Aug;48(8):1161-1169. doi: 10.1007/s00256-018-3140-0. Epub 2019 Jan 9. PMID: 30627778.

Mehta TI, Heiberger C, Kazi S, Brown M, Weissman S, Hong K, Mehta M, Yim D. Effectiveness of Radiofrequency Ablation in the Treatment of Painful Osseous Metastases: A

Correlation Meta-Analysis with Machine Learning Cluster Identification. *J Vasc Interv Radiol*. 2020 Nov;31(11):1753-1762. doi: 10.1016/j.jvir.2020.08.002. Epub 2020 Oct 1. PMID: 33012648.

Piras A, La Vecchia M, Boldrini L, D'Aviero A, Galanti D, Guarini A, Sanfratello A, Venuti V, Angileri T, Daidone A. Radiofrequency thermoablation (RFA) and radiotherapy (RT) combined treatment for bone metastases: a systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021 May;25(10):3647-3654. doi: 10.26355/eurrev_202105_25930. PMID: 34109573.

Sun Y, Zhang H, Xu HR, Liu JZ, Pan J, Zhai HZ, Lu CY, Zhao X, Chen YQ, Zhou LL, Yu J, Han J. Analgesia of percutaneous thermal ablation plus cementoplasty for cancer bone metastases. *J Bone Oncol*. 2019 Nov 5;19:100266. doi: 10.1016/j.jbo.2019.100266. PMID: 31788416; PMCID: PMC6880023.

Bijlagen bij deze module

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
Bespreek patiënten die in aanmerking komen voor lokale ablatie in een multidisciplinair overleg, waarbij in ieder geval de geschiktheid, haalbaarheid en meest geschikte techniek van een lokale ablatie besproken worden.	<1 jaar	geen	geen	geen	geen	nvt	
Bespreek met de patiënt de mogelijkheid van een lokale ablatie bij pijnlijke botmetastasen die refractair zijn voor, of ongeschikt zijn voor, medicamenteuze behandeling, radiotherapie of chirurgie. Lokale ablatietechnieken zijn radiofrequente ablatie (RFA), cryoablatie (CA), Magnetic Resonance-guided Focused Ultrasound (MRgFUS) en microwave ablatie (MWA).	<1 jaar	geen	Bekendheid met lokale ablatie mogelijkheden en richtlijn Mogelijkheid van poliklinisch consult bij Interventie Radioloog	Onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist Onbekendheid met expertise van Interventie Radiologie in eigen centrum	Publiceren richtlijn.	Wetenschappelijke vereniging, Vakgroepen en MDO	
Voer lokale ablatie alleen uit in centra met uitgebreide ervaring en expertise met ablatie van botmetastasen. Overleg met een regionaal academisch centrum als het niet in het lokale centrum kan.	<1 jaar	In deze beperkte groep met patiënten zal een lokale ablatie gepaard gaan met extra kosten.	Aanwezigheid van Interventie Radioloog met expertise in lokale ablatie technieken	Capaciteit in de ziekenhuizen (echter het gaat om kleine aantallen patiënten)	Publiceren richtlijn.	Wetenschappelijke vereniging, vakgroep en MDO's	

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Lin X, Chen W, Wei F. Technique Success, Technique Efficacy and Complications of HIFU Ablation for Palliation of Pain in Patients With Bone Lesions: A Meta-Analysis of 28 Feasibility Studies. <i>Ultrasound Med Biol.</i> 2021 May;47(5):1182-1191. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2021.01.018. Epub 2021 Feb 11. PMID: 33583637.	Wrong outcome
Bitton RR, Rosenberg J, LeBlang S, Napoli A, Meyer J, Butts Pauly K, Hurwitz M, Ghanouni P. MRI-Guided Focused Ultrasound of Osseous Metastases: Treatment Parameters Associated With Successful Pain Reduction. <i>Invest Radiol.</i> 2021 Mar 1;56(3):141-146. doi: 10.1097/RLI.0000000000000721. PMID: 32858582.	Wrong population
Bucknor MD, Chan FP, Matuoka JY, Curl PK, Kahn JG. Cost-effectiveness analysis of magnetic resonance-guided focused ultrasound ablation for palliation of refractory painful bone metastases. <i>Int J Technol Assess Health Care.</i> 2020 Dec 3;37:e30. doi: 10.1017/S0266462320001907. PMID: 33267915.	Wrong comparison: with medication
Carrafiello G, Laganà D, Pellegrino C, Mangini M, Fontana F, Piacentino F, Recaldini C, Rovera F, Dionigi G, Boni L, Fugazzola C. Ablation of painful metastatic bone tumors: a systematic review. <i>Int J Surg.</i> 2008;6 Suppl 1:S47-52. doi: 10.1016/j.ijso.2008.12.035. Epub 2008 Dec 14. PMID: 19196558.	No systematic review
Luigi Cazzato R, Auloge P, De Marini P, Rousseau C, Chiang JB, Koch G, Caudrelier J, Rao P, Garnon J, Gangi A. Percutaneous image-guided ablation of bone metastases: local tumor control in oligometastatic patients. <i>Int J Hyperthermia.</i> 2018;35(1):493-499. doi: 10.1080/02656736.2018.1508760. Epub 2018 Oct 11. PMID: 30307346.	No comparison; other outcomes
Chang EM, Shaverdian N, Capiro N, Steinberg ML, Raldow AC. Cost Effectiveness of External Beam Radiation Therapy versus Percutaneous Image-Guided Cryoablation for Palliation of Uncomplicated Bone Metastases. <i>J Vasc Interv Radiol.</i> 2020 Aug;31(8):1221-1232. doi: 10.1016/j.jvir.2020.03.027. Epub 2020 Jul 13. PMID: 32674872.	Other outcomes: cost-effectiveness
De Marini P, Cazzato RL, Auloge P, Koch G, Dalili D, Garnon J, Gangi A. Percutaneous image-guided thermal ablation of bone metastases: a retrospective propensity study comparing the safety profile of radio-frequency ablation and cryo-ablation. <i>Int J Hyperthermia.</i> 2020;37(1):1386-1394. doi: 10.1080/02656736.2020.1859628. PMID: 33322960.	No systematic review; retrospective comparison
Di Francesco A, Flamini S, Zugaro L, Zoccali C. Preoperative radiofrequency ablation in painful osteolytic long bone metastases. <i>Acta Orthop Belg.</i> 2012 Aug;78(4):523-30. PMID: 23019787.	No systematic review
Di Staso M, Zugaro L, Gravina GL, Bonfili P, Marampon F, Di Nicola L, Conchiglia A, Ventura L, Franzese P, Gallucci M, Masciocchi C, Tombolini V. A feasibility study of percutaneous Radiofrequency Ablation followed by Radiotherapy in the management of painful osteolytic bone metastases. <i>Eur Radiol.</i> 2011 Sep;21(9):2004-10. doi: 10.1007/s00330-011-2133-3. Epub 2011 May 1. PMID: 21533865.	Included in systematic review
Di Staso M, Gravina GL, Zugaro L, Bonfili P, Gregori L, Franzese P, Marampon F, Vittorini F, Moro R, Tombolini V, Di Cesare E, Masciocchi C. Treatment of Solitary Painful Osseous Metastases with Radiotherapy, Cryoablation or Combined Therapy: Propensity Matching Analysis in 175 Patients. <i>PLoS One.</i> 2015 Jun 23;10(6):e0129021. doi: 10.1371/journal.pone.0129021. PMID: 26103516; PMCID: PMC4478013.	No systematic review; retrospective study
Ferrer-Mileo L, Luque Blanco AI, González-Barboteo J. Efficacy of Cryoablation to Control Cancer Pain: A Systematic Review. <i>Pain Pract.</i> 2018 Nov;18(8):1083-1098. doi: 10.1111/papr.12707. Epub 2018 Jun 7. PMID: 29734509.	No meta-analysis
Gouveia AG, Chan DCW, Hoskin PJ, Marta GN, Trippa F, Maranzano E, Chow E, Silva MF. Advances in radiotherapy in bone metastases in the context of new target therapies and ablative alternatives: A critical	Background article

review. <i>Radiother Oncol.</i> 2021 Oct;163:55-67. doi: 10.1016/j.radonc.2021.07.022. Epub 2021 Jul 29. PMID: 34333087.	
Hurwitz MD, Ghanouni P, Kanaev SV, Iozeffi D, Gianfelice D, Fennessy FM, Kuten A, Meyer JE, LeBlang SD, Roberts A, Choi J, Larner JM, Napoli A, Turkevich VG, Inbar Y, Tempany CM, Pfeffer RM. Magnetic resonance-guided focused ultrasound for patients with painful bone metastases: phase III trial results. <i>J Natl Cancer Inst.</i> 2014 Apr 23;106(5):dju082. doi: 10.1093/jnci/dju082. PMID: 24760791; PMCID: PMC4112926.	Wrong comparison
Jiao D, Wu G, Ren J, Han X. Radiofrequency ablation versus 125I-seed brachytherapy for painful metastases involving the bone. <i>Oncotarget.</i> 2016 Dec 27;7(52):87523-87531. doi: 10.18632/oncotarget.11983. PMID: 27636995; PMCID: PMC5350007.	No systematic review; retrospective analysis
Ke J, Cheng S, Yang T, Zhang C, Wang M, Zhang Y. Feasibility of Controlling Metastatic Osseous Pain Using Three Kinds of Image-Guided Procedures for Thermal Microwave Ablation: A Retrospective Study. <i>Orthop Surg.</i> 2021 Feb;13(1):116-125. doi: 10.1111/os.12849. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33305522; PMCID: PMC7862186.	Wrong comparison: feasibility study about three different ways of imaging
Kojima H, Tanigawa N, Kariya S, Komemushi A, Shomura Y, Sawada S. Clinical assessment of percutaneous radiofrequency ablation for painful metastatic bone tumors. <i>Cardiovasc Intervent Radiol.</i> 2006 Nov-Dec;29(6):1022-6. doi: 10.1007/s00270-005-0318-3. PMID: 16988875.	Wrong comparison: RFA vs RFA+RT vs RFA + bone cement
Kurup AN, Schmit GD, Atwell TD, Sviggum EB, Castaneda WR, Rose PS, Callstrom MR. Palliative Percutaneous Cryoablation and Cementoplasty of Acetabular Metastases: Factors Affecting Pain Control and Fracture Risk. <i>Cardiovasc Intervent Radiol.</i> 2018 Nov;41(11):1735-1742. doi: 10.1007/s00270-018-1998-9. Epub 2018 Jun 7. PMID: 29881934.	Wrong comparison: complete versus incomplete ablation
Lawrenz JM, Ilaslan H, Lietman SA, Joyce MJ, Winalski CS, Mesko NW. Minimally invasive techniques for pain palliation in extraspinal bone metastases: a review of conventional methods and cryoablation. <i>Current Orthopaedic Practice.</i> 2016 Sep 1;27(5):547-52.	Background article
Lawrenz JM, Ilaslan H, Lietman SA, Joyce MJ, Winalski CS, Mesko NW. Minimally invasive techniques for pain palliation in extraspinal bone metastases: a review of embolization, laser photocoagulation, percutaneous ethanol ablation, and microwave ablation. <i>Current Orthopaedic Practice.</i> 2017 Jan 1;28(1):97-103.	Background article
Lee HL, Kuo CC, Tsai JT, Chen CY, Wu MH, Chiou JF. Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Versus Conventional Radiation Therapy for Painful Bone Metastasis: A Matched-Pair Study. <i>J Bone Joint Surg Am.</i> 2017 Sep 20;99(18):1572-1578. doi: 10.2106/JBJS.16.01248. PMID: 28926387.	Wrong intervention
Ma Y, Wallace AN, Waqar SN, Morgensztern D, Madaelil TP, Tomasian A, Jennings JW. Percutaneous Image-Guided Ablation in the Treatment of Osseous Metastases from Non-small Cell Lung Cancer. <i>Cardiovasc Intervent Radiol.</i> 2018 May;41(5):726-733. doi: 10.1007/s00270-017-1843-6. Epub 2017 Dec 4. PMID: 29204695.	No comparison between modalities, and no systematic review
Masala S, Guglielmi G, Petrella MC, Mastrangeli R, Meschini A, Anselmetti GC, Bartolucci DA, Mammucari M, Manenti G, Simonetti G. Percutaneous ablative treatment of metastatic bone tumours: visual analogue scale scores in a short-term series. <i>Singapore Med J.</i> 2011 Mar;52(3):182-9. PMID: 21451927.	No systematic review; retrospective study
Mesko NW, Lawrenz JM, Lietman SA, Joyce MJ, Winalski CS, Ilaslan H. Minimally invasive techniques for pain palliation in extraspinal bone metastases: a review of cementoplasty and radiofrequency ablation. <i>Current Orthopaedic Practice.</i> 2016 Nov 1;27(6):686-95.	Background article
Rodrigues DB, Stauffer PR, Vrba D, Hurwitz MD. Focused ultrasound for treatment of bone tumours. <i>Int J Hyperthermia.</i> 2015 May;31(3):260-71. doi: 10.3109/02656736.2015.1006690. Epub 2015 Mar 31. PMID: 25825987.	Background article
Ryan A, Byrne C, Pusceddu C, Buy X, Tsoumakidou G, Filippiadis D. CIRSE Standards of Practice on Thermal Ablation of Bone Tumours. <i>Cardiovasc Intervent Radiol.</i> 2022 May;45(5):591-605. doi:	Background article

10.1007/s00270-022-03126-x. Epub 2022 Mar 29. PMID: 35348870; PMCID: PMC9018647.	
Simões Corrêa Galendi J, Yeo SY, Simic D, Grüll H, Stock S, Müller D. A time-driven activity-based costing approach of magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound for cancer-induced bone pain. <i>Int J Hyperthermia</i> . 2022;39(1):173-180. doi: 10.1080/02656736.2021.2023768. PMID: 35021942.	Wrong outcome: about costs
Thacker PG, Callstrom MR, Curry TB, Mandrekar JN, Atwell TD, Goetz MP, Rubin J. Palliation of painful metastatic disease involving bone with imaging-guided treatment: comparison of patients' immediate response to radiofrequency ablation and cryoablation. <i>AJR Am J Roentgenol</i> . 2011 Aug;197(2):510-5. doi: 10.2214/AJR.10.6029. PMID: 21785102.	No systematic review; retrospective study
Tomasian A, Jennings JW. Percutaneous Minimally Invasive Thermal Ablation of Osseous Metastases: Evidence-Based Practice Guidelines. <i>AJR Am J Roentgenol</i> . 2020 Aug;215(2):502-510. doi: 10.2214/AJR.19.22521. Epub 2020 May 26. PMID: 32452697.	Background article
Tsai YC, Lee HL, Kuo CC, Chen CY, Hsieh KL, Wu MH, Wen YC, Yu HW, Hsu FC, Tsai JT, Chiou JF. Prognostic and predictive factors for clinical and radiographic responses in patients with painful bone metastasis treated with magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery. <i>Int J Hyperthermia</i> . 2019;36(1):932-937. doi: 10.1080/02656736.2019.1655593. PMID: 31535591.	Wrong study aim: prognostic factors for response, no comparison between modalities
Verbiest A, De Meerleer G, Albersen M, Beuselinck B. Non-Surgical Ablative Treatment of Distant Extracranial Metastases for Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review. <i>Kidney Cancer</i> . 2018 Jan 1;2(1):57-67.	Wrong population: no bone metastases
Zhang Q, Zhang K, Xie B, Ren Y, Li G, Zhang L, Wang A, Li Y. Analysis of curative effect of I125 implantation combined with radiofrequency ablation in treating bone metastases. <i>J Bone Oncol</i> . 2018 Jan 8;11:23-26. doi: 10.1016/j.jbo.2018.01.001. PMID: 29892521; PMCID: PMC5993946.	Wrong comparison
Zugaro L, Di Staso M, Gravina GL, Bonfili P, Gregori L, Franzese P, Marampon F, Tombolini V, Di Cesare E, Masciocchi C. Treatment of osteolytic solitary painful osseous metastases with radiofrequency ablation or cryoablation: A retrospective study by propensity analysis. <i>Oncol Lett</i> . 2016 Mar;11(3):1948-1954. doi: 10.3892/ol.2016.4108. Epub 2016 Jan 14. PMID: 26998106; PMCID: PMC4774585.	No systematic review; retrospective study

Zoekverantwoording

Embase

No.	Query	Results
#18	#15 NOT #17	1
#17	#15 AND #16	2
#16	#9 OR #10 OR #11	282
#15	#12 OR #13 OR #14 sleutelartikelen	3
#14	percutaneous AND radiofrequency AND ablation AND of AND painful AND osseous AND metastases AND dupuy AND 2010	1
#13	percutaneous AND 'image guided' AND radiofrequency AND ablation AND of AND painful AND metastases AND involving AND bone AND goetz AND 2004	1
#12	metastatic AND osseous AND pain AND control AND bone AND ablation AND cementoplasty AND kelekis AND 2017	1
#11	#8 AND (#6 OR #7) OBS	255
#10	#5 AND #8 RCT	46
#9	#4 AND #8 SR	33
#8	#3 NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	636
#7	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*':ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*':ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*':ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*':ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multicent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*':ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*':ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*':ab OR 'relative risk*':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (('or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab)))	13134867
#6	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective	6767914

No.	Query	Results
	study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	
#5	'randomized controlled trial'/exp OR random*:ti,ab OR (((pragmatic OR practical) NEAR/1 'clinical trial*'):ti,ab) OR (((('non inferiority' OR noninferiority OR superiority OR equivalence) NEAR/3 trial*'):ti,ab) OR rct:ti,ab,kw	1912531
#4	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR syntheses*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR syntheses*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasyntes*:ti,ab OR 'meta syntes*':ti,ab	826100
#3	#1 AND #2	880
#2	'ablation therapy'/exp OR cryoablation:ti,ab,kw OR thermoablation:ti,ab,kw OR ablati*:ti,ab,kw	200140
#1	('bone metastasis'/exp OR (((skull OR skelet* OR osteoblast* OR osseous OR bone* OR ilium) NEAR/3 (invasion OR metasta* OR cancer* OR neoplasm*)):ti,ab,kw)) AND ('pain'/exp OR pain*:ti,ab,kw)	17826

Ovid/Medline

#	Searches	Results
10	3 and (6 or 7) OBS	317
9	3 and 5 RCT	32
8	3 and 4 SR	31
7	Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*)):ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*):ti,ab. or (versus or vs or compar*):ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multicent* or 'multi-cent*' or	5160425

	consecutive*).ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*).ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or (("OR" or "RR") adj6 CI).ab.))	
6	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	4153225
5	(exp randomized controlled trial/ or randomized controlled trials as topic/ or random*.ti,ab. or rct?.ti,ab. or ((pragmatic or practical) adj "clinical trial*").ti,ab,kf. or ((non-inferiority or noninferiority or superiority or equivalence) adj3 trial*).ti,ab,kf.) not (animals/ not humans/)	1377222
4	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/ not humans/))	566257
3	1 and 2	681
2	exp Ablation Techniques/ or (ablati* or chemoablati* or thermoablati*).ti,ab,kf.	201359
1	(Bone Neoplasms/ or ((skull or skelet* or osteoblast* or osseous or bone* or ilium) adj3 (invasi* or metasta* or cancer* or neoplasm*).ti,ab,kf.) and (exp Pain/ or pain*.ti,ab,kf.)	11484

Module 9 Behandeling Oligometastasen

Uitgangsvraag

Wat is de waarde van stereotactische radiotherapie of chirurgie in de behandeling van oligometastasen?

Inleiding

Een subgroep van patiënten met gemetastaseerde ziekte bestaat uit de patiënten met oligometastasen. De definitie hiervan verschilt in de literatuur, maar in het algemeen wordt hiervoor -zowel in inclusiecriteria voor studies als de klinische praktijk- een aantal van maximaal 3 tot 5 metastasen aangehouden.

Patiënten met oligometastasen hebben vaak een langere overleving dan patiënten met uitgebreidere metastasen, waarbij mogelijk zelfs naar curatie gestreefd kan worden. In die gedachte valt het te verdedigen om de metastasen lokaal agressief te behandelen, bijvoorbeeld middels chirurgie of hoge dosis radiotherapie. Hierover is binnen de oncologie nog veel discussie, temeer omdat de meerwaarde van lokale agressieve behandelingen niet in alle settings is aangetoond. Momenteel is de praktijkvariatie van behandeling binnen deze patiëntengroep groot. Daar komt bij dat hier (potentieel) grotere morbiditeit tegenover staat, die wel moet opwegen tegen het oncologisch voordeel.

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: *What are the (un)favorable effects of treatment with curative intent (surgery or radiotherapy) on local control (radiologic progression, skeletal related events), survival, and quality of life compared to standard treatment in patients with oligometastases?*

- P: Patients with oligometastases or oligoprogression
- I: Treatment with curative intent (surgery or high dose radiotherapy e.g. stereotactic radiotherapy)
- C: Standard care (watchful waiting or palliative radiotherapy)
- O: Local control (radiologic progression, skeletal related events), survival, quality of life, toxicity, complications

Relevant outcome measures

The guideline development group considered overall survival and progression free survival (if overall survival data is not available) as critical outcome measures for decision making; and local control (radiologic progression, skeletal related events), quality of life, toxicity, and complications as important outcome measures for decision making.

The working group did not define clinically (patient) important differences. When deciding about the balance between desirable and undesirable outcomes ("trade-offs") the guideline working group considered:

1. best estimates of the magnitude of desirable effects and the undesirable effects;
2. importance of outcomes – typical values that patients or a population apply to those outcomes ("weight" of outcomes).

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms for systematic reviews, RCTs and observational studies about treatment of oligometastatic disease in the bone with curative intent until 23rd of June 2022. The systematic literature search resulted in 362 unique hits. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods.

Studies were selected based on the following criteria:

- Systematic review;
- Includes patients with oligometastases or oligoprogression;
- Intervention is treatment with curative intent (surgery or high dose radiotherapy (e.g. stereotactic radiotherapy));
- Comparator is standard care (watchful waiting or palliative radiotherapy);
- Outcomes are local control (radiologic progression, skeletal related events), survival, quality of life, toxicity, complications.

Ten studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text of those articles, the working group decided to limit the literature summary for this guideline module to the systematic reviews with 1) a unique contribution in answering the research question, 2) the most recent search strategy, 3) better quality. A total of five systematic reviews were included and five were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods).

Results

Five systematic reviews (Dabestani, 2016; Lehrer, 2021; Viani, 2021; Rogowski, 2021; Tran 2022) were included in the analysis of the literature. Important study characteristics, results and the assessment of the risk of bias were derived from the systematic review and if necessary from the original studies.

Summary of literature

Description of systematic reviews focusing on treatment type, **not** focusing on a specific primary tumor

Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) vs Standard of care (SOC)

Tran (2022) systematically reviewed clinical evidence to synthesize and critically appraise the current evidence of the clinical effectiveness and safety of stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for the treatment of patients with oligometastatic cancer, as part of a health technology assessment. They compared the following outcomes between SABR and standard of care (SOC): OS, PFS, Freedom from progression, Health related quality of life, Local Control (LC), use of Systemic therapy, and Adverse Events (AE). The last literature search covered the period January 1, 1990 to December 30, 2021. Besides, the most recent search for clinical trial registries was conducted on January 21, 2022 and for grey literature between January 10, 2022, and January 24, 2022. In this systematic review, twelve studies, published between 2013 and 2021, were included of which three randomised controlled trials (RCTs). These RCTs can be found in table 1. For more details about the included studies, we refer to Tran (2022).

Lehrer (2021) was included in this summary of the literature for their assessment of safety and survival rates for patients with oligometastatic cancer. They searched PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, and CINAHL up to December 23, 2019. They included 21 prospective trials (including the 3 RCTs also included by Tran, 2022) comprising 943 patients who underwent SABR for the treatment of 1290 oligometastases. The most frequently treated lesions by SABR site were bone and/or spine (44.8%).

Table 1. Study characteristics of RCTs included in Tran 2022

Author, year	Study design	Patients	Intervention vs Control	Follow-up (mo)	Outcomes	Overall risk of bias
Palma, 2019 Palma, 2020 Olson, 2019 SABR-COMET	Open-label phase II randomized international study, that enrolled patients from 10 centers.	Patients with a controlled primary malignancy and 1-5 metastatic lesions (bone metastases 31% in control group and 35% in intervention group)	SABR plus SOC (n=66) vs SOC (n=33)	51 (95% CI, 46 to 58)	- OS - QoL - Toxicity - PFS - Lesional control rate	High risk for all outcomes
Iyengar, 2017 NCT02045446	A single-institution study was a 2-arm randomized phase 2 trial (in the united states).	Patients with non–progressive limited metastatic NSCLC and up to 6 sites of extracranial disease (including primary) with no more than 3 sites in the liver or lung (percentage bone metastases not reported).	SABR plus SOC (n=14) vs SOC (n=15)	9.6 (range 2.4-30.2)	- OS - PFS - Toxic effects - Local and distant tumor control - Patterns of failure	Some concerns for all outcomes
Phillips, 2020 ORIOLE	Phase II prospective Randomized Controlled Trial (at 3 US radiation treatment facilities affiliated with a university hospital)	Patients with oligometastatic prostate cancer and 1 to 3 asymptomatic metastatic tumours (bone metastases 33% in control group and 42% in intervention group)	SABR (n=36) Vs Observation (n=18)	18.8 (range: 5.8-35.0)	- PFS - Toxicity - LC - QoL	High risk for all outcomes

SABR: stereotactic ablative radiotherapy; SOC: Standard of care; OS: Overall Survival; PFS: Progression free survival; LC: Local control; QoL: Quality of Life.

Description of studies focusing on a specific tumor type

Breast cancer

Viani (2021) systematically reviewed the literature from 1990 up to December 2020 to assess the effectiveness and safety of SABR for oligometastatic breast cancer patients. In the analysis 10 studies were included, with one trial examined twice because it included two separate trial arms stratified on metastatic site (bone versus visceral sites). These 10 studies included 467 patients in 7 retrospective and 3 prospective trials. Treatment consisted of SABR with any fractionation or technique (including 3D conformal treatment, Intensity modulated radiotherapy (IMRT) or volumetric arc radiotherapy (VMAT)). Viani (2021) analysed the following outcomes: overall survival (OS), local control (LC), progression free survival (PFS), and grade 2 toxicity. Limitations of the included studies are the limited number of patients and study designs (retrospective and prospective single-arm studies). For more details about the included studies, we refer to Viani 2021. The systematic review by Viani (2021) did not perform risk of bias assessments and suffered from heterogeneity in doses used based on treatment site which may impact observed outcomes.

Lung cancer

No systematic reviews describing oligometastatic lung cancer were identified. **Tran (2022)** identified one single-institution randomized phase 2 study comparing maintenance chemotherapy alone (n=15) vs non-invasive SABR prior to maintenance chemotherapy (n=14) in patients with non–progressive limited metastatic NSCLC after induction therapy (**Iyengar, 2017**). For the characteristics of this study see Table 1).

Prostate cancer

SABR versus Standard of care (SOC)

Tran (2022) identified one prospective randomised controlled trial (phase II) that studied treatment for oligometastatic prostate cancer (**Phillips, 2020**, see table 1).

Surgery or SABR vs Standard of care (SOC)

Rogowski (2021) systematically reviewed the literature to provide an overview of the evidence to date for metastasis-directed therapy (MDT) in oligometastatic prostate cancer. Inclusion criteria for MDT was radiotherapy. Exclusion criteria were: case series that comprised fewer than five cases, studies in which not all metastases were treated or just palliative radiotherapy was conducted, and studies without sufficient clinical survival data. Rogowski (2021) searched up to November 2020 and included 56 studies of which four clinical trials and two RCTs (Phillips, 2020 and Ost, 2017). The characteristics of Phillips (2021) (also identified by Tran, 2022) and Ost (2017) can be found in table 2.

Table 2. Study characteristics of the RCT's included in the systematic review by Rogowski (2021)

Author, year	Study design	Patients	Intervention (Type of MDT) versus Control	Follow-up (mo)	Outcomes	Overall risk of bias
Phillips, 2020 ORIOLE	Phase II prospective Randomized Controlled Trial (at 3 US radiation treatment facilities affiliated with a university hospital).	Patients with oligometastatic prostate cancer and 1 to 3 asymptomatic metastatic tumours (bone metastases 33% in control group and 42% in intervention group)	SABR (n=36) versus Observation (n=18)	18.8 (range: 5.8-35.0)	- PFS - Toxicity - LC - QoL	High risk for all outcomes
Ost, 2017	Prospective Randomized Controlled trial (phase II).	Patients with oligorecurrent prostate cancer. Location of metastasis: - Nodal: 54.8% - Non-nodal: 45.2%	Surgery (n=6) or SBRT (n=25) versus Surveillance (SOC) (n=31)	36 (IQR: 2.3-3.8 years)	- ADT- free survival - Local progression - QoL - Complications of surgical metastasectomy - Toxicity of SBRT	Some concerns

SABR: stereotactic ablative radiotherapy/SBRT: Stereotactic Body Radiation Therapy; ADT: androgen deprivation therapy; SOC: Standard of care; OS: Overall Survival; PFS: Progression free survival; LC: Local control; QoL: Quality of Life.

Renal cell cancer

There was no systematic review that specifically reviewed RCTs comparing treatment of oligometastatic renal cell cancer available. A systematic review of the literature until Sept 30, 2013 included studies with metastatic renal cell carcinoma (**Dabestani, 2014**). Another review discusses more recent data on this topic (**Dabestani, 2016**). In this review one retrospective study described oligometastatic renal cell carcinoma in 96 patients with regards to complete metastasectomy, incomplete metastasectomy and no metastasectomy in a setting where 75% of the patients received targeted therapies (**Yu, 2022**).

Results for studies **not** focusing on a specific tumor type:

Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) versus palliative standard-of-care treatments

The systematic review by **Tran (2022)** identified some evidence that SABR in addition to SOC may offer a benefit in terms of OS and PFS. However, these findings are just based on two RCTs and one retrospective cohort study of which the overall risk of bias was either high or with some concerns. **Tran (2022)** also identified a prospective cohort study and five retrospective cohort studies suggesting that SABR alone may not be more effective than SOC for OS.

Lehrer (2021) analysed 15 studies that provided rates of OS at 1 year after SABR. Rates of 1-year OS ranged from 66% to 100%.

The systematic review by **Tran** identified six studies (one RCT and five nonrandomized studies) that provided mixed results when comparing SABR alone with SOC with regard to PFS.

In terms of AEs, **Tran (2022)** identified four studies (including two RCTs) that explored AEs for patients who received SABR plus systemic therapy or systemic therapy alone. Furthermore, five studies were identified (1 RCT, 4 nonrandomized studies) which studied whether SABR reduces AE incidence compared with SOC (i.e. observation, radiotherapy, or surgery). **Tran (2022)** concludes that it is unclear if SABR, with or without SOC, is associated with more or fewer AEs than SOC alternatives for patients with oligometastases.

Lehrer (2021) analysed 12 studies that reported grade 3 to 5 toxic effects after SABR. Rates of acute grade 3 to 5 toxic effects ranged from 0% to 20%. Rates of late toxic effects ranged from 0% to 10%.

Tran (2022) did not find enough evidence to draw conclusions for other outcomes of interest like LC and QoL.

In the SABR-COMET study (n = 99) **Palma (2019)** initially demonstrated a 13-month improvement in median OS in patients with controlled primary tumors and one to five oligometastases treated with SABR. Furthermore, they found a doubling of PFS, at the cost of increased risk of toxicity, including a 4-5% risk of grade 5 toxicity. The analysis of extended outcomes of the trial >40 months after completion of accrual showed a 22-month improvement in median OS in patients who received SABR compared with a standard-of-care approach alone (**Palma, 2020**). This corresponds to an absolute survival benefit of 25% at 5 years (17.7% vs 42.3%, p=.006). At 5 years of follow-up, the 5-year PFS was not reached in the SABR-arm, versus 17.3% in the SOC-arm (p=.001). There were no new safety signals detected and no differences in total QOL scores or subscale scores, between arms over time observed. These results support the hypothesis that patients with a limited number of metastases might be amenable to curative-intent treatment strategies, with improved long-term outcomes. Methodological limitations of this study (high risk of bias) are related to the unblinded, open-label study design. Another concern is that the majority of patients with prostate cancer were assigned to the intervention arm. However, the authors mention that a sensitivity analysis was performed, which did not suggest that the results are merely due to the allocation of patients.

Results for studies focusing on a specific tumor type:

Breast cancer

The meta-analysis of **Viani (2021)** analyzed the effect of SABR treatment of oligometastatic breast cancer (OMBC). Nine of the included studies reported the local control rate at 1 year and ten at 2 years. The meta-analysis showed that SABR treatment results 1- and 2-year LC rates of 97% (95% CI 95–99%), and 90% (95% CI 84–94%), respectively. Ten studies reported on OS. The 1-year and 2-year OS was 93% (95% CI 89–96%) and 81% (95% CI 72–88%). Six studies, reported on PFS. The 1-year and 2-year PFS was 63% (CI95% 50–75%) and 46% (CI95% 29–62%), respectively. The six studies reported on toxicity. Grade 2 or 3 toxicity was reported in 4.1 % (95% CI 0.1–5%), and 0.7% (0–1%), respectively. The authors conclude that SABR for OMBC is safe (with low rate of grade ≥ 2 toxicity) and associated with high rates of LC and OS. The authors noted that the study designs of the included studies (retrospective and prospective single arm) limit the interpretation of their meta-analysis.

Lung cancer

The trial by **Iyengar (2018)** was stopped to accrual early, after a significant improvement in PFS (from 3.5 to 9.7 months) was found with the addition of consolidative radiotherapy to maintenance chemotherapy for patients with limited metastatic NSCLC. Furthermore, they found that toxic effects were similar in both arms. There were no local failures observed in the SABR-plus-maintenance chemotherapy arm, compared to 7 in the maintenance chemotherapy-alone arm at sites of original gross disease. Remarkably, for patients with a limited metastatic burden the PFS was similar to those patients with a greater metastatic burden. The data of this trial suggest there might be a beneficial treatment effect with the addition of SABR to maintenance chemotherapy for patients with oligometastatic NSCLC. This small RCT suffers from some concerns for risk of bias.

Prostate cancer

The systematic review by **Rogowski (2021)** concludes that radiotherapy as metastasis-directed therapy for prostate cancer resulted in low morbidity and high local control rates, with a considerable proportion of patients (22–83%) that remained progression-free for 2-years. However, in this study treatment regimens varied widely in radiation dose and field size.

The ORIOLE study (**Phillips 2020**) showed that treatment with SABR for oligometastatic prostate cancer improved outcomes. They observed progression at 6 months in 7/36 patients (19%) receiving SABR versus 11/18 patients (61%) in the observation arm ($P = 0.005$). Median PFS was significantly improved in the SABR group (not reached vs 5.8 months; HR, 0.30; 95%CI, 0.11-0.81; $P = .002$). High LC rates were observed after 6 months (98.9%) in the SABR arm. A note of caution is due here, since Tran (2022) judged that the study by Philipps (2020) is at high risk of bias arising from the randomization process. There are also concerns with regard to bias due to deviations from intended interventions and bias in measurement of the outcome (for more information see Tran 2022).

