

# Wervel(in)stabiliteit bij botmetastasen: experimentele, computationele en klinische perspectieven

Spinal (in)stability in metastatic bone disease: experimental, computational, and clinical perspectives

dr. K.H.J. Groenen

## SAMENVATTING

Op 17 april 2018 promoveerde K.H.J. Groenen aan de Radboud Universiteit Nijmegen op haar proefschrift getiteld 'Spinal (in)stability in metastatic bone disease. Experimental, computational, and clinical perspectives'. Het onderzoek werd uitgevoerd in het Orthopaedic Research Laboratory van het Radboud universitair medisch centrum onder begeleiding van promotor prof. dr. ir. N.J.J. Verdonschot en copromotoren dr. E.J.M. Tanck en dr. Y.M. van der Linden (afdeling Radiotherapie, Leids Universitair Medisch Centrum). Hieronder staan de belangrijkste bevindingen van het onderzoek weergegeven.

(NED TIJDSCHR ONCOL 2018;15:160-62)

## SUMMARY

On April 17, 2018, K.H.J. Groenen defended her thesis entitled 'Spinal (in)stability in metastatic bone disease. Experimental, computational, and clinical perspectives' at the Radboud University Nijmegen. Her research was carried out at the Orthopaedic Research Laboratory, Radboud university medical center under supervision of prof. N.J.J. Verdonschot and copromotors E.J.M. Tanck, PhD and Y.M. van der Linden, MD, PhD (department of Radiotherapy, Leiden University Medical Center). This article describes the most important results of the thesis.

## INLEIDING

Door de stijgende incidentie van kanker en langere levensduur van patiënten met kanker zullen zij vaker worden geconfronteerd met wervelmetastasen. Wervelmetastasen kunnen verschillende klachten veroorzaken waaronder pijn, wervelinzakkingen en neurologische problemen. Bij de lokale behandelkeuzes voor radiotherapie en/of chirurgie speelt het inschatten van (verwachte) wervelstabiliteit of -instabiliteit een belangrijke rol.<sup>1</sup> Om wervelinstabiliteit te bepalen zijn correcte voorspellers nodig. In de huidige klinische praktijk zijn deze echter onvoldoende nauwkeurig, wat het voor artsen lastig maakt de juiste behandelkeuzes te maken.

Dit proefschrift beoogde om het vaststellen van wervel(in)stabiliteit bij patiënten met wervelmetastasen te verbeteren en, mede daardoor, de multidisciplinaire zorg omtrent deze patiëntengroep te verbeteren.

