

UDK 616.71-006-033.2-089
COBISS.SR-ID 225191692

ISSN 0350-2899. - God. 41, br. 2 (2016), str. 107-114.

ANALIZA VREDNOSTI 14 PARAMETARA KAO PROGNOŠTIČKIH FAKTORA PREŽIVLJAVANJA KOD PACIJENATA SA OPERISANIM SKELETNIM METASTAZAMA U APENDIKULRANOM SKELETU

ANALYSIS OF THE VALUES OF 14 PARAMETERS AS SURVIVAL PREDICTORS AMONG PATIENTS WITH OPERATED SKELETAL METASTASES IN APPENDICULAR SKELETON

Dejan Maljković (1), Zoran Vučinić (2), Aleksandar Đorđević (2)

(1) OPŠTA BOLNICA SREMSKA MITROVICA, (2) IOH „BANJICA”, BEOGRAD

Sažetak: Skeletne metastaze su najčešći koštani tumori kod pacijenata starijih od 40 godina. U Srbiji godišnje se otkrije preko 32 000 novih bolesnika sa malignim tumorima, sa tendencijom rasta ovog broja svake godine. Zbog razvoja terapija dobre efikasnosti, preživljavanje bolesnika od malignih bolesti je sve duže, zbog čega se povećava broj skeletnih komplikacija, od kojih je najvažnija patološki prelom, sa kojim se ortopedi sve češće susreću. Cilj istraživanja: Utvrđivanje vrednosti 14 parametara kao prediktora preživljavanja pacijenata sa skeletnim metastazama i određivanje najjačih prediktora preživljavanja. Materijali i metode: Analiza 14 parametara kod 80 pacijenata operisanih zbog skeletnih metastaza je urađena deskriptivnim i analitičkim statističkim metodama (Kaplan-Meierova kriva preživljavanja, Cox regresioni model proporcionalnih rizika i χ^2 test). Analizirani su parametri: pol, starost pacijenta, lokalizacija skeletne metastaze, tip primarnog tumora, preoperativni nivo limfocita, hemoglobina i alkalne fosfataze, visceralna metastaza, broj skeletnih metastaza, tip hirurške resekcije, bol, patološke frakture, opšte stanje pacijenta obolelog od maligne bolesti po Istočnoj kooperativnoj onkološkoj grupi (ECOG status) i vrsta implantanata. Rezultati: U grupi operisanih pacijenata je bilo 46 žena i 34 muškarca (57% i 43%), od 34 do 82 godine (prosek godina 63,15). Primarni tumori su bili: dojka 27 (34%), pluća 19 (24%), bubreg 14 (18%), melanom 4 (5%), nepoznat primarni tu. 4 (5%), prostata 3 (4%), tireoidea 2 (3%), uterus 2 (3%), kolorektalni 1 (1%), želudac 1 (1%), mokraćna bešika 1 (1%) i jetra 1 (1%). Sveukupno preživljavanje je bilo: 1 godinu – 68% , 2 godine – 41% , 3 godine – 21%, 4 godine – 11% i preko 5 godina – 3% pacijenata. U grupi tumora sa rapidnim rastom bilo je 33 (41%), a u grupi tumora sa umerenim rastom primarnog tumora bilo je 47 (59%) pacijenata. Pacijenata sa solitarnim skeletnim metastazama je bilo 54 (67%), a sa multiplim 26 (33%). Broj pacijenata sa visceralnim metastazama je bio 19 (24%), a bez visceralnih metastaza je bio 61 (76%). Prema ECOG statusu, u trenutku operativnog lečenja sa skorom 0, 1, 2 bilo je 44 (55%), a sa skorom 3, 4 – 36 (45%) pacijenata. Sa nivoom hemoglobina preoperativno (do 90g/l i preko 90g/l) bila su po 40 (50%) pacijenata. Za tip primarnog tumora, visceraleih metastaza, broj skeletnih metastaza, ECOG statusa, preoperativnog nivoa hemoglobina i obima resekcije tumora nađeno je da su jaki i prognostički faktori sa $p < 0,0001$ po Kaplan-Meirovoj krivi preživljavanja. Zaključak: Rapidno rastući tumor, prisustvo visceralnih metastaza, prisustvo multiplih skeletnih metastaza, loš ECOG status, preoperativni nivo hemoglobina ispod 90g/l i široka resekcija tumora su loši prognostički faktori preživljavanja kod bolesnika sa skeletnim metastazama. Prisustvo patološke frakture, pol, godine života, lokalizacija skeletne metastaze, prisustvo bola, vrsta implantata i preoperativni nivoi limfocita i alkalne fosfataze nemaju nikakav prognostički uticaj na preživljavanje.