The phase II study by **Ost (2018)** included patients treated with surgery or SBRT, but unfortunately the results were not reported for these treatments separately. The study showed a median ADT-free survival of 13 months for the surveillance group, compared to 21 months for the MDT group (HR, 0.60 [80% CI, 0.40 to 0.90]; log-rank $P = 0.11$) after a median follow-up time of 3 years. In patients treated with MDT, no symptomatic or local progression was observed, compared with three symptomatic and six local occurrences in the surveillance group. Ost reported a grade 1 toxicity for 6/36 (17%) patients treated with MDT, and no patients with a toxicity grade ≥ 2 . Ost (2017) did not observe clinically relevant differences in HRQOL scores

between the MTD and surveillance group. The authors concluded that ADT-free survival is improved among oligorecurrent prostate cancer patients treated with MDT compared to those with surveillance alone. This study is prone to bias, since there was no allocation concealment (both the patient and the provider were aware of the random assignment) and no blinding of datamanagers and analysts.

Renal cell cancer

In the retrospective study of Yu (2022) comparing 96 patients, a significant difference was observed in OS time between complete resection and no surgery groups (HR = 0.43, *p* = 0.009). However, these findings should be interpreted with caution, since these are limited by the retrospective study design and small number of patients analyzed.

Level of evidence of the literature

We did not assess the certainty of the evidence for each outcome separately based on the individual studies by using GRADE, but instead adopted the GRADE from the systematic review authors when available (Tran 2020) or described the main limitations of the systematic reviews or the studies included in the systematic reviews to provide an indication of the overall certainty of the evidence.

Conclusions

Conclusions could be drawn for stereotactic ablative radiotherapy, but not for other treatment modalities, such as surgery or ablative techniques, for oligometastatic disease. Only narrative literature was available that underlines the importance of an oncological surgical approach towards oligometastatic disease.

Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) versus palliative standard-of-care (SOC) treatments

<p>Low GRADE</p>	<p>Overall survival The evidence suggests that SABR in addition to SOC results in an increase in overall survival in patients with oligometastases, irrespective of the primary tumor.</p>
<p>Very Low GRADE</p>	<p>The evidence is very uncertain about the effect of SABR alone on overall survival in patients with oligometastases, irrespective of the primary tumor. <i>Source: Tran (2022); Iyengar (2018)</i></p>
<p>Low GRADE</p>	<p>Progression free survival The evidence suggests that SABR in addition to SOC results in an increase in progression free survival in patients with oligometastases, irrespective of the primary tumor. The evidence suggests that the addition of SABR to maintenance chemotherapy may result in a large increase in progression free survival in patients with oligometastatic lung cancer.</p>
<p>Very low GRADE</p>	<p>The evidence is very uncertain about the effect of SABR alone on progression free survival in patients with oligometastases, irrespective of the primary tumor. <i>Source: Tran (2022); Iyengar (2018)</i></p>

Very low GRADE	<p>Quality of Life</p> <p>The evidence is very uncertain about the effect of SABR on quality of life in patients with oligometastases, irrespective of the primary tumor. The evidence suggests that SABR does not increase quality of life in patients with oligometastatic prostate cancer.</p> <p><i>Source: Tran (2022); Ost (2018)</i></p>
Very low GRADE	<p>Local Control</p> <p>The evidence is very uncertain about the effect of SABR on local control in patients with oligometastases, irrespective of the primary tumor. The evidence suggests that SABR may result in a large increase in local control in patients with oligometastatic prostate cancer.</p> <p><i>Source: Tran (2022); Phillips (2020)</i></p>
Very low GRADE	<p>Adverse Events</p> <p>The evidence is very uncertain about the effect of SABR (with or without SOC) on adverse events in patients with oligometastases, irrespective of the primary tumor. The evidence suggests that SABR is generally safe and well tolerated in the oligometastatic setting.</p> <p><i>Source: Tran (2022), Lehrer (2021)</i></p>

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

De uitgangsvraag van de werkgroep was wat de waarde is van stereotactische radiotherapie of chirurgie bij patiënten met oligometastatische ziekte.

In de literatuur zijn alleen systematische reviews, meta-analyses en gerandomiseerde studies beschikbaar die kijken naar de waarde van stereotactische radiotherapie. Er zijn wel enkele recente case series en cohortstudies die een voordeel laten zien van resectie en reconstructie bij oligometastatische ziekte (Cappellari 2023, Ladegaard 2022, Ladegaard 2023). De werkgroep wil nadrukkelijk benoemen dat hiermee de meerwaarde van chirurgie weliswaar beperkt in de literatuur is aangetoond, maar dat deze behandelmodaliteit volgens de werkgroep (en de huidige klinische praktijk) wel een overweging kan zijn bij geselecteerde patiënten (voornamelijk patiënten met een monometastase). Tevens moet opgemerkt worden dat andere (radiologische) ablatieve technieken hierin mogelijk ook een rol kunnen spelen, hierover is echter ook geen evidence beschikbaar. Het is daarom wenselijk om patiënten met oligometastasen te bespreken in een multidisciplinair overleg, waarbij tenminste een chirurg en een radiotherapeut aanwezig en op indicatie andere zorgverleners. Indien nodig kan advies gevraagd worden aan een orthopedisch oncologisch centrum.

De systematische review van Tran heeft drie gerandomiseerde studies geïncludeerd, met verschillende inclusiecriteria en diverse primaire tumoren. De werkgroep is van mening dat de conclusies, hoewel met lage bewijskracht, daarom wel breed toepasbaar zijn. Tran concludeert dat stereotactische radiotherapie een voordeel lijkt te bieden op het gebied van overall survival en progressievrije overleving. Zij kunnen niet met zekerheid stellen of er meer of minder toxiciteit is na stereotactische radiotherapie versus standaardzorg en kunnen geen uitspraken doen over kwaliteit van leven.

Aantal metastasen en locatie

Tussen de geïncludeerde studies is er verschil in aantal en lokalisatie van de verschillende metastasen.

In bijv de SABR-COMET studie mochten patiënten met maximaal vijf metastasen geïncludeerd worden, terwijl in de praktijk 75% van de patiënten 1 à 2 metastasen had. Eénderde van deze metastasen bevond zich in botten.

In de studie van Iyengar waren maar 3 van de 62 metastasen ossaal gelokaliseerd. Ook hier had tweederde van de geïncludeerde patiënten 1 à 2 metastasen.

In de ORIOLE-studie waren 1-3 metastasen toegestaan, maar hadden de 36 SABR-patiënten gemiddeld 2,03 metastasen. In deze studie waren percentueel gezien iets meer patiënten met ossale metastasen dan in de eerdere studies: 40% versus 60%, waarbij die 60% bestaat uit patiënten met alleen lymfkliermetastasen.

Samengevat worden de resultaten dus vooral bepaald door patiënten met 1 à 2 metastasen.

Primaire tumor

Het meeste bewijs voor radicale lokale behandeling van oligometastasen is aanwezig in patiënten met mamma- of prostaatcarcinoom. Voor patiënten met mammacarcinoom is de lokale controle na 2 jaar 90% met een overall survival van 81%. Bij patiënten met prostaatcarcinoom werd een lokale controle van 99% gezien na 6 maanden, in de studie van Ost zelfs 100% bij een mediane follow-up van 3 jaar.

Toxiciteit

In de SABR-COMETstudie werd bij 4,5% van de patiënten (n=3) behandelingsgerelateerde graad 5 toxiciteit gezien.

In de meta-analyse bij patiënten met mammacarcinoom lagen die getallen fors lager, met 4.1% graad 2 en 0.7% graad 3 toxiciteit. In de studie van Ost bij patiënten met prostaatcarcinoom werd zelfs geen graad 2 (of hoger) toxiciteit gezien.

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Stereotactische ablatieve radiotherapie (SABR)

De voordelen van deze behandeling zijn met name het niet-invasieve karakter van deze behandeling en de ruime beschikbaarheid. Naar weten van de werkgroep wordt in elk radiotherapie-instituut stereotactische radiotherapie van oligometastasen aangeboden. Voor ossale metastasen is in de regel geen beeldgestuurde radiotherapie nodig, gezien de laesies/ossale structuren veelal goed zichtbaar zijn op een ConeBeam-CT, aanwezig op elk conventioneel bestralingstoestel.

Voor deze vorm van lokale behandeling is het meeste bewijs beschikbaar, zowel in studies naar diverse primaire tumoren als in studies in specifieke primaire tumoren (met name mamma- en prostaatcarcinoom), met hoge lokale controle (>90%) en in één RCT overlevingswinst als uitkomst.

De toxiciteit lijkt erg mee te vallen, zolang er goede patiëntselectie plaatsvindt en de tolerantie van gezonde omliggende organen niet wordt overschreden. Het meest genoemd in de literatuur is vermoeidheid en pijnklachten.

Chirurgie

Het belangrijkste voordeel van chirurgie is dat in geval van monometastase (en onder zeer specifieke omstandigheden bij oligometastasen) door middel van een oncologische resectie volledige lokale controle kan worden bereikt, met langdurig ziektevrije overleving en/of uitstel van systeemtherapie tot gevolg. Uiteraard wordt met chirurgie de toxiciteit van radiotherapie vermeden, alhoewel er soms ook wordt gekozen voor een combinatie van resectie gevolgd door radiotherapie. Nadelen van chirurgie zijn het invasieve karakter met navenante risico's, waarbij met name er een risico is op infectie van het implantaat. Daarnaast is er enige mate van functieverlies te verwachten, afhankelijk van de uitgebreidheid en de lokalisatie van de chirurgie.

De orthopedisch oncologische kennis is beschikbaar in de vier botsarcoomcentra, aangezien de chirurgische principes dezelfde zijn als die bij een botsarcoom.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

De keuze van behandeling is in de basis een medische afweging, waarbij gekeken moet worden of radicale stereotactische of chirurgische behandeling technisch haalbaar is en wat de te verwachten morbiditeit hierbij is, hierin meegenomen zaken als fractuurrisico. Hierbij moet men zich ervan bewust zijn dat het wetenschappelijk bewijs voor beide behandelopties zwak is, echter met mogelijk groot potentieel voordeel voor de individuele patiënt.

Indien meerdere lokale opties beschikbaar en haalbaar zijn, wordt uiteraard de patiënt betrokken in het beslissingsproces. Hierbij is het belangrijk te benoemen dat er geen vergelijkende studies zijn tussen chirurgische of stereotactische behandeling. Tevens moet het te verwachten effect en bijwerkingen besproken worden, om patiënten zodoende volledig geïnformeerd te kunnen laten beslissen.

Voor zover bekend, zijn er geen studies naar de wensen en voorkeuren van patiënten. De verwachting is dat patiënten hier wel voor open staan gezien de mogelijke winst in overleving en lokale controle. Deze afweging zal uiteraard individueel bepaald zijn en mede ingegeven door zaken als reisafstand, sociaal netwerk et cetera.

Kosten (middelenbeslag)

Lokale behandeling middels stereotactische radiotherapie of chirurgie kost uiteraard geld. Hier kan tegenin worden gebracht dat het voorkomen van morbiditeit (fracturen bijv) kostenbesparend is. Ook uitstel van start van systeemtherapie is kostenbesparend. In het licht van de totale kosten van behandeling van een oncologische patiënt, verwacht de werkgroep niet dat deze behandeling de totale kosten noemenswaardig zal doen stijgen.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Stereotactische radiotherapie is in alle radiotherapie-centra beschikbaar.

Chirurgie brengt mogelijk extra belasting met zich mee voor met name de oncologische orthopedische centra. Vooralsnog lijkt dit op te vangen binnen de bestaande structuren en lijkt het andere zorg niet te verdrücken. In geval van radicale chirurgie, is daarvoor de orthopedisch oncologische kennis beschikbaar in de botsarcoomcentra, aangezien de chirurgische principes dezelfde volgen als die bij een botsarcoom.

Derhalve dient lokale radicale behandeling, chirurgisch dan wel radiotherapeutisch, overwogen te worden binnen een MDO, omdat in die setting al voors en tegens, in het licht van de situatie van de patiënt besproken kunnen worden.

Het bewijs voor radicale behandeling is zwak, maar de mogelijkheid wordt, in de ervaring van de werkgroep, wel breed gedragen door zowel zorgverleners als patiënten.

Aanbevelingen

Overweeg een radicale radiotherapeutische benadering bij patiënten met oligometastatische ziekte (1-2 metastasen, onder specifieke omstandigheden (zie bullet 1) 3-5 metastasen).

Overweeg een radicale chirurgische benadering bij patiënten met een monometastase (en onder zeer specifieke omstandigheden (zie bullet 1) bij een oligometastase)

- Laat in deze overweging o.a. primaire tumor, mogelijkheden voor systeemtherapie en conditie en wensen van patiënt meewegen.
- Bespreek deze overwegingen bij voorkeur in een MDO, waarbij zowel radiotherapeuten als (orthopedisch) chirurgen aanwezig zijn.
- Schakel hierbij laagdrempelig de expertise van de vier orthopedisch oncologisch centra in (Amsterdamumc, LUMC, Radboudumc, UMCG).
- Benoem dat deze behandelingen in de praktijk regelmatig gegeven worden, maar dat de winst van de chirurgische behandeling op grond van de literatuur niet goed valt in te schatten.

Kennisvragen

- Wat is de rol van chirurgie in behandeling van oligometastasen? Er is geen gerandomiseerde studie naar SBRT versus chirurgie bij oligometastasen.
- Een goede gerandomiseerde studie naar SBRT bij oligometastasen ontbreekt vooralsnog, het risico op bias in SABR COMET trial is hoog.

Literatuur

Cappellari A, Trovarelli G, Crimi A, Pala E, Angelini A, Berizzi A, Ruggieri P. New concepts in the surgical treatment of actual and impending pathological fractures in metastatic disease. *Injury*. 2023 Mar;54 Suppl 1:S31-S35. doi: 10.1016/j.injury.2020.11.025. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33213863.

Dabestani S, Marconi L, Bex A. Metastasis therapies for renal cancer. *Current opinion in urology*. 2016, 26(6), 566-572.

Ladegaard TH, Sørensen CL, Nielsen R, Troelsen A, Al-Mousawi DAA, Bielefeldt R, Petersen MM, Sørensen MS. Surgical Treatment of Metastatic Bone Disease in the Appendicular Skeleton: A Population-Based Study. *Cancers (Basel)*. 2022 Feb 28;14(5):1258. doi: 10.3390/cancers14051258. PMID: 35267566; PMCID: PMC8909164.

Ladegaard TH, Sørensen MS, Petersen MM. Solitary versus multiple bone metastases in the appendicular skeleton. *Bone Joint J*. 2023 Nov 1;105-B(11):1206-1215. doi: 10.1302/0301-620X.105B11.BJJ-2023-0378.R1. PMID: 37907085.

Lehrer EJ, Singh R, Wang M, Chinchilli VM, Trifiletti DM, Ost P, Siva S, Meng MB, Tchelebi L, Zaorsky NG. Safety and Survival Rates Associated With Ablative Stereotactic Radiotherapy for Patients With Oligometastatic Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2021 Jan 1;7(1):92-106. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.6146. PMID: 33237270; PMCID: PMC768957

Ost P, Reynders D, Decaestecker K, Fonteyne V, Lumen N, De Bruycker A, Lambert B, Delrue L, Bultijnck R, Claeys T, Goetghebeur E, Villeirs G, De Man K, Ameye F, Billiet I, Joniau S, Vanhaverbeke F, De Meerleer G. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2018 Feb 10;36(5):446-453. doi: 10.1200/JCO.2017.75.4853. Epub 2017 Dec 14. PMID: 29240541

Rogowski P, Roach M 3rd, Schmidt-Hegemann NS, Trapp C, von Bestenbostel R, Shi R, Buchner A, Stief C, Belka C, Li M. Radiotherapy of oligometastatic prostate cancer: a systematic

- review. *Radiat Oncol.* 2021 Mar 9;16(1):50. doi: 10.1186/s13014-021-01776-8. PMID: 33750437; PMCID: PMC7941976.
- Tran K, Kumar D, Kim J, Gates A, Loewen S, Rader T, MacDougall D, Ford C. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Treatment of Oligometastatic Cancer: A Clinical Review as Part of a Health Technology Assessment, Version 2.0 (CADTH Health Technology Review). *Canadian Journal of Health Technologies* 2022, Volume 2 Issue 6, Ottawa (ON): CADTH; June 2022. PROSPERO Registration Number: CRD42020167767.
- Viani GA, Gouveia AG, Louie AV, Korzeniowski M, Pavoni JF, Hamamura AC, Moraes FY. Stereotactic body radiotherapy to treat breast cancer oligometastases: A systematic review with meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2021 Nov;164:245-250. doi: 10.1016/j.radonc.2021.09.031. Epub 2021 Oct 6. PMID: 34624408.

Bijlagen bij deze module

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
Overweeg een radicale radiotherapeutische of chirurgische benadering bij patiënten met oligometastatische ziekte.	1-3 jaar	Beperkt, wel enige toename kosten	Voldoende chirurgische beschikbaarheid, met name in de oncologisch orthopedische centra	OK-tijd	Richtlijn	Beroepsgroepen	Gaat om enkele tientallen patiënten per jaar per centrum

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Connor MJ, Smith A, Miah S, Shah TT, Winkler M, Khoo V, Ahmed HU. Targeting Oligometastasis with Stereotactic Ablative Radiation Therapy or Surgery in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review of Prospective Clinical Trials. Eur Urol Oncol. 2020 Oct;3(5):582-593. doi: 10.1016/j.euo.2020.07.004. Epub 2020 Sep 3. PMID: 32891600.	Systematic review with more recent literature search and same PICO available
Ost P, Bossi A, Decaestecker K, De Meerleer G, Giannarini G, Karnes RJ, Roach M 3rd, Briganti A. Metastasis-directed therapy of regional and distant recurrences after curative treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. Eur Urol. 2015 May;67(5):852-63. doi: 10.1016/j.eururo.2014.09.004. Epub 2014 Sep 17. PMID: 25240974.	Systematic review with more recent literature search and same PICO available
Vilela RA, Navarro NF, Faria ET, Ferreira EB, Ruzza RZ, Gadia R, Guerra ENS, Reis PEDD. Use of stereotactic body radiation therapy for oligometastatic recurrent prostate cancer: A systematic review. J Med Imaging Radiat Oncol. 2018 Oct;62(5):692-706. doi: 10.1111/1754-9485.12747. Epub 2018 May 28. PMID: 29808571.	Systematic review with more recent literature search and same PICO available
Yan M, Moideen N, Bratti VF, Moraes FY. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) in metachronous oligometastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis on the current prospective evidence. Br J Radiol. 2020 Dec 1;93(1116):20200496. doi: 10.1259/bjr.20200496. Epub 2020 Sep 4. PMID: 32822547; PMCID: PMC7716008.	Systematic review with more recent literature search and same PICO available
Sutherland J, Cooper-Jones B. 166: SABR for the Treatment of Oligometastatic Cancer – A Health Technology Assessment. Radiotherapy & Oncology. 2021 Oct; VOLUME 163, SUPPLEMENT 1, S70-S71, OCTOBER doi: https://doi.org/10.1016/S0167-8140(21)08882-4	Only the abstract available.

Zoekverantwoording

Embase

No.	Query	Results
#15	#13 NOT #12 NOT #11 OBS	243
#14	#12 NOT #11 RCT	39
#13	#6 AND (#9 OR #10)	295
#12	#6 AND #8	55
#11	#6 AND #7 SR	41
#10	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*':ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*':ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*':ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5	13207545

No.	Query	Results
	(study OR trial):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*':ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multicent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*':ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*':ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*':ab OR 'relative risk*':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (((or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab)))	
#9	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	6767914
#8	'randomized controlled trial'/exp OR random*:ti,ab OR (((pragmatic OR practical) NEAR/1 'clinical trial*'):ti,ab) OR (((('non inferiority' OR noninferiority OR superiority OR equivalence) NEAR/3 trial*):ti,ab) OR rct:ti,ab,kw	1839814
#7	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab	733409
#6	#5 NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp) NOT 'human'/exp)	459
#5	#3 AND #4	986
#4	'stereotactic body radiation therapy'/exp OR 'radiation dose fractionation'/exp OR 'sabr':ti,ab,kw OR 'sbrt':ti,ab,kw OR 'sbrt':ti,ab,kw OR (((stereota* OR 'high dose') NEAR/3 (therap* OR radiotherap* OR radiat*)):ti,ab,kw) OR radiosurg*:ti,ab,kw OR 'single fraction stereota*':ti,ab,kw OR curative*:ti,ab,kw OR ((hypofraction* NEAR/3 (irradiati* OR radiat* OR dose* OR radiotherap*)):ti,ab,kw)	221787
#3	#1 AND #2	3388
#2	'bone'/exp OR 'joint'/exp OR 'cartilage'/exp OR 'bone*':ti,ab,kw OR rib*:ti,ab,kw OR 'pelvic girdle':ti,ab,kw OR shoulder*:ti,ab,kw OR skelet*:ti,ab,kw OR skull:ti,ab,kw OR spine:ti,ab,kw OR sternum:ti,ab,kw OR osetoblast*:ti,ab,kw OR osseous:ti,ab,kw OR ilium:ti,ab,kw OR spinal*:ti,ab,kw	2977568

No.	Query	Results
#1	'micrometastasis'/exp OR 'micro-metasta*':ti,ab,kw OR 'micrometasta*':ti,ab,kw OR 'oligometastasis'/exp OR oligometasta*':ti,ab,kw OR 'oligo metasta*':ti,ab,kw OR (((complicated OR complex) NEAR/4 metasta*):ti,ab,kw)	21153

Ovid/Medline

#	Searches	Results
14	12 not 11 not 10 OBS	212
13	11 not 10 RCT	30
12	(7 or 8) and 9	257
11	6 and 9	43
10	5 and 9 SR	27
9	4 not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/) not (letter/ or comment/ or editorial/)	406
8	Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*)) .ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*).ti,ab. or (versus or vs or compar*).ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multigent* or 'multi-cent*' or consecutive*).ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*).ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or (("OR" or "RR") adj6 Cl).ab.))	5182152
7	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	4176336
6	(exp randomized controlled trial/ or randomized controlled trials as topic/ or random*.ti,ab. or rct?.ti,ab. or ((pragmatic or practical) adj "clinical trial*").ti,ab,kf. or ((non-inferiority or noninferiority or superiority or equivalence) adj3 trial*).ti,ab,kf.) not (animals/ not humans/)	1385337
5	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*) .ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*) .ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*) .ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	572259
4	1 and 2 and 3	412

3	Radiosurgery/ or sabr.ti,ab,kf. or sabrt.ti,ab,kf. or sbrt.ti,ab,kf. or ((stereotactic or stereotaxic) adj3 (therap* or radiotherap* or radiat*)).ti,ab,kf. or radiosurg*.ti,ab,kf. or exp Dose Fractionation, Radiation/ or radiosurg*.ti,ab,kf. or single fraction stereota*.ti,ab,kf. or curative*.ti,ab,kf. or (hypofraction* adj3 (irradiati* or radiat* or dose* or radiotherap*)).ti,ab,kf.	119784
2	exp Skeleton/ or bone*.ti,ab,kf. or rib*.ti,ab,kf. or pelvic girdle.ti,ab,kf. or shoulder*.ti,ab,kf. or skelet*.ti,ab,kf. or skull.ti,ab,kf. or spine.ti,ab,kf. or sternum.ti,ab,kf. or osetoblast*.ti,ab,kf. or osseous.ti,ab,kf. or ilium.ti,ab,kf. or joint*.ti,ab,kf. or cartilage.ti,ab,kf. or spinal.ti,ab,kf.	2442972
1	Neoplasm Micrometastasis/ or micro-metasta*.ti,ab,kf. or micrometasta*.ti,ab,kf. or oligometasta*.ti,ab,kf. or oligo metasta*.ti,ab,kf. or ((complicated or complex) adj4 metasta*).ti,ab,kf.	12371

Module 10 Medicatie

Uitgangsvraag

Welke botafbraakremmende medicatie (bone modifying agent, BMA) wordt aanbevolen voor patiënten met botmetastasen?

Inleiding

Botmetastasen komen bij verschillende tumorsoorten voor (vooral bij prostaat- en borstkanker) en kunnen leiden tot ernstige problemen zoals botbreuken, pijn en verminderde kwaliteit van leven. Bij sommige tumorsoorten worden, wanneer men botmetastasen constateert, medicijnen voorgeschreven die de botafbraak bij botmetastasen remmen, zoals bisfosfonaten, denosumab en calcium/vitamine D.

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: *What are the effects of medication in patients with bone metastases, independent of the primary tumor, on skeletal-related events (SREs) and pain)?*

- P: Patients with bone metastases, any primary tumor
I: Medication (denosumab, bisphosphonates, for example zoledronate, RANK-ligand-inhibitors, bone-modifying agents)
C: Another pain intervention, placebo, another medication, or no intervention
O: crucial: fractures; skeletal-related events (SREs), pain; important: toxicity (incl. bone necrosis, jaw and tooth problems, nausea, a full feeling/bloating), quality of life

The primary focus in answering the literature review question is generic (i.e. not tumor-specific) and the secondary focus is tumor-specific.

Relevant outcome measures

The guideline development group considered fractures as such or all SREs (pathological fractures, myelum compression, need for surgery or radiotherapy, hypercalcemia, neurological complaints, neurological deficit) and pain as critical outcome measures for decision making. Following international criteria (Chow 2012), a clinically important pain response was defined as:

- a decrease in the initial pain score by at least 2 points (on a Visual Analogue Scale (VAS) from 0-10), without analgesic increase
- or
- an analgesic decrease of $\geq 25\%$ without an increase in pain score.

The working group did not define a minimal clinically important difference for fractures and SREs, because they felt that any (statistically significant) difference could be clinically relevant and should be weighed against toxicity. There is no agreed minimal clinically relevant difference for fractures or SREs.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 18th of July 2022. This search was updated on 21st February 2023. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 1227 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- Systematic review;
- Includes patients with bone metastases;

- Intervention is medication (denosumab, bisphosphonates, for example zoledronate, RANK-ligand-inhibitors, bone-modifying agents) as monotherapy;
- Comparator is other medication, placebo or another pain intervention (radiation, another combination or another treatment strategy).

Systematic reviews describing studies that also contained patients with vertebral metastases and/or multiple myeloma were included. Original research focusing on those patients were excluded from the literature analysis. Studies comparing medication with another pain intervention (such as the study of Seider 2018) were, when relevant, described in the guideline modules focusing on that type of intervention (i.e. the module Radiotherapy or Radionuclides).

Results

Twenty-six systematic reviews (SRs) were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text of those articles, the working group decided to limit the literature summary for this guideline module to the systematic reviews with 1) a unique contribution in answering the research question, 2) the most recent search strategy, 3) the better quality as assessed with the AMSTAR instrument. Excluded studies and reason for exclusion can be found in the table under the tab Methods.

List of included studies not focusing on a specific tumortype:

A total of six SRs, one individual patient data (IPD) analysis and one original RCT were included that did not focus on a specific tumor type and performed analyses across a heterogenous cohort of patients with bone metastases:

Zoledronate, pamidronate, ibandronate and denosumab compared to each other and placebo:

Wang 2015 (SR, search date up to January 2014), Choudhury 2011 (RCT)

Ibandronate versus zoledronate or placebo:

Geng 2015 (SR, search date up to March 2015)

Clodronate, pamidronate, and zoledronate versus placebo:

Machado 2009 (SR, search date up to January 2009)

Denosumab versus zoledronate:

Jiang 2021 (SR, search date up to December 2020), Menshawy 2018 (SR, search date up to January 2017) and Von Moos 2013 (individual patient data analysis of three RCTs).

Zoledronate versus pamidronate:

Yang 2015 (SR, search date up to March 2015)

Summary of literature

GENERIC

Description of studies not focusing on a specific tumortype

Zoledronate, pamidronate, ibandronate and denosumab compared to each other and placebo

Systematic review

Wang 2015 compared the effectiveness of pamidronate, ibandronate, zoledronate, denosumab and placebo in reducing the morbidity of SREs in cancer patients with bone metastases. They conducted a network meta-analysis (NMA) that included 14 trials with

10,192 patients. Wang 2015 used a quality score proposed by Higgins 2011 to assess the methodological quality of the studies and the consistency of the available evidence. According to Wang 2015, the quality of the studies included in the NMA was high. There was a low risk of bias for the majority of risk of bias domains. Wang 2015 concluded that the results were of moderate to good quality.

Nine studies included patients with breast cancer, three included patients with prostate cancer, and two included patients with non-small cell lung carcinoma and other solid tumors. Three studies compared denosumab with zoledronate, three compared zoledronate with placebo, two compared zoledronate with pamidronate, one compared zoledronate with ibandronate, and four compared pamidronate with placebo.

RCT (zoledronate versus ibandronate versus pamidronate)

Choudhury 2011 included 256 patients with painful bone metastases in solid tumors (primary sites were lung, breast, prostate, GI, bone and soft tissue and other). They were randomized into three arms: zoledronate (4 mg, i.v.), ibandronate (6 mg, i.v.) and pamidronate (90 mg, i.v.). Despite unclear reporting of some methodological aspects of the study, the study was overall considered to be at low risk of bias for SREs. Blinding of patients, clinicians and outcome assessors was not reported. As this was considered a key element in the potential risk of bias of pain outcomes, the study was considered to be at high risk of bias for pain outcomes.

Choudhury 2011 was included in the systematic review of Geng 2015 for the comparison of zoledronate with ibandronate.

Ibandronate versus zoledronate or placebo

Systematic review

Geng 2015 conducted a systematic review and meta-analysis of studies that compared ibandronate with placebo or zoledronate with respect to SREs and bone pain. Geng 2015 included 10 RCTs involving 3,474 patients: six RCTs were placebo-controlled and four compared ibandronate with zoledronate. Geng 2015 included studies with patients with bone metastases or multiple myeloma. Only Barrett-Lee 2014 was included in both Wang 2015 and Geng 2015. This trial compared ibandronate with zoledronate. The quality of the six placebo-controlled studies was high (indicated by a Jadad score ≥ 3). The quality of the four trials comparing ibandronate and zoledronate was lower because the studies were open label.

Clodronate, pamidronate, zoledronate versus placebo

Systematic review

Machado 2009 compared the efficacy of clodronate, pamidronate, and zoledronate with that of placebo in reducing morbidity and overall mortality in cancer patients with bone metastases. Some of the studies included by Wang 2015 that compared pamidronate with placebo (Conte 1996; Hortobagyi 1996; Hultborn 1996; Theriault 1999) and zoledronate with placebo (Kohn 2005; Rosen 2003; Saad 2002) were also included by Machado 2009. Therefore, particularly the analysis of studies about the effects of clodronate are unique to the systematic review of Machado and therefore reported. Seven studies evaluated oral forms of clodronate (dose range: 1600–2080 mg daily).

Zoledronate versus pamidronate

Systematic review

Yang 2015 included 20 controlled clinical trials that compared the effect of treatment with zoledronate and pamidronate disodium on pain response. A total of 3025 patients were included. The outcome complete pain response rate was reported in 10 trials. The quality of

this SR was very low, due to several limitations. For example, Yang 2015 did not assess the risk of bias in the included studies and characteristics of the study population were not reported. Due to this limitations, the studies were not added to Table 1.

Table 1. Study characteristics of RCTs that are included in Wang 2015, Geng 2015 and Machado 2009. Studies are ranked from oldest to newest. Studies comparing denosumab and zoledronate are presented in Table 2.

Author year	Study design	Patients	Intervention (n)	Control (n)
Lahtinen 1992 ³	RCT	Multiple myeloma	Clodronate 2000-4000mg daily (168)	Placebo (168)
Paterson 1993 ³	RCT	Breast cancer	Clodronate 1600mg daily (85)	Placebo (88)
Berenson 1996 ³	RCT	Multiple myeloma	Pamidronate 90 mg q4w (196)	Placebo (181)
Conte 1996 ^{1,3}	RCT	Breast cancer	Pamidronate 45 mg q3w (143)	Placebo (152)
Hortobagyi 1996 ^{1,3}	RCT	Breast cancer	Pamidronate 90 mg q4w (185)	Placebo (195)
Kanis 1996 ³	RCT	Breast cancer	Clodronate 1600mg daily (68)	Placebo (67)
Van Holten – Verzandvoort 1996 ³	RCT	Breast cancer	Pamidronate 300mg daily (65)	Placebo (59)
Brincker 1998 ³	RCT	Multiple myeloma	Pamidronate 300 mg daily (152)	Placebo (148)
McCloskey 1998 ³	RCT	Multiple myeloma	Clodronate 1600mg daily (108)	Placebo (109)
Coleman 1999 ²	RCT	Various types of tumors	Ibandronate 5 mg (21) Ibandronate 10 mg (23) Ibandronate 20 mg (22) Ibandronate 50 mg (22)	Placebo (20)
Hultborn 1999 ¹	RCT	Breast cancer	Pamidronate 60 mg q4w (201)	Placebo (203)
Kristensen 1999 ³	RCT	Breast cancer	Clodronate 1600mg daily (49)	Placebo (51)
Theriault 1999 ^{1,3}	RCT	Breast cancer	Pamidronate 90 mg q4w (182)	Placebo (189)
Tubiana 1999 ³	RCT	Breast cancer	Clodronate 1600mg daily (69)	Placebo (68)
Berenson 2001 ¹	RCT	Breast cancer or multiple myeloma	Zoledronate 4 mg q4w (67)	Pamidronate 90 mg q4w (73)
Rosen 2001-2004 ¹	RCT	Breast cancer	Zoledronate 4 mg q3-4w (378)	Pamidronate 90 mg q3-4w (388)
Menssen 2002 ²	RCT	Multiple myeloma	Ibandronate 2 mg q4w (99)	Placebo (99)
Saad 2002-2007 ^{1,3}	RCT	Prostate cancer	Zoledronate 4 mg q3w (214)	Placebo (208)
Dearnaley 2003 ³	RCT	Prostate cancer	Clodronate 520 mg daily (155)	Placebo (155)
Lipton 2003 ³	RCT	NSCLC and other solid tumors	Zoledronate 4-8 mg (27)	Placebo (19)
Small 2003 ¹	RCT	Prostate cancer	Pamidronate 90 mg q3w (185)	Placebo (195)
Rosen 2003-2004 ^{1,3}	RCT	NSCLC and other solid tumors	Zoledronate 4 mg (254)	Placebo (247)
Body 2004 ²	RCT	Breast cancer	Ibandronate 50mg daily (287)	Placebo (277)
Diel 2004 ²	RCT	Breast cancer	Ibandronate 6 mg q3-4w (154)	Ibandronate 2 mg q3-4w (154) Placebo (1585)
Kohno 2005 ^{1,3}	RCT	Breast cancer	Zoledronate 4 mg q4w (114)	Placebo (113)

Body 2007 ²	RCT	Breast cancer	Ibandronate 50mg daily (137)	Zoledronate 4 mg q4w (137)
Heras 2007 ²	RCT	Breast cancer	Ibandronate 6 mg q4w (37)	Placebo (36)
Heras 2009 ²	RCT	Breast cancer	Ibandronate 6 mg q4w (75)	Placebo (75)
Francini 2011 ²	RCT	NSCLC	Ibandronate 50mg daily (27)	Zoledronate 4 mg q4w (26)
Choudhury 2011 ²	RCT	Solid tumors (lung, breast, prostate, GI, bone and soft tissue and other)	Zoledronate 4 mg q3-4w (60)	Ibandronate 6 mg i.v. q3-4w (65) Pamidronate 90 mg q3-4w (62)
Barrett-Lee 2014 ^{1,2}	RCT	Breast cancer	Ibandronate 50 mg daily (705)	Zoledronate 4 mg q3-4w (699)

¹ Included in Wang 2015

² Included in Geng 2015

³ Included in Machado 2009

Denosumab versus zoledronate

Systematic reviews

Jiang 2021 compared the efficacy and safety between denosumab and zoledronate for various advanced solid tumors and multiple myeloma with bone metastases. They included four RCTs involving 7,201 patients (Table 2). The risk of bias assessment of Jiang 2021 revealed a low risk of bias among the included four studies. Jiang 2021 compared the following outcomes: time to first SRE, time to first-and-subsequent SREs, overall survival, disease progression, incidence of treatment-emergent adverse events (AEs) and serious AEs.