## 'SPINAL INSTABILITY NEOPLASTIC SCORE'

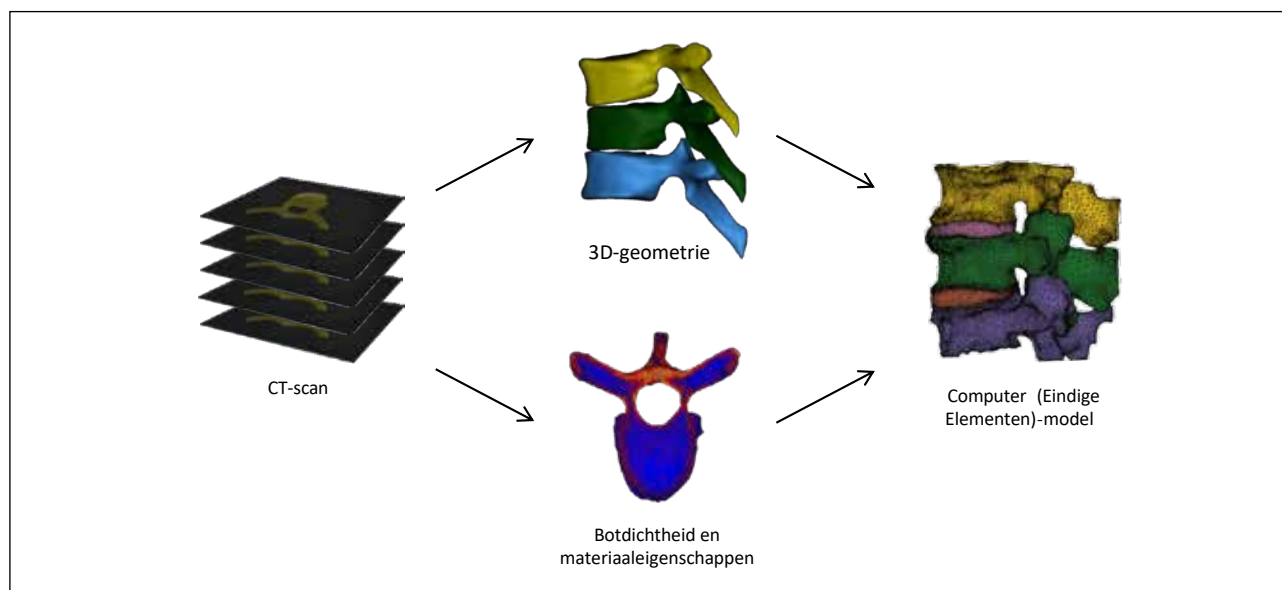
De recent ontwikkelde 'spinal instability neoplastic score' (SINS) voorspelt de mate van wervelinstabiliteit als gevolg van metastasen door middel van radiologische en patiëntgerelateerde karakteristieken. Een retrospectieve cohortstudie, waarin van 110 patiënten de SINS-score werd bepaald voorafgaand aan palliatieve radiotherapie, evalueerde de voor-

Correspondentie graag richten aan mw. dr. K.H.J. Groenen, datamanager Research Bureau, afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde, Huispost 756, Radboudumc, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen, tel.: 06 50 00 09 79, of aan Orthopaedic Research Laboratory, Huispost 611, Radboudumc, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen, tel.: 024 361 33 66, e-mailadres: karlijn.groenen@radboudumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld

**Trefwoorden:** biomechanica, eindige-elementenmethode, instabiliteit, radiotherapie, 'spinal instability neoplastic score' (SINS), wervelmetastasen

**Keywords:** biomechanics, finite element method, instability, radiotherapy, spinal instability neoplastic score (SINS), spinal metastases



**FIGUUR 1.** CT-scans vormden de basis voor de eindige-elementen (EE)-modellen. Op basis van de CT-scans werd de drie-dimensionale (3D) geometrie geëxtraheerd, alsmede informatie over de botdichtheid en materiaaleigenschappen. Hierdoor houden EE-modellen niet alleen rekening met laesie- en patiëntkarakteristieken, maar ook met andere aspecten die een rol spelen bij de mate van instabiliteit, zoals de initiële sterkte van het bot en de krachten die op het bot worden uitgeoefend.

spellende waarde van de SINS. Uit dit onderzoek bleek dat de SINS niet geassocieerd was met het optreden van een 'adverse event', zoals het ontstaan van een pathologische fractuur, tijdens de follow-up.<sup>2</sup> De studie concludeerde daarom dat de klinische toepasbaarheid van de SINS in zijn huidige vorm als een methode voor het vaststellen van (verwachte) wervelinstabiliteit beperkt was.

### HOE GOED ZIJN ARTSEN IN HET INSCHATTEN VAN WERVELSTERKTE?

Om te kunnen vaststellen of nieuwe methoden de klinische praktijk verbeteren, was van belang eerst te bepalen hoe goed artsen wervelinstabiliteit inschatten. We bestudeerden daarom hoe accuraat ervaren artsen de sterkte van wervels met gesimuleerde metastasen voorspellen en welk type medische beeldvorming - MRI-, CT- en/of DEXA-scan - hiervoor het meest geschikt was. Deze studie bestond uit twee delen: biomechanische in-vitro-testen en een 'ranking'-studie.