Cljučne reči: metastaze, hirurgija, preživljavanje, skor sistem, prediktori.

Summary: Skeletal metastases are the most frequent bone tumours among the patients who are more than 40 years old. In Serbia over 32,000 new patients with malign tumours are diagnosed every year, with the tendency to increase each year. Due to the development of high efficacy treatments, the survival of patients suffering from malign diseases is becoming longer, the result of which is the increased number of skeletal complications. The most significant skeletal complication is a pathological fracture, most commonly observed by the orthopaedics. The objective: Determining the values of 14 parameters as

Adresa autora: Dejan Maljković, Služba za ortopediju, Opšta bolnica Sremska Mitrovica, Stari šor 65, 22000 Sremska Mitrovica, Srbija.

E-mail: find93@open.telekom.rs

Rad primljen: 5.11. 2015. Rad prihvaćen: 27. 3. 2016. Elektronska verzija objavljena: 19. 8. 2016.

www.tmg.org.rs

survival predictors among patients with skeletal metastasis and determining the strongest survival predictors. Materials and methods: The analysis of 14 parameters in 80 patients who had undergone surgery due to skeletal metastasis was done by means of descriptive and analytical statistical methods (Kaplan-Meier survival curve, Cox regression model of proportional risks and χ^2 test). The estimated parameters were: gender, age, skeletal metastasis localisation, the type of primary tumour, preoperative lymphocyte, haemoglobin and alkaline phosphates level, visceral metastasis, the number of skeletal metastasis, the type of surgical resection, pain, pathological fractures, general condition of malignant patients according to the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG status) and the type of implants. Results: The group of 46 patients who had undergone surgery consisted of 46 female and 34 male patients (57% and 43%) aging between 34 and 82 (the average age - 63.15). The primary tumours were localized as: breast tumour at 27 patients (34%), lungs 19 (24%), kidney 14 (18%), melanoma 4 (5%), the primary tumour of unknown origin 4 (5%), prostate 3 (4%), thyroid 2 (3%), uterine 2 (3%), colorectal 1 (1%), gastric 1 (1%), bladder 1 (1%), liver 1 (1%). The total survival achieved: 1 year-68%, 2 years-41%, 3 years- 21%, 4 years- 11 %, more than 5 years-3%. 33 patients (41%) were characterised with rapid increase tumours and 47 patients (59%) were characterised with moderate increase of primary tumour. Solitaire skeletal metastases were diagnosed in 54 patients (67%) and multiple metastases were diagnosed at 26 patients (33%). The number of patients with visceral metastasis was 19 (24%), and the visceral metastasis was not diagnosed at 61 patients (76%). At the time of surgery, there were 44 patents (55%) with ECOG status 0,1,2 and 36 (45%) patients with 3,4 status. Preoperative haemoglobin level (less than 90g/l and above 90g/l) was found in 40 patients (50%) each. The Kaplan -Meier survival curve provided strong prognostic factors $p < 0.0001$ for different types of primary tumour with visceral metastasis, skeletal metastasis, ECOG status, preoperative haemoglobin level, and the tumour resection level. Conclusion: Rapidly growing tumour, the presence of visceral metastasis, the multiple skeletal metastasis, low ECOG status, low preoperative haemoglobin level (less than 90g/l), and wide tumour resection provide low prognostic survival factor for patients with skeletal metastasis. The presence of pathological fracture, gender, age, skeletal metastasis localization, pain, the type of implant and preoperative lymphocyte and alkaline phosphatase level do not have any prognostic impact on survival.