Menshawy 2018 included six RCTs with a total of 7722 patients. They compared the efficacy of denosumab versus bisphosphonates in preventing SREs in patients with advanced cancer (including patients with prostate cancer, solid tumors excluding breast and prostate cancer), and various tumortypes (except lung) or multiple myeloma (Table 1). The quality of the included RCTs was moderate to high quality according to the Cochrane risk of bias assessment tool, but it was noted that there was a high risk of bias at the funding of the trials, as all the included clinical trials in the meta-analysis were funded by drug companies. Menshawy 2018 compared time to first on-study SRE, time to first and subsequent on-study SRE, time to disease progression, overall survival, and safety outcomes.

Individual patient data analysis

Von Moos 2013 included three identically designed double-blind phase III RCTs across three comparative studies of denosumab and zoledronate (Table 2). Von Moos 2013 analyzed individual patient data about pain and health-related quality of life in patients with advanced solid tumors (breast cancer (n=2046), castration-resistant prostate cancer (n=1901), and other solid tumors (n=1597)) and bone metastases. Patients with multiple myeloma in the studies were excluded from this pooled analysis.

Table 2. Study characteristics of RCTs directly comparing denosumab and zoledronate and that are included in Jiang 2021, Menshawy 2018 and Von Moos 2013.

Author year	Study design	Patients	Intervention (n)	Control (n)
Fizazi 2009 ²	RCT	Various tumors (excluding lung cancer) or multiple myeloma	Denosumab 120 mg SC q4W (36)	Bisphosphonates IV (38)
Fizazi 2011 ^{1,2,3}	RCT	Prostate cancer	Denosumab 120 mg SC (943)	Zoledronate 4 mg IV (945)
Henry 2011 ^{2,3}	RCT	Various tumors (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma	Denosumab 120 mg SC q4W (886)	Zoledronate 4 mg IV (890)

Henry 2014 ^{1,2}	RCT	Various solid tumors (excluding breast and prostate cancer)	Denosumab 120 mg SC (800)	Zoledronate 4 mg IV (797)
Lipton 2007 ²	RCT	Breast cancer	Denosumab (different dosages) (43)	Bisphosphonates IV (43)
Martin 2012 ²	RCT	Breast cancer	Denosumab 120 mg SC q4W (1,026)	Zoledronate 4 mg IV (1,020)
Raje 2018 ¹	RCT	Multiple myeloma	Denosumab 120 mg SC (859)	Zoledronate 4 mg IV (859)
Stopeck 2010 ^{1, 3}	RCT	Breast cancer	Denosumab 120 mg SC (1026)	Zoledronate 4 mg IV (1020)

¹ Included in Jiang 2021

² Included in Menshawy 2018

³ Included in Von Moos 2013

Results

Zoledronate versus denosumab versus pamidronate versus ibandronate and clodronate versus placebo (direct and indirect comparisons)

SRE

Wang 2015 found, based on a network meta-analysis (NMA) that three medication types were associated with significant reductions in SREs overall compared with the placebo: Denosumab was superior to placebo in significantly reducing the risk of SREs (odds ratio [OR]: 0.49; 95% CI: 0.31–0.75), followed by zoledronate (OR: 0.57; 95% CI: 0.41–0.77) and pamidronate (OR: 0.55; 95% CI: 0.41–0.72).

The NMA model of Wang 2015 converged, and there were no significant inconsistencies between the direct and indirect evidence within the NMA.

Wang 2015 found that ibandronate compared with placebo could not significantly reduce the risk of SREs overall. In contrast, Geng 2015 found a lower SRE incidence with ibandronate than with *placebo* (RR 0.87, 95% CI 0.80 to 0.96; six trials). Subgroup analyses revealed no differences between intravenous ibandronate (2 mg) and placebo (RR 1.02, p=0.82), while intravenous ibandronate (6 mg) every 3–4 weeks or daily oral ibandronate (50 mg) was associated with significantly lower incidence than placebo (RR 0.80, p=0.002). Geng 2015 found a similar incidence of SREs when comparing ibandronate with *zoledronate* (RR 1.02, 95% CI 0.82 to 1.26; two trials).

Machado 2009 found that clodronate reduces the SREs when compared to placebo (RR 0.87 (95% CI, 0.75–1.00), but this difference is unlikely to be clinically relevant.

Pain

The outcome pain as such was not analysed by Wang 2015. Initial meta-analysis of Geng 2015 indicated that placebo might be associated with a significantly greater reduction in bone pain score from baseline than was ibandronate at 96 weeks follow-up. However, subgroup analyses (without the data for patients who received intravenous ibandronate 2 mg) showed that intravenous ibandronate 6 mg every 3–4 weeks or daily oral ibandronate 50 mg was associated with a greater reduction in bone pain score from baseline than was placebo at 96 weeks (mean difference = -0.41, 95% CI -0.56 to -0.27; two trials; measured on a scale of 0 (none), to 4 (intolerable)).

Geng 2015 found four trials that compared ibandronate with zoledronate regarding the outcome pain, but due to heterogeneity in measurement methods their data could not be pooled in a meta-analysis. Three RCTs showed no difference between the two drugs in reducing bone pain. One RCT involving 65 patients in the ibandronate group and 60 in the

zoledronate group found that zoledronate might be superior to ibandronate at 6 months, but no difference at 3 months or at the end of the study.

Machado 2009 did not analyse the outcome pain as such.

Toxicity

The outcome toxicity was not analysed by Wang 2015. Geng 2015 found that the four *placebo* controlled trials showed a higher incidence of abdominal pain in the ibandronate group (7.0%) than in the placebo group (1.5%) (RR 2.26, 95% CI 1.09 to 4.70). For other adverse events the findings were very imprecise (very wide confidence intervals) and therefore show uncertainty about differences, if any, in diarrhoea, nausea, and renal toxicity.

The two trials that compared ibandronate and *zoledronate* found that the incidence of renal toxicity was lower in the ibandronate group (23.7%) than the zoledronate group (31.8%) (RR 0.74, 95% CI 0.63 to 0.88). Full details about all adverse events can be found in Geng 2015.

Quality of life

The outcome quality of life was analysed by Wang 2015 nor Geng 2015.

Denosumab versus zoledronate (direct comparison)

SREs

The meta-analyses of Jiang 2021 and Menshawy 2018 showed that denosumab may be superior to zoledronate in delaying time to first SRE (HR 0.86; 95% CI 0.80 to 0.93 and HR 0.92, 95% CI 0.86 to 0.98), and time to first-and subsequent SREs (risk ratio (RR) 0.87; 95% CI 0.81 to 0.93 and RR 0.92, 95% CI 0.86 to 0.99), but these differences might not be clinically relevant. When Jiang 2021 excluded the multiple myeloma study from the analysis, similar results were found for the effect of denosumab versus zoledronate in patients with solid tumors with bone metastases.

Pain

Van Moos 2013 reported several different outcome measures for pain. Small differences in pain severity were found, but those differences were not clinically relevant (for example: a 13% difference in analgesic use favouring denosumab over zoledronate).

Toxicity

All four studies included in Jiang 2021 presented information about adverse events (treatment-emergent AEs), serious adverse events (all AEs were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities v12.0 system), acute-phase reactions, renal toxicity, osteonecrosis of the jaw, and hypocalcaemia. No significant differences were found in the incidence of (serious) adverse events. Pooled results showed that denosumab may be associated with lower incidence of renal toxicity and acute phase reaction. However, denosumab may also be associated with higher incidence of hypocalcemia and osteonecrosis of the jaw. Full details of the meta-analyses can be found in Jiang 2021. The authors noted that the small number of included studies was the main limitation of their meta-analysis. No data about long-term efficacy and long-term safety were available yet.

Table 3. Adverse and serious adverse events reported in two studies (Stopeck 2010 and Henry 2014) comparing denosumab and zoledronate.

Author, year:	Stopeck 2010	Stopeck 2010	Henry 2014	Henry 2014
	Zoledronate	Denosumab	Zoledronate	Denosumab
Severe (Common Terminology Criteria of Adverse Events [CTCAE] grade ≥ 3)	635/1013 (63%)	609/1020 (60%)	not reported	not reported
Neutropenia	93/1013 (9%)	87/1020 (9%)	not reported	not reported
Dyspnea	61/1013 (6%)	82/1020 (8%)	181/786 (23%)	210/792 (27%)
Anemia	68/1013 (7%)	69/1020 (7%)	250/786 (32%)	219/792 (28%)
Fatigue	63/1013 (6%)	61/1020 (6%)	198/786 (25%)	192/792 (24%)
Serious AEs (eg, life-threatening or requiring hospitalization)	471/1013 (46%)	453/1020 (44%)	534/786 (68%)	502/792 (63%)
Infectious serious adverse events	83/1013 (8%)	71/1020 (7%)	not reported	not reported
Adjudicated positive ONJ	14/1013 (1%)	20/1020 (2%)	9/786 (1%)	6/792 (1%)

Quality of life

Von Moos 2013 found that health-related quality of life, as measured by FACT-G total score, was not different between the denosumab and zoledronate groups (average relative difference of +8.2 % favouring denosumab over zoledronate, $p = 0.109$).

Other outcomes, such as overall survival

Both Jiang 2021 and Menshawy 2018 found no differences between the two groups in overall survival (HR 0.96; 95% CI 0.89 to 1.04) or time to disease progression (HR 0.98; 95% CI 0.93 to 1.05).

SPECIFIC TUMOR TYPES

List of included studies focusing on a specific tumor type:

A total of six SRs were included that focused on a specific tumor type and performed analyses across patients with breast cancer, lung cancer, prostate cancer or renal cell cancer and bone metastases.

Description of systematic reviews focusing on a specific tumor type

Breast cancer

Bone-modifying agents

Tesfamariam 2019 included 21 RCTs with a total of 9048 patients. The aim of their systematic review was to provide a comprehensive overview on the benefits and harms of different bisphosphonates and RANK-L inhibitors and establish a hierarchy of therapeutic options for patients with breast cancer and bone metastases. For more details about the included studies, please see Tesfamariam 2019. Overall survival was the primary outcome. Quality of life and pain were assessed as secondary outcomes along with osseous complications such as pathologic fractures, spinal cord compression and hypercalcemia, which were recorded within the outcome SREs. In addition, adverse events were evaluated.

Allocation concealment, blinding of participants, personnel and outcome assessors and selective reporting were the domains that were judged as “unclear risk of bias” for most of the included studies. Only few of the included studies were judged as low risk of bias.

Bone-modifying agents – effects of long-term use

Ng 2021 included three RCTs and nine retrospective studies. The RCTs can be found in table 2. The aim of Ng 2021 was to review the literature on the efficacy and toxicity of bone-modifying agents after administering this medication for two years or longer in patients with bone metastases from breast or castration-resistant prostate cancer. More details about all included studies can be found in Ng 2021. Ng 2021 reviewed the following outcomes: the proportion of patients with ≥ 1 SRE; total number of SRE; time to first SRE; skeletal morbidity rate (SMR); and any QoL metrics. Outcomes regarding BMA toxicity included the incidence of osteonecrosis of the jaw (ONJ), hypocalcaemia, renal toxicity, and atypical femoral fracture.

Lung cancer

Bone-Modifying Agents

Bozzo 2021 included 131 RCTs that evaluated 11,105 patients with skeletal metastases from lung cancer. They performed a network meta-analysis to identify the bone modifying agent that is associated with the (1) highest overall survival, (2) longest time to SRE, (3) lowest SRE incidence, and (4) greatest likelihood of pain resolution. For more details about the included studies, please see Bozzo 2021. Methodological limitations of the included trials were related to their method for concealing allocation, and the lack of blinding of participants and outcome assessors.

Prostate cancer

Bone-Modifying Agents

Jakob 2020 assessed in their Cochrane review the effects of bisphosphonates and RANKL-inhibitors as supportive treatment for patients with prostate cancer with bone metastases. They generated a clinically meaningful treatment ranking according to safety and efficacy by using a network meta-analysis. They included twenty-five trials of which twenty-one trials could be considered in the quantitative analysis, of which bisphosphonates (zoledronate, risedronate, pamidronate, alendronate, etidronate, or clodronate) were compared with each other, the RANKL-inhibitor denosumab, or no treatment/placebo. The risk of bias in the included studies was low to unclear, with 11 studies showing high risk of bias in 2 or more domains, which was due mostly to unblinded trials. For more information about the included studies, please see Jakob 2020.

Renal cell cancer

Bone-Modifying Agents

Broekhoven 2023 systematically reviewed the literature to assess whether the use of bisphosphonates in patients with renal cell cancer and metastases in the long bones resulted in reduced SRE rate. They excluded studies on spinal metastases. They included a total of 13 studies: two studies using data from a subset of renal cell cancer patients in the same phase III, double-blind, randomized controlled trial (Lipton 2003 and Saad 2005). The other included studies were 7 retrospective studies and 4 prospective studies. For more information about the included studies, please see Broekhoven 2023.

Omae 2017 conducted a systematic review to compare the efficacy and safety of all available bone-modifying agents for the treatment of bone metastases in patients with advanced renal cell carcinoma. They included three RCTs (259 patients): Broom 2015, Henry

2014, and Lipton 2003 for data analysis and excluded one eligible study in which only 1 patient with renal cell carcinoma participated (Vinholes 1997).

Results:

Breast cancer

Bone-modifying agents

Tesfamariam 2019 compared, directly or indirectly, seven different treatment options. The network meta-analysis showed that denosumab (RR: 0.62; 95% CI 0.50 to 0.76), zoledronate (RR: 0.72; 95% CI 0.61 to 0.84) and pamidronate (RR: 0.76; 95% CI 0.67 to 0.85) were all superior to placebo in reducing SREs.

The authors pointed out that quality of life and pain data were available from a number of the included studies (7 and 11, respectively), but overall conclusions were not possible due to heterogeneity in methods of measurement used and measuring time points.

An overall network meta-analysis for different adverse events was impossible, but based on the data, Tesfamariam 2019 concluded that significant adverse events appear to be uncommon, with the risk of osteonecrosis of the jaw for example likely being about 1% for zoledronate and about 2% for denosumab.

Bone-modifying agents – effects of long-term use

Ng 2021 summarized the available data on the efficacy and toxicity of bone-modifying agents after 2 or more years of exposure. They found that the conclusions from their systematic review were restricted by the quality of data available.

Data beyond 2 years was limited to subgroup analyses in all studies. Ng 2021 found:

- Only one study (n = 181) reported SRE rates based on bisphosphonate exposure, with decreased rates from 27.6% (0 to 24 months) to 15.5% (> 24 months).
- None reported on quality of life.
- Seven bisphosphonate studies (n = 1077) and one denosumab study (n = 948) reported on osteonecrosis of the jaw. Across three studies (n = 1236), osteonecrosis of the jaw incidence ranged from 1 to 4% in the first 2 years to 4–18% after 2 years. Clinically significant hypocalcemia ranged from 1 to 2%. Atypical femoral fractures were rare.

According to Ng 2021, the data suggests that the benefit-to-risk ratio of continuing bone-modifying agents seems to decrease over time, with a drop in SREs after 2 years and a steady rise in potentially debilitating adverse events such as osteonecrosis of the jaw.

Lung cancer

Bone-Modifying Agents

Bozzo 2021 found that for the time to SRE, denosumab was ranked first with a mean of 9.1 additional SRE-free months (95% CI 6.7 to 11.5) compared with untreated patients (no placebo), while zoledronate conferred an additional 4.8 SRE-free months (95% CI 3.6-6.1). The reduction in the incidence of SREs was not different between patients treated with denosumab (RR 0.54; 95% CI 0.33 to 0.87) and those treated with zoledronate (RR 0.56; 95% CI 0.46 to 0.67). Patients treated with the combination of ibandronate and systemic therapy (not further specified) were more likely to experience successful pain resolution than untreated patients (RR 2.4; 95% CI 1.8-3.2).

Prostate cancer

Bone-Modifying Agents

Jakob 2020 found that zoledronate (RR 0.84; 95% CI 0.72 to 0.97) and denosumab (RR 0.72; 95% CI 0.54 to 0.96) appeared to be the most effective for a reduction in SREs, but also seemed to cause the most and worst adverse events [like renal impairment for treatment

with zoledronate (RR 1.63; 95% CI 1.08 to 2.45) and osteonecrosis of the jaw for denosumab (RR 3.45; 95% CI 1.06 to 11.24)].

Jakob 2020 suggests that zoledronate, compared to placebo, likely increases both the proportion of participants with pain response (RR 1.46; 95% CI 0.93 to 2.32). Most of the included studies did not report data on quality of life or reported it very poorly, so that data from different studies could not be combined. One trial analyzed the effects of zoledronate and denosumab on cancer-related quality of life in an abstract.

Jakob 2020 compared their findings to those of Tesfamariam 2019. Jakob 2020 concluded that the effects of bisphosphonates as supportive treatment for women with breast cancer are similar to the effects found for men with prostate cancer. The only exception was that Jakob 2020 did not find an effect for pamidronate.

Although the NMA of Jakob 2020 provided useful information, they pointed out that head-to-head comparisons of the different bone-modifying agents are needed to provide more robust evidence.

Renal cell cancer Bisphosphonates

Van Broekhoven 2023 found evidence from numerous retrospective series and a few small randomized studies. The studies seem to support the hypothesis that bisphosphonates reduce the SRE rate in patients with renal cell cancer and bone metastases, but the overall quality and quantity of evidence was not convincing. When combined with radiotherapy, the use of bisphosphonates may decrease the risk of SREs with 55%.

The authors pointed out that it is difficult to determine the effect of bisphosphonates because the present literature is limited about the timing of bisphosphonates, time to disease progression and follow-up time. Furthermore, the authors drew attention to the fact that patients with renal cell cancer receive targeted therapy and/or immunotherapy, making it difficult to determine the effect of bisphosphonates.

Level of evidence of the literature

We did not assess the certainty of the evidence for each outcome separately based on the individual studies by using GRADE, but instead adopted the GRADE from the systematic review authors when available (Bozzo 2021; Jakob 2020) or described the main limitations of the systematic reviews or the studies included in the systematic reviews (see description of included studies). The working group noted that many trials were industry-funded, but if and to what extent this affects the results is difficult to substantiate.

Bozzo 2021 reported a “high” GRADE, i.e. high certainty of the evidence, for lower SRE incidence among lung cancer patients with zoledronate and denosumab. Jakob 2020 reported a “moderate” GRADE for lower SRI incidence among prostate cancer patients. Their findings are consistent with the findings from Wang 2015 based on a generic patient population with bone metastases and the findings from Tesfamariam 2019 regarding breast cancer patients. The working group considered the estimated treatment effects to be clinically relevant and consistent with a strong recommendation in favour of denosumab or bisphosphonates.

The risk of pain remission was higher with zoledronate compared with untreated patients (Bozzo 2021, High GRADE; Jakob 2020, Moderate GRADE). No data was available for denosumab. The working group considered the findings regarding pain remission to be clinically relevant and, together with the evidence on SRI incidence, consistent with a recommendation in favour of bone-modifying agents in general.

Conclusions

Overview of findings regarding medication for bone metastases **when compared to placebo**.

Medication versus placebo	Outcome: SRE	Outcome: pain
Denosumab	Favours denosumab ¹	No conclusions possible ⁴
Zoledronate	Favours zoledronate ¹	Possible favour of zoledronate ^{3, 2}
Pamidronate	Favours pamidronate ¹	No conclusions possible ⁴
Ibandronate	Little to no difference ¹	Possible favour for (intravenous) ibandronate ^{1, 2}
Clodronate	Little to no difference ¹	No data available ¹

¹ Based on a study population including patients with various tumor types (Wang 2015, Geng 2015, Machado 2009)

² Based on a study population including lung cancer patients (Bozzo 2021)

³ Based on a study population including prostate cancer patients (Jakob 2020)

⁴ Based on a study population including breast cancer patients (Tsfamariam 2019)

⁵ Based on a study population including renal cell cancer patients (Van Broekhoven 2023)

Overview of findings regarding **zoledronate compared to denosumab** for bone metastases.

	Outcome: SRE	Outcome: pain
Zoledronate vs denosumab	Little to no difference ¹	Little to no difference ^{1,2}

¹ Based on a study population including patients with various tumor types (Wang 2015, Geng 2015, Machado 2009)

² Based on a study population including patients with various tumor types (Von Moos 2013)

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen en kwaliteit van bewijs

Er zijn vele studies met aanzienlijke patiëntaantallen verricht naar de effectiviteit van botafbraakremmende medicatie zoals bisfosfonaten en anti-RANK-L antilichamen zoals denosumab op voorkomen van SREs (skeletal related events) en vermindering van pijn bij patiënten met botmetastasen. Deze studies betreffen diverse middelen in vergelijking onderling met elkaar en/of met placebo of geen behandeling. De studies werden met name verricht bij patiënten met tumortypes die veel voorkomen en die relatief vaak naar botten uitzaaien, zoals borstkanker, prostaatkanker en longkanker. Ook zijn er enkele studies gedaan naar niercelkanker. Omdat alle studies een effect lieten zien van botafbraakremmende medicatie (zowel bisfosfonaten als denosumab) ten opzichte van placebo en omdat het op grond van het werkingsmechanisme niet aannemelijk is dat een botmetastase van de ene primaire tumor anders zal reageren dan een andere, stelt de werkgroep voor om de uitkomsten van de studies te extrapoleren naar andere tumortypes, en dus te overwegen om bij patiënten met andere primaire solide tumoren, en ook multiple myeloom, te starten met botafbraakremmende medicatie.

De meeste vergelijkende studies waar meerdere botafbraakremmende medicamenten onderling werden vergeleken lieten geen groot verschil zien in effectiviteit of toxiciteit. Daarmee is het niet mogelijk om op grond van effectiviteit een goed onderbouwde keuze te maken voor een specifiek middel. Aspecten die kunnen meewegen zijn voorkeur voor thuis-injectie versus in het ziekenhuis, of subcutane injectie versus intraveneuze toediening. Naast deze middelen worden in de praktijk calcium en vitamine D vaak als ondersteunende medicatie voorgeschreven, maar een globale literatuursearch toonde geen grote goede studies. De werkgroep kan daarom geen uitspraken doen over het effect van calcium en vitamine D op SRE en pijn.

Deze module beschrijft niet de combinaties van BMAs met andere antikankerbehandelingen, zoals radionucliden, radiotherapie, of met diverse systemische anti-kanker therapieën.

In geen van de studies wordt een uitspraak gedaan over de uitgebreidheid van de botmetastasen, maar het valt te overwegen om bij zeer beperkte ossale metastasering en start van systeembehandeling, en/of locale ablatieve radiotherapie van de botmetastase in kader van oligometastasering, de start van behandeling met botafbraakremmende medicatie nog -even- uit te stellen.

Een gerandomiseerde studie waaraan in totaal 416 vrouwen met borstkanker deelnamen (Hortobagyi 2017), vergeleek zoledronaatinfusie per 4 weken versus per 12 weken. Er waren geen verschillen in SRE (22.0% in de groep die eens per 4 weken zoledronaat kreeg en 23.2% in de groep die eens per 12 weken zoledronaat kregen). De werkgroep concludeert dat het voor zoledronaat veilig lijkt om eenmaal in de drie maanden als toedieningsschema te kiezen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

De voors en tegens van starten met botafbraakremmende medicatie dienen door de behandelaren met patiënt besproken te worden. De werkgroep is daarbij van mening dat de positieve werking van botafbraakremmende medicatie op het voorkomen van SREs zodanig is dat zij het advies uitspreekt ermee te starten, indien er geen contra-indicaties zijn. Zie ook eerder hierboven.

Kosten (middelenbeslag)

Er zijn in Nederland geen economische analyses uitgevoerd naar de kosten en baten van botafbraakremmende medicatie bij patiënten met botmetastasen. In een Europese studie bij patiënten met longkanker met botmetastasen leek zolendroninezuur kosten-effectief vergeleken met placebo (Joshi 2011). Hoewel de directe kosten van medicatie hoger zijn, resulteert de afname van SRE's in lagere medische en overige kosten. In Amerikaanse studies die de kosteneffectiviteit van zolendroninezuur en desosumab met elkaar vergeleken komt een wisselend beeld naar voren, waarbij dient te worden opgemerkt dat auteurs die een voordeel van denosumab rapporteerden banden met de producent van denosumab hadden (Shapiro, 2017; Stopeck, 2020). De werkgroep is daarom van mening dat de verwachte gunstige effecten voor de individuele patiënt op voorkomen van SRE opwegen tegen de benodigde (extra) middelen.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De werkgroep realiseert zich dat deze aanbevelingen kunnen leiden tot meer toediening van botafbraakremmende medicatie bij patiënten met tumortypes waar dit tot dusver niet voor werd aanbevolen. Potentieel gaat dit om aanzienlijke aantallen patiënten (landelijk geschat op enkele duizenden patiënten per jaar). Organisatorisch betekent dit dat enerzijds ziekenhuizen de capaciteit moeten hebben om deze patiënten intraveneus te behandelen en anderzijds - bij subcutane injectie thuis - is daar voldoende capaciteit van verpleegkundige thuiszorg voor nodig.

Duur van de behandeling

Stoppen is een goede optie voor patiënten waarvan de kanker zelf door systeemtherapie goed onder controle is. Anderzijds is er bij patiënten met progressieve ziekte en een verwacht korte overleving (<3 maanden) waarschijnlijk geen meerwaarde meer van botafbraakremmende medicatie en is stoppen een optie.

Aanbevelingen

Start bij patiënten met botmetastasen ten gevolge van borst-, long- en prostaatcarcinoom ter voorkoming van klachten door botmetastasen botafbraakremmende medicatie (bisfosfonaten of denosumab).

Overweeg botafbraakremmende medicatie te starten bij patiënten met botmetastasen ten gevolge van andere tumortypen.

Type botafbraakremmende medicatie

Omdat de studies naar effectiviteit en bijwerkingen van de verschillende botafbraakremmende middelen onderling wisselende resultaten geven is er geen duidelijke voorkeur voor een bepaald middel. De meeste ervaring is er met zoledronaat en denosumab.

Duur van de behandeling

De werkgroep kan geen advies geven over gewenste duur van de behandeling, maar het lijkt logisch deze in te zetten zolang er geen sprake is van relevante toxiciteit. Stoppen kan overwogen worden bij patiënten bij wie de kanker zelf door systeemtherapie goed onder controle is, en bij patiënten met progressieve ziekte en een verwacht korte overleving (<3 maanden).

Rationale van de aanbeveling:

De voordelen van botafbraakremmende medicatie (zowel bisfosfonaten als denosumab) ter voorkoming van klachten door botmetastasen ten opzichte van placebo wegen op tegen de mogelijke en doorgaans hanteerbare bijwerkingen. De voordelen zijn in zowel tumorspecifieke populaties (met name borst-, long-, en prostaatkanker) gevonden als in studies met diverse tumortypen. De werkgroep acht een advies voor alle tumortypen gerechtvaardigd. Ter verduidelijking: Deze aanbeveling is gericht op voorkoming van klachten door botmetastasen niet gericht op het voorkomen van osteoporose.

Kennisvragen

- Er is nog weinig bekend over het synergistische effect van het toevoegen van botversterkende medicatie aan andere systemische behandelingen, zoals doelgerichte therapie of immuuntherapie en lokale behandelingen zoals radiotherapie en radionucliden.
- Er is weinig bekend over de meerwaarde van botafbraakremmende medicatie bij de meeste tumortypen. Bruikbare data zijn er wel voor borstkanker, prostaatkanker en longkanker.
- Het effect van botafbraakremmende medicatie op afzonderlijke SRE's (zoals fractures) en het effect op pijn is nog onvoldoende bestudeerd. De meeste studies rapporteren alleen de optelsom van SRE's.
- Het synergistische effect van bisfosfonaten en denosumab is nog niet onderzocht.
- De meest effectieve duur van de behandeling met bisfosfonaten of denosumab is niet bekend.
- Er zijn geen goede studies naar kosten en baten van botafbraakremmende medicatie in de huidige Nederlandse situatie.

Literatuur

- Bozzo A, Deng J, Abbas U, Bhasin R, Deodat M, Wariach S, et al. Which Bone-Modifying Agent is Associated with Better Outcomes in Patients with Skeletal Metastases from Lung Cancer? A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res*. 2021 Sep 1;479(9):2047-2057. doi: 10.1097/CORR.0000000000001749. PMID: 33835092; PMCID: PMC8373570.
- Choudhury KB, Mallik C, Sharma S, Choudhury DB, Maiti S, Roy C. A randomized controlled trial to compare the efficacy of bisphosphonates in the management of painful bone metastases. *Indian J Palliat Care* 2011;17:210-8.
- Chow E, Hoskin P, Mitera G, Zeng L, Lutz S, Roos D, et al. Update of the international consensus on palliative radiotherapy endpoints for future clinical trials in bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Apr 1;82(5):1730-7. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.02.008. Epub 2011 Apr 12. PMID: 21489705.
- Geng CJ, Liang Q, Zhong JH, Zhu M, Meng FY, Wu N, Liang R, Yuan BY. Ibandronate to treat skeletal-related events and bone pain in metastatic bone disease or multiple myeloma: a meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ Open*. 2015 Jun 2;5(6):e007258. doi: 10.1136/bmjopen-2014-007258. PMID: 26038356; PMCID: PMC4458633.
- Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC, eds. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 updated March 2011). Oxford, U.K.: Cochrane Collaboration, 2011. Available at <http://www.cochrane-handbook.org>. Accessed August 2011 (*referred to in: Wang, 2015*)
- Hortobagyi GN, Van Poznak C, Harker WG, Gradishar WJ, Chew H, Dakhil SR, Haley BB, Sauter N, Mohanlal R, Zheng M, Lipton A. Continued Treatment Effect of Zoledronic Acid Dosing Every 12 vs 4 Weeks in Women With Breast Cancer Metastatic to Bone: The OPTIMIZE-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2017 Jul 1;3(7):906-912. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.6316. PMID: 28125763; PMCID: PMC5824238.
- Jakob T, Tesfamariam YM, Macherey S, Kuhr K, Adams A, Monsef I, Heidenreich A, Skoetz N. Bisphosphonates or RANK-ligand-inhibitors for men with prostate cancer and bone metastases: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Dec 3;12(12):CD013020. doi: 10.1002/14651858.CD013020.pub2. PMID: 33270906; PMCID: PMC8095056.
- Jiang L, Cui X, Ma H, Tang X. Comparison of denosumab and zoledronic acid for the treatment of solid tumors and multiple myeloma with bone metastasis: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res*. 2021 Jun 22;16(1):400. doi: 10.1186/s13018-021-02554-8. PMID: 34158101; PMCID: PMC8218501.
- Joshi AD, Carter JA, Botteman MF, Kaura S. Cost-effectiveness of zoledronic acid in the management of skeletal metastases in patients with lung cancer in France, Germany, Portugal, the Netherlands, and the United Kingdom. *Clin Ther*. 2011 Mar;33(3):291-304.e8. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.04.002
- Machado M, Cruz LS, Tannus G, Fonseca M. Efficacy of clodronate, pamidronate, and zoledronate in reducing morbidity and mortality in cancer patients with bone metastasis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Ther*. 2009 May;31(5):962-79. doi: 10.1016/j.clinthera.2009.05.009. PMID: 19539097.
- Menshaway A, Mattar O, Abdulkarim A, Kasem S, Nasreldin N, Menshaway E, Mohammed S, Abdel-Maboud M, Gadelkarim M, El Ashal GG, Elgebaly AS. Denosumab versus bisphosphonates in patients with advanced cancers-related bone metastasis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer*. 2018

- Apr;26(4):1029-1038. doi: 10.1007/s00520-018-4060-1. Epub 2018 Feb 1. PMID: 29387997.
- Ng TL, Tu MM, Ibrahim MFK, Basulaiman B, McGee SF, Srikanthan A, Fernandes R, Vandermeer L, Stober C, Sienkiewicz M, Jeong A, Saunders D, Awan AA, Hutton B, Clemons MJ. Long-term impact of bone-modifying agents for the treatment of bone metastases: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2021 Feb;29(2):925-943. doi: 10.1007/s00520-020-05556-0. Epub 2020 Jun 13. PMID: 32535678.
- Omae K, Tsujimoto Y, Honda M, Kondo T, Tanabe K, Fukuhara S, Furukawa TA. Comparative efficacy and safety of bone-modifying agents for the treatment of bone metastases in patients with advanced renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Aug 18;8(40):68890-68898. doi: 10.18632/oncotarget.20323. PMID: 28978165; PMCID: PMC5620305.
- Tesfamariam Y, Jakob T, Wöckel A, Adams A, Weigl A, Monsef I, Kuhr K, Skoetz N. Adjuvant bisphosphonates or RANK-ligand inhibitors for patients with breast cancer and bone metastases: A systematic review and network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019 May;137:1-8. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.02.004. Epub 2019 Feb 19. PMID: 31014505.
- Van Broekhoven DL, Dootjes LW, van der Veldt A, Zillikens C, van Oldenrijk J. Effect of Bisphosphonates on Skeletal Related Events in Long Bone Metastases of Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review. *Clin Genitourin Cancer*. 2023 Jan 4:S1558-7673(22)00268-3. doi: 10.1016/j.clgc.2022.12.010. Epub ahead of print. PMID: 36707394.
- von Moos R, Body JJ, Egerdie B, Stopeck A, Brown JE, Damyanov D, et al. Pain and health-related quality of life in patients with advanced solid tumors and bone metastases: integrated results from three randomized, double-blind studies of denosumab and zoledronic acid. *Support Care Cancer*. 2013 Dec;21(12):3497-507. doi: 10.1007/s00520-013-1932-2. Epub 2013 Aug 22. PMID: 23975226.
- Wang Z, Qiao D, Lu Y, Curtis D, Wen X, Yao Y, Zhao H. Systematic literature review and network meta-analysis comparing bone-targeted agents for the prevention of skeletal-related events in cancer patients with bone metastasis. *Oncologist*. 2015 Apr;20(4):440-9. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0328. Epub 2015 Mar 2. PMID: 25732263; PMCID: PMC4391764.
- Yang L, Du S. Efficacy and Safety of Zoledronic Acid and Pamidronate Disodium in the Treatment of Malignant Skeletal Metastasis: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Oct;94(42):e1822. doi: 10.1097/MD.0000000000001822. PMID: 26496320; PMCID: PMC4620752.