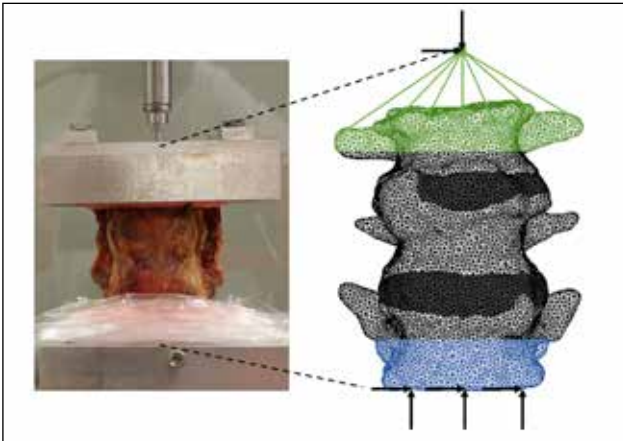
We ontwikkelden een experimentele setup om een fractuur te laten ontstaan in de middelste wervel van kadaverproefstukken die bestonden uit drie opeenvolgende wervels, inclusief twee tussenwervelschijven.<sup>3</sup> In deze proefstukken werden gaten geboord die leken op osteolytische wervelmeta-stasen. De proefstukken werden vervolgens in een drukbank onder compressie belast totdat ze braken. CT-scans lieten zien welke van de drie wervels was gefractureerd. Vervolgens bepaalden we de botsterkte van de proefstukken waarin enkel de middelste wervel was gefractureerd. Deze

experimenteel gemeten botsterkte diende als 'gouden standaard' voor de 'ranking'-studie.

In de 'ranking'-studie kregen vier ervaren artsen de opdracht om de geteste wervels op volgorde van zwak naar sterk te zetten op basis van verschillende opeenvolgende sets medische beeldvorming (MRI-, CT- en/of DEXA-scan). Hun rangschikking vergeleken we met de experimentele resultaten. Hierbij waren grote verschillen in hoe goed de verschillende artsen de juiste rangorde konden aangeven en voerden artsen de taak inconsistent uit, zelfs wanneer dezelfde beeldvorming beschikbaar was. Dit impliceert dat artsen hun eigen ervaring en strategieën inzetten om een inschatting te maken van botsterkte en dat ze gedurende de tijd mogelijk wisselende methoden gebruiken. Dit zou kunnen leiden tot variaties in de behandeling van patiënten met wervelmeta-stasen. Deze studie liet tevens grote verschillen zien met betrekking tot de verschillende typen beeldvorming, waardoor er geen antwoord kon worden gegeven op de vraag welk type beeldvorming het meest geschikt is voor het inschatten van wervelsterkte. Wel concludeerde deze studie dat de bevindingen vragen om een meer objectieve methode voor het vaststellen van wervelsterkte.

### COMPUTERMODELLEN ALS ADDITIONELE METHODE?

De inzet van patiëntspecifieke eindige-elementen (EE)-computermodellen is een alternatieve methode voor het vaststellen van wervelinstabiliteit. Het voordeel van deze op CT-scans



**FIGUUR 2.** De experimentele setup (links) werd gesimuleerd in het computermodel (rechts).

gebaseerde EE-modellen is dat ze niet alleen rekening houden met laesie- en patiëntkarakteristieken, maar ook met andere aspecten die een rol spelen bij de mate van instabiliteit, zoals de initiële sterkte van het bot en de krachten die op het bot worden uitgeoefend (zie *Figuur 1* op pagina 161). Dit proefschrift had als doel om een patiëntspecifiek EE-model te ontwikkelen om het faalgedrag te voorspellen van drie opeenvolgende wervels, dit model te valideren aan de hand van de mechanische experimenten met kadaverbotten en de klinische toepassing ervan bij een patiënt met wervelmeta-stasen te demonstreren.