Key words: metastasis, surgery, survival, scoring system, predictors

UVOD

Skeletne metastaze kod bolesnika sa poznatim ili nepoznatim primarnim malignim tumorima su veliki ortopedski i onkološki problem, koji dramatično pogoršavaju prognozu nekih vrsta tumora. Skeletne metastaze su najčešći koštani tumori kod pacijenata starijih od 40 godina [1, 2]. Posle pluća i jetre, skelet je najučestalija lokalizacija metastatskih tumora [1, 2]. U 2005. godini, prema podacima američke Akademije ortopedskih hirurga, umrlo je 570 280 osoba sa razvijenim skeletnim metastazama. Prema podacima American Cancer Society, najčešći tumori koji razvijaju metastaze u skelet su: prostata, dojka, pluća, bubreg i štitasta žlezda [3, 4, 5, 6]. Oko 40 000 pacijentkinja svake godine umre od karcinoma dojke u USA, a rizik od nastanka karcinoma dojke u SAD je 12,6%, odnosno 1 od 8 žena oboli od karcinoma dojke [7]. U Danskoj, u periodu od 8 godina, bilo je oko 1 500 pacijentkinja sa razvijenim skeletnim metastazama od karcinoma dojke u populaciji od 4,5 miliona stanovnika [5].

U Srbiji se godišnje javlja preko 32 000 pacijenata sa raznim vrstama malignih tumora [2, 8], a maligni tumori koji najčešće daju metastaze i komplikacije u skeletu su tumori prostate, dojke, pluća, bubrega, štitaste žlezde i melanom (tumor melanocita) [2, 8].

Ali, u 10 % slučajeva primarni tumor se ni ne dijagnostikuje [2].

MATERIJALI I METODE

U studiji je analizirano 80 pacijenata sa dijagnostifikovanim i hirurški lečenim metastazama dugih cevastih kostiju na IOHB „Banjica”, Beograd i u Opštoj bolnici Sremska Mitrovica. Studijom su obuhvaćeni pacijenti sa metastazama u apendikularnom skeletu, bez obzira na primarno poreklo tumora. To je studija preseka, u kojoj su analizirani pacijenti operisani u obe ustanove u periodu 1996–2014. godine.

Analitičkim statističkim metodama je izvršena analiza 14 parametara kao prognostičkih faktora preživljavanja. Za svaki parametar je grupa pacijenata podeljena na podgrupe sa i bez uticaja varijabli.

Analiziran je uticaj sledećih varijabli na preživljavanje ovih pacijenata:

- pol (muški, ženski);
- godine (do 60 i preko 60 godina);
- lokalizacija u apendikularnom skeletu (femur, humerus, distalne kosti);
- tip primarnog tumora (tumori rapidnog rasta i tumori umerenog rasta*).

*U podgrupu malignih tumora sa rapidno brzim rastom svrstani su: karcinom pluća, melanom, karcinom nepoznatog porekla, uterusa i gastrointestinalnog trakta, a u grupu sa umereno brzim rastom: karcinom dojke, prostate, bubrega i tireoideje;

- nivo limfocita u krvi preoperativno (do $1,5 \times 10^9/L$ i preko $1,5 \times 10^9/L$);
- nivo hemoglobina u krvi (do $90g/L$ i preko $90g/L$);
- nivo alkalne fosfataze (do i preko $150U/L$);
- prisustvo visceralnih metastaza (sa i bez prisustva visceralnih metastaza);
- broj skeletnih metastaza (solitarne ili multiple skeletne metastaze potvrđene scintigrafijom skeleta u trenutku operativnog lečenja);
- tip hirurške resekcije (intralezionalna kiretaža, marginalna resekcija i široka resekcija);
- bol (bez bola, funkcionalan bol pri opterećenju težine tela i bol u miru);
- prisustvo patološke frakture (prisustvo ili odsustvo patološke frakture);

- ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), performance status (0, 1, 2 i 3, 4)
- opšte stanje pacijenta obolelog od maligne bolesti po Istočnoj kooperativnoj onkološkoj grupi;
- rekonstruktivni klinovi ili artroplastika zglobova kao vrste implantata.

Vreme praćenja pacijenata iznosilo je 2 do 72 meseci. Vreme smrti je istraživano pomoću bolničkih podataka i telefonskih intervjua.

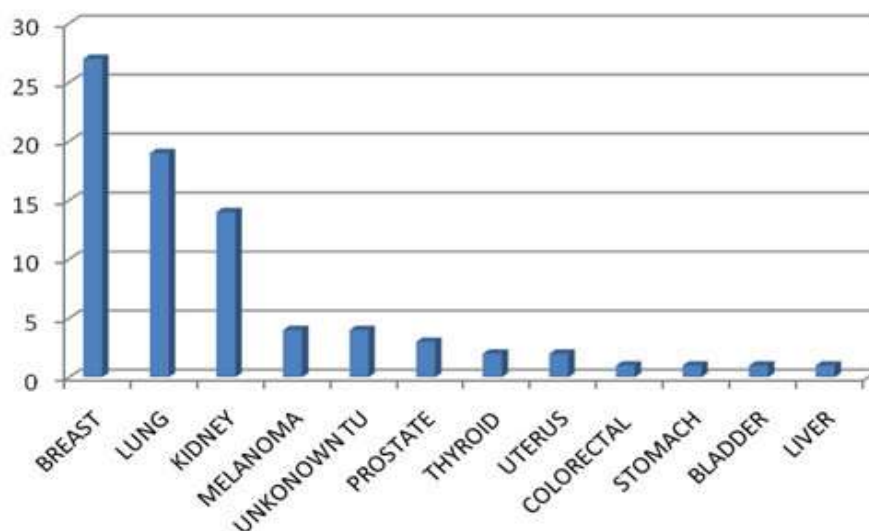
U analizi su upotrebljene osnovne deskriptivne statističke metode i analitičke statističke metode (Kaplan-Meierova kriva preživljavanja, Cox regresioni model proporcionalnih rizika i χ^2 test).

REZULTATI

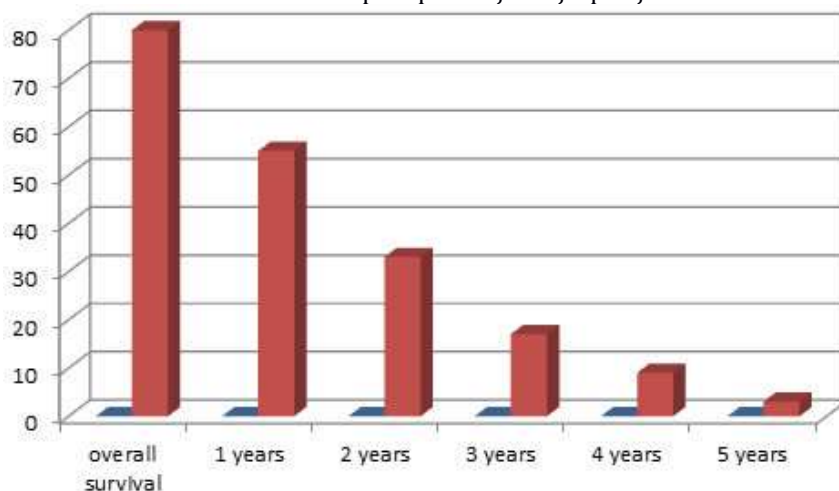
U grupi operisanih pacijenata bilo je 46 žena i 34 muškarca (57% i 43%). Godine života u trenutku operativnog lečenja su bile od 34 do 82 godine (prosek godina 63,15).

Primarni tumori su bili: dojka 27 (34%), pluća 19 (24%), bubreg 14 (18%), melanom 4 (5%), nepoznat primarni tu. 4 (5%), prostata 3 (4%), tireoidea 2 (3%), uterus 2 (3%), kolorektalni 1 (1%), želudac 1 (1%), mokraćna bešika 1 (1%) i jetra 1 (1%).

Grafikon 1. Učestalost tipa primarnog tumora kod operisanih pacijenata (broj slučajeva).



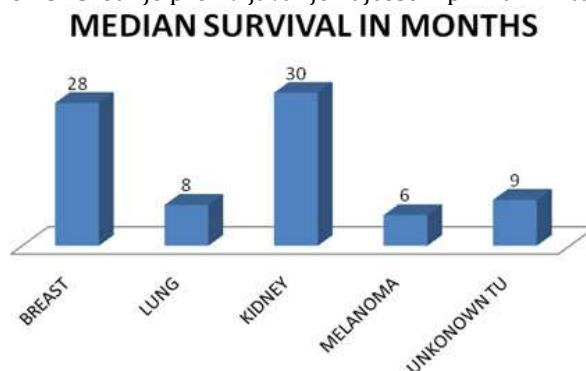
Grafikon 2. Sveukupno preživljavanje pacijenata.



Vreme praćenja pacijenata iznosilo je 2 do 72 meseci, do smrti ili do kraja istraživanja. Sveukupno preživljavanje je bilo: 1 godinu – 68% , 2 godine – 41% , 3 godine – 21% , 4 godine – 11% i preko 5 godina – 3% pacijenata. Po tipu

primarnog tumora, srednje preživljavanje najčešćih primarnih tumora je bilo: dojka – 28 meseci, bubreg – 30 meseci, nepoznati primarni tumor – 9 meseci, pluća – 8 meseci i melanom – 6 meseci.

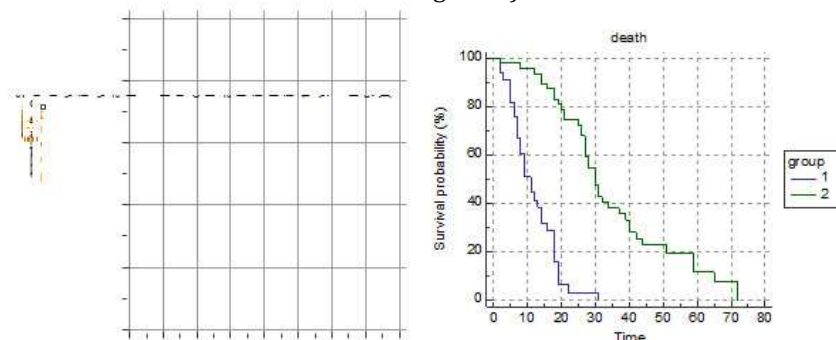
Grafikon 3. Srednje preživljavanje najčešćih primarnih tumora.



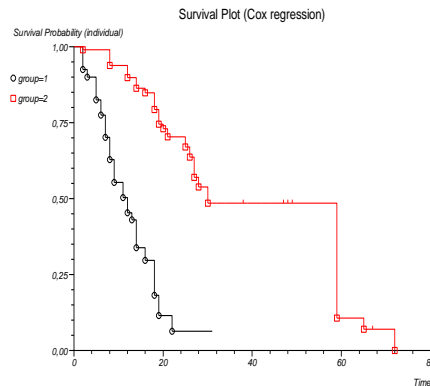
U grupi tumora sa rapidnim rastom bilo je 33 (41%), a u grupi tumora sa umerenim rastom primarnog tumora bilo je 47 (59%) pacijenata. Srednje preživljavanje je bilo 11 meseci, za grupu sa brzorastućim primarnim

tumorima, a 30 meseci, za grupu sa spororastućim primarnim tumorima. Tip primarnog tumora je veoma jak prognostički faktor sa $p < 0,0001$ po Kaplan-Meirovoj krivoj preživljavanja.

Grafikon 4. Kaplan-Meierova kriva preživljavanja (grupa 1 – tumori rapidnog rasta; grupa 2 – tumori umerenog rasta).



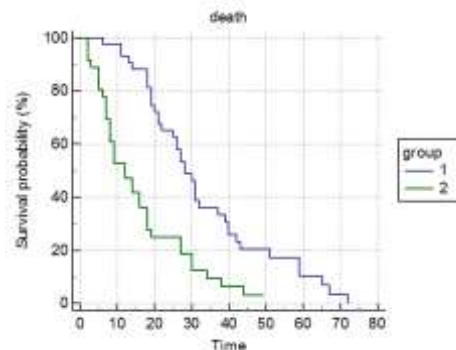
Grafikon 5. Cox regresioni model proporcionalnih rizika (grupa 1 – tumori rapidnog rasta, grupa 2 – tumori umerenog rasta)



ECOG status je model koji pokazuje opšte stanje pacijenta obolelog od maligne bolesti. ECOG status u trenutku operativnog lečenja je bio: grupa 0, 1, 2 – 44 (55%) i grupa 3, 4 – 36 (45%). Srednje preživljavanje prve grupe

je bilo 28 meseci, a druge grupe 12 meseci. Nađena je i značajna razlika u preživljavanju između grupa ECOG statusa, $p < 0,0001$. ECOG status je jak prognostički faktor sa $< 0,0001$ po Kaplan-Meirovoj krivoj preživljavanja.

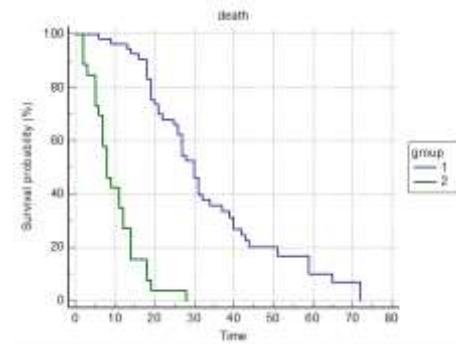
Grafikon 6. Kaplan-Meirova kriva preživljavanja (grupa 1 – ECOG dobar status i grupa 2 – ECOG loš status).



Pacijenata sa solitarnim skeletnim metastazama je bilo 54 (67%), a sa multiplim 26 (33%). Srednje preživljavanje pacijenata sa solitarnim skeletnim metastazama je 30 meseci, a sa multiplim 8 meseci. Nađena je značajna

razlika u preživljavanju između grupa, $p < 0,0001$. Broj skeletnih metastaza se pokazao kao jak prognostički faktor preživljavanja sa $p < 0,0001$ po Kaplan-Meirovoj krivoj preživljavanja.

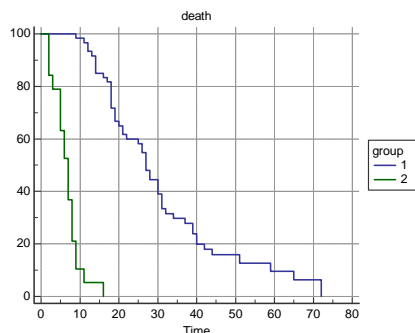
Grafikon 7. Kaplan-Meierova kriva preživljavanja (grupa 1 – solitarne skeletne metastaze; grupa 2 – multiple skeletne metastaze).



Broj pacijenata sa visceralnim metastazama je bio 19 (24%), a bez visceralnih metastaza je bio 61 (76%). Srednje preživljavanje prve grupe pacijenata sa visceralnim metastazama je 7 meseci, a grupe

bez visceralnih metastaza je 27 meseci. Prisustvo ili odsustvo visceralnih metastaza je najjači prognostički faktor preživljavanja, $p < 0,0001$ po Kaplan-Meierovoj krivi preživljavanja.

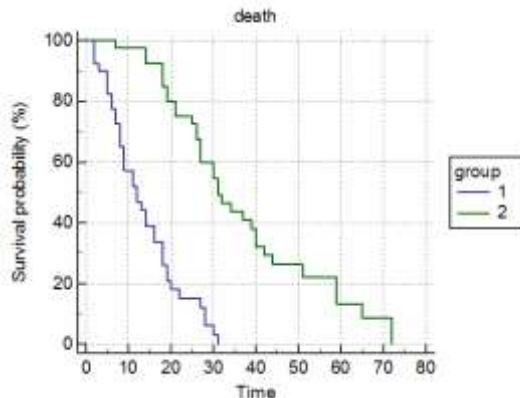
Grafikon 8. Kaplan-Meierova kriva preživljavanja (grupa 1 – bez visceralnih metastaza; grupa 2 – sa visceralnim metastazama).



Sa nivoom hemoglobina preoperativno (do 90g/l i preko 90g/l) bila su po 40 (50%) pacijenata. Srednje preživljavanje prve grupe je bilo 12 meseci, a druge 31 mesec. Nivo

hemoglobina se pokazao kao jak parametar preživljavanja, $p < 0,0001$ po Kaplan-Meierovoj krivi preživljavanja.

Grafikon 6. Kaplan-Meierova kriva preživljavanja (grupa 1 – nivo Hb do 90g/l; grupa 2 – nivo Hb preko 90g/l).



Analizirano je preživljavanje kod dve vrste ekscizije, grupa pacijenata sa marginalnom i grupa sa širokom ekscizijom tumora. Srednje preživljavanje je bilo u prvoj grupi 19 meseci, a u drugoj 40 meseci. $P < 0,0001$ je po Kaplan-Meierovoj krivi preživljavanja.

Pacijenata sa patološkim frakturama je bilo 42 (52,5%), a bez njih 38 (47,5%). Srednje preživljavanje kod grupe sa razvijenim patološkim prelomima u trenutku operativnog lečenja bilo je 19 meseci, a kod grupe bez nastalog patološkog preloma bilo je 21 mesec. Nema statistički značajne razlike u preživljavanju između grupa.

Analiziran je preoperativni nivo limfocita (preko $1,5 \times 10^9$ i do $1,5 \times 10^9$ u/l). Srednje preživljavanje prve grupe je bilo 27 meseci, a druge grupe 18 meseci. Kao i kod prisustva patološke frakture, preoperativni nivo limfocita nema jak uticaja na preživljavanje pacijenata ($p = 0,049$), tj. nema značajne razlike u preživljavanju između ovih grupa.

Analizirano preživljavanje univarijantnom analizom Kaplan-Meierovom krivom preživljavanja prema: prisustvu patološke frakture ($p = 0,75$), vrstama implantanata ($p = 0,69$), polu ($p = 0,5$), godinama života (do i preko 60), prisustvu bola ($p = 0,12$), preoperativnom nivou alkalne fosfataze

($p=0,13$), preoperativnom nivou limfocita ($p=0,049$) i lokalizacijama skeletnih metastaza ($p=0,059$) nije pokazalo njihov uticaj na preživljavanje pacijenata sa skeletnim metastazama.

DISKUSIJA

Skeletne komplikacije metastaze su najveći faktor pogoršanja kvaliteta života pacijenata, jer one mogu da prouzrokuju neregulisan bol, preteći ili nastali patološki prelom, hiperkalcemiju, gubitak funkcije ekstremiteta i često nepokretnost i vezanost za postelju [1, 3, 4, 9, 10]. Očekivana dužina preživljavanja je glavni parametar u odluci o hirurškoj terapiji kod ovih bolesnika [9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28].

Danas postoje različiti scoring sistemi, koji pomažu u odluci hirurga o operativnom lečenju, zasnovani na dužini preživljavanja, kao