Bijlagen bij deze module

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
Start bij patiënten met botmetastasen ten gevolge van borst-, long- en prostaatcarcinoom ter voorkoming van klachten door botmetastasen botafbraakremmende medicatie (bisfosfonaten of denosumab).	n.v.t. (is al standaard)	geen	geen	geen	geen	n.v.t.	-
Overweeg botafbraakremmende medicatie te starten bij patiënten met botmetastasen ten gevolge van andere tumortypen.	1 tot 3 jaar	Toename van de directe kosten, echter mogelijk vermindering van kosten op termijn door voorkómen van SRE's	Voldoende beschikbaarheid van de betreffende geneesmiddelen. Voldoende capaciteit om iv-medicatie toe te dienen.	Onvoldoende capaciteit om iv-medicatie toe te dienen.	Bekendheid met de richtlijn landelijk en lokaal. Indien nodig uitbreiding behandelcapaciteit.	Beroepsverenigingen, vakgroepen, individuele zorgverleners, zorginstellingen	

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Apsangikar P, Shirsath P, Naik M, Vaduseva S. Randomized Double-Blind Comparative Study of First Global Denosumab Biosimilar in Oncology. <i>Asian Journal of Oncology</i> 2022 DOI https://doi.org/10.1055/s-0042-1744505 .	Intervention not relevant for Dutch healthcare
Chen J, Zhou L, Liu X, Wen X, Li H, Li W. Meta-analysis of clinical trials to assess denosumab over zoledronic acid in bone metastasis. <i>Int J Clin Pharm</i> . 2021 Feb;43(1):2-10. doi: 10.1007/s11096-020-01105-1. Epub 2020 Sep 22. PMID: 32964403	SR with more recent literature search and similar PICO available
Wang Y, Tang Z, Meng R, He L. Side effects of incardronate disodium compared to pamidronate disodium in the treatment of bone metastasis pain: a systematic review and meta-analysis. <i>Ann Palliat Med</i> . 2021 Nov;10(11):11950-11959. doi: 10.21037/apm-21-3056. PMID: 34872319	Intervention not relevant for Dutch healthcare
March 2019	SR with more recent literature search and similar PICO available
Chen C, Li R, Yang T, Ma L, Zhou S, Li M, Zhou Y, Cui Y. Denosumab versus zoledronic acid in the prevention of skeletal-related events in vulnerable cancer patients: a meta-analysis of randomized, controlled trials. <i>Clin Ther</i> . 2020 Aug;42(8):1494-1507.e1. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.05.019. Epub 2020 Jul 24.	SR with more recent literature search and similar PICO available
Al Farii H, Frazer A, Farahdel L, AlFayyadh F, Turcotte R. Bisphosphonates versus denosumab for prevention of pathological fracture in advanced cancers with bone metastasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev</i> . 2020 Aug;4(8):e20.00045. doi: 10.5435/JAOSGlobal-D-20-00045. PMID: 32769706	SR with more recent literature search and similar PICO available
Leung AKC. Clinical effectiveness and safety of denosumab for treating bone metastasis: A systemic review of randomized trials. <i>Journal of Pain Management</i> , 2018, Vol 11, Issue 1, p7. ISSN 1939-5914.	SR with more recent literature search and similar PICO available
Seider MJ, Pugh SL, Langer C, Wyatt G, Demas W, Rashtian A, Clausen CL, Derdel JD, Cleary SF, Peters CA, Ramalingam A, Clarkson JE, Tomblyn M, Rabinovitch RA, Kachnic LA, Berk LB, NRG Oncology. Randomized phase III trial to evaluate radiopharmaceuticals and zoledronic acid in the palliation of osteoblastic metastases from lung, breast, and prostate cancer: report of the NRG Oncology RTOG 0517 trial. <i>Ann Nucl Med</i> . 2018 Oct;32(8):553-560. doi: 10.1007/s12149-018-1278-4. Epub 2018 Aug 9. PMID: 30094545 PMCID: PMC6245542	Comparator is another pain intervention and relevant for the guideline module about radionuclides
Zheng GZ, Chang B, Lin FX, Xie D, Hu QX, Yu GY, Du SX, Li XD. Meta-analysis comparing denosumab and zoledronic acid for treatment of bone metastases in patients with advanced solid tumours. <i>Eur J Cancer Care (Engl)</i> . 2017 Nov;26(6). doi: 10.1111/ecc.12541. Epub 2016 Jul 19. PMID: 27430483	SR with more recent literature search and similar PICO available
Zhang Z, Pu F, Shao Z. The skeletal-related events of denosumab versus zoledronic acid in patients with bone metastases: A meta-analysis of randomized controlled trials. <i>J Bone Oncol</i> . 2017 Oct 3;9:21-24. doi: 10.1016/j.jbo.2017.09.003. eCollection 2017 Nov. PMID: 29123990, PMCID: PMC5671384	SR with more recent literature search and similar PICO available
Porta-Sales J, Garzón-Rodríguez C, Llorens-Torromé S, Brunelli C, Pigni A, Caraceni A. Evidence on the analgesic role of bisphosphonates and denosumab in the treatment of pain due to bone metastases: A systematic review within the European Association for Palliative Care guidelines project. <i>Palliat Med</i> .	SR with more recent literature search and similar PICO available

2017 Jan;31(1):5-25. doi: 10.1177/0269216316639793. Epub 2016 Jul 10. PMID: 27006430	
O'Carrigan B, Wong MH, Willson ML, Stockler MR, Pavlakis N, Goodwin A. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2017 Oct 30;10(10): CD003474. doi: 10.1002/14651858.CD003474.pub4. PMID: 29082518 PMCID: PMC6485886	SR with more recent literature search and similar PICO available
Macherey S, Monsef I, Jahn F, Jordan K, Yuen KK, Heidenreich A, Skoetz N. Bisphosphonates for advanced prostate cancer (Review). <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2017, Issue 12. Art. No.: CD006250. DOI: 10.1002/14651858.CD006250.pub2.	SR with more recent literature search and similar PICO available
LeVasseur N, Clemons M, Hutton B, Shorr R, Jacobs C. Bone-targeted therapy use in patients with bone metastases from lung cancer: A systematic review of randomized controlled trials. <i>Cancer Treat Rev.</i> 2016 Nov;50:183-193. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.09.013. Epub 2016 Sep 20. PMID: 27716496	SR with more recent literature search and similar PICO available
Liu J, Huang W, Zhou R, Jia S, Tang W, Luo Y, Zhang J. Bisphosphonates in the treatment of patients with metastatic breast, lung, and prostate cancer: a meta-analysis. <i>Medicine (Baltimore).</i> 2015 Nov;94(46):e2014. doi: 10.1097/MD.0000000000002014. PMID: 26579808 PMCID: PMC4652817	SR with more recent literature search and similar PICO available
Henry D, Vadhan-Raj S, Hirsh V, von Moos R, Hungria V, Costa L, Woll PJ, Scagliotti G, Smith G, Feng A, Jun S, Dansey R, Yeh H. Delaying skeletal-related events in a randomized phase 3 study of denosumab versus zoledronic acid in patients with advanced cancer: an analysis of data from patients with solid tumors. <i>Support Care Cancer.</i> 2014 Mar;22(3):679-87. doi: 10.1007/s00520-013-2022-1. Epub 2013 Oct 26. PMID: 24162260	Included in included SR
Ford J, Cummins E, Sharma P, Elders A, Stewart F, Johnston R, Royle P, Jones R, Mulatero C, Todd R, Mowatt G. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness, and economic evaluation, of denosumab for the treatment of bone metastases from solid tumours. <i>Health Technol Assess.</i> 2013 Jul;17(29):1-386. doi: 10.3310/hta17290. PMID: 23870108 PMCID: PMC4780939	SR with more recent literature search and similar PICO available
Ford J, Jones R, Elders A, Mulatero C, Royle P, Sharma P, Stewart F, Todd R, Mowatt G. Denosumab for treatment of bone metastases secondary to solid tumours: systematic review and network meta-analysis. <i>Eur J Cancer.</i> 2013 Jan;49(2):416-30. doi: 10.1016/j.ejca.2012.07.016. Epub 2012 Aug 18. PMID: 22906748	SR with more recent literature search and similar PICO available
Shi HP, Zhang QN, Liu Gq, Zhang ZG, Wang DY, Liu XF, Wang XH. Zoledronic acid combined with radiotherapy for bone metastases of malignant tumor: A meta-analysis. <i>Chinese Journal of Evidence-Based Medicine.</i> 2013 - Volume 13, Issue 7, pp. 858-867	Wrong comparator (radiotherapy alone)
Peddi P, Lopez-Olivo MA, Pratt GF, Suarez-Almazor ME. Denosumab in patients with cancer and skeletal metastases: A systematic review and meta-analysis. <i>Cancer Treat Rev.</i> 2013 Feb;39(1):97-104. doi: 10.1016/j.ctrv.2012.07.002. Epub 2012 Aug 13. PMID: 22898302 PMCID: PMC3691016.	SR with more recent literature search and similar PICO available
Qiao GL, Zheng SE, Qi WX, Min DL, Shen Z, Yao Y. Comparison of efficacy and safety of denosumab versus zoledronic acid for treating skeletal-related events caused by bone metastasis in patients with malignant solid tumors and multiple myeloma: A Meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Tumor.</i> 2013 - Volume 33, Issue 1, pp. 48-57	SR with more recent literature search and similar PICO available

Lopez-Olivo MA, Shah NA, Pratt G, Risser JM, Symanski E, Suarez-Almazor ME. Bisphosphonates in the treatment of patients with lung cancer and metastatic bone disease: a systematic review and meta-analysis. Support Care Cancer. 2012 Nov;20(11):2985-98. doi: 10.1007/s00520-012-1563-z. Epub 2012 Sep 7. PMID: 22956190 PMCID: PMC3691019	SR with more recent literature search and similar PICO available
Saad F, Eastham JA, Smith MR. Biochemical markers of bone turnover and clinical outcomes in men with prostate cancer. Urol Oncol. 2012 Jul-Aug;30(4):369-78. doi: 10.1016/j.urolonc.2010.08.007. Epub 2010 Dec 16. PMID: 21163673. PMCID: PMC3107360	SR with more recent literature search and similar PICO available
Sun L, Yu S. Efficacy and safety of denosumab versus zoledronic acid in patients with bone metastases: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Oncol. 2013 Aug;36(4):399-403. doi: 10.1097/COC.0b013e31824be20e. PMID: 22772430	SR with more recent literature search and similar PICO available
Choudhury KB, Mallik C, Sharma S, Choudhury DB, Maiti S, Roy C. A randomized controlled trial to compare the efficacy of bisphosphonates in the management of painful bone metastasis. Indian J Palliat Care. 2011 Sep;17(3):210-8. doi: 10.4103/0973-1075.92338. PMID: 22346045 PMCID: PMC3276818	included in SR
Ren Y, Ma L, Tian J, Zhang L, Yang K. A systematic review on different treatment methods of bone metastasis from cancers. Chinese Journal of Lung Cancer. 2010 Volume 13, Issue 5, pp. 533-539.	Article in Chinese
Martinez-Zapata MJ, Figuls MRI, Alonso-Coello P, Català E. Calcitonin for metastatic bone pain. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jul 19;2006(3):CD003223. doi: 10.1002/14651858.CD003223.pub2. PMID: 16856000. PMCID: PMC9676422	Intervention does not match PICO; i.e. not in scope of this guideline module

Zoekverantwoording

Embase

No.	Query	Results
#17	#7 AND #16	3
#16	#13 OR #14 OR #15	3
#15	superiority AND of AND denosumab AND lipton AND 2012 AND zoledronic:ti AND superiority:ti	1
#14	bisphosphonates AND other AND bone AND agents AND for AND breast AND cancer AND will on	1
#13	(bisphosphonates OR 'rank ligand inhibitors') AND for AND men AND with AND prostate AND cancer AND bone AND metastases AND jakob AND 2020	1
#12	#11 NOT #10 RCT	587
#11	#7 AND #9	733
#10	#7 AND #8 SR	359
#9	'randomized controlled trial'/exp OR random*:ti,ab OR (((pragmatic OR practical) NEAR/1 'clinical trial*'):ti,ab) OR (((non inferiority' OR noninferiority OR superiority OR equivalence) NEAR/3 trial*):ti,ab) OR rct:ti,ab,kw	1933024
#8	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab	733409
#7	#6 NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	5746
#6	#1 AND #5	13447
#5	#2 OR #3 OR #4	751758
#4	'calcium regulating agents'/exp/mj OR calcium:ti,ab,kw	721940
#3	'denosumab'/exp/mj OR 'amg 162':ti,ab,kw OR 'amg162':ti,ab,kw OR 'amgiva':ti,ab,kw OR 'denosumab':ti,ab,kw OR 'dnyenix':ti,ab,kw OR 'eb 1001':ti,ab,kw OR 'eb1001':ti,ab,kw OR 'fks 518':ti,ab,kw OR 'fks518':ti,ab,kw OR 'gp 2411':ti,ab,kw OR 'gp2411':ti,ab,kw OR 'jhl 1266':ti,ab,kw OR 'jhl1266':ti,ab,kw OR 'pralia':ti,ab,kw OR 'prolia':ti,ab,kw OR 'ranmark':ti,ab,kw OR 'xgeva':ti,ab,kw	7290
#2	'bisphosphonic acid derivative'/exp/mj OR diphosphonate*:ti,ab,kw OR zolendronat*:ti,ab,kw OR pamidornat*:ti,ab,kw OR clodronat*:ti,ab,kw OR ibandronat*:ti,ab,kw OR etidronat*:ti,ab,kw OR risedronat*:ti,ab,kw OR incadronat*:ti,ab,kw OR olpadronat*:ti,ab,kw OR neridronat*:ti,ab,kw OR (((zolendronic OR pamidornic OR clodronic OR ibandronic OR etidronic OR risedronic OR incad ronic OR olpadonic OR neridronic) NEAR/2 acid*):ti,ab,kw)	35121

No.	Query	Results
#1	'bone metastasis'/exp OR (((skull OR skelet* OR osseous OR bone* OR ilium) NEAR/3 (invasion OR metasta* OR cancer* OR neoplasm*)):ti,ab,kw)	76451

Ovid/Medline

#	Searches	Results
12	11 not 10 RCT	582
11	7 and 9	702
10	7 and 8 SR	251
9	exp randomized controlled trial/ or randomized controlled trials as topic/ or random*.ti,ab. or rct?.ti,ab. or ((pragmatic or practical) adj "clinical trial*").ti,ab,kf. or ((non-inferiority or noninferiority or superiority or equivalence) adj3 trial*).ti,ab,kf.	1529079
8	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*" and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	605194
7	6 not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/) not (letter/ or comment/ or editorial/	6575
6	1 and 5	7253
5	2 or 3 or 4	568596
4	exp Calcium/ or exp Calcium Carbonate/ or exp Calcium Citrate/ or exp Calcium, Dietary/ or calcium.ti,ab,kf.	540875
3	exp Denosumab/ or amg 162.ti,ab,kf. or amg162.ti,ab,kf. or amgiva.ti,ab,kf. or denosumab.ti,ab,kf. or dyenix.ti,ab,kf. or eb 1001.ti,ab,kf. or eb1001.ti,ab,kf. or fks 518.ti,ab,kf. or fks518.ti,ab,kf. or gp 2411.ti,ab,kf. or gp2411.ti,ab,kf. or jhl 1266.ti,ab,kf. or jhl1266.ti,ab,kf. or pralia.ti,ab,kf. or prolia.ti,ab,kf. or ranmark.ti,ab,kf. or xgeva.ti,ab,kf.	3995
2	exp Diphosphonates/ or zolendronat*.ti,ab,kf. or pamidornat*.ti,ab,kf. or clodronat*.ti,ab,kf. or ibandronat*.ti,ab,kf. or etidronat*.ti,ab,kf. or risedronat*.ti,ab,kf. or incadronat*.ti,ab,kf. or olpadronat*.ti,ab,kf. or neridronat*.ti,ab,kf. or ((zolendronic or pamidornic or clodronic or ibandronic or etidronic or risedronic or incadronic or olpadonic or neridronic) adj2 acid*).ti,ab,kf.	29472
1	Bone Neoplasms/ or ((skull or skelet* or osteoblast* or osseous or bone* or ilium) adj3 (invasi* or metasta* or cancer* or neoplasm*)).ti,ab,kf.	90513

Module 11 Nucleaire behandeling

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van (botzoekende) radionuclidetherapie ter pijnbestrijding bij patiënten met osteoblastische metastasen?

Inleiding

Behandelen van pijnlijke ossale metastasen met radionucliden is een mogelijkheid in de palliatieve setting. Deze weinig invasieve behandeling kan worden ingezet bij patiënten met overwegend osteoblastische metastasen en kan bij hen op korte termijn zorgen voor effectieve pijnbestrijding. Er zijn verschillende keuzes voor radionucliden waarbij radium-223, samarium-153, strontium-89 en rhenium-186/188 het meest worden toegepast. Mogelijke bijwerkingen zijn beperkt, voornamelijk beenmergdepressie. Het is gewenst om de wetenschappelijke publicaties betreffende dit onderwerp samen te vatten met betrekking tot indicatiestelling, effectiviteit en bijwerkingen, en te vergelijken met andere pijnbehandelingen zoals radiotherapie.

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What are the effects of bone seeking radionuclide therapy compared to placebo or another pain intervention on pain in patients with osteoblastic metastases?

- P: patients with osteoblastic bone metastases
I: samarium-153, strontium-89, radium-223, rhenium-186/188, or treatment with other bone-seeking radionuclide (with or without another pain intervention)
C: placebo or other pain intervention (eg. pain medication, radiotherapy, chemotherapy), denosumab, bisphosphonates
O: pain, quality of life, bone marrow suppression (need for transfusion), fracture risk, skeletal related events (SRE: pathological fractures), need for surgery or radiotherapy, bone necrosis, jaw and dental problems, hypercalcemia, neurological complaints, neurological deficit, nausea, feeling full, overall survival

Relevant outcome measures

The guideline development group considered pain and quality of life as a critical outcome measure for decision making; and bone marrow suppression and fractures as an important outcome measure for decision making. Following international criteria (Chow 2012), a clinically important pain response was defined as:

- a decrease in the initial pain score by at least 2 points (on a Visual Analogue Scale (VAS) from 0-10), without analgesic increase
- or
- an analgesic decrease of $\geq 25\%$ without an increase in pain score.

The working group considered comparable effects on pain and quality of life (QoL) as clinically relevant when nuclear treatment was compared to another pain intervention, considering that the burden of the treatment itself is low and is associated with few complications/adverse effects.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 19th of July 2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 12111 hits. Because of the large number of hits the working group initially focused on systematic reviews. Studies were thus selected based on the following criteria:

- Systematic review;
- Includes patients with bone metastases;
- Intervention is nuclear treatment (samarium, strontium, radium, rhenium-188, or other);
- Comparator is placebo or another pain intervention (eg. Pain medication, radiotherapy, denosumab or bisphosphonates);
- Pain is operationalized as a score on a VAS or as analgesic use.

Sixteen systematic reviews were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, six reviews were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and ten review studies were included. Since the systematic reviews partly included the same RCTs and because of the heterogeneity of reporting of the results, it was decided to describe the RCTs individually.

Table of included studies

Reference SR (search date)	Radionuclide	Included studies
Terrisse 2020 (Jun 2013)	Several	Oosterhof 2003, Tu 2001, Smeland 2003, Nilsson 2007, James 2016, Parker 2013
Hu 2020 (Mrt 2019)	Strontium	Wang 2013, Li 2018
Dizdarevic 2020 (Feb 2019)	Radium	Nilsson 2007, Nilsson 2012, Parker 2013, Sartor 2014, Sartor 2017, Parker 2017, Parker 2016, Hoskin 2014, Sartor 2016, Vogelzang 2017, Nilsson 2016, Parker 2018.
Tassinari 2018 (Feb 2018)	Radium	Parker 2013
Zacho 2017 (Apr 2015)	Several	Tian 1999
van Dodewaard-de Jong 2016 (Nov 2014)	Several	Oosterhof 2003, Quilty 1994, Lewington 1991, Buchali 1988, Baczyk 2013, Sartor 2004, Serafini 1998, Resche 1997, Han 2002, Palmedo 2003, Parker 2012, Nilsson 2012, Baczyk 2007
Hendriks 2016 (Jan 2015)	Samarium	Serafini 1998, Tian 1999
Tunio 2015 (Search date not reported)	Several	Porter 1993, Buchali 1988, Quilty 1994, Oosterhof 2003, Lewington 1991, Sartor 2004, Han 2002, Parker 2013, Sartor 2014
Christensen 2012 (Sept 2009)	Several	Resche 1997, Sciuto 2001, Baczyk 2007
Bauman 2005 (Jan 2004)	Strontium	Porter 1993, Smeland 2003, Oosterhof 2003, Quilty 1994, Buchali 1988, Sciuto 2001, Tu 2001, Lewington 1991

The working group considered radium, strontium, samarium and rhenium the most important. The search output was screened for additional RCTs studying strontium, samarium, rhenium or another radionuclide. Seven additional RCTs (Bilen 2015; Agarwal 2015; Heery 2018; Seider 2018; Sharma 2017; van Dodewaard-de Jong 2017; Van Winter 2022) were derived from the search results that were not included in one of the systematic reviews. Survival benefits (Overall survival, OS) were of secondary interest, but several studies were included because of additional results regarding pain and quality of life.

Results

Summary of literature

We summarized the results of studies that compared:

1. Nuclear treatment versus placebo among patients with bone metastases;
2. Nuclear treatment (with or without another pain intervention) versus another pain intervention (such as: radiotherapy, zoledronic acid) among patients with bone metastases.

Secondary to the studies relevant for the PICO, we summarized studies that compared:

3. One radionuclide compared to another;
4. Dosage studies

For the comparisons 1 and 2 we assessed the certainty of the evidence by applying GRADE in line with Murad (2017).

Table 1. Overview of studies comparing nuclear treatment versus placebo among patients with bone metastases.

<i>Author year</i>	<i>Study design</i>	<i>Patients</i>	<i>Intervention</i>	<i>Control</i>	<i>Outcomes</i>
Strontium versus placebo					
Buchali 1988	RCT	I: 25 C: unclear	89-SR	Placebo	pain response (best response), survival
Porter 1993	RCT All patients received RT for pain	I: 68 C: 58	89-SR	Placebo	pain response, analgesic use, QoL using unvalidated scales
Smeland 2003	RCT All patients received RT for pain	I: 46 C: 49	89-SR	Placebo	Pain response, QoL
Samarium versus placebo					
Sartor 2004	RCT	I: 101 C: 51	153-SM	Placebo (nonradioactive ¹⁵² Sm)	pain response (4-wk), WBC or ANC, PC, pain flare, survival
Serafini 1998	RCT	I: 23 (18,5 MBq/kg) I: 28 (37 MBq/kg) C: 29 (placebo)	153-SM (two different doses)	Placebo	pain response (AUC 16 wk), WBC or ANC, PC, pain flare
Rhenium versus placebo					
Han 2002	RCT	I: 66 C: 65	186-Re	Placebo	pain response (12 wk), survival
Radium versus placebo					
Nilsson 2007	RCT Phase II	I: 33 C: 31	²²³ RaCl ₂	Placebo	Toxicity, bone ALP, SRE, OS
Parker 2013 (primary paper ALSYMPCA trial)	RCT ALSYMPCA	I: 614 C: 307	²²³ RaCl ₂	Placebo	OS, SRE, ALP, PSA, adverse events
Publications of subgroup and secondary analyses of ALSYMPCA trial (for specification: see grey column)					
Sartor 2014	RCT ALSYMPCA	I: 614 C: 307	²²³ RaCl ₂	Placebo	SRE, external beam radiation, spinal cord compression
Sartor 2017	RCT ALSYMPCA	I: 614 C: 307	²²³ RaCl ₂	Placebo	ALP, LDH, PSA
Parker 2017	RCT ALSYMPCA	I: 578-589 C: 287-298	²²³ RaCl ₂	Placebo	Hospitalization events,

					hospitalization days
Parker 2016	RCT ALSYMPCA	I: 269+345 C: 139+168	²²³ RaCl ₂ (no opioid group and opioid group)	Placebo (no opioid group and opioid group)	OS, SRE, adverse events
Hoskin 2014	RCT ALSYMPCA	I: 352+174 C: 174+133	²²³ RaCl ₂ (prior docetaxel group and no prior docetaxel group)	Placebo (prior docetaxel group and no prior docetaxel group)	OS, adverse events,
Sartor 2016	RCT ALSYMPCA	I: 142 C: 64	²²³ RaCl ₂	Placebo	Chemotherapy use, haematologic values, OS
Vogelzang 2017	RCT ALSYMPCA	I: 614 C: 307	²²³ RaCl ₂	Placebo	Haematologic safety
Nilsson 2016	RCT ALSYMPCA	I: 614 C: 307	²²³ RaCl ₂	Placebo	QoL
Parker 2018	RCT ALSYMPCA	I: 600 C: 301	²²³ RaCl ₂	Placebo	Long term (3 yr) safety ALSYMPCA-trial: TEAE, haematologic TEAE

AE: Adverse events; ALP: bone-alkaline phosphatase concentration; LDH: lactate dehydrogenase; OS: Overall survival; PSA: prostate-specific antigen; QoL: quality of life; RCT: Randomized Controlled Trial; RT: Radiotherapy; SRE: skeletal-related events; TEAE: treatment emergent adverse events.

Table 2. Overview of studies comparing nuclear treatment (with or without another pain intervention) versus another pain intervention or no treatment among patients with bone metastases.

Author year	Study design	Patients	Intervention	Control	Outcomes
Strontium (with or without another pain intervention) versus another pain intervention or no additional treatment					
Bilen 2015	RCT All patients received ADT, doxorubicin, and zoledronic acid	I:39 C: 40	89-SR	No additional treatment	Pain
Wang 2013	RCT	Ia: 45 Ib: 45 Ic: 45 Id: 45	Ia: ZA + 89-SR Ib: ZA Ic: 89-SR	Other intervention arms and 1d: No treatment	OS, SRE
Seider 2018	RCT All patients received zoledronic acid	I: C:	89-SR or Sm-153	No additional treatment	Pain, QoL
Li 2018	RCT	Ia: 35 Ib: 35 Ic: 35	Ia: 89-SR Ib: Sr-89 + zoledronic acid	Ic: Zoledronic acid	OS, SRE
Oosterhof 2003	RCT	I: 101 C: 102	89-SR	Local field radiotherapy	pain response (4-wk), white blood cell count (WBC) or absolute neutrophil count (ANC), platelet count (PC), pain flare, survival.
Quilty 1994	RCT	I: 153 C: ?	89-SR	Local field radiotherapy or hemibody radiotherapy	Pain response (12-wk), WBC or ANC, PC, survival

<i>Samarium (with or without another pain intervention) versus another pain intervention</i>
None (up-to-date till July 2022)
<i>Rhenium (with or without another pain intervention) versus another pain intervention</i>
None (up-to-date till July 2022)
<i>Radium (with or without another pain intervention) versus another pain intervention</i>
None (up-to-date till February 2019)

OS: Overall survival; QoL: quality of life; RCT: Randomized Controlled Trial; SRE: skeletal-related events.

1. Nuclear treatment versus placebo among patients with bone metastases

Strontium vs placebo

Smeland (2003) randomized 95 patients (93 eligible patients: 64 prostate, 19 breast, 10 other cancers) to radiotherapy combined with Sr-89 150 MBq (46 patients) or radiotherapy combined with placebo (saline) (49 patients). Pain response after 3 months was 30% in the Sr-89 group and 20% in the placebo group ($p = n.s.$). No significant differences were seen in quality of life. Adverse effects: leukocytopenia (grade I/II) 35% in the Sr-89 group and 12% in the placebo group ($p = 0.02$), thrombocytopenia 15 vs 4% (p not reported) not). The study planned to include 140 patients but was closed early because of slow recruitment.

Porter (1993) randomized 126 prostate cancer patients to local field radiotherapy combined with Sr-89 (400 MBq) or local field radiotherapy with placebo. No significant differences were seen in survival or in relief of pain at the index site. Intake of analgesics over time demonstrated a significant reduction in the Sr-98 group. Progression of pain as measured by sites of new pain or the requirement for radiotherapy showed statistically significant differences between the arms in favor of strontium-89. A QoL analysis was performed as a multivariate data set and demonstrated an overall superiority of Sr-89 with alleviation of pain and improvement in physical activity being statistically significant. Toxicity was evaluated and demonstrated increased hematological toxicity in the group receiving Sr-89.

Buchali (1988) treated 49 prostate cancer patients with either 3 x 75 MBq Sr-89 (25 patients) or placebo (saline) (24 patients). Pain relief was assessed 1-3 years after treatment and showed no significant difference. A higher survival rate was found in the Sr-89 group (46% vs 4% after 2 years). In the Sr-89 group thrombopenia was seen in 50% and neutropenia in 14%. In the placebo group thrombopenia was seen in 24% and neutropenia in 6%.

Samarium vs placebo

Sartor (2004) randomized 152 prostate cancer patients to either Sm-153 or nonradioactive Sm-152 (2:1). Pain and analgesic use were recorded in diaries for 16 weeks. Non-responders were informed of the treatment received after 4 weeks of treatment and, if initially treated with placebo, were allowed to receive ^{153}Sm -lexidronam in an open-label fashion. ^{153}Sm -lexidronam had positive effects on measures of pain relief compared with placebo within 1 to 2 weeks. Reductions in opioid use were recorded at weeks 3 and 4. Mild, transient bone marrow suppression was the only adverse event associated with ^{153}Sm -lexidronam administration.

Serafini (1998) randomized 118 patients with bone metastases from various primary tumours between 1.0 mCi/kg (37 MBq/kg), 0.5 mCi/kg (18 MBq/kg) and placebo. Treatment was unblinded for patients who did not respond by week 4, with those who had received placebo eligible to receive 1.0 mCi/kg of active drug in an open-label manner. Patient and physician evaluations were used to assess pain relief, as was concurrent change in opioid analgesia. Patients who received 1.0 mCi/kg had significant reductions in pain during the first 4 weeks. Pain relief was observed in 62% to 72% of those who received the 1.0-mCi/kg dose during the first 4 weeks, with marked or complete relief noted in 31% by week 4. Persistence of pain relief was seen through week 16 in 43% of patients who received 1.0

mCi/kg. Bone marrow suppression was mild, reversible, and not associated with grade 4 toxicity.

Rhenium vs placebo

Han (2002) included 111 prostate cancer patients who were randomized to either Re-186 (43 evaluable patients) or placebo (36 evaluable patients). Pain response was determined using a specific decision rule in which pain intensity, medication index, and daily activities were the core determinants. The total response of the patients treated with ¹⁸⁶Re-etidronate varied from 0% to 96% (mean, 27%, or 23/84 d). In the placebo group, the total response varied from 0% to 80% (mean, 13%, or 11/84 d; Mann-Whitney U test, $P < 0.05$). The number of patients who requested radiotherapy was higher in the placebo group (67%) than in the ¹⁸⁶Re-etidronate group (44%) (relative risk, 1.51; Fisher's exact test, $P = 0.069$).

Radium vs placebo

Parker (2013) describes the ALSYMPCA-trial, a phase III randomized double-blind, placebo-controlled study in which 921 prostate cancer patients who had received, were not eligible to receive, or declined docetaxel, were randomized in a 2:1 ratio, to receive six injections of radium-223 (at a dose of 50 kBq per kilogram of body weight intravenously) or matching placebo. The primary end point was overall survival. The main secondary efficacy end points included time to the first symptomatic skeletal event and various biochemical end points. A prespecified interim analysis, conducted when 314 deaths had occurred, assessed the effect of radium-223 versus placebo on survival. An updated analysis, when 528 deaths had occurred, was performed before crossover from placebo to radium-223. At the interim analysis, which involved 809 patients, radium-223, as compared with placebo, significantly improved overall survival (median, 14.0 months vs. 11.2 months; hazard ratio, 0.70; 95% confidence interval [CI], 0.55 to 0.88; two-sided $P=0.002$). The updated analysis involving 921 patients confirmed the radium-223 survival benefit (median, 14.9 months vs. 11.3 months; hazard ratio, 0.70; 95% CI, 0.58 to 0.83; $P<0.001$). Time to first skeletal related event results were in favour of radium-223 (median, 15.6 months vs. 9.8 months; hazard ratio 0.66; 95%CI 0.52-0.83; $P<0.001$). Assessments of all other main biochemical secondary end points also showed a benefit of radium-223 as compared with placebo. Radium-223 was associated with low myelosuppression rates and fewer adverse events. The study was terminated for efficacy at the prespecified interim analysis.

Nilsson (2016) reported QoL and pain data of the ALSYMPCA-trial. They used two validated instruments: the general EuroQoL 5D (EQ-5D) and the disease-specific Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P). Outcomes were the percentage of patients experiencing improvement, percentage of patients experiencing worsening, and mean QoL scores.

Pain-related questions from the subscale prostate cancer symptoms were used to estimate a pain-related score. Both groups had a relatively low meaningful improvement in pain (radium-223: 30.2%; placebo: 20.1%; $p = 0.010$). Pain was in this study not measured conform the predefined criteria of the guideline working group.

Radium-223 was associated with higher QoL scores versus placebo (0.56 versus 0.50; $p = 0.002$). The mean change from baseline was -0.10 with radium-223 and -0.16 with placebo ($P = 0.002$). For FACT-P total score, radium-223 was associated with a higher score (99.08 versus 95.22; $p = 0.004$) and a significantly smaller decrease from baseline versus placebo (-4.83 versus -8.69; $p = 0.004$). Nilsson (2016) found that the higher QoL observed with radium-223 patients was a direct consequence of a slower rate of decline in QoL with radium-223 versus placebo.

Subanalyses of ALSYMPCA trial

Parker (2016) reported a subanalysis of the ALSYMPCA-trial. Outcome measures were compared between of baseline opioid and a non-opioid use group. At baseline, 408 (44%) patients had no pain and no analgesic use or mild pain with nonopioid therapy (World Health Organization ladder pain score 0–1 [non-opioid subgroup]), and 513 (56%) had moderate pain with occasional opioids or severe pain with regular daily opioids (World Health Organization ladder pain score 2–3 [opioid sub-group]). Time to first opioid use for bone pain was assessed in patients not receiving baseline opioids (ie, nonopioid subgroup) and was significantly delayed with radium-223 versus placebo (HR = 0.62, 95% CI:0.46–0.85, $p = 0.002$; median not estimable vs 6.9 mo, respectively). During the study, opioids were required by 36% (96/269) of radium-223 patients versus 50% (70/139) of placebo patients. During the study, 30% (186/614) of radium-223 patients and 34% (105/307) of placebo patients received EBRT for bone pain. Radium-223 significantly reduced the risk of needing EBRT for bone pain by 33% versus placebo (HR = 0.67, 95% CI:0.53–0.85, $p = 0.001$).

Sartor (2014) reported a subanalysis of the ALSYMPCA-trial the time to first symptomatic skeletal event, defined as the use of external beam radiation to relieve bone pain, or occurrence of a new symptomatic pathological fracture (vertebral or non-vertebral), or occurrence of spinal cord compression, or tumour-related orthopaedic surgical intervention. All events were required to be clinically apparent and were not assessed by periodic radiological review. Time to first symptomatic skeletal event was longer with radium-223 than with placebo (median 15.6 months [95% CI 13.5–18.0] vs 9.8 months [7.3–23.7]; hazard ratio [HR]=0.66, 95% CI 0.52–0.83; $p=0.00037$). The risks of external beam radiation therapy for bone pain (HR 0.67, 95% CI 0.53–0.85) and spinal cord compression (HR=0.52, 95% CI 0.29–0.93) were reduced with radium-223 compared with placebo. Radium-223 treatment did not seem to significantly reduce the risk of symptomatic pathological bone fracture (HR 0.62, 95% CI 0.35–1.09), or the need for tumour-related orthopaedic surgical intervention (HR 0.72, 95% CI 0.28–1.82).

Level of evidence of the literature

1. Nuclear treatment versus placebo among patients with bone metastases

The level of evidence regarding the outcome measure pain response was downgraded by two levels to low because of serious study limitations (risk of bias); serious indirectness in terms of population, interventions and outcomes across studies and serious imprecision, i.e. optimal information size not met or the CIs of all the studies or of the largest studies include no effect and clinically meaningful benefits or harms.

No conclusions could be drawn about the effects on nuclear treatment on quality of life. The certainty of the evidence is very low due to paucity of data. We're uncertain if nuclear treatment has a similar effect or perhaps may lead to a slower rate of decline in QoL when compared to placebo.

Table 3. Effect of **nuclear treatment versus placebo** on pain response and analgesics use among patients with bone metastases

	Pain response			Analgesics use		
	Short term (<12 weeks)	Medium term (3 to 12 months)	Long term (>12 months)	Short term (<12 weeks)	Medium term (3 to 12 months)	Long term (>12 months)
Strontium						
Smeland 2003		+ (NT)				
Porter 1993		+ (NT)			++ (NT)	
Buchali 1988			-			
Samarium						
Sartor 2004	++ (NT)			++ (NT)		
Serafini 1998	++ (NT)			++ (NT)		
Rhenium						
Han 2002	++ (NT)			-		
Radium						
Nillson 2016 Parker 2016 Sartor 2014		* (NT)			* (NT)	
Conclusions overall effect nuclear treatment	The evidence suggests nuclear treatment reduces pain on the short and medium term when compared to placebo. ^{1,2,3} No conclusions can be drawn about long-term effects of nuclear treatment on pain response.					

Grey: no information available

NT: in favour of nuclear treatment

P: in favour of placebo

++: clinically relevant effect, confidence interval does not include "no clinically relevant effect"

+ : clinically relevant effect, confidence interval does not include "no effect"

*: clinically relevant effect, not in accordance with our predefined pain response conditions

- : no clinically relevant effect

GRADE (meta-analysis not possible)

1 Serious methodological limitations of the studies, i.e. risk of bias

2 Serious indirectness in terms of population, interventions and outcomes across studies

3 Serious imprecision, i.e. optimal information size not met or the CIs of all the studies or of the largest studies include no effect and clinically meaningful benefits or harms

4 Serious inconsistency of the direction and the magnitude of effects across studies

5 Likelihood of publication bias

2. Nuclear treatment (with or without another intervention) versus another intervention among patients with bone metastases.

Strontium vs radiotherapy

Oosterhof (2003) randomized 203 prostate cancer patients to a single intravenous injection of 150 MBq Sr-89 (101 patients) or palliative local field radiotherapy (102 patients). There was no difference in pain response or in adverse effects between both groups. Median overall survival was better in the radiotherapy group (11.0 months) than in the Sr-89 group (7.2 months, $p < 0.05$).

Quilty (1994) included 305 prostate cancer patients who were first stratified according to suitability for local or hemibody radiotherapy, then randomly allocated that form of treatment or Sr-89 (i.v. injection). Pain relief after three months was not different between the Sr-89 groups and the radiotherapy groups (Sr vs local radiotherapy 66 vs 61%; Sr-89 vs hemibody radiotherapy 66 vs 64%). After 80% of the patients had died, median survival was 33 weeks in the Sr-89 group and 28 weeks in the radiotherapy group ($p = 0.10$). Fewer patients reported new pain sites after Sr-89 than after local or hemibody radiotherapy ($p < 0.05$). Platelets and leukocytes fell by an average 30–40% after strontium-89.

Strontium + doxorubicin vs doxorubicin alone

Tu (2001) randomized 72 prostate cancer patients to Sr-89 plus doxorubicin (36 patients) or doxorubicin alone (36 patients) after two or three cycles of induction chemotherapy, consisting of ketoconazole and doxorubicin alternating with estramustine and vinblastine. For the whole study population, pain resolution was seen in 52%, pain improvement in 81%. Median overall survival was 28 months in the Sr-89 + doxorubicin group and 17 months in the patients who received doxorubicin alone (HR = 2.8, $p = 0.001$). Adverse effects \geq grade 2: in the Sr-89 + doxorubicin group neutropenia was seen in 45%, anemia in 3% and nausea and vomiting in 8%; in the doxorubicin group neutropenia was seen in 22%, anemia in 8% and nausea and vomiting in 17%. More data on treatment groups was not available.

Docetaxel (D) vs docetaxel + zoledronic acid (DZA) vs docetaxel + Sr-89 (DSr89) vs docetaxel + Sr-89 + ZA (DSZ)

James (2016) randomized 757 prostate cancer patients to each of four arms: docetaxel (D) vs docetaxel plus zoledronic acid (DZA) vs docetaxel plus Sr-89 (DSr89) vs docetaxel plus Sr-89 and ZA (DSZ). The primary phase 3 analysis compared ZA vs no ZA (stratified for Sr89 use) and Sr-89 vs no Sr-89 (stratified for ZA use) in terms of clinical progression free survival (CPFS), pain progression, or death. Secondary outcome measures were symptomatic SRE-free interval, pain progression-free interval, overall survival, and numbers of SREs. Results for Sr-89 vs no Sr-89: CPFS showed evidence of a moderate effect (HR 0.85; 95% CI, 0.73-0.99; $P = 0.03$). There were no statistically significant differences in pain progression free interval and median overall survival. Sr-89 did not significantly prolong the SRE-free interval (HR 0.88; 95% CI, 0.73-1.06; $P = 0.17$), though the median SRE-free interval did increase from 11.7 to 13.0 months.

Strontium vs zoledronic acid

Li (2018) randomized 105 lung cancer patients into three groups of 35 patients: Sr-89 + ZA, Sr-89 alone and ZA alone. **Wang (2013)** randomized 180 lung cancer patients into four groups of 45 patients: Sr-89 + ZA, ZA alone, Sr-89 alone and no treatment. Hu (2020) performed a meta-analysis of the results of Li and Wang which suggests that ZA + strontium-89 and ZA obtained a significant improvement in the 1-year survival rate (RR = 2.1, 95% CI 1.63-2.81) and 2-year survival rate (RR = 1.8, 95% CI 1.33-2.38) compared with strontium-89. The use of ZA + Sr-89 was associated with a higher 1-year survival rate (RR = 1.2, 95% CI

1.04 to 1.40) than that of ZA alone. Hu also did a network meta-analysis which showed that ZA + strontium-89 showed a better 1-year survival rate than the other therapeutic options. Strontium-89 alone seemingly did not significantly increase the 1-year survival rate (RR = 0.82, 95% CI 0.57, 1.19) and 2-year survival rate (RR = 1.3, 95% CI 0.45 to 3.75) compared with placebo. In comparison with Sr-89, ZA alone harbored a better 1-year survival rate (RR = 1.8, 95% CI 1.32 to 2.35), but had no significant difference in the 2-year survival rate (RR = 1.8, 95% CI 0.77 to 4.21). The network meta-analysis for NSCLC patients with bone metastases showed that ZA + strontium-89, among all the therapeutic options, displayed the highest clinical benefit of SREs. The effects of strontium-89 alone were not more favorable than those of placebo in terms of SREs (RR = 0.92, 95% CI 0.70 to 1.20) Wang 2013 found that ZA + Sr-89 vs. ZA vs. Sr-89 harbored similar toxicity profiles. On the other hand, Li 2018 found that, compared with ZA, Sr-89 decreased the counts of leukocytes and platelets. ZA + Sr-89 was associated with more reduction of leukocytes and platelets than ZA and Sr-89. ZA seemingly had no impact on leukocytes and platelets.

Zoledronic acid with Strontium or Samarium vs zoledronic acid without Strontium or Samarium

Seider (2018) included 261 patients with prostate, breast or lung cancer and bone metastases. Those patients were randomized to either zoledronate alone or zoledronate plus radiopharmaceuticals (Sr-89 or Sm-153). The primary endpoint was time to development of SREs. Secondary objectives included quality of life, pain control, overall survival (OS) and toxicity. Patients were stratified by site of primary cancer (lung vs. breast, vs. prostate) and number of bone metastases (≤ 2 vs. > 2). All patients received supplemental Vitamin D and Calcium.

Seider 2018 reported about a total of 248 patients with follow-up information after one year: 52 patients (42%) in the zoledronate group and 49 (40%) in the zoledronate and radiopharmaceuticals arm experienced a SRE (HR 1.04, 95% CI 0.70 to 1.54).

After one year, Seider 2018 did not find a difference between the groups with respect to pain scores or quality of life measures. Seider 2018 reported that the radiopharmaceuticals were well tolerated.

Rhenium + docetaxel vs docetaxel

Van Dodewaard-de Jong (2017) randomised patients with progressive prostate cancer and bone metastases for first-line docetaxel 75 mg/m² 3-weekly plus prednisone with or without 2 injections of rhenium-188-HEDP after the third (40 MBq/kg) and after the sixth (20 MBq/kg) cycle of docetaxel. Primary endpoint was progression-free survival (PFS), defined as either PSA, radiographic or clinical progression. Patients were stratified by extent of bone metastases and hospital. Forty-two patients were randomised for standard treatment and 46 patients for combination therapy. Median follow-up was 18.4 months. In the intention to treat analysis no differences in survival and PSA became apparent between the two groups. In an exploratory per-protocol analysis median overall survival was significantly longer in the experimental group (34 months (95%CI 31.8 to 35.9)) than in the control group (21 months (95%CI 13.6 to 28.4); p 0.01).

No differences in VAS scores for pain assessment were seen, but the VAS-scores were already low at the start of the intervention.

3. One radionuclide compared to another

Strontium vs Rhenium

Sciuto (2001) randomized 50 breast cancer patients to either Sr-89 (25 patients) or Re-186 (25 patients). Pain response was similar in both groups. Median onset of pain relief was 21

days with Sr-89 and 4 days with Re-186. Performance status (Karnofsky score) was not different between the groups. No grade 3–4 hematological toxicity (WHO criteria) was seen.

Strontium vs Samarium

Baczyk (2007) randomized 100 patients (mixed population, of which 40 breast cancer patients) to either Sr-89 150 MBq/kg (50 patients) or Sm-153 37 MBq/kg (50 patients). Pain response was comparable between the groups: change from baseline for Sr-89 was -3 (-5 ± 2) and for Sm-153 -4 (-8 ± 2). In the Sr-89 group 25% had a VAS <2, in the Sm-153 group it was 40%. Performance status: change from baseline for Sr-89 was +10 (-20 ± 20) and for Sm-153 +20 (-30 ± 30). Toxicity data were not reported.

Sharma 2017 randomized 30 patients with breast/prostate cancer and skeletal metastases. Twenty patients were considered for treatment with 153Sm-EDTMP and with 177Lu-EDTMP in 10 patients, respectively. Using fixed dose of 37.0 MBq/kg body weight of each, the mean administered doses of 153Sm-EDTMP and 177Lu-EDTMP were 2,155.2 +/- 419.6 MBq (1,347-2,857) and 1,935.1 +/- 559.4 MBq (1,073-2,627), respectively. Reduction in pain scoring was assessed clinically over 8 weeks by using WHO criteria and correlated with the absorbed dose to the metastatic sites.

In 153Sm-EDTMP-treated patients, 16 (16/20) patients were responders and the remaining 4 patients were non-responders. In 177Lu-EDTMP patients, 8 (8/10) were responders and the remaining 2/10 were non-responders. The response rate for each radionuclide in terms of a significant reduction in pain score was evaluated as about 80.0%. A mild to severe toxicity was observed in one patient each treated with 153Sm-EDTMP and 177Lu-EDTMP, respectively. These findings suggest that either of the two therapeutic radiopharmaceuticals can be used safely.

4. Dosage studies

Samarium

Tian (1999) randomized 105 patients with bone metastases from various primary tumours between single doses of 37 MBq/kg (n=70) and 18.5 MBq/kg (n=35). The effects were evaluated according to change in daily analgesic consumption, pain score, sum of effect product (SEP), Physician's Global Assessment (PGA), blood counts, and organ function tests conducted regularly for 16 weeks. Fifty-eight of 70 patients in group I and 30 of 35 in group II had a positive response, with SEPs of 22.29±14.47 and 20.13±13.90 respectively. Of 72 patients who had been receiving analgesics, 63 reduced their consumption. PGA showed that the Karnofsky score (KS) increased from 58.54±25.90 to 71.67±26.53, indicating improved general condition, but the difference was not significant. Response and side-effects were both independent of dose.

Resche (1997) randomized 114 patients with bone metastases from various primary tumours between 1.0 mCi/kg (37 MBq/kg, n=59) and 0.5 mCi/kg (18 MBq/kg, n=55). During the first 4 weeks after dose administration, there were statistically significant changes from baseline with the 1.0 mCi/kg dose but not with the 0.5 mCi/kg dose. The difference between doses in visual analogue pain scores was statistically significant at week 4 (P = 0.0476). Among subsets of patients examined, female patients with breast cancer receiving 1.0 mCi/kg had the most noticeable improvement. The physicians judged that approximately half of the patients in each dose group were experiencing some degree of pain relief by week 2. This value increased to 55% for the 0.5 mCi/kg group and 70% for the 1.0 mCi/kg group at week 4. More patients in the higher dose group (54%) than in the lower dose group (44%) completed the 16-week study. A predictable level of dose-related marrow suppression was the only toxicity associated with 153Sm-EDTMP treatment. Values for platelets and

WBCs reached nadirs at 3 or 4 weeks with both doses and recovered by 8 weeks. Long-term follow-up revealed longer survival among breast cancer patients who had received the higher dose than among those who had received the lower dose. The results suggest that the 1.0 mCi/kg dose of ^{153}Sm -EDTMP is safe and effective for the treatment of painful bone metastases.

Rhenium

Palmedo (2003) randomized 64 prostate cancer patients to either one or two injections (with an interval of 8 weeks) of Re-188. The effectiveness of Re-188 HEDP for pain palliation was better in the repeated treatment group (group B), with a response rate and time of response of 92% and 5.66 months, respectively ($P = .006$ and $P = .001$). In group B, 11 (39%) of 28 patients had a prostate-specific antigen decrease of more than 50% for at least 8 weeks, compared with two (7%) of 30 patients in the single-injection group (group A). The median times to progression of group A and group B were 2.3 months (range, 0 to 12.2 months) and 7.0 months (range, 0 to 24.1 months), respectively ($P = .0013$), and the median overall survival times were 7.0 months (range, 1.3 to 36.7 months) and 12.7 months (range, 4.1 to 32.2 months), respectively ($P = .043$). In both groups, toxicity was low, with moderate thrombopenia and leukopenia (maximum common toxicity criteria grade of 2).

^{177}Lu -EDTMP

Agarwal 2015 included 44 patients with breast cancer (12 patients) or castration-resistant prostate cancer (32 patients) and skeletal metastases. Patients were randomized into two equal groups treated with ^{177}Lu -EDTMP intravenously at a dose of 1,295 MBq (group A) or 2,590 MBq (group B). Pain palliation was evaluated using a visual analogue score (VAS), analgesic score (AS) and Karnofsky performance score (KPS) up to 16 weeks. The overall response rate (in all 44 patients) was 86%. Complete, partial and minimal responses were seen in 6 patients (13%), 21 patients (48%) and 11 patients (25%), respectively. A favourable response was seen in 27 patients (84%) with prostate cancer and in 11 patients (92%) with breast cancer. There was a progressive decrease in the VAS from baseline up to 4 weeks ($p < 0.05$). Also, AS decreased significantly from 1.8 ± 0.7 to 1.2 ± 0.9 ($p < 0.0001$). There was an improvement in quality of life of the patients as reflected by an increase in mean KPS from 56 ± 5 to 75 ± 7 ($p < 0.0001$). The overall response rate in group A was 77% compared to 95% in group B ($p = 0.188$). Nonserious haematological toxicity (grade I/II) was observed in 15 patients (34%) and serious toxicity (grade III/IV) occurred in 10 patients (23%). There was no statistically significant difference in haematological toxicity between the groups.

$^{223}\text{Radium}$

Parker (2013) prospectively evaluated the efficacy and safety of three different doses of radium chloride (Ra 223) in patients with CRPC and bone metastases; 25 kBq/kg ($n = 41$), 50 kBq/kg ($n = 39$), or 80 kBq/kg ($n = 42$). Ra 223 had a dose-dependent effect on serum markers of CRPC activity.

The most common treatment-related AEs ($\geq 10\%$) occurring up to week 24 across all dose groups were diarrhea (21%), nausea (16%), and anemia (14%). No difference in incidence of hematologic events was seen among dose groups. No notable between-group differences in nature or number of reported SREs occurred. The most frequent SREs ($\geq 10\%$ of patients in any dose group; $n = 112$) were pain increase (13%), analgesic consumption increase (18%), and external radiotherapy administration (11%).

Pain index data were available for 86 of 112 patients (77%) in the PP population, of whom 66 patients (77%) had baseline pain (ie, score ≥ 2 on BPI item 3). Percentage of pain responders

did not significantly differ between groups and was approximately 50% (extracted from figure).

Conclusions

Low GRADE	<p>The evidence suggests nuclear treatment reduces pain on the short and medium term when compared to placebo. No conclusions can be drawn about long-term effects of nuclear treatment on pain response.</p> <p><i>Source: Buchali 1988; Porter 1993; Serafini 1998; Han 2002; Smeland 2003; Sartor 2004.</i></p>
------------------	---

Very low GRADE	<p>No conclusions can be drawn about the effects on nuclear treatment on quality of life. The certainty of the evidence is very low due to paucity of data.</p> <p><i>Source: Smeland 2003; Nilsson 2016</i></p>
-----------------------	---

Discussion of findings

The evidence suggests comparable effects of beta-emitting radionuclides such as strontium-89, samarium 153m and rhenium-186. Time to pain response following samarium was shorter than after strontium.

Evidence with respect to alpha-emitting radionuclides (Radium-223) for pain reduction is scarce but suggests positive effects as well with regard to reduction in opioid use and need for external beam radiation. Also, some positive effects with regard to quality of life were found.

Several therapeutical bone seeking radionuclides have been compared or added to some form of chemotherapy, external radiotherapy or bisphosphonate therapy. No conclusions with regard to pain response or quality of life can be drawn from these studies because of great diversity in study set up and selected outcome parameters.

No added relevant side effects or negative outcome were observed in most studies.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Effect op pijnvermindering

Therapie met radionucliden bij symptomatische ossale metastasen geeft een relevante afname van pijn bij de grote meerderheid van de patiënten. Met name de radionucliden met een korte halfwaardetijd geven een snel effect binnen enkele weken. Het is wisselend hoe lang het effect van pijnreductie aanhoudt.

Er lijkt een kleine reductie te zijn in het optreden van pathologische fracturen, echter gezien kleine aantallen is dit effect waarschijnlijk niet klinisch relevant. Ook is het aannemelijk dat er een afname is van opioïdengebruik en ook een lagere kans op aanvullende uitwendige radiotherapie ter palliatie.

Er zijn enkele studies die suggereren dat er een positief effect is op de survival. Dit blijkt met name uit de ALSYMPCA-trial naar het effect van Radium-223. Mediane overall survival verbeterde van 11 naar 15 maanden na Radium-223 behandeling. Buiten de scope van de huidige literatuursearch toont de VISION trial, die de (niet specifiek botzoekende)

radioligand Lutetium-177-PSMA vergelekt met placebo, een positief effect op survival, op kwaliteit van leven en op pijn (Sartor 2021; Fizazi 2023).

De belangrijkste bijwerking van radionuclidentherapie is beenmerg toxiciteit, dit is over het algemeen mild (graad 1 of 2) en leidt niet tot aanvullende behandeling. Lange-termijn effecten met als gevolg hematologische maligniteit worden een enkele keer beschreven en zijn zeer zeldzaam.

De bewijskracht ten aanzien van pijnreductie is over het algemeen laag. Gerandomiseerde studies met pijn als primaire uitkomstmaat zijn schaars. Pijn als uitkomstmaat kent beperkingen en vaak zijn grote studies nodig om significant effect aan te tonen, zeker als pijn bij aanvang van behandeling beperkt is of reeds adequaat behandeld wordt met opioïden. Er is een veelvoud aan publicaties van observationele of niet-vergelijkende studies die bij herhaling een positief effect laten zien als het gaat om pijnbeleving en afname van opioïde gebruik.

Radionuclidetherapie wordt in de praktijk ingezet als uitwendige radiotherapie, een behandeling waar ruime ervaring mee bestaat en waar veel wetenschappelijk bewijskracht voor is, geen uitkomst lijkt te bieden. Dit is meestal het geval als er sprake is van multifocale pijn of er geen ruimte meer is voor bestraling na eerdere behandelingen.

Middel keuze

Literatuur toont een vergelijkbare effectiviteit wanneer gekeken wordt naar het effect van de verschillende beta-stralende radionucliden in het algemeen. Hierbij treedt het effect van pijnreductie eerder op bij samarium-153 of rhenium 186/188 dan bij strontium-89. Ook wordt een lagere mate van beenmergtoxiciteit beschreven bij deze radionucliden (sm153m/Rh-186/188) met een kortere halfwaardetijd.

Studies naar alpha-stralende radionucliden zoals radium-223 zijn veelal opgezet om het antitumor effect te bepalen met overall survival als primaire uitkomstmaat. Subanalyses als het gaat om kwaliteit van leven, opioïdegebruik en noodzaak tot uitwendige radiotherapie laten hier ook een positief effect zien. Daarnaast zijn er meerdere observationele studies die een positief effect op pijn, opioïd gebruik en kwaliteit leven zeer waarschijnlijk maken (Badrising 2022, Higano 2023).

Inzet bij patiënten met niet-symptomatische metastasen

Er is beperkt bewijs voor behandeling met botzoekende radionucliden wanneer de ossale metastasen niet symptomatisch zijn. Mogelijk zou pijn of medicatiegebruik in de toekomst uitgesteld of voorkomen kunnen worden, dit is onvoldoende onderzocht.

Wanneer er reeds een andere systemische behandeling gegeven wordt (chemotherapie, anti hormonale therapie) wordt niet aangeraden om dit te combineren met radionuclidenbehandeling. Er is een variëteit aan studies die verschillende combinaties toetst, echter zonder eenduidig positief resultaat.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Radionucliden behandelingen zijn weinig belastend voor de patiënt en kunnen daarom in de palliatieve setting de voorkeur hebben boven andere behandelingen. Dit komt zowel door de kortdurende weinig frequente toediening als zeer beperkte impact van bijwerkingen. Een eventueel nadeel van de behandeling is dat het soms noodzakelijk is om gedurende een korte periode afstand (2 meter) te houden tot naasten vanwege stralingshygienische

factoren. Ook is het onwenselijk als bij overlijden de patiënt recent een radionuclidebehandeling heeft ondergaan met oog op het voorkomen van blootstelling aan straling van populatie en milieu.

Het belangrijkste doel van de radionuclidebehandeling is verbeteren van kwaliteit van leven. Hierbij gaat het om verminderen van pijn, verminderen van opioïden gebruik, en voorkomen van andere meer invasieve behandelingen. Het merendeel van de patiënten ervaart deze verbetering zonder veel bijwerkingen.

Kosten (middelenbeslag)

Radionucliden zijn een kostbare behandeling van enkele duizenden euro's per gift. Gezien beperkte indicatiestelling is het totale gebruik van radionucliden beperkt en zijn de totale kosten voor de maatschappij laag. Internationale studies naar kosteneffectiviteit laten veelal een positief effect zien ten aanzien van radionuclide behandeling. Het is echter de vraag hoe goed de kwaliteit is van deze studies en in hoeverre deze uitkomsten te extrapoleren zijn naar de Nederlandse praktijk.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

In Nederland zijn radionuclidenbehandelingen niet in elk ziekenhuis beschikbaar, mogelijk is verwijzing binnen de regio noodzakelijk naar een ziekenhuis met nucleaire afdeling die deze behandeling faciliteert.

In Nederland zijn slechts een beperkt aantal therapeutische radionucliden geregistreerd. Samarium-153 is geregistreerd in de vorm van Quadramet (Samarium (153Sm) lexidronam pentanatrium). Dit middel kan ter palliatie van pijn ten gevolge van osteoblastische metastasen (aangetoond met botscan) aan iedere patiënt met voldoende beenmergreserve worden voorgeschreven, tumortype onafhankelijk. Dit middel kan dus breed worden toegepast.

Daarnaast is radium-223 geregistreerd voor symptomatische patienten met ossaal gemetastaseerd hormoon refractair prostaatkarcinoom (mCRPC), zonder viscerale metastasen. Dit middel volgt na tenminste twee voorafgaande systemische therapielijnen voor mCRPC (andere dan LHRH-analogen), of die niet in aanmerking komen voor een beschikbare systemische mCRPC behandeling. Lutetium-177-PSMA is momenteel beperkt beschikbaar in Nederland voor patienten met prostaatkanker, dit gaat naar verwachting veranderen als er meer duidelijk is over Nederlandse registratie en vergoeding door zorgverzekeraars.

Aanbeveling

De literatuur geeft ondanks matige bewijskracht eenduidig aan dat radionuclidetherapie zorgt voor pijnreductie danwel minder gebruik van opioïden bij de patiënt met ossale metastasen

Bij de meeste patienten heeft een locale behandeling met radiotherapie de voorkeur voor de behandeling van pijn. Dit geldt zeker als er sprake is van neurologische uitval of dreigende myelumcompressie. Overweeg bij patienten met multifocale pijnklachten op basis van uitgebreide osteoblastische botmetastasering een behandeling met een radionuclide.

Er is onvoldoende bewijs over effectiviteit om een radionuclidenbehandeling te combineren met andere systemische antitumortherapie.

Om discrepanties te voorkomen met de meer tumorspecifieke richtlijn voor prostaatkanker is ervoor gekozen om voor patiënten met prostaatkanker naar deze richtlijn te verwijzen in de aanbeveling.

Symptomatische botmetastasen bij prostaatkanker:

Volg hierbij de richtlijn prostaatkanker.

Symptomatische botmetastasen bij andere primaire tumoren:

Overweeg radionuclide behandeling met samarium-153 bij patiënten met multifocale pijnklachten van botmetastasen, waarbij uitwendige radiotherapie geen uitkomst lijkt te bieden.

Voorafgaand aan behandeling dient de osteoblastische component van de metastasen aangetoond te worden met botscaan.

Combineer radionuclide behandeling niet met andere systemische antitumortherapie.

Kennisvragen

- Uitwendige radiotherapie bij pijnklachten van botmetastasen is meestal behandeling van eerste keuze. Wanneer er sprake is van multifocale pijnklachten of er geen ruimte meer is voor aanvullende radiotherapie kan radionuclidetherapie worden overwogen. Wanneer welke van deze twee behandelingen het meest effectief is en welke factoren hier precies doorslaggevend zijn is onvoldoende onderzocht.
- Er is enige overlap tussen de indicatiestelling van radionuclide behandeling en bisfotonaten. Vergelijkende studies naar beide middelen zijn beperkt. In de literatuursamenvatting is de studie van Seider (2018) het meest relevant waarbij een enkele radionuclide behandeling wordt toegevoegd aan de behandeling met zolendroninezuur. Hierbij is er mogelijk een voorzichtig positief effect op het ontstaan van SRE's. Ook zou het op korte termijn een betere pijnreductie geven. Na 1 jaar zijn er geen verschillen meer. Meer informatie over de kortdurende effecten op pijn en kwaliteit van leven zijn interessant, net als het effect van herhaling van de radionuclide behandeling na enkele maanden.

Literatuur

Agarwal KK, Singla S, Arora G, Bal C. (177)Lu-EDTMP for palliation of pain from bone metastases in patients with prostate and breast cancer: a phase II study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Jan;42(1):79-88. doi: 10.1007/s00259-014-2862-z. Epub 2014 Jul 29. PMID: 25070686.

Baczyk M, Czepczyński R, Milecki P, Pisarek M, Oleksa R, Sowiński J. 89Sr versus 153Sm-EDTMP: comparison of treatment efficacy of painful bone metastases in prostate and breast carcinoma. *Nucl Med Commun*. 2007 Apr;28(4):245-50. doi: 10.1097/MNM.0b013e32805b72a0. PMID: 17325585.

Badrising SK, Louhanepessy RD, van der Noort V, Kieffer J, Coenen JLLM, Hamberg P, Beeker A, Wagenaar N, Lam M, Celik F, Loosveld OJL, Oostdijk A, Zuetenhorst H, de Feijter JM, Dezentjé VO, Ras-van Spijk S, Vegt E, Haanen JB, van de Poll-Franse LV, Zwart W, Bergman AM. Integrated analysis of pain, health-related quality of life, and analgesic use in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with Radium-223.

- Prostate Cancer Prostatic Dis. 2022 Feb;25(2):248-255. doi: 10.1038/s41391-021-00412-6. Epub 2021 Aug 26. PMID: 34446849.
- Bauman G, Charette M, Reid R, Sathya J. Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastasis—a systemic review. *Radiother Oncol*. 2005 Jun;75(3):258-70. doi: 10.1016/j.radonc.2005.03.003. PMID: 16299924.
- Bilen MA, Johnson MM, Mathew P, Pagliaro LC, Araujo JC, Aparicio A, Corn PG, Tannir NM, Wong FC, Fisch MJ, Logothetis CJ, Tu SM. Randomized phase 2 study of bone-targeted therapy containing strontium-89 in advanced castrate-sensitive prostate cancer. *Cancer*. 2015 Jan 1;121(1):69-76. doi: 10.1002/cncr.28971. Epub 2014 Aug 22. PMID: 25155428 PMCID: PMC4270821.
- Buchali K, Correns HJ, Schuerer M, Schnorr D, Lips H, Sydow K. Results of a double blind study of 89-strontium therapy of skeletal metastases of prostatic carcinoma. *Eur J Nucl Med*. 1988;14(7-8):349-51. doi: 10.1007/BF00254382. PMID: 2460352.
- Christensen MH, Petersen LJ. Radionuclide treatment of painful bone metastases in patients with breast cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2012 Apr;38(2):164-71. doi: 10.1016/j.ctrv.2011.05.008. PMID: 21683530
- Dizdarevic S, McCready R, Vinjamuri S. Radium-223 dichloride in prostate cancer: proof of principle for the use of targeted alpha treatment in clinical practice. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020 Jan;47(1):192-217. doi: 10.1007/s00259-019-04475-5. Epub 2019 Aug 30. PMID: 31471713.
- van Dodewaard-de Jong JM, de Klerk JMH, Bloemendal HJ, Oprea-Lager DE, Hoekstra OS, van den Berg HP, Los M, Beeker A, Jonker MA, O'Sullivan JM, Verheul HMW, van den Eertwegh AJM. A randomised, phase II study of repeated rhenium-188-HEDP combined with docetaxel and prednisone versus docetaxel and prednisone alone in castration-resistant prostate cancer (CRPC) metastatic to bone; the Taxium II trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Aug;44(8):1319-1327. doi: 10.1007/s00259-017-3673-9. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28421240.
- van Dodewaard-deJong JM, Oprea-Lager DE, Hooft L, de Klerk JM, Bloemendal HJ, Verheul HM, Hoekstra OS, van den Eertwegh AJ. Radiopharmaceuticals for Palliation of Bone Pain in Patients with Castration-resistant Prostate Cancer Metastatic to Bone: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2016 Sep;70(3):416-26. doi: 10.1016/j.eururo.2015.09.005. Epub 2015 Sep 19. PMID: 26391636.
- Fizazi K, Herrmann K, Krause BJ, Rahbar K, Chi KN, Morris MJ, Sartor O, Tagawa ST, Kendi AT, Vogelzang N, Calais J, Nagarajah J, Wei XX, Koshkin VS, Beaugard JM, Chang B, Ghose R, DeSilvio M, Messmann RA, de Bono J. Health-related quality of life and pain outcomes with [177Lu]Lu-PSMA-617 plus standard of care versus standard of care in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (VISION): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023 June; 24(6): 597–610. doi:10.1016/S1470-2045(23)00158-4.
- Han SH, de Klerk JHM, Tan S, van het Schip AD, Derksen BH, van Dijk A, Kruitwagen CLJJ, Blijham GH, van Rijk PP, Zonnenberg BA. The PLACORHEN study: a double-blind, placebo-controlled, randomized radionuclide study with (186)Re-etidronate in hormone-resistant prostate cancer patients with painful bone metastases. *Placebo Controlled Rhenium Study*. *J Nucl Med*. 2002 Sep;43(9):1150-6. PMID: 12215552.
- Heery CR, Madan RA, Stein MN, Stadler WM, Di Paola RS, Rauckhorst M, Steinberg SM, Marté JL, Chen CC, Grenga I, Donahue RN, Jochems C, Dahut WL, Schlom J, Gulley JL. Samarium-153-EDTMP (Quadramet®) with or without vaccine in metastatic castration-resistant prostate cancer: A randomized Phase 2 trial. *Oncotarget*. 2016 Oct 18;7(42):69014-69023. doi: 10.18632/oncotarget.10883. PMID: 27486817.
- Hendriks LE, Hermans BC, van den Beuken-van Everdingen MH, Hochstenbag MM, Dingemans AM. Effect of Bisphosphonates, Denosumab, and Radioisotopes on Bone Pain

- and Quality of Life in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer and Bone Metastases: A Systematic Review. *J Thorac Oncol.* 2016 Feb;11(2):155-73. doi: 10.1016/j.jtho.2015.10.001. Epub 2015 Dec 22. PMID: 26718881.
- Higano CS, George DJ, Shore ND, Sartor O, Miller K, Conti PS, Sternberg CN, Saad F, Sade JP, Bellmunt J, Smith MR, Chandrawansa K, Sandström P, Verhoken F, Tombal B. Clinical outcomes and treatment patterns in REASSURE: planned interim analysis of a real-world observational study of radium-223 in metastatic castration-resistant prostate cancer. *EClinicalMedicine.* 2023 May 18;60:101993. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101993. eCollection 2023 Jun. PMID: 37251627.
- Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, Johannessen DC, Helle SI, Logue J, Bottomley D, Nilsson S, Vogelzang NJ, Fang F, Wahba M, Aksnes AK, Parker C. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol.* 2014 Nov;15(12):1397-406. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70474-7. Epub 2014 Oct 17. PMID: 25439694.
- Hu Z, Tian Y, Li W, Ruan Y, Zeng F. The efficacy and safety of zoledronic acid and strontium-89 in treating non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer.* 2020 Jul;28(7):3291-3301. doi: 10.1007/s00520-019-05096-2. Epub 2019 Nov 21. PMID: 31754835.
- James ND, Pirrie SJ, Pope AM, Barton D, Andronis L, Goranitis I, Collins S, Daunton A, McLaren D, O'Sullivan J, Parker C, Porfiri E, Staffurth J, Stanley A, Wylie J, Beesley S, Birtle A, Brown J, Chakraborti P, Hussain S, Russell M, Billingham LJ. Clinical outcomes and survival following treatment of metastatic castrate-refractory prostate cancer with docetaxel alone or with strontium-89, zoledronic acid, or both: the TRAPEZE randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2016;2(4):493-499. doi:10.1001/jamaoncol.2015.5570. PMID: 26794729.
- Li N, Yang Z, Chai H, Yao Z-Q, Yang H-Y, Liao G-X, Li D-S, Xiao G-Y. Clinical research of zoledronic acid and strontium-89 in treatment of patients with asymptomatic bone metastases from non-small cell lung cancer. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment.* 2018 July 25(13):962-967.
- Nilsson S, Cislo P, Sartor O, Vogelzang NJ, Coleman RE, O'Sullivan JM, Reuning-Scherer J, Shan M, Zhan L, Parker C. Patient-reported quality-of-life analysis of radium-223 dichloride from the phase III ALSYMPCA study. *Ann Oncol.* 2016 May;27(5):868-74. doi: 10.1093/annonc/mdw065. Epub 2016 Feb 23. PMID: 26912557.
- Nilsson S, Franzén L, Parker C, Tyrrell C, Blom R, Tennvall J, Lennernäs B, Petersson U, Johannessen DC, Sokal M, Pigott K, Yachnin J, Garkavij M, Strang P, Harmenberg J, Bolstad B, Bruland OS. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. *Lancet Oncol.* 2007 Jul;8(7):587-94. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70147-X. PMID: 17544845.
- Oosterhof GON, Roberts JT, de Reijke ThM, Engelholm SA, Horenblas S, von der Maase H, Neymark N, Debois M, Collette L. Strontium(89) chloride versus palliative local field radiotherapy in patients with hormonal escaped prostate cancer: a phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Genitourinary Group. *Eur Urol.* 2003 Nov;44(5):519-26. doi: 10.1016/s0302-2838(03)00364-6. PMID: 14572748.
- Palmedo H, Manka-Waluch A, Albers P, Schmidt-Wolf IG, Reinhardt M, Ezziddin S, Joe A, Roedel R, Fimmers R, Knapp FF Jr, Guhlke S, Biersack HJ. Repeated bone-targeted therapy for hormone-refractory prostate carcinoma: randomized phase II trial with the new, high-energy radiopharmaceutical rhenium-188 hydroxyethylidenediphosphonate. *J Clin Oncol.* 2003 Aug 1;21(15):2869-75. doi: 10.1200/JCO.2003.12.060. PMID: 12885803.

- Parker CC, Coleman RE, Sartor O, Vogelzang NJ, Bottomley D, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Seke M, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, James ND, Solberg A, Syndikus I, Kliment J, Wedel S, Boehmer S, Dall'Oglio M, Franzén L, Bruland ØS, Petrenciuc O, Staudacher K, Li R, Nilsson S. Three-year Safety of Radium-223 Dichloride in Patients with Castration-resistant Prostate Cancer and Symptomatic Bone Metastases from Phase 3 Randomized Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer Trial. *Eur Urol.* 2018 Mar;73(3):427-435. doi: 10.1016/j.eururo.2017.06.021. Epub 2017 Jul 11. PMID: 28705540.
- Parker C, Finkelstein SE, Michalski JM, O'Sullivan JM, Bruland Ø, Vogelzang NJ, Coleman RE, Nilsson S, Sartor O, Li R, Seger MA, Bottomley D. Efficacy and Safety of Radium-223 Dichloride in Symptomatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients With or Without Baseline Opioid Use From the Phase 3 ALSYMPCA Trial. *Eur Urol.* 2016 Nov;70(5):875-883. doi: 10.1016/j.eururo.2016.06.002. Epub 2016 Jun 22. PMID: 27344296
- Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Seke M, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, Bottomley D, James ND, Solberg A, Syndikus I, Kliment J, Wedel S, Boehmer S, Dall'Oglio M, Franzén L, Coleman R, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Staudacher K, Garcia-Vargas J, Shan M, Bruland ØS, Sartor O; ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013 Jul 18;369(3):213-23. doi: 10.1056/NEJMoa1213755. PMID: 23863050.
- Parker C, Zhan L, Cislo P, Reuning-Scherer J, Vogelzang NJ, Nilsson S, Sartor O, O'Sullivan JM, Coleman RE. Effect of radium-223 dichloride (Ra-223) on hospitalisation: An analysis from the phase 3 randomised Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer Patients (ALSYMPCA) trial. *Eur J Cancer.* 2017 Jan;71:1-6. doi: 10.1016/j.ejca.2016.10.020. Epub 2016 Dec 6. PMID: 27930924.
- Porter AT, McEwan AJ, Powe JE, Reid R, McGowan DG, Lukka H, Sathyanarayana JR, Yakemchuk VN, Thomas GM, Erlich LE, et al. Results of a randomized phase-III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993 Apr 2;25(5):805-13. doi: 10.1016/0360-3016(93)90309-j. PMID: 8478230.
- Quilty PM, Kirk D, Bolger JJ, Dearnaley DP, Lewington VJ, Mason MD, Reed NS, Russell JM, Yardley J. A comparison of the palliative effects of strontium-89 and external beam radiotherapy in metastatic prostate cancer. *Radiother Oncol.* 1994 Apr;31(1):33-40. doi: 10.1016/0167-8140(94)90411-1. PMID: 7518932.
- Resche I, Chatal JF, Pecking A, Ell P, Duchesne G, Rubens R, Fogelman I, Houston S, Fauser A, Fischer M, Wilkins D. A dose-controlled study of 153Sm-ethylenediaminetetramethylenephosphonate (EDTMP) in the treatment of patients with painful bone metastases. *Eur J Cancer.* 1997 Sep;33(10):1583-91. doi: 10.1016/s0959-8049(97)00155-x. PMID: 9389919.
- Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, Tagawa ST, Nordquist LT, Vaishampayan N, El-Haddad G, Park CH, Beer TM, Armour A, Pérez-Contreras WJ, DeSilvio M, Kpamegan E, Gericke G, Messmann RA, Morris MJ, Krause BJ, for the VISION Investigators. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2021;385:1091-1103 DOI: 10.1056/NEJMoa2107322.
- Sartor O, Coleman R, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, James ND, Solberg A, Syndikus I, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Shan M, Bruland ØS, Parker C. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2014 Jun;15(7):738-46. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70183-4. Epub 2014 May 13. PMID: 24836273.

- Sartor O, Coleman RE, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Vogelzang NJ, Bruland Ø, Kobina S, Wilhelm S, Xu L, Shan M, Kattan MW, Parker C. An exploratory analysis of alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, and prostate-specific antigen dynamics in the phase 3 ALSYMPCA trial with radium-223. *Ann Oncol*. 2017 May 1;28(5):1090-1097. doi: 10.1093/annonc/mdx044. PMID: 28453701.
- Sartor O, Hoskin P, Coleman RE, Nilsson S, Vogelzang NJ, Petrenciuc O, Staudacher K, Thuresson M, Parker C. Chemotherapy following radium-223 dichloride treatment in ALSYMPCA. *Prostate*. 2016 Jul;76(10):905-16. doi: 10.1002/pros.23180. Epub 2016 Mar 23. PMID: 27004570.
- Sartor O, Reid RH, Hoskin PJ, Quick DP, Ell PJ, Coleman RE, Kotler JA, Freeman LM, Olivier P; Quadramet 424Sm10/11 Study Group. Samarium-153-Lexidronam complex for treatment of painful bone metastases in hormone-refractory prostate cancer. *Urology*. 2004 May;63(5):940-5. doi: 10.1016/j.urology.2004.01.034. PMID: 15134985.
- Sciuto R, Festa A, Pasqualoni R, Semprebene A, Rea S, Bergomi S, Maini CL. Metastatic bone pain palliation with 89-Sr and 186-Re-HEDP in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2001 Mar;66(2):101-9. doi: 10.1023/a:1010658522847. PMID: 11437096.
- Seider MJ, Pugh SL, Langer C, Wyatt G, Demas W, Rashtian A, Clausen CL, Derdel JD, Cleary SF, Peters CA, Ramalingam A, Clarkson JE, Tomblyn M, Rabinovitch RA, Kachnic LA, Berk LB; NRG Oncology. Randomized phase III trial to evaluate radiopharmaceuticals and zoledronic acid in the palliation of osteoblastic metastases from lung, breast, and prostate cancer: report of the NRG Oncology RTOG 0517 trial. *Ann Nucl Med*. 2018 Oct;32(8):553-560. doi: 10.1007/s12149-018-1278-4. Epub 2018 Aug 9. PMID: 30094545.
- Serafini AN, Houston SJ, Resche I, Quick DP, Grund FM, Ell PJ, Bertrand A, Ahmann FR, Orihuela E, Reid RH, Lerski RA, Collier BD, McKillop JH, Purnell GL, Pecking AP, Thomas FD, Harrison KA. Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using samarium-153 lexidronam: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Clin Oncol*. 1998 Apr;16(4):1574-81. doi: 10.1200/JCO.1998.16.4.1574. PMID: 9552068.
- Sharma S, Singh B, Koul A, Mittal BR. Comparative Therapeutic Efficacy of 153Sm-EDTMP and 177Lu-EDTMP for Bone Pain Palliation in Patients with Skeletal Metastases: Patients' Pain Score Analysis and Personalized Dosimetry. *Front Med (Lausanne)*. 2017 May 1;4:46. doi: 10.3389/fmed.2017.00046. eCollection 2017. PMID: 28507988 PMCID: PMC5410571.
- Smeland S, Erikstein B, Aas M, Skovlund E, Hess SL, Fosså SD. Role of strontium-89 as adjuvant to palliative external beam radiotherapy is questionable: results of a double-blind randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;56(5): 1397-1404. doi:10.1016/S0360-3016(03)00274-8. PMID: 12873686.
- Tassinari D, Cherubini C, Roudnas B, Tamburini E, Drudi F, Bianchi E, Fantini M, Montanari F, Sartori S. Treatment of Metastatic, Castration-resistant, Docetaxel-resistant Prostate Cancer: A Systematic Review of Literature With a Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Rev Recent Clin Trials*. 2018;13(3):226-237. doi: 10.2174/1574887113666180404120540. PMID: 29623850.
- Terrisse S, Karamouza E, Parker CC, Sartor AO, James ND, Pirrie S, Collette L, Tombal BF, Chahoud J, Smeland S, Erikstein B, Pignon JP, Fizazi K, Le Teuff G; MORPHEP Collaborative Group. Overall Survival in Men With Bone Metastases From Castration-Resistant Prostate Cancer Treated With Bone-Targeting Radioisotopes: A Meta-analysis of Individual Patient Data From Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol*. 2020 Feb 1;6(2):206-216. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.4097. PMID: 31830233.
- Tian JH, Zhang JM, Hou QT, Oyang QH, Wang JM, Luan ZS, Chuan L, He YJ. Multicentre trial on the efficacy and toxicity of single-dose samarium-153-ethylene diamine tetramethylene phosphonate as a palliative treatment for painful skeletal metastases in China. *Eur J Nucl Med*. 1999 Jan;26(1):2-7. doi: 10.1007/s002590050351. PMID: 9933654.

- Tu SM, Millikan RE, Mengistu B, Delpassand ES, Amato RJ, Pagliaro LC, Daliani D, Papandreou CN, Smith TL, Kim J, Podoloff DA, Logothetis CJ. Bone-targeted therapy for advanced androgen-independent carcinoma of the prostate: a randomised phase II trial. *Lancet*. 2001 Feb 3;357(9253):336-41. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03639-4. PMID: 11210994. Erratum in *Lancet* 2001 Apr 14;357(9263):1210.
- Tunio M, Al Asiri M, Al Hadab A, Bayoumi Y. Comparative efficacy, tolerability, and survival outcomes of various radiopharmaceuticals in castration-resistant prostate cancer with bone metastasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther*. 2015 Sep 21;9:5291-9. doi: 10.2147/DDDT.S87304. eCollection 2015. PMID: 26451085.
- Vogelzang NJ, Coleman RE, Michalski JM, Nilsson S, O'Sullivan JM, Parker C, Widmark A, Thuresson M, Xu L, Germino J, Sartor O. Hematologic Safety of Radium-223 Dichloride: Baseline Prognostic Factors Associated With Myelosuppression in the ALSYMPCA Trial. *Clin Genitourin Cancer*. 2017 Feb;15(1):42-52.e8. doi: 10.1016/j.clgc.2016.07.027. Epub 2016 Aug 8. PMID: 27613490.
- Wang Y, Tao H, Yu X, Wang Z, Wang M. Clinical significance of zoledronic acid and strontium-89 in patients with asymptomatic bone metastases from non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2013 May;14(3):254-60. doi: 10.1016/j.clcc.2012.09.001. Epub 2012 Oct 25. PMID: 23103352.
- Winter M, Coleman R, Kendall J, Palmieri C, Twelves C, Howell S, MacPherson I, Wilson C, Purohit K, Gath J, Taylor C, Eastell R, Murden G, Brown SR, Rathbone E, Brown J. A phase IB and randomised phase IIA trial of CApecitabine plus Radium-223 (Xofigo™) in breast cancer patients with BONE metastases: CARBON trial results. *J Bone Oncol*. 2022 Jun 24;35:100442. doi: 10.1016/j.jbo.2022.100442. eCollection 2022 Aug. PMID: 35800293 PMCID: PMC9253642.
- Zacho HD, Karthigaseu NN, Fonager RF, Petersen LJ. Treatment with bone-seeking radionuclides for painful bone metastases in patients with lung cancer: a systematic review. *BMJ Support Palliat Care*. 2017 Sep;7(3):230-237. doi: 10.1136/bmjspcare-2015-000957. Epub 2016 Jan 27. PMID: 26817791.

Bijlagen bij deze module

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
Overweeg radionuclide behandeling met samarium-153m bij patiënten met multifocale pijnklachten van botmetastasen, waarbij uitwendige radiotherapie geen uitkomst lijkt te bieden. Voorafgaand aan behandeling dient de osteoblastische component van de metastasen aangetoond te worden met botscan.	Direct	Beperkt gezien beperkte indicatiestelling	Beschikbaarheid van radiofarmacon. Geen te verwachten problemen.	Niet ieder ziekenhuis zal deze behandeling aanbieden. Onvoldoende kennis bij zorgverleners van deze radionuclidebehandeling.	Informatieverstrekking binnen verschillende betrokken gremia	Nucleair geneeskundigen	
Overweeg radiumbehandeling (Xofigo) bij symptomatische patiënten met ossaal gemetastaseerd mCRPC zonder viscerale metastasen wanneer patiënt niet in aanmerking komt voor andere systemische behandeling (of dit niet wenst).	Direct	Beperkt gezien beperkte indicatiestelling	Beschikbaarheid van radiofarmacon. Geen te verwachten problemen.	Geen	Geen		

Evidence tables

RCTs not included in a systematic review

Research question: What are the effects of radionuclide therapy compared to placebo or another pain intervention on pain in patients with osteoblastic metastases?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
Bilen, 2015	<p>Type of study: Multicenter randomized phase II study (Strontium)</p> <p>Setting and country: Advanced castrate-sensitive prostate cancer</p> <p>USA</p> <p>Funding and conflicts of interest: This study was conducted as a collaborative trial of the MD Anderson Cancer Center Community Clinical Oncology Program Research Base and MD Anderson Cancer Center. The study</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Castrate-sensitive prostate cancer metastatic to bone; • ECOG performance status ≤ 3 (Karnofsky $\geq 40\%$); initiation of hormonal ablative therapy within 3 months of registration; • Any previous neoadjuvant, concurrent, or intermittent hormonal ablative therapy to have been less than 3 years' duration and completed at least 3 years prior to entry into this study; • Normal organ and marrow function as defined by laboratory values. <p><u>Exclusion criteria:</u></p>	<p>Standard therapy: Androgen deprivation therapy, doxorubicin, and zoledronic acid.</p> <p>+</p> <p>1 dose of Sr-89 (4 mCi total dose) administered intravenously on the first day of treatment</p>	<p>Standard therapy: Androgen deprivation therapy, doxorubicin, and zoledronic acid.</p> <p>+</p> <p>no Sr-89</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> Median follow-up for the patients alive at the last follow-up: 76.9 (range: 0.07 – 103.4 months)</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: 2 (5.1%) Reason: not described</p> <p>Control: 1 (2.5%) Reason: not described</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: None</p> <p>Control: 4 (10%) Reasons: Withdrew consent prior to treatment (n=3)</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>Pain Not reported</p> <p>Treatment-related toxicity (Grade 3 or 4) C: 3 (7.5%) I: 3 (7.6%)</p> <p>Quality of life Not reported</p>	-

	<p>was supported in part by NCI grant U10 CA045809. MD Anderson is supported in part by the National Institutes of Health through Cancer Center Support Grant, CA016672</p> <p>The authors made no disclosures.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • More than one prior chemotherapy regimen; • Prior radioisotope treatment with Sr-89 or samarium-153, zoledronic acid treatment of more than 3 months' duration prior to registration; • Corrected serum calcium levels <8 mg/dL • Receiving any other investigational agents at the time of enrolment; • Known brain metastases; • Predominantly visceral metastasis; • Small-cell carcinoma; • Serious illness or major dysfunction; • HIV-positive patients receiving combination anti-retroviral therapy. <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 39 Control: 40</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> Age, range (median):</p>			<p>Myelosuppression prior to treatment (n=1)</p>		
--	---	--	--	--	---	--	--

		I: 46-77 (62) C:46-82 (63)					
		Groups comparable at baseline? Yes					
Agarwal, 2015	<p>Type of study: Randomized phase II study</p> <p>Setting and country: Palliation of pain from bone metastases in patients with prostate and breast cancer</p> <p>India (Mumbai)</p> <p>Funding and conflicts of interest: No funding received from any organization for this study. The authors declare no conflict of interest.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Patients suffering from multifocal pain and two or more sites of painful bone metastases corresponding to positive sites on recent 99mTc-methylene diphosphonate skeletal scintigraphy (within 4 weeks or less) Local external-beam radiation and previous treatment with bisphosphonates was permitted provided the time to 177Lu-EDTMP treatment was at least 4 weeks. <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Patients with leucocyte and thrombocyte counts below $4.0 \times 10^9 /L$ and $100 \times 10^9 /L$, 	Group A received a low dose (1,295 MBq).	Group B received a high dose (2,590 MBq)	<p><u>Length of follow-up:</u> 16 weeks</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Not reported</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Not reported</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>Pain VAS decrease* (mean, SD)</p> <p>I: Baseline: 6.5 (1.6) 16 weeks: 3.8 (2.1) P<0.001</p> <p>C: Baseline:: 7.0 (1.3) 16 weeks:3.3 (1.2) P<0.001</p> <p>No group differences (p value not reported)</p> <p>Quality of life Karnofsky performance score (mean, SD)</p> <p>I: Baseline: 56.5 (5) 16 weeks: 73 (9) P<0.001</p> <p>C: Baseline: 57 (5) 16 weeks: 76 (5) P<0.001</p>	<p>Pain relief was assessed in terms of changes in the average baseline VAS in comparison with the average VAS at 1, 2, 4, 6, 8, 12 and 16 weeks after injection.</p> <p>*The VAS in 32 prostate cancer patients decreased from 6.9 ± 1.5 to 3.4 ± 1.8. Similarly, the VAS in 12 breast cancer patients decreased from 6.5 ± 1.1 to 3.7 ± 1.3.</p>

		<p>respectively, or with impaired renal function (creatinine >1.5 mg/dL)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pain caused by pathological fracture, infiltration of a nerve plexus, or peripheral nerves <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 22 Control: 22</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> Age, mean (SD): I: 61 (14) C:60 (13)</p> <p>Primary (prostate/breast), n I: 17/5 C: 15/7</p> <p>Groups comparable at baseline? Yes</p>				No group differences (p=0.498)	
Heery, 2018	<p>Type of study: Randomized phase III study</p> <p>Setting and country: Palliation of osteoblastic</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • histologically proven cancer of the prostate, breast or lung with confirmed osteoblastic bone metastases; 	Sm-153-EDTMP plus vaccine	Sm-153-EDTMP	<p><u>Length of follow-up:</u> Not reported</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Not reported</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u></p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>Pain Subjects requiring narcotic pain: I: 8/22 (36%)</p>	Although the trial was designed to enroll 68 patients, the study was ended early due to poor accrual.

	<p>metastases from lung, breast, and prostate cancer USA</p> <p>Funding and conflicts of interest: This project was supported by RTOG grant U10 CA21661 and CCOP grant U10 CA37422 from the National Cancer Institute (NCI). Additional support was provided by Novartis. Conflicts of interest not reported.</p>	<ul style="list-style-type: none"> No current symptoms or stable pain from their bone disease; A positive bone scan obtained four weeks prior to study entry; Adequate bone marrow function to permit radioisotope administration and adequate renal function to permit zoledronic acid (ZA) infusion. Dental evaluation and clearance; ECOG performance status had to be 2 or better for prostate and breast cancer patients but limited to 0 or 1 for lung cancer patients <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Subjects with a history of prior allergy or severe reaction to vaccinia-based vaccination or an open skin wound <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 22 Control: 22</p>			<p>Intervention: 1 (4.%) Reasons: Did not progress, refused further treatment on day 70 due to toxicity (n=1)</p> <p>Control: 4 (18.2%) Reasons: Refused treatment after randomization (n=3) Did not progress,, refused further treatment on day 70 due to toxicity (n=1)</p>	<p>C: 11/19 (58%) P=0.22</p> <p><u>Quality of life</u> Not reported</p>	
--	---	---	--	--	---	---	--

		<u>Important prognostic factors²:</u> Age, mean (range): I: 69.2 (52-86) C:64.5 (50-80) Groups comparable at baseline? Yes					
Seider, 2018	Type of study: Randomized phase III study Setting and country: Metastatic castration-resistant prostate cancer USA Funding and conflicts of interest: Funding for this study was provided through the Intramural Research Program of the Center for Cancer Research, National Cancer Institute, National Institutes of Health, and the Cancer Therapy	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> mCRPC with bone metastases as determined by CT and/or bone scan; No visceral metastases were allowed, but small, asymptomatic lymph nodes were allowed; Previous treatment with docetaxel was required, and there were no limits on the number of prior chemotherapy or hormonal therapy regimens allowed for enrolment; Prior treatment with Sm-153-EDTMP was not allowed; Required to remain on testosterone-suppressing therapy unless they were surgically rendered castrate; 	Standard therapy: Patients received ZA 4 mg IV monthly + a single injection of either 4 mCi Sr-89 or 1 mg/kg body weight of Sm-153 and zoledronic acid	Standard therapy: Patients received ZA 4 mg IV monthly + zoledronic acid	<u>Length of follow-up:</u> Not reported <u>Loss-to-follow-up:</u> Not reported <u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: 8 (6.1%) Reasons: Invalid bone scan date (n=3) Unstable bone metastases (n=2) Dental disease (n=1) Institution registration error (n=1) Radiation out of time frame (n=1) Control: 5 (3.9%) Reasons: Invalid bone scan date (n=2) ANC levels (n=2)	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Pain & Quality of life*</u> No quantitative data was presented Description of the author: <i>"The addition of radiopharmaceuticals to ZA led to a significant reduction in pain at one month based on BPI* worst score (p=0.02). No other group differences were noted for QOL or toxicity."</i> *Brief Pain Inventory	*Differences in QOL and pain control between treatment arms were examined using the mean FACT-G scores (total score as well as the four subscale scores) and mean BPI score from baseline to each follow-up assessment time.

	<p>Evaluation Program (CTEP), National Cancer Institute, National Institutes of Health. The authors declare no conflict of interest.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 years of age; • Acceptable hematologic parameters and organ function; • ECOG performance status of ≤ 2; • No other malignancies within 12 months, or significant medical illnesses or autoimmune diseases; • No systemic steroid use within 2 weeks of enrollment <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Not specified <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 132 Control: 129</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> Age, median (range): I: 68 (32-90) C: 67.5 (25-88)</p> <p>Primary disease: Breast/Lung/Prostate I: 44/12/68 C: 42/14/68</p>			<p>Unstable bone metastases (n=1)</p>		
--	--	--	--	--	---------------------------------------	--	--

		Groups comparable at baseline? Yes					
Sharma, 2017	<p>Type of study: Randomized study</p> <p>Setting and country: Pain palliation in patients with skeletal metastases (breast/prostate cancer)</p> <p>India</p> <p>Funding and conflicts of interest: Funding not reported</p> <p>The authors declare no conflict of interest.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Positive 99mTc-MDP bone scanning; • Not having received chemotherapy or external beam therapy during the last 4-12 weeks; • Normal hematological/renal parameters <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute contraindications for pregnancy/ lactation; • Pre-existing cytopenia; • Super “bone scan appearance”; • Any previous documented history of hypersensitivity or reaction to radionuclide/radiopharmaceutical administration <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 20 Control: 10</p>	¹⁵³ Sm-EDTMP Radiopharmaceuticals were given at a dose of 37.0 MBq / kg body weight in both groups	¹⁷⁷ Lu-EDTMP Radiopharmaceuticals were given at a dose of 37.0 MBq / kg body weight in both groups	<p><u>Length of follow-up:</u> 8 weeks</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Not reported</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Not reported</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>Pain*</u> Responders I: 16/20 (80%) C: 8/10 (80%)</p> <p>Pain change (8 weeks from baseline) I: 1.31 ± 0.48 C: 1.63 ± 0.52</p> <p><u>Quality of life</u> Not reported</p>	*The therapeutic efficacy of each of the two radionuclides at post-therapy periods of 1, 3, 6, and 8 weeks was evaluated by using WHO-standard pain scoring assessment criteria. Based upon this assessment, the response was labelled as (a) complete response when the pain score was <3.0, (b) partial response when the pain score ranged between 4 and 8, and (c) no response when the pain score was >8.0 and had no change from baseline score.

		<p><u>Important prognostic factors</u>²:</p> <p>Demographic characteristics were not reported/stratified for both groups.</p> <p>Thirty patients (25 M:5 F, mean age: 66.0 ± 14.7 years) of breast/ prostate cancer with documented skeletal metastases were recruited.</p> <p>Primary disease was not stratified for both groups.</p> <p>Groups comparable at baseline? Unable to make a judgement.</p>					
Van Dodewaard-de Jong , 2018	<p>Type of study: Randomized phase II study</p> <p>Setting and country: Castration-resistant prostate cancer (CRPC) metastatic to bone</p> <p>The Netherlands</p>	<p><u>Inclusion criteria</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> Histologically documented prostate carcinoma and evidence of disease progression (either biochemical or radiological) despite castration-levels of testosterone; Previous exposure to docetaxel or rhenium-188-HEDP was not allowed; 	Docetaxel and rhenium-188-HED	Docetaxel	<p><u>Length of follow-up</u>: Median follow-up 18.4 months</p> <p><u>Loss-to-follow-up</u>: Not reported</p> <p><u>Incomplete outcome data</u>: Eight patients in the experimental group did not receive rhenium-188-HEDP at all, whereas in the standard group three</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>Pain & Quality of life*</u> Data was visualised with box plots</p> <p><i>“At baseline, VAS-scores for pain assessment were available for 83 patients. After five cycles data on pain were available for 64 patients (31 in the control group and 34 in the</i></p>	*Patients completed a visual analogue scale (VAS) pain assessment and the EORTC-Quality of Life Questionnaire-30 before each treatment cycle until disease progression

	<p>Funding and conflicts of interest: Funding for this study was provided by KWF kankerbestrijding with. The authors transparently provided their conflict of interests.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Bone metastases showing uptake at bone scintigraphy; • PSA progression was defined as a minimum increase of PSA of 25% over a reference value, provided that the increase was at least 2 ng/mL; • Anti-androgens needed to be discontinued before starting therapy at least 4 weeks before enrolment for patients with prior history of response to anti-androgens; • Age ≥ 18 years; • World Health Organization performance score 0 or 1; • Life expectancy of at least 3 months; • Absolute neutrophil count $\geq 1.5 \times 10^9 /L$, platelet count $\geq 100 \times 10^9 /L$, adequate renal function <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Not specified <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 46</p>			<p>patients dropped out before the fourth cycle of docetaxel.</p>	<p><i>experimental group) and after 10 cycles only for 43 patients (20 in the control group and 23 in the experimental group). In both groups median VAS-scores were already low”</i></p> <p><i>“There was no significant change in global quality of life during the whole treatment period.”</i></p>	
--	--	--	--	--	---	--	--

		Control: 42 <u>Important prognostic factors</u> ² : Age, median (range): I: 70.5 (54.1-84.9) C:71.4 (64.1-84.9) Groups comparable at baseline? Yes					
Van Winter, 2022	Type of study: Randomized phase IB and IIA study Setting and country: Breast cancer patients with bone metastases UK Funding and conflicts of interest: The study was funded by Bayer Healthcare, supported by Yorkshire Cancer Research (YCR) through the YCR Centre for Early	<u>Inclusion criteria</u> : <ul style="list-style-type: none"> • Histological evidence of primary breast cancer with imaging evidence of bone metastases, with or without soft tissue or visceral metastases; • Systemic chemotherapy with capecitabine had to be considered appropriate; • Not have received more than two lines of chemotherapy in the metastatic setting; • Prior cytotoxic therapy should have been completed 28 days or more prior to initiation of study treatment; 	Capecitabine + Ra ²²³	Capecitabine	<u>Length of follow-up</u> : Median follow-up, months I: 11.5 (3.4-23.3) C: 13.5 (3.4-21.1) <u>Loss-to-follow-up & incomplete outcome data</u> : I: 15/23 (65.2%) Reasons: Disease progression (n=13) Intolerability due to toxicities (n=2) C: -	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Pain</u> <u>Quality of life</u> QLQ-C30 at end of cyclus 6* I: 82.1 (79.2-85.1) C: 67.6 (55.6-79.7) <i>"The mean QLQ-C30 global health status was similar between the arms at baseline and end of study visit, but slightly increased in the capecitabine alone arm at cycle 6 (mean [95% CI]: 67.6 [55.6–79.7] combination arm and 82.1 [79.2–85.1] capecitabine alone arm), although numbers are small</i>	*Baseline QLQ-C30 global health status was not reported.

	<p>Phase Clinical Trials, and sponsored by the University of Sheffield. Additional support was also provided by the National Institute for Health Research (NIHR) through the use of the Clinical Research Network (CRN).</p> <p>The funders of the study had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report</p> <p>The authors transparently provided their conflict of interests.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Currently on a bisphosphonate/ denosumab for ≥ 6 weeks; • ECOG-performance status of 0–2; • Adequate haematological and biochemical parameters prior to commencing treatment. <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Severe and unexpected reaction to previous fluoropyrimidine therapy; • Diagnosed with dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency; • Received external beam radiotherapy or an investigational drug within four weeks prior to the first study treatment; • Imminent or established spinal cord compression based on clinical findings and/or MRI; • Any other serious illness or medical condition thought 				<p><i>(combination = 17 capecitabine alone = 7)."</i></p>	
--	---	--	--	--	--	---	--

		likely to compromise safe study participation <u>N total at baseline:</u> Intervention: 25 Control: 6 <u>Important prognostic factors²:</u> Age, median (range): I: 58 (34-75) C:55 (45-85) Groups comparable at baseline? Yes					
--	--	--	--	--	--	--	--

Notes:

1. Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures
2. Provide data per treatment group on the most important prognostic factors [(potential) confounders]
3. For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls
4. For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders

Risk of bias table

RCTs not included in a systematic review

Research question: What are the effects of radionuclide therapy compared to placebo or another pain intervention on pain in patients with osteoblastic metastases?

Study reference (first author, publication year)	Was the allocation sequence adequately generated?	Was the allocation adequately concealed?	Blinding: Was knowledge of the allocated interventions adequately prevented? Were patients blinded? Were healthcare providers blinded? Were data collectors blinded? Were outcome assessors blinded? Were data analysts blinded?	Was loss to follow-up (missing outcome data) infrequent?	Are reports of the study free of selective outcome reporting?	Was the study apparently free of other problems that could put it at a risk of bias?	Overall risk of bias If applicable/necessary, per outcome measure
Bilen, 2015	Probably no; Reason: Study-eligible patients were randomized immediately upon entry to the trial	Probably no; Reason: Study-eligible patients were randomized immediately upon entry to the trial to receive either	Definitely no; Reason: Open-label trial	Probably yes; Reason: Loss to follow-up was infrequent in intervention and control group.	Definitely yes; Reason: All relevant outcomes were reported	Definitely yes; Reason: No other problems noted	Some concerns

		(sequentially numbered)					
Agarwal, 2014	Probably no; Reason: Patients were randomly assigned to two groups based on administered radioactivity.	Probably no; Reason: Patients were randomly assigned to two groups based on administered radioactivity (sequentially numbered).	Definitely no; Reason: Open-label trial.	Probably yes; Reason: Loss to follow-up was not reported.	Definitely yes; Reason: All relevant outcomes were reported.	Definitely yes; Reason: No other problems noted.	Some concerns
Heery, 2016	Definitely yes; Reason: Patients were randomized centrally, without stratification, using a locally-written SAS software program to generate a random 1:1 sequence of assignments to treatment, using variable block sizes (2 or 4).	Probably yes Reason: Central allocation.	Definitely no; Reason: Open-label trial.	Probably no Reason: Loss to follow-up was higher in the control group.	Definitely yes; Reason: All relevant outcomes were reported.	Definitely no; Reason: Although the trial was designed to enroll 68 patients, the study was ended early due to poor accrual.	HIGH
Seider, 2018	Definitely yes; Reason: Patients were stratified by site of primary cancer (lung vs. breast, vs. prostate) and number of bone mets (≤ 2 vs. > 2) and	Probably yes Reason: Central allocation.	Definitely no; Reason: Open-label trial.	Probably no; Reason: Loss to follow-up was not reported	Probably yes; Reason: All relevant outcomes were reported.	Probably yes; Reason: The patient population in this study was somewhat different from previous trials in that blastic metastases from	HIGH

	randomized 1:1 using a treatment allocation scheme.					three different primary disease sites (prostate, breast and lung) were included. The secondary outcomes were not quantitatively reported.	
Sharma, 2017	Definitely no; Reason: Randomization method not described.	Definitely no: Reason: Allocation was based on open random allocation schedule.	Probably no; Reason: Only patients were blinded to treatment.	Probably no; Reason: Loss to follow-up was not reported.	Definitely yes; Reason: All relevant outcomes were reported.	Probably no; Reason: Demographics were not reported, funding was not reported.	HIGH
van Dodewaard-de Jong, 2018	Definitely no; Reason: Randomization method not described.	Definitely no: Reason: Patients were centrally randomly assigned.	Definitely no; Reason: Open-label trial.	Probably no; Reason: Loss to follow-up was infrequent. A high percentage in the experimental group did not receive the treatment at all.	Definitely yes; Reason: All relevant outcomes were reported.	Probably no; Reason: The outcomes pain and quality of life were not reported quantitatively.	HIGH
Winter, 2022	Probably yes; Reason: Participants were randomised 2:1 to the combination and single agent capecitabine using the CTRU 9-to-5 randomisation	Definitely no: Reason: Patients were allocated via permuted blocks.	Definitely no; Reason: Open-label trial.	Definitely no; Reason: A high percentage in the experimental group were lost-to-follow up due to disease progression or toxicities.	Probably yes; Reason: All relevant outcomes were reported, but no baseline values of quality of life were reported.	Probably no; Reason: The baseline values of quality of life were not reported quantitatively.	HIGH

	service, via permuted blocks.							
--	----------------------------------	--	--	--	--	--	--	--

Table of excluded studies

Excluded SR	Reason for exclusion
Nuhn P, De Bono JS, Fizazi K, Freedland SJ, Grilli M, Kantoff PW, Sonpavde G, Sternberg CN, Yegnasubramanian S, Antonarakis ES. Update on Systemic Prostate Cancer Therapies: Management of Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer in the Era of Precision Oncology. <i>Eur Urol</i> . 2019 Jan;75(1):88-99. doi: 10.1016/j.eururo.2018.03.028. Epub 2018 Apr 16. PMID: 29673712	No systematic review
Unda-Urzaiz M, Sousa-Campo R, Rodríguez-Antolín A, Silva-Marins C, Juárez-Soto A, Miñana-López B, Figueiredo-de Castro A, Cozar-Olmos JM. Radium-223 in the therapeutic sequence of metastatic castration-resistant prostate cancer. <i>Actas Urol Esp (Engl Ed)</i> . 2018 May;42(4):227-237. doi: 10.1016/j.acuro.2017.05.005. Epub 2017 Jul 12. PMID: 28711312	No systematic review
Pang X, Zhou L, Niu S, Sun R, Chen Y, Xu L, Li S. Efficacy and safety of strontium chloride for bone metastases from prostate cancer: A systematic review.	Chinese language
Humm JL, Sartor O, Parker C, Bruland OS, Macklis R. Radium-223 in the treatment of osteoblastic metastases: a critical clinical review. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2015 Apr 1;91(5):898-906. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.12.061. PMID: 25832684.	No systematic review
Ryan CJ, Saylor PJ, Everly JJ, Sartor O. Bone-targeting radiopharmaceuticals for the treatment of bone-metastatic castration-resistant prostate cancer: exploring the implications of new data. <i>Oncologist</i> . 2014 Oct;19(10):1012-8. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0472. Epub 2014 Sep 17. PMID: 25232039 PMCID: PMC4200991	No systematic review
D'angelo G, Sciuto R, Salvatori M, Sperduti I, Mantini G, Maini CL, Mariani G. Targeted "bone-seeking" radiopharmaceuticals for palliative treatment of bone metastases: a systematic review and meta-analysis. <i>Q J Nucl Med Mol Imaging</i> . 2012 Dec;56(6):538-43. PMID: 23358407	Unclear reporting of included studies
Excluded RCT	
Heery CR, Madan RA, Stein MN, Stadler WM, Di Paola RS, Rauckhorst M, Steinberg SM, Marté JL, Chen CC, Grenga I, Donahue RN, Jochems C, Dahut WL, Schlom J, Gulley JL. Samarium-153-EDTMP (Quadramet®) with or without vaccine in metastatic castration-resistant prostate cancer: A randomized Phase 2 trial. <i>Oncotarget</i> . 2016 Oct 18;7(42):69014-69023. doi: 10.18632/oncotarget.10883. PMID: 27486817	Wrong comparison
Baczyk M, Milecki P, Pisarek M, Gut P, Antczak A, Hrab M. A prospective randomized trial: a comparison of the analgesic effect and toxicity of 153Sm radioisotope treatment in monotherapy and combined therapy including local external beam radiotherapy (EBRT) among metastatic castrate resistance prostate cancer (mCRPC) patients with painful bone metastases. <i>Neoplasma</i> . 2013;60(3):328-33. doi: 10.4149/neo_2013_044. PMID: 23374004	Wrong comparison
Wang F, Chen W, Chen H, Mo L, Jin H, Yu Z, Li C, Liu Q, Duan F, Weng Z. Comparison between zoledronic acid and clodronate in the treatment of prostate cancer patients with bone metastases. <i>Med Oncol</i> . 2013;30(3):657. doi: 10.1007/s12032-013-0657-x. Epub 2013 Jul 18. PMID: 23864249	Wrong comparison
Lewington VJ, McEwan AJ, Ackery DM, Bayly RJ, Keeling DH, Macleod PM, Porter AT, Zivanovic MA. A prospective, randomised double-blind crossover study to examine the efficacy of strontium-89 in pain palliation in patients with advanced prostate cancer metastatic to bone. <i>Eur J Cancer</i> . 1991;27(8):954-8. doi: 10.1016/0277-5379(91)90257-e. PMID: 1716935	Wrong outcome measurement instrument

Zoekverantwoording

Embase

No.	Query	Results
#18	#16 AND #17	2
#17	#10 OR #11 OR #12	4217
#16	#13 OR #14 OR #15	4
#15	targeted AND 'bone-seeking' AND radiopharmaceuticals AND for AND palliative AND treatment AND of AND bone AND metastases AND 2012 NOT radionuclide:ti NOT beyond:ti	2
#14	radiopharmaceuticals AND for AND the AND palliation AND of AND painful AND bone AND metastasis AND bauman AND 2005	1
#13	radioisotopes AND for AND metastatic AND bone AND pain AND roqué AND 2017	1
#12	#5 AND (#8 OR #9)	3827
#11	#5 AND #7 NOT #10 RCT	746
#10	#5 AND #6 SR	480
#9	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*':ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*':ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*':ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*':ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multicent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*':ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*':ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*':ab OR 'relative risk*':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (('or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab)))	13277274
#8	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	7147454

No.	Query	Results
#7	'randomized controlled trial'/exp OR random*:ti,ab OR (((pragmatic OR practical) NEAR/1 'clinical trial*'):ti,ab) OR (('non inferiority' OR noninferiority OR superiority OR equivalence) NEAR/3 trial*):ti,ab) OR rct:ti,ab,kw	1934168
#6	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab	841282
#5	#4 NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	8284
#4	#1 AND #2 AND #3	12111
#3	'breast cancer'/exp OR 'lung cancer'/exp OR 'prostate cancer'/exp OR (((prostat* OR breast* OR mamma OR bronchopulmon* OR lung OR pulmonar*) NEAR/3 (cancer* OR tumor* OR tumour* OR malignan* OR neoplasm*)):ti,ab,kw)	1344031
#2	'radioisotope'/exp OR 'samarium'/exp OR 'lexidronam samarium sm 153'/exp OR 'radium'/exp OR 'bisphosphonic acid derivative'/exp OR 'zoledronic acid'/exp OR 'clodronic acid'/exp OR 'ibandronic acid'/exp OR 'etidronic acid'/exp OR 'alendronic acid'/exp OR 'risedronic acid'/exp OR 'incadronic acid'/exp OR 'olpadronic acid'/exp OR 'neridronic acid'/exp OR 'denosumab'/exp OR 'amg 162':ti,ab,kw OR 'amg162':ti,ab,kw OR 'amgiva':ti,ab,kw OR 'denosumab':ti,ab,kw OR 'dyenix':ti,ab,kw OR 'eb 1001':ti,ab,kw OR 'eb1001':ti,ab,kw OR 'fks 518':ti,ab,kw OR 'fks518':ti,ab,kw OR 'gp 2411':ti,ab,kw OR 'gp2411':ti,ab,kw OR 'jhl 1266':ti,ab,kw OR 'jhl1266':ti,ab,kw OR 'pralia':ti,ab,kw OR 'prolia':ti,ab,kw OR 'ranmark':ti,ab,kw OR 'xgeva':ti,ab,kw OR 'neridronate':ti,ab,kw OR 'nerixia':ti,ab,kw OR 'ig 8801':ti,ab,kw OR 'ig8801':ti,ab,kw OR 'olpadronate':ti,ab,kw OR 'olpadronic acid':ti,ab,kw OR 'olpadronic acid sodium salt':ti,ab,kw OR 'bisphonal':ti,ab,kw OR 'cimadronate':ti,ab,kw OR 'cimadronic acid':ti,ab,kw OR 'incadronate':ti,ab,kw OR 'incadronic acid':ti,ab,kw OR 'ym 175':ti,ab,kw OR 'ym 21175 1':ti,ab,kw OR 'acrel':ti,ab,kw OR 'actonel':ti,ab,kw OR 'atelveia':ti,ab,kw OR 'benet':ti,ab,kw OR 'ne 58019':ti,ab,kw OR 'ne 58095':ti,ab,kw OR 'ne58019':ti,ab,kw OR 'ne58095':ti,ab,kw OR 'optinate':ti,ab,kw OR 'ribastamin':ti,ab,kw OR 'risedronate':ti,ab,kw OR 'risedronic acid':ti,ab,kw OR 'alendronic acid':ti,ab,kw OR alendronat*:ti,ab,kw OR '1 hydroxyethylidenediphosphonate':ti,ab,kw OR '1 hydroxyethylidenediphosphonic acid':ti,ab,kw OR 'dequest':ti,ab,kw OR 'diadronel':ti,ab,kw OR 'didrocal':ti,ab,kw OR 'didronal':ti,ab,kw OR 'didronat':ti,ab,kw OR 'didronate':ti,ab,kw OR 'didronel':ti,ab,kw OR 'difosfen':ti,ab,kw OR 'dinol':ti,ab,kw OR 'diphos':ti,ab,kw OR 'diphosphonate':ti,ab,kw OR 'disodium ethane 1 hydroxyldiphosphonate':ti,ab,kw OR 'disodium ethanehydroxydiphosphonate':ti,ab,kw OR 'disodium etidronate':ti,ab,kw OR 'dronate-os':ti,ab,kw OR 'editronic acid':ti,ab,kw OR 'ehdp':ti,ab,kw OR 'ethane hydroxy diphosphonate':ti,ab,kw OR 'ethanehydroxy diphosphonate':ti,ab,kw OR 'ethanehydroxydiphosphonate disodium':ti,ab,kw OR 'ethylenehydroxydiphosphonate':ti,ab,kw OR 'etibon':ti,ab,kw OR 'etidron':ti,ab,kw OR 'etidronate':ti,ab,kw OR 'etidronic acid':ti,ab,kw OR 'hedp':ti,ab,kw OR 'hydroxyethyl diphosphonate':ti,ab,kw OR 'hydroxyethylenediphosphonate':ti,ab,kw OR 'hydroxyethylenediphosphonate'	982844

No.	Query	Results
	<p>potassium':ti,ab,kw OR 'hydroxyethylenediphosphonic acid':ti,ab,kw OR 'hydroxyethylidenediphosphonic acid':ti,ab,kw OR 'osteotop':ti,ab,kw OR 'osteum':ti,ab,kw OR 'ostopor':ti,ab,kw OR 'sodium diphosphonate':ti,ab,kw OR 'sodium etidronate':ti,ab,kw OR 'turpinal':ti,ab,kw OR 'xidiphone':ti,ab,kw OR 'xydiphone':ti,ab,kw OR 'xydiphonum':ti,ab,kw OR 'bm 210955':ti,ab,kw OR 'bm210955':ti,ab,kw OR 'bondenza':ti,ab,kw OR 'bondronat':ti,ab,kw OR 'bondronate':ti,ab,kw OR 'boniva':ti,ab,kw OR 'bonviva':ti,ab,kw OR 'ct 064':ti,ab,kw OR 'ct064':ti,ab,kw OR 'destara':ti,ab,kw OR 'iasibon':ti,ab,kw OR 'ibandronate':ti,ab,kw OR 'ibandronic acid':ti,ab,kw OR 'lbs 101':ti,ab,kw OR 'lbs101':ti,ab,kw OR 'r 484':ti,ab,kw OR 'r484':ti,ab,kw OR 'rg 484':ti,ab,kw OR 'rg484':ti,ab,kw OR 'ro 2005450':ti,ab,kw OR 'ro2005450':ti,ab,kw OR 'rpr 102289a':ti,ab,kw OR 'rpr102289a':ti,ab,kw OR 'bm 06011':ti,ab,kw OR 'bm 6011':ti,ab,kw OR 'bm06011':ti,ab,kw OR 'bm6011':ti,ab,kw OR 'bonefos':ti,ab,kw OR 'chlodronate sodium':ti,ab,kw OR 'clasteon':ti,ab,kw OR 'clastoban':ti,ab,kw OR 'clodron':ti,ab,kw OR 'clodronate':ti,ab,kw OR 'clodronato':ti,ab,kw OR 'clodronic acid':ti,ab,kw OR 'clody':ti,ab,kw OR 'dichloromethanediphosphonate':ti,ab,kw OR 'dichloromethanediphosphonate disodium':ti,ab,kw OR 'dichloromethanediphosphonic acid':ti,ab,kw OR 'dichloromethylbisphosphonate':ti,ab,kw OR 'dichloromethylene bisphosphonate':ti,ab,kw OR 'dichloromethylene diphosphonate':ti,ab,kw OR 'dichloromethylene diphosphonic acid':ti,ab,kw OR 'dichloromethylenebisphosphonate':ti,ab,kw OR 'dichloromethylenebisphosphonic acid':ti,ab,kw OR 'dichloromethylenediphosphonate':ti,ab,kw OR 'dichloromethylenediphosphonate disodium':ti,ab,kw OR 'dichloromethylenediphosphonic acid':ti,ab,kw OR 'dichloromethylenephosphonate':ti,ab,kw OR 'difosfonal':ti,ab,kw OR 'disodium clodronate':ti,ab,kw OR 'disodium dichloromethane diphosphonate':ti,ab,kw OR 'disodium dichloromethylenediphosphonate':ti,ab,kw OR 'disodium dichloromethylidenediphosphonate':ti,ab,kw OR 'lodronat':ti,ab,kw OR 'lodronate':ti,ab,kw OR 'loron':ti,ab,kw OR 'lytos':ti,ab,kw OR 'mebonat':ti,ab,kw OR 'moticlo':ti,ab,kw OR 'neogrand':ti,ab,kw OR 'niklod':ti,ab,kw OR 'ossiten':ti,ab,kw OR 'ostac':ti,ab,kw OR 'osteonorm':ti,ab,kw OR 'sindronat':ti,ab,kw OR 'traxovical':ti,ab,kw OR 'amidronic acid':ti,ab,kw OR 'amidronate':ti,ab,kw OR 'aminohydroxypropanediphosphonic acid':ti,ab,kw OR 'aminohydroxypropyldiphosphonate':ti,ab,kw OR 'aminohydroxypropylidene diphosphonate':ti,ab,kw OR 'aminohydroxypropylidenebisphonic acid':ti,ab,kw OR 'aminohydroxypropylidenebisphosphonate':ti,ab,kw OR 'aminohydroxypropylidenediphosphonate':ti,ab,kw OR 'aminomux':ti,ab,kw OR 'apd':ti,ab,kw OR 'aredia':ti,ab,kw OR 'aredronet':ti,ab,kw OR 'cgp 23339':ti,ab,kw OR 'cgp 23339a':ti,ab,kw OR 'cgp23339':ti,ab,kw OR 'cgp23339a':ti,ab,kw OR 'disodium pamidronate':ti,ab,kw OR 'ostepam':ti,ab,kw OR 'pamidrin':ti,ab,kw OR 'pamidro cell':ti,ab,kw OR 'pamidrocell':ti,ab,kw OR 'pamidromyl':ti,ab,kw OR 'pamidronat':ti,ab,kw OR 'pamidronate':ti,ab,kw OR 'pamidronato':ti,ab,kw OR 'pamidronic acid':ti,ab,kw OR 'pamifos':ti,ab,kw OR 'pamifos':ti,ab,kw OR 'pamimed':ti,ab,kw OR 'paminject':ti,ab,kw OR 'pamipro':ti,ab,kw OR 'pamired':ti,ab,kw OR 'pamisol':ti,ab,kw OR 'pamitor':ti,ab,kw OR 'panolin':ti,ab,kw OR 'panorin':ti,ab,kw OR 'ribodronat':ti,ab,kw OR 'sodium pamidronate':ti,ab,kw OR 'texpami':ti,ab,kw OR 'aclasta':ti,ab,kw OR 'ak 156':ti,ab,kw OR 'ak156':ti,ab,kw OR 'axs 02':ti,ab,kw OR 'axs02':ti,ab,kw OR 'cgp 42446':ti,ab,kw OR 'cgp 42446a':ti,ab,kw OR 'cgp42446':ti,ab,kw OR 'cgp42446a':ti,ab,kw OR 'orazol':ti,ab,kw OR 'reclast':ti,ab,kw OR 'zol 446':ti,ab,kw OR 'zol446':ti,ab,kw OR 'zoledronate':ti,ab,kw OR 'zoledronic acid':ti,ab,kw OR 'zomera':ti,ab,kw OR 'zometa':ti,ab,kw OR 'biphosphonat*':ti,ab,kw OR 'bisphosphonat*':ti,ab,kw OR 'diphosphonat*':ti,ab,kw OR 'radium chloride ra 223'/exp OR 'alparadin' OR 'bay 88 8223' OR 'bay88 8223' OR 'radium':ti,ab,kw OR '223':ti,ab,kw OR 'chloride':ti,ab,kw OR 'dichloride':ti,ab,kw OR 'xofigo':ti,ab,kw OR 'radium':ti,ab,kw OR '153sm edtmp':ti,ab,kw OR '153sm lexidronam':ti,ab,kw OR 'edtmp sm 153':ti,ab,kw OR 'cyt 424':ti,ab,kw OR 'cyt424':ti,ab,kw OR 'ethylenediamine tetramethylenephosphonate samarium sm 153':ti,ab,kw OR 'ethylenediaminetetramethylenephosphonate samarium sm 153':ti,ab,kw OR 'ethylenediaminetetramethylenephosphonate sm 153':ti,ab,kw OR 'ethylenediaminetetramethylenephosphonic acid sm 153':ti,ab,kw</p>	

No.	Query	Results
	OR 'lexidronam samarium sm 153':ti,ab,kw OR 'quadramet':ti,ab,kw OR 'samarium 153 lexidronam':ti,ab,kw OR 'samarium ethylenediaminetetramethylenephosphonic acid sm 153':ti,ab,kw OR 'samarium lexidronam sm 153':ti,ab,kw OR 'samarium sm 153 lexidronam':ti,ab,kw OR 'samarium sm 153 lexidronam pentasodium':ti,ab,kw OR 'samarium':ti,ab,kw OR 'radio isotop*':ti,ab,kw OR 'radioactive compound uptake':ti,ab,kw OR 'radioactive isotop*':ti,ab,kw OR 'radioactive nucleus':ti,ab,kw OR 'radioisotop*':ti,ab,kw OR 'radionucleide':ti,ab,kw OR 'radionuclide':ti,ab,kw OR radiopharmaceutic*:ti,ab,kw	
#1	'bone metastasis'/exp OR (((skull OR skelet* OR osseous OR bone* OR ilium) NEAR/3 (invasion OR metasta* OR cancer* OR neoplam*)):ti,ab,kw)	76458

Ovid/Medline

#	Searches	Results
13	11 not 10 RCT	612
12	5 and (8 or 9)	2215
11	5 and 7	716
10	5 and 6 SR	225
9	Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*)):ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*):ti,ab. or (versus or vs or compar*):ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multicent* or 'multi-cent*' or consecutive*):ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*):ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or ("OR" or "RR") adj6 CI).ab.)	5209247
8	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	4205493
7	exp randomized controlled trial/ or randomized controlled trials as topic/ or random*.ti,ab. or rct?.ti,ab. or ((pragmatic or practical) adj "clinical trial*"):ti,ab,kf. or ((non-inferiority or noninferiority or superiority or equivalence) adj3 trial*):ti,ab,kf.	1531644
6	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*):ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero):ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)):ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*):ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*):ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*):ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)):ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection"):ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria"):ti,ab,kf. or ("data source*" and "data	606896

	synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	
5	4 not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/) not (letter/ or comment/ or editorial/)	5341
4	1 and 2 and 3	5668
3	exp Breast Neoplasms/ or exp Prostatic Neoplasms/ or exp Lung Neoplasms/ or ((prostat* or breast* or mamma* or bronchopulmon* or lung or pulmonar*) adj3 (cancer* or tumor* or tumour* or malignan* or neoplasm*).ti,ab,kf.	930428
2	exp Radioisotopes/ or exp Samarium/ or exp Radium/ or exp Diphosphonates/ or exp Denosumab/ or amg 162.ti,ab,kf. or amg162.ti,ab,kf. or amgiva.ti,ab,kf. or denosumab.ti,ab,kf. or dyenix.ti,ab,kf. or eb 1001.ti,ab,kf. or eb1001.ti,ab,kf. or fks 518.ti,ab,kf. or fks518.ti,ab,kf. or gp 2411.ti,ab,kf. or gp2411.ti,ab,kf. or jhl 1266.ti,ab,kf. or jhl1266.ti,ab,kf. or pralia.ti,ab,kf. or prolia.ti,ab,kf. or ranmark.ti,ab,kf. or xgeva.ti,ab,kf. or neridronate.ti,ab,kf. or nerixia.ti,ab,kf. or ig 8801.ti,ab,kf. or ig8801.ti,ab,kf. or olpadronate.ti,ab,kf. or olpadronic acid.ti,ab,kf. or olpadronic acid sodium salt.ti,ab,kf. or bisphonal.ti,ab,kf. or cimadronate.ti,ab,kf. or cimadronic acid.ti,ab,kf. or incadronate.ti,ab,kf. or incadronic acid.ti,ab,kf. or ym 175.ti,ab,kf. or ym 21175 1.ti,ab,kf. or acrel.ti,ab,kf. or actonel.ti,ab,kf. or atelvia.ti,ab,kf. or benet.ti,ab,kf. or ne 58019.ti,ab,kf. or ne 58095.ti,ab,kf. or ne58019.ti,ab,kf. or ne58095.ti,ab,kf. or optinate.ti,ab,kf. or ribastamin.ti,ab,kf. or risedronate.ti,ab,kf. or risedronic acid.ti,ab,kf. or alendronic acid.ti,ab,kf. or alendronat*.ti,ab,kf. or 1 hydroxyethylidenediphosphonate.ti,ab,kf. or 1 hydroxyethylidenediphosphonic acid.ti,ab,kf. or dequest.ti,ab,kf. or diadronel.ti,ab,kf. or didrocal.ti,ab,kf. or didronal.ti,ab,kf. or didronat.ti,ab,kf. or didronate.ti,ab,kf. or didronel.ti,ab,kf. or difosfen.ti,ab,kf. or dinol.ti,ab,kf. or diphos.ti,ab,kf. or diphosphonate.ti,ab,kf. or disodium ethane 1 hydroxyldiphosphonate.ti,ab,kf. or disodium ethanehydroxydiphosphonate.ti,ab,kf. or disodium etidronate.ti,ab,kf. or dronate-os.ti,ab,kf. or editronic acid.ti,ab,kf. or ehdp.ti,ab,kf. or ethane hydroxy diphosphonate.ti,ab,kf. or ethanehydroxy diphosphonate.ti,ab,kf. or ethanehydroxydiphosphonate disodium.ti,ab,kf. or ethylenehydroxydiphosphonate.ti,ab,kf. or etibon.ti,ab,kf. or etidron.ti,ab,kf. or etidronate.ti,ab,kf. or etidronic acid.ti,ab,kf. or hedp.ti,ab,kf. or hydroxyethyl diphosphonate.ti,ab,kf. or hydroxyethylenediphosphonate.ti,ab,kf. or hydroxyethylenediphosphonate potassium.ti,ab,kf. or hydroxyethylenediphosphonic acid.ti,ab,kf. or hydroxyethylidenediphosphonic acid.ti,ab,kf. or osteotop.ti,ab,kf. or osteum.ti,ab,kf. or ostopor.ti,ab,kf. or sodium diphosphonate.ti,ab,kf. or sodium etidronate.ti,ab,kf. or turpinal.ti,ab,kf. or xidiphone.ti,ab,kf. or xydiphone.ti,ab,kf. or xydiphonum.ti,ab,kf. or bm 210955.ti,ab,kf. or bm210955.ti,ab,kf. or bondenza.ti,ab,kf. or bondronat.ti,ab,kf. or bondronate.ti,ab,kf. or boniva.ti,ab,kf. or bonviva.ti,ab,kf. or "ct 064".ti,ab,kf. or ct064.ti,ab,kf. or destara.ti,ab,kf. or iasibon.ti,ab,kf. or ibandronate.ti,ab,kf. or ibandronic acid.ti,ab,kf. or lbs 101.ti,ab,kf. or lbs101.ti,ab,kf. or r 484.ti,ab,kf. or r484.ti,ab,kf. or rg 484.ti,ab,kf. or rg484.ti,ab,kf. or ro 2005450.ti,ab,kf. or ro2005450.ti,ab,kf. or rpr 102289a.ti,ab,kf. or rpr102289a.ti,ab,kf. or "bm 06011".ti,ab,kf. or bm 6011.ti,ab,kf. or bm06011.ti,ab,kf. or bm6011.ti,ab,kf. or bonefos.ti,ab,kf. or chlodronate sodium.ti,ab,kf. or clasteon.ti,ab,kf. or clastoban.ti,ab,kf. or clodron.ti,ab,kf. or clodronate.ti,ab,kf. or clodronato.ti,ab,kf. or clodronic acid.ti,ab,kf. or clody.ti,ab,kf. or dichloromethanediphosphonate.ti,ab,kf. or dichloromethanediphosphonate disodium.ti,ab,kf. or dichloromethanediphosphonic acid.ti,ab,kf. or dichloromethylbisphosphonate.ti,ab,kf. or dichloromethylene bisphosphonate.ti,ab,kf. or dichloromethylene diphosphonate.ti,ab,kf. or dichloromethylene diphosphonic acid.ti,ab,kf. or dichloromethylenebisphosphonate.ti,ab,kf. or dichloromethylenebisphosphonic acid.ti,ab,kf. or dichloromethylenediphosphonate.ti,ab,kf. or dichloromethylenediphosphonic acid.ti,ab,kf. or dichloromethylenephosphonate.ti,ab,kf. or difosfonal.ti,ab,kf. or disodium clodronate.ti,ab,kf. or disodium dichloromethane diphosphonate.ti,ab,kf. or disodium dichloromethylenediphosphonate.ti,ab,kf. or disodium dichloromethylidenediphosphonate.ti,ab,kf. or lodronat.ti,ab,kf. or lodronate.ti,ab,kf. or laron.ti,ab,kf. or lytos.ti,ab,kf. or mebonat.ti,ab,kf. or moticlocl.ti,ab,kf. or neogrand.ti,ab,kf. or niklod.ti,ab,kf. or ossiten.ti,ab,kf. or ostac.ti,ab,kf. or osteonorm.ti,ab,kf. or sindronat.ti,ab,kf. or traxovical.ti,ab,kf. or amidronic acid.ti,ab,kf. or amidronate.ti,ab,kf. or aminohydroxypropanediphosphonic acid.ti,ab,kf. or aminohydroxypropyldiphosphonate.ti,ab,kf. or aminohydroxypropylidene	587326

	<p>diphosphonate.ti,ab,kf. or aminohydroxypropylidenebisphonic acid.ti,ab,kf. or aminohydroxypropylidenebisphosphonate.ti,ab,kf. or aminohydroxypropylidenediphosphonate.ti,ab,kf. or aminomux.ti,ab,kf. or apd.ti,ab,kf. or aredia.ti,ab,kf. or aredronet.ti,ab,kf. or cgp 23339.ti,ab,kf. or cgp 23339a.ti,ab,kf. or cgp23339.ti,ab,kf. or cgp23339a.ti,ab,kf. or disodium pamidronate.ti,ab,kf. or ostepam.ti,ab,kf. or pamidrin.ti,ab,kf. or pamidro cell.ti,ab,kf. or pamidrocell.ti,ab,kf. or pamidromyl.ti,ab,kf. or pamidronat.ti,ab,kf. or pamidronate.ti,ab,kf. or pamidronato.ti,ab,kf. or pamidronic acid.ti,ab,kf. or pamifos.ti,ab,kf. or pamimed.ti,ab,kf. or paminject.ti,ab,kf. or pamipro.ti,ab,kf. or pamired.ti,ab,kf. or pamisol.ti,ab,kf. or pamitor.ti,ab,kf. or panolin.ti,ab,kf. or panorin.ti,ab,kf. or ribodronat.ti,ab,kf. or sodium pamidronate.ti,ab,kf. or texpami.ti,ab,kf. or aclasta.ti,ab,kf. or ak 156.ti,ab,kf. or ak156.ti,ab,kf. or "axs 02".ti,ab,kf. or axs02.ti,ab,kf. or cgp 42446.ti,ab,kf. or cgp 42446a.ti,ab,kf. or cgp42446.ti,ab,kf. or cgp42446a.ti,ab,kf. or orazol.ti,ab,kf. or reclast.ti,ab,kf. or zol 446.ti,ab,kf. or zol446.ti,ab,kf. or zoledronate.ti,ab,kf. or zoledronic acid.ti,ab,kf. or zomera.ti,ab,kf. or zometa.ti,ab,kf. or biphosphonat*.ti,ab,kf. or bisphosphonat*.ti,ab,kf. or diphosphonate*.ti,ab,kf. or alfaradin.mp. or bay 88 8223.mp. or bay88 8223.mp. or radium.ti,ab,kf. or "223".ti,ab,kf. or chloride.ti,ab,kf. or dichloride.ti,ab,kf. or xofigo.ti,ab,kf. or radium.ti,ab,kf. or 153sm edtmp.ti,ab,kf. or 153sm lexidronam.ti,ab,kf. or edtmp sm 153.ti,ab,kf. or cyt 424.ti,ab,kf. or cyt424.ti,ab,kf. or ethylenediamine tetramethylenephosphonate samarium sm 153.ti,ab,kf. or ethylenediaminetetramethylenephosphonate samarium sm 153.ti,ab,kf. or ethylenediaminetetramethylenephosphonate sm 153.ti,ab,kf. or ethylenediaminetetramethylenephosphonic acid sm 153.ti,ab,kf. or lexidronam samarium sm 153.ti,ab,kf. or quadramet.ti,ab,kf. or samarium 153 lexidronam.ti,ab,kf. or samarium ethylenediaminetetramethylenephosphonic acid sm 153.ti,ab,kf. or samarium lexidronam sm 153.ti,ab,kf. or samarium sm 153 lexidronam.ti,ab,kf. or samarium sm 153 lexidronam pentasodium.ti,ab,kf. or samarium.ti,ab,kf. or radio isotop*.ti,ab,kf. or radioactive compound uptake.ti,ab,kf. or radioactive isotop*.ti,ab,kf. or radioactive nucleus.ti,ab,kf. or radioisotop*.ti,ab,kf. or radionucleide.ti,ab,kf. or radionuclide.ti,ab,kf. or radiopharmaceutic*.ti,ab,kf. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, organism supplementary concept word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]</p>	
1	<p>Bone Neoplasms/ or ((skull or skelet* or osteoblast* or osseous or bone* or ilium) adj3 (invasi* or metasta* or cancer* or neoplasm*)).ti,ab,kf.</p>	90596

Module 12 Ondersteunende en palliatieve zorg

Uitgangsvraag: welke ondersteunende en palliatieve zorg is van belang voor patiënten met botmetastasen?

Inleiding

Naast de juiste diagnostiek en behandeling is het voor patiënten met botmetastasen belangrijk dat zij ook op andere terreinen voldoende zorg en ondersteuning krijgen. De diagnose botmetastasen kan ingrijpend zijn, vooral als dit het eerste teken is van het bestaan van kanker of de eerste uitzaaiing betreft. Onder ondersteunende en palliatieve zorg wordt in deze module verstaan alle zorg die niet direct op de klinische behandeling van de botmetastase is gericht, maar voor de patiënt belangrijk is in het omgaan met de situatie. Veelal is deze zorg niet anders dan voor patiënten met andere tumoren en bestaan er al goede richtlijnen of andere kwaliteitsstandaarden. In dat geval wordt naar deze documenten verwezen. Dit wordt in deze module aangevuld met aspecten die specifiek voor patiënten met botmetastasen van belang zijn. Hierbij is maatwerk (shared decision making) essentieel: de groep patiënten met botmetastasen is heel divers qua fysieke toestand, prognose en persoonlijke omstandigheden.

Samenvatting literatuur

Voor deze module is geen systematische literatuursearch uitgevoerd omdat er over ondersteunende en palliatieve zorg bij patiënten met kanker al veel richtlijnen bestaan en de ene uitzaaiing niet de andere is. Gezien het verschil in lokalisatie en afkomst (primaire tumor) is er geen standaard plan van behandelen. Omdat de organisatie van deze zorg specifiek is voor de Nederlandse situatie is vooral gezocht naar Nederlandse richtlijnen. Daarnaast is voor het opstellen van de overwegingen en aanbevelingen gebruik gemaakt van de expertise van de werkgroep waarbij de inbreng van de patiëntvertegenwoordigers een grote rol heeft gespeeld.

Overwegingen

Hoewel de meeste aspecten van ondersteunende en palliatieve zorg voor patiënten met botmetastasen niet afwijken van die voor patiënten met andere vormen van kanker (of zelfs met andere aandoeningen), vindt de werkgroep het belangrijk om een aantal zaken specifiek te benoemen.

Voorlichting

Besteed tijdens de gesprekken – afhankelijk van de fase waarin de patiënt zich bevindt - aandacht aan de volgende onderwerpen:

- Diagnose
 - Weet de patiënt van zijn/haar ziektefase en de consequenties ervan?
- Diagnostische onderzoeken en doorlooptijd hiervan
 - Beperk tijdinvestering, zodat de patiënt niet te veel tijd doorbrengt in het ziekenhuis
- Behandelopties
 - Verwachte resultaten voor pijn en mobiliteit
 - Risico op complicaties
 - Impact op kwaliteit van leven op korte en lange termijn
 - NB bespreek ook optie van niet behandelen en consequenties daarvan
- De organisatie van de zorg: voor welk probleem kan patiënt waar terecht?
- Mogelijkheid van deelname aan trials en goede voorlichting over al dan niet therapeutische verwachtingen daarvan.

- Wanneer moet een patiënt contact opnemen, wat zijn alarmsignalen? Pijn kan bijvoorbeeld wijzen op een dreigende fractuur.
- Wat kan de patiënt zelf doen om gezondheid/ welbevinden te verbeteren?
- Indien aanwezig wijzen op keuzehulpen, bijvoorbeeld de keuzehulp 'Verken uw wensen voor zorg en behandeling'¹ of 'Praat op tijd over je levenseinde' (patientenfederatie.nl) van de Patiëntenfederatie Nederland
- Mogelijkheden voor begeleiding door consultteam palliatieve zorg of psychosociale ondersteuning
- Patiëntorganisaties
- Lotgenotencontact
- Betrek de naasten bij de gesprekken en in de zorg voor de patiënt, zij zijn een waardevolle bron van informatie en steun².
- Hoe is het contact met de eigen huisarts? Weet de patiënt de praktijk te vinden voor overleg en begeleiding?

Het is daarbij belangrijk dat de informatie goed aansluit op de behoeften van de patiënt. Patiënten onthouden niet altijd alles van een gesprek met de zorgverlener. Het is dan ook zinvol om het taalgebruik af te stemmen op de patiënt, informatie te herhalen, te stimuleren om (een deel) van het gesprek op te nemen en de mondelinge informatie te ondersteunen met (digitale) folders, filmpjes etcetera.

Pharos³ geeft informatie en tips voor het communiceren met patiënten die laaggeletterd zijn of beperkte gezondheidsvaardigheden hebben.

Ook kan het nodig zijn om een tolk in te zetten als er een taalbarrière bestaat⁴.

Patiënten met oligometastasen

Afgezien van de medische behandeling van oligometastasen is zorgvuldige communicatie met de patiënt heel belangrijk. Wat betekent het ontdekken van een of enkele metastase(n)? Is de behandeling curatief van opzet, met als doel alle ziekte weg te halen, of palliatief, met als doel uitstel van de start of switch van systemische behandeling? Het is belangrijk om duidelijk met de patiënt te bespreken (en in gesprek te blijven) of er sprake is van een in opzet curatieve of palliatieve behandeling. Betrek hierin ook de follow-up: hoe wordt gecontroleerd wat de behandeling heeft gedaan? Wie doet dit? Vervolg-scans en gesprekken over uitslagen leiden vaak tot veel stress.

Adviezen ten aanzien van bewegen

Om zoveel mogelijk in conditie te blijven is het belangrijk dat patiënten blijven bewegen binnen hun mogelijkheden. Patiënten met botmetastasen ervaren vaak pijn en hebben een grotere kans op het krijgen van fracturen. Dat kan ertoe leiden dat zij bang zijn om te bewegen en daardoor onnodig mobiliteit verliezen. Het kan dan wenselijk zijn om deze patiënten voor begeleiding te verwijzen naar een fysio- of oefentherapeut met specifieke expertise in de behandeling van oncologische patiënten. De richtlijn Oncologie van het KNGF⁵ beschrijft deze begeleiding en heeft aparte aanbevelingen over beweeginterventies voor patiënten met botmetastasen.

¹ <https://www.thuisarts.nl/keuzehulp/verken-uw-wensen-voor-zorg-en-behandeling>

² Oog-voor-Naasten-Handreiking-zorgverleners-(1).pdf (palliaweb.nl)

³ Laaggeletterdheid en beperkte gezondheidsvaardigheden - Pharos

⁴ Pharos, KNMP, KNOV, LHG, NHG, NIP, NPCF, NVvP. Kwaliteitsnorm tolkgebruik bij anderstaligen in de zorg <https://www.pharos.nl/kennisbank/kwaliteitsnorm-tolkgebruik-bij-anderstaligen/> (Pharos, 2014)

⁵ Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie (KNGF) / Vereniging van Oefentherapeuten Cesar en Mensendieck (VvOCM). KNGF-richtlijn Oncologie. Amersfoort/Utrecht: KNGF/VvOCM; 2022

Consultteam palliatieve zorg in het ziekenhuis

Als patiënten nog in het ziekenhuis komen kan het helpen om hen in contact te brengen met het consultteam palliatieve zorg. Hierin zitten gespecialiseerde artsen, verpleegkundig specialisten, verpleegkundig consulenten en ook bijv. maatschappelijk werk en geestelijke verzorging. Het consultteam palliatieve zorg heeft veel kennis van en ervaring in symptoommanagement, passende communicatie, proactieve zorgplanning, en zorg in de laatste levensfase. Met behulp van een screeningsinstrument - het USD 4D⁶ - kunnen zij symptomen in kaart brengen die gaan over fysieke, psychische, sociale en zingeving-onderwerpen. Ook zijn er gesprekshulpen, zoals de Leidse Gesprekshulp Palliatieve Zorg⁷ om in gesprek te komen over wat er speelt, nu en evt in de toekomst. Op deze wijze kunnen wensen en behoeftes in kaart gebracht worden. Onderwerpen die besproken kunnen worden zijn:

- Lichamelijke klachten, zoals pijn, misselijkheid, verminderde eetlust of mondklachten;
- Emotionele problemen, zoals angst, somberheid of eenzaamheid;
- Omgaan met problemen en gevolgen van behandeling in het dagelijks leven;
- Hulp en informatie voor naasten, zoals partner en/of (klein)kinderen;
- Zorgen over de betekenis van leven, ziekte of lijden;
- Het nemen van belangrijke beslissingen, zoals doorgaan met of afzien van behandelingen;
- De toekomst, zoals te verwachten klachten en kwaliteit van leven;
- De laatste levensfase, zoals uitleg over het verloop van de stervensfase of wat te doen met vocht en voeding in de laatste levensfase;
- Voorlichting over euthanasie of palliatieve sedatie;
- Zorgmogelijkheden in het ziekenhuis, thuis, een hospice of andere zorginstelling.

Het consultteam werkt samen met de overige al betrokken zorgverleners.

Psychosociale zorg -> wat doe je zelf en wanneer verwijst je door?

Niet alle patiënten hebben dezelfde wensen en behoeftes met betrekking tot psychosociale zorg, bovendien kunnen deze behoeftes gedurende het ziekteverloop veranderen. Om deze in kaart te brengen en de zorg hierop af te stemmen kan de richtlijn "Detecteren behoefte psychosociale zorg"⁸ (2017) behulpzaam zijn

Aandachtspunten uit deze richtlijn zijn onder andere:

- De behandelend arts en betrokken verpleegkundigen, verpleegkundig specialisten, huisartsen, POH-GGZ en verpleegkundigen of verzorgenden in de thuissituatie vormen de eerste vraagbaak voor patiënten. Zij dienen basale psychosociale zorg te verlenen aan de patiënt. Deze bestaat o.a. uit goede voorlichting, eerste opvang bij slecht nieuws, steun bij het omgaan tijdens het ziekteverloop en signalering van angst/spanning.
- Voor de meerderheid van de patiënten is deze basale psychosociale zorg, mits van goede kwaliteit, afdoende om zich, met eventuele naasten, adequaat aan de ziekte en de gevolgen daarvan aan te passen in de verschillende fasen van de ziekte. Er is echter ook een aanzienlijk deel van alle patiënten die zoveel angst of spanning ervaren dat behandeling door een gespecialiseerde psychosociale, (para)medische zorgverlener en/of medisch specialistische revalidatie nodig lijkt.

⁶ [usd-4d-umcu-en-associatie-hospicezorg-2015.pdf \(venvn.nl\)](#)

⁷ LGP Leidse Gesprekshulp Palliatieve Zorg (vragenlijst) - Palliaweb

⁸ https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/detecteren_behoefte_psychosociale_zorg/algemeen.html.

- Voor het screenen en monitoren van de behoefte aan psychosociale zorg bij mensen met kanker kan gebruik gemaakt worden van de Lastmeter (met gebruik van de versie waarop voor elk probleem een score tussen de 1-10 gegeven kan worden).

Samen beslissen

Gedeelde besluitvorming is niet alleen belangrijk bij de keuze voor een behandeling, maar in alle fasen van het proces. De vraag wat belangrijk is voor de patiënt en wat deze wil bereiken staat centraal. Ook de optie ‘niet behandelen’ moet hierbij besproken worden. Het NFK heeft een zakkaartje⁹ ontwikkeld over de vier stappen van gedeelde besluitvorming, gericht op de zorgverlener. Hierin wordt het proces beschreven, ondersteund met voorbeeldzinnen. Ook het inventariseren van de behoeften van de patiënt m.b.t. kwaliteit van leven komt nadrukkelijk aan bod. Voor- en nadelen van verschillende opties worden besproken, maar ook de verwachte uitkomsten.

Passende zorg

Patiënten kunnen verschillende behoeften hebben ten aanzien van de manier waarop de zorg wordt aangeboden. Zo heeft de ene patiënt een sociaal vangnet dat informele zorg kan bieden en is de andere patiënt volledig aangewezen op professionele zorgverleners. Ook kan de ene patiënt goed uit de voeten met digitale zorg en de andere niet. De mate waarin een patiënt echt in staat is tot samen beslissen varieert ook, afhankelijk van bijvoorbeeld zijn/haar (gezondheids)vaardigheden. Door oog te hebben voor de individuele behoeften en mogelijkheden van de patiënt kan er beter passende zorg worden geboden. Zie ook: “Kader passende zorg”¹⁰.

Palliatieve zorg

Het Kwaliteitskader palliatieve zorg¹¹ biedt een goede leidraad voor zorg aan patiënten in de palliatieve fase.

Palliatieve zorg wordt hierin gedefinieerd als “zorg die de kwaliteit van het leven verbetert van patiënten en hun naasten die te maken hebben met een levensbedreigende aandoening of kwetsbaarheid, door het voorkómen en verlichten van lijden, door middel van vroegtijdige signalering en zorgvuldige beoordeling en behandeling van problemen van fysieke, psychische, sociale en spirituele aard. Gedurende het beloop van de ziekte of kwetsbaarheid heeft palliatieve zorg oog voor het behoud van autonomie, toegang tot informatie en keuzemogelijkheden.

Palliatieve zorg heeft de volgende kenmerken:

- Deze zorg kan gelijktijdig met ziektegerichte behandeling verleend worden;
- Generalistische zorgverleners en waar nodig specialistische zorgverleners en vrijwilligers werken samen als een interdisciplinair team in nauwe samenwerking met de patiënt en diens naasten en stemmen de behandeling af op door de patiënt gestelde waarden, wensen en behoeften;
- De centrale zorgverlener coördineert de zorg ten behoeve van de continuïteit;
- De wensen van de patiënt en diens naasten omtrent waardigheid worden gedurende het beloop van de ziekte of kwetsbaarheid, tijdens het stervensproces en na de dood erkend en gesteund.”

Proactieve zorgplanning (vooruitdenken, plannen en organiseren van zorg op basis van regelmatige gesprekken over levensdoelen en keuzes) moet in deze fase tijdig aan de orde

⁹ https://nfk.nl/media/1/Zakkaartje_SamenBeslissen_2020_200415_090916.pdf

¹⁰ <https://open.overheid.nl/documenten/ronl-fd05c13ac5ac4177f0ba7c67746e5d1a32c164ca/pdf>

¹¹ https://palliaweb.nl/getmedia/88b32980-5c50-43ec-9e5b-145b391c8179/Kwaliteitskader-palliatieve-zorg-Nederland_IKNL-en-Palliactief_2017.pdf

komen, waarbij zorgvuldig afgetast wordt in hoeverre de patiënt open staat voor een dergelijk gesprek. Op basis van deze gesprekken wordt een individueel zorgplan opgesteld, dat bij de patiënt aanwezig is en regelmatig wordt geactualiseerd op basis van doelen, wensen en behoeften van de patiënt.

Wensen en grenzen van de patiënt kunnen vastgelegd worden in het formulier [Formulier_Uniform_vastleggen_proactieve_zorgplanning_richtlijn_Proactieve_Zorgplanning_1.pdf](#) ([palliaweb.nl](#))

Overige relevante richtlijnen

- *Handreiking Slechtnieuwsgesprek*
- *Richtlijn Herstel na Kanker*
- *Zelfmanagement (zie richtlijn Herstel na Kanker)*
- *Richtlijn oncologische revalidatie (zie ook Revalidatie)*
- *Richtlijn spirituele zorg*
- *Gesprekskaart NFK – gesprek laatstelevensfase*

(<https://nfk.nl/media/1/200922-Gesprekskaart-A4.pdf>)

<https://nfk.nl/media/1/200922-Gesprekskaart-Digitaal.pdf>

Aanbevelingen

Bespreek met de patiënt de behandelmogelijkheden (inclusief deelname aan trials) en de voor- en nadelen daarvan en besluit samen met de patiënt wat het beste past in zijn of haar specifieke situatie. Bespreek afhankelijk van de situatie ook de mogelijkheid om niet te behandelen.

Overweeg daarbij het gebruik van een hulpmiddel zoals het zakkaartje van de NFK¹².

Ga als (transmuraal) team tijdig en herhaald in gesprek over proactieve zorgplanning. Stel op basis van deze gesprekken een individueel behandelplan op en bespreek regelmatig of dit nog actueel is.

Ga na of een verwijzing naar het consultteam palliatieve zorg gewenst is. Tijdig in gesprek komen over wensen, behoeftes en mogelijkheden verbetert de kwaliteit van leven van patiënten en naasten.

Ga na (eventueel met behulp van een instrument zoals de Lastmeter) of volstaan kan worden met de basale psychosociale zorg of dat behandeling door een gespecialiseerde psychosociale, (para)medische zorgverlener en/of medisch specialistische revalidatie nodig lijkt.

Motiveer patiënten om te blijven bewegen voor behoud van hun conditie.

Overweeg patiënten die angstig zijn en patiënten met een fractuurrisico te verwijzen naar een fysio- of oefentherapeut met specifieke expertise in de behandeling van oncologische patiënten.

¹² https://nfk.nl/media/1/Zakkaartje_SamenBeslissen_2020_200415_090916.pdf

Kennisvragen

De werkgroep heeft geen kennisvragen benoemd.

Literatuur

Keuzehulp Verken uw wensen voor zorg en behandeling.

<https://www.thuisarts.nl/keuzehulp/verken-uw-wensen-voor-zorg-en-behandeling>.

Oog voor Naasten (handreiking en brochure). Oog-voor-Naasten-Handreiking-zorgverleners-(1).pdf (palliaweb.nl).

Laaggeletterdheid en beperkte gezondheidsvaardigheden – Pharos.

Pharos, KNMP, KNOV, LHG, NHG, NIP, NPCF, NVvP. Kwaliteitsnorm tolkgebruik bij anderstaligen in de zorg <https://www.pharos.nl/kennisbank/kwaliteitsnorm-tolkgebruik-bij-anderstaligen/> (Pharos, 2014).

Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie (KNGF) / Vereniging van Oefentherapeuten Cesar en Mensendieck (VvOCM). KNGF-richtlijn Oncologie. Amersfoort/Utrecht: KNGF/VvOCM; 2022.

[USD-4d-umcu-en-associatie-hospicezorg-2015.pdf](https://www.venvn.nl/USD-4d-umcu-en-associatie-hospicezorg-2015.pdf) (venvn.nl)

LGP Leidse Gesprekshulp Palliatieve Zorg (vragenlijst) – Palliaweb

https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/detecteren_behoefte_psychosociale_zorg/algemeen.html.

https://nfk.nl/media/1/Zakkaartje_SamenBeslissen_2020_200415_090916.pdf

<https://open.overheid.nl/documenten/ronl-fd05c13ac5ac4177f0ba7c67746e5d1a32c164ca/pdf>

https://palliaweb.nl/getmedia/88b32980-5c50-43ec-9e5b-145b391c8179/Kwaliteitskader-palliatieve-zorg-Nederland_IKNL-en-Palliactief_2017.pdf

Bijlagen bij module

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1-3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
Bespreek met de patiënt de behandelbaarheid en de voor- en nadelen en besluit samen met de patiënt wat het beste past in zijn of haar specifieke situatie. Bespreek afhankelijk van de situatie ook de mogelijkheid om niet te behandelen.	<1 jaar	Geen. Expliciet de mogelijkheid bespreken om niet te behandelen kan leiden tot minder kosten voor behandeling.	Bewustzijn bij zorgverleners.	Onvoldoende kennis of bewustzijn bij zorgverleners.	Bespreken binnen beroepsgroepen en in vakgroepen	Wetenschappelijke verenigingen, vakgroepen, zorgverleners	
Overweeg daarbij het gebruik van een hulpmiddel zoals het zakkaartje van de NFK.	<1 jaar	Geen	Beschikbaarheid hulpmiddel	Onvoldoende kennis of bewustzijn bij zorgverleners.	Bespreken binnen vakgroepen	Vakgroepen, zorgverleners	
Ga als (transmuraal) team tijdig en herhaald in gesprek over proactieve zorgplanning. Stel op basis van deze gesprekken een individueel behandelplan op en bespreek regelmatig of dit nog actueel is.	<1 jaar	Geen?	(Transmuraal) team is in functie	Onvoldoende samenwerking	Afspraken over samenwerken in transmuraal team.	Zorgverleners en ziekenhuizen	

Ga na of een verwijzing naar het consultteam palliatieve zorg gewenst is. Tijdig in gesprek komen over wensen, behoeftes en mogelijkheden verbetert de kwaliteit van leven van patiënten en naasten.	<1 jaar	Geen	Bewustzijn bij zorgverleners. Beschikbaarheid consultteam palliatieven zorg.	Onvoldoende kennis of bewustzijn bij zorgverleners. Onvoldoende beschikbaarheid consultteam palliatieve zorg?	Bespreken binnen beroepsgroepen en in vakgroepen.	Zorgverleners en ziekenhuizen	
Ga na (eventueel met behulp van een instrument zoals de Lastmeter) of volstaan kan worden met de basale psychosociale zorg of dat behandeling door een gespecialiseerde psychosociale, (para)medische zorgverlener en/of medisch specialistische revalidatie nodig lijkt.	<1 jaar	Geen	Bewustzijn bij zorgverleners. Beschikbaarheid specialistische zorg	Onvoldoende kennis of bewustzijn bij zorgverleners. Onvoldoende beschikbaarheid specialistische zorg	Bespreken binnen beroepsgroepen en in vakgroepen. Samenwerkingsafspraken	Vakgroepen, zorgverleners	
Motiveer patiënten om te blijven bewegen voor behoud van hun conditie. Overweeg patiënten die angstig zijn en patiënten met een fractuurrisico te verwijzen naar een fysio- of oefentherapeut met specifieke expertise in de behandeling van oncologische patiënten.	<1 jaar	Mogelijk iets toename door meer verwijzing fysiotherapie, maar kan ook zorgkosten voorkómen	Bewustzijn bij zorgverleners. Beschikbaarheid specialistische fysiotherapeutische zorg	Onvoldoende beschikbaarheid specialistische fysiotherapeutische zorg	Bespreken binnen beroepsgroepen en in vakgroepen. Samenwerkingsafspraken	Vakgroepen, zorgverleners	

Module 13 Multidisciplinaire zorg

Uitgangsvraag: wat zijn belangrijke aspecten van de multidisciplinaire zorg voor patiënten met botmetastasen?

Inleiding

Patiënten met botmetastasen vormen een heterogene groep, doordat botmetastasen optreden bij diverse primaire tumortypes. Het is daarom een afweging wanneer de organisatie van zorg voor patiënten met botmetastasen afzonderlijk beschreven moet worden en wanneer verwezen kan worden naar bestaande richtlijnen over de primaire tumoren. Juist omdat de patiëntengroep heterogeen is, vindt de werkgroep het belangrijk om een aantal aspecten van de multidisciplinaire zorg specifiek voor deze patiëntengroep te benoemen. Hierin staat de samenwerking tussen 1^e lijn (huisarts en evt thuiszorg) en 2^e lijn (ziekenhuis) centraal.

Samenvatting literatuur

Voor deze module is geen systematische literatuursearch uitgevoerd omdat het hier geen specifiek knelpunt betreft. Daarnaast betreffen het organisatie-aspecten de Nederlandse situatie en is er, voor zover bekend bij de werkgroep, geen onderzoek naar gedaan.

Overwegingen

Hoewel multidisciplinaire en transmurale zorg niet alleen van toepassing is voor patiënten met botmetastasen, vindt de werkgroep het belangrijk om een aantal zaken specifiek te benoemen.

Hoofdbehandelaar/regiebehandelaar en casemanager

Het moet duidelijk zijn voor de patiënt en vastgelegd in het patiëntendossier, wie de hoofdbehandelaar is.

Het verdient aanbeveling een vast (oncologisch verpleegkundig) aanspreekpunt te hebben¹³: wie dat is, kan per fase van het ziekteproces verschillen. De betreffende persoon is goed bereikbaar en heeft voldoende tijd om deze rol te vervullen. Het moet iemand zijn in wie de patiënt vertrouwen heeft, zodat deze de patiënt ook kan ondersteunen in het proces van samen beslissen. Deze persoon heeft zo nodig ook contact met de huisarts en eventueel de thuiszorg.

Multidisciplinair overleg (MDO)

Gezien de diversiteit van de patiëntengroep voor wat betreft primaire tumor, fysieke toestand en prognose is het niet noodzakelijk dat alle patiënten met botmetastasen in een multidisciplinair overleg worden besproken. Vaak is dat ook niet haalbaar vanwege de druk die er al bestaat op de MDO's. Het is belangrijk dat patiënten voor wie een multidisciplinaire beoordeling van meerwaarde is wél in een MDO worden besproken. Het gaat dan met name om patiënten met symptomatische botmetastasen, voor wie verschillende behandelopties te overwegen zijn. Dit betreft bijvoorbeeld:

- Patiënten met dreigende of pathologische fracturen,
- Patiënten met oligometastasen of oligoprogressie,
- Patiënten met peri-acetabulaire metastasen,
- Patiënten wiens pijnklachten onvoldoende reageren op therapie (niet-causaal: pijnmedicatie, of causaal: radiotherapie / systemische therapie),

¹³ Soncos normeringsrapport versie 10 (2022) (oncologie algemeen)

[soncos_normeringsrapport_versie_10_2022.pdf \(demedischspecialist.nl\)](#)

- Patiënten die in aanmerking komen voor lokale ablatie.

Op welk(e) moment(en) een patiënt besproken wordt hangt af van de specifieke situatie. Aan te bevelen is om een regulier overleg op lokaal of regionaal niveau in te richten. Daarbij zijn de volgende aandachtspunten van belang:

- Er zijn afspraken over aanwezigheid van de juiste deskundigheid (ook afhankelijk van de specifieke situatie): de hoofdbehandelaar, medisch oncoloog, radiotherapeut, (algemeen/orthopedisch/neuro-) chirurg, radioloog/nucleair geneeskundige, patholoog, casemanager.
- Er worden afspraken gemaakt wie waarvoor verantwoordelijk is (bijv follow-up)?
- Er zijn afspraken over logistieke aspecten rond aanmelding, bespreking, verslaglegging en terugkoppeling.
- Er zijn afspraken met samenwerkende instellingen en referentiecentra
- Er wordt terugkoppeling gegeven aan de huisarts over evt behandel- of begeleidingsvoorstellen.

Consultteam palliatieve zorg en/of pijnteam

Het verdient aanbeveling om laagdrempelig aan te bieden een consultteam palliatieve zorg of pijnteam in te schakelen. Redenen om dit te doen zijn bijvoorbeeld een complexe symptoomlast, of bij specifieke behoeftes bij de patiënt of naasten. Het Kwaliteitskader palliatieve zorg beveelt aan dat afspraken die tijdens het proces van gezamenlijke besluitvorming tot stand komen worden opgenomen in het individueel zorgplan. Deze afspraken kunnen tussentijds gewijzigd worden bij veranderde omstandigheden, wensen of behoeften (Kwaliteitskader palliatieve zorg Nederland, IKNL/Palliactief, 2017). Het consultteam palliatieve zorg heeft altijd contact met de huisarts en zorgt ook voor overdracht naar de huisarts.

Ouderen

Bij de oudere patiëntengroep is vaker sprake van bijkomende aandoeningen die de keuze van de behandeling beïnvloeden. Ook kunnen de doelen van de patiënt anders zijn dan die van jongere patiënten of kunnen cognitieve beperkingen een rol spelen. De klinisch geriater/internist ouderengeneeskunde/specialist ouderengeneeskunde kan het beste betrokken worden voor aanvang van de behandeling/ingreep om de kwetsbaarheid van de patiënt in te schatten. Met name bij kwetsbare oudere patiënten bij wie een uitgebreide chirurgische ingreep overwogen wordt kan het zinvol zijn om een klinisch geriater of internist ouderengeneeskunde te betrekken. Zie voor aanbevelingen over screening op kwetsbaarheid de richtlijn Comprehensive geriatric assessment (CGA). (https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/comprehensive_geriatric_assessment_cga/identificatie_kwetsbare_ouderen_bij_cga.html)

Aanbevelingen

Bespreek met de patiënt wie in het ziekenhuis de hoofdbehandelaar is en wie het vaste aanspreekpunt is. Leg dit vast in het dossier.

Bespreek patiënten met symptomatische botmetastasen met verschillende behandelopties in een multidisciplinair overleg:

- Patiënten met dreigende of pathologische fracturen,
- Patiënten met oligometastasen of oligoprogressie,
- Patiënten met peri-acetabulaire metastasen,
- Patiënten wiens pijnklachten onvoldoende reageren op therapie (niet-causaal: pijnmedicatie, of causaal: radiotherapie / systemische therapie),

- Patiënten die in aanmerking komen voor lokale ablatie.

Bespreek met patiënten die hiervoor in aanmerking komen de mogelijkheid van verwijzing naar een consultteam palliatieve zorg of pijnteam.

Overweeg bij kwetsbare ouderen een klinisch geriater of internist ouderengeneeskunde te betrekken, bijvoorbeeld als een uitgebreide chirurgische ingreep wordt overwogen.

Kennisvragen

De werkgroep heeft geen kennisvragen benoemd.

Literatuur

Soncos normeringsrapport versie 10 (2022) (oncologie algemeen).

soncos_normeringsrapport_versie_10_2022.pdf (demedischspecialist.nl)

Kwaliteitskader palliatieve zorg Nederland, IKNL/Palliactief, 2017

Bijlagen

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1-3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijk en voor acties	Overige opmerkingen
Bespreek met de patiënt wie de hoofdbehandelaar is en wie het vaste aanspreekpunt is. Leg dit vast in het dossier.	<1 jaar	Geen	Afspraken over taakverdeling regiebehandelaar / aanspreekpunt	Gebrek aan samenwerking / motivatie	Lokale afspraken	Zorgverleners	
Bespreek patiënten met symptomatische botmetastasen voor wie verschillende behandelopties te overwegen zijn in een multidisciplinair overleg.	1-3 jaar	MDO kost tijd maar verdient zich terug door betere coördinatie van zorg	MDO is georganiseerd, dit is nog lang niet overal het geval.	Onvoldoende beschikbaarheid deelnemers MDO	Lokale of regionale afspraken	Zorgverleners en ziekenhuizen	Financiering extra MDO nog een mogelijke barrière
Bespreek met patiënten die hiervoor in aanmerking komen de mogelijkheid van verwijzing naar een consultteam palliatieve zorg of pijnteam.	<1 jaar	Is als het goed is al gebruikelijke zorg. Als hierdoor meer patiënten verwezen worden naar een palliatief team of pijnteam zouden kosten kunnen toenemen.	Aanwezigheid consultteam palliatieve zorg en pijnteam (is doorgaans wel aanwezig)	Onvoldoende beschikbaarheid consultteam palliatieve zorg en pijnteam	Lokale afspraken	Zorgverleners en ziekenhuizen	
Overweeg bij kwetsbare ouderen een klinisch geriater of internist ouderengeneeskunde te betrekken, bijvoorbeeld als een uitgebreide chirurgische ingreep wordt overwogen.	<1 jaar	Is als het goed is al gebruikelijke zorg.	Voldoende capaciteit klinisch geriater / internist ouderengeneeskunde	Geen of onvoldoende beschikbaarheid klinisch geriater / internist ouderengeneeskunde	Lokale afspraken	Zorgverleners en ziekenhuizen	

Kennisvragen

Dit hoofdstuk komt bij elke module in de Richtlijndatabase te staan onder 'Bijlagen' en dan 'Onderzoek'.

Inleiding

Tijdens de ontwikkeling van de richtlijn 'Botmetastasen' is systematisch gezocht naar onderzoeksbevindingen die nuttig konden zijn voor het beantwoorden van de uitgangsvragen. Een deel (of een onderdeel) van de hiervoor opgestelde zoekvragen is met het resultaat van deze zoekacties te beantwoorden, een groot deel echter niet. Door gebruik te maken van de evidence-based methodiek (EBRO) is duidelijk geworden dat er nog kennisvragen bestaan. De werkgroep is van mening dat (vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk. Om deze reden heeft de werkgroep per module aangegeven op welke vlakken nader onderzoek gewenst is.

Module 2 Prognose fractuurrisico:

- Wat is de waarde van de ACI in biomechanisch kwetsbare gebieden?
- Kan CT even goed gebruikt worden als conventioneel röntgenonderzoek bij inschatting fractuurrisico?
- Moet er onderscheid gemaakt worden tussen onderste en bovenste extremiteit ten aanzien van gebruik van ACI of BOS?

Module 3 Prognose overleving:

- Een systematische review naar prognostische modellen in de algehele populatie van patiënten met botmetastasen, onafhankelijk van locatie en behandeling, ontbreekt.
- Er is behoefte aan een prognostisch model in patiënten met botmetastasen, gelinkt aan up-to-date databases uit EPDs, en onafhankelijk van locatie en behandeling.
- Een prognostisch model toegespitst op heterogeniteit binnen primaire tumoren ontbreekt, met name in het licht van nieuwe doelgerichte therapieën en immuuntherapie.

Module 4 Lokale behandeling – radiotherapeutische behandeling van pijn

- Wat is het effect van een hogere dosis (middels SBRT) op de responsduur van pijnlijke botmetastasen versus behandeling met een standaarddosis (1 x 8 Gy)?
- Welke subgroepen hebben een betere respons na hogere dosis (middels SBRT) dan na standaarddosis (1 x 8 Gy)?

Module 5 Chirurgie bij dreigende fracturen

- Er zijn geen goede prospectieve vergelijkende studies die een betrouwbare vergelijking mogelijk maken van operatieve behandeling met conservatieve 'standaard' zorg bij patiënten met dreigende fracturen ten gevolge van botmetastasen.

Module 6 Type chirurgie

- Wat is de beste operatieve techniek bij diafyseaire botmetastasen in de lange pijpbeenderen: titanium pen versus cement geaugmenteerde titanium pen versus carbon pen?

Module 7 Preoperatieve embolisatie

- Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten van preoperatieve embolisatie op perioperatief bloedverlies en snelheid van klinisch herstel vergeleken met het achterwege laten van preoperatieve embolisatie bij patiënten met hypervasculaire botmetastasen voorafgaand aan chirurgie?

Module 8 Lokale ablatie

- Goede vergelijkende studies tussen de verschillende ablatiemethoden en tussen ablatie en andere technieken ontbreken.

Module 9 Behandeling Oligometastasen

- Wat is de rol van chirurgie in behandeling van oligometastasen? Er is geen gerandomiseerde studie naar SBRT versus chirurgie bij oligometastasen.
- Een goede gerandomiseerde studie naar SBRT bij oligometastasen ontbreekt vooralsnog, het risico op bias in SABR COMET trial is hoog.

Module 10 Medicatie

- Er is nog weinig bekend over het synergistische effect van het toevoegen van bot-versterkende medicatie aan andere systemische behandelingen, zoals doelgerichte therapie of immuuntherapie en lokale behandelingen zoals radiotherapie en radionucliden.
- Er is weinig bekend over de meerwaarde van botafbraakremmende medicatie bij de meeste tumortypen. Bruikbare data zijn er wel voor borstkanker, prostaatkanker en longkanker.
- Het effect van botafbraakremmende medicatie op afzonderlijke SRE's (zoals fractures) en het effect op pijn is nog onvoldoende bestudeerd. De meeste studies rapporteren alleen de optelsom van SRE's.
- Het synergistische effect van bisfophonaten en denosumab is nog niet onderzocht.
- De meest effectieve duur van de behandeling met bisfosfonaten of denosumab is niet bekend.
- Er zijn geen goede studies naar kosten en baten van botafbraakremmende medicatie in de Nederlandse situatie.

Module 11 Nucleaire behandeling

- Uitwendige radiotherapie bij pijnklachten van botmetastasen is meestal behandeling van eerste keuze. Wanneer er sprake is van multifocale pijnklachten of er geen ruimte meer is voor aanvullende radiotherapie kan radionuclidetherapie worden overwogen. Wanneer welke van deze twee behandelingen het meest effectief is en welke factoren hier precies doorslaggevend zijn is onvoldoende onderzocht.
- Er is enige overlap tussen de indicatiestelling van radionuclide behandeling en bisfophonaten. Vergelijkende studies naar beide middelen zijn beperkt. In de literatuursamenvatting is de studie van Seider (2018) het meest relevant waarbij een enkele radionuclide behandeling wordt toegevoegd aan de behandeling met zolendroninezuur. Hierbij is er mogelijk een voorzichter positief effect op het ontstaan van SRE's. Ook zou het op korte termijn een betere pijnreductie geven. Na 1 jaar zijn er geen verschillen meer. Meer informatie over de kortdurende effecten op pijn en kwaliteit van leven zijn interessant, net als het effect van herhaling van de radionuclide behandeling na enkele maanden.