Op basis van CT-scans van de geteste proefstukken maakten we computermodellen en simuleerden we de experimentele setup (zie *Figuur 2*). Het bleek dat het EE-model in 10 van de 11 proefstukken correct kon voorspellen welke wervel tijdens het experiment was gefractureerd.<sup>5</sup> Hoewel de stijfheid van de gehele proefstukken goed kon worden voorspeld door het EE-model ( $R^2=0,637-0,688$ ;  $p<0,01$ ), was de gevonden correlatie tussen voorspelde en experimenteel gemeten faalkracht zwak ( $R^2=0,219-0,247$ ;  $p>0,05$ ). Concluderend kan in de huidige vorm het ontwikkelde EE-model worden gebruikt om de zwakste wervel binnen een proefstuk te identificeren, maar moeten er nog substantiële verbeteringen worden doorgevoerd voordat het kan worden gebruikt voor het voorspellen van faalgedrag.

De 'workflow' werd toegepast op een eerste patiëntencasus. De resultaten lieten zien dat de kracht die nodig was om schade te induceren tijdens flexie veel lager was dan de kracht die nodig was om dezelfde hoeveelheid schade te induceren met een compressiebelasting. Dit betekent dat de manier van belasten de voorspelling van het faalgedrag beïnvloedt en impliceert dat er verschillende belastingscondities in acht moeten worden genomen wanneer men overgaat tot het voorspellen van fracturen in-vivo.

## BOT VERSTERKEN MET RADIOTHERAPIE?

Vervolgens werd door middel van een systematische literatuurstudie het effect van (1) radiotherapie, (2) radiotherapie in combinatie met bisfosfonaten en (3) radiotherapie in combinatie met 'receptor activator of nuclear factor kappa- $\beta$  ligand' (RANKL)-remmers op de botkwaliteit en -sterkte bij botmetastasen afkomstig van solide tumoren bestudeerd. Hoewel radiotherapie een bewezen effectieve behandeling voor pijn is bij patiënten met botmetastasen en er in de klinische praktijk vele casussen kunnen worden aangewezen waarbij op medische beeldvorming, gemaakt na radiotherapie, re-mineralisatie te zien is, werd in deze systematische literatuurstudie onvoldoende bewijs gevonden voor een positief effect van radiotherapie op botkwaliteit en -sterkte.<sup>6</sup>

## CONCLUSIE

Het werk beschreven in dit proefschrift heeft een basis gelegd voor betere methoden ter vaststelling van wervelinstabiliteit. Deze methoden kunnen patiënten en artsen helpen behandelplannen op te stellen waarin men proactief inzet op het voorkomen van toekomstige complicaties, zoals progressieve inzakkingsen en het ontstaan van neurologische problemen.

## REFERENTIES

1. Groenen KH, Van der Linden YM, Brouwer T, et al. The Dutch national guideline on metastases and hematological malignancies localized within the spine; a multidisciplinary collaboration towards timely and proactive management. *Cancer Treat Rev*, under review.
2. Bollen L, Groenen KH, Pondaag W, et al. Clinical evaluation of the spinal instability neoplastic score in patients treated with radiotherapy for symptomatic spinal bone metastases. *Spine* 2017;42(16):E956-62.
3. Groenen KH, Janssen D, Van der Linden YM, et al. How to induce targeted failure in cadaveric testing of metastatically affected 3-segment spinal units? The importance of a clear and reliable failure criterion. *Med Eng Phys* 2018;51:104-10.
4. Groenen KH, Van der Linden YM, De Rooy JW, et al. Assessing spinal instability in metastatic bone disease: comparing experimentally determined vertebral bone strength with predictions by experienced clinicians. *BMC Musculoskelet Disord*, submitted.
5. Groenen KH, Bitter T, Van Veluwen TC, et al. Case-specific non-linear finite element models to predict failure behavior in 2-segment spinal units. *J Orthop Res*, under review.
6. Groenen KH, Pouw M, Hannink G, et al. The effect of radiotherapy, and radiotherapy combined with bisphosphonates or RANK ligand inhibitors on bone quality in bone metastases. A systematic review. *Radiother Oncol* 2016;119(2):194-201.

ONTVANGEN 9 MAART 2018, GEACCEPTEERD 26 MAART 2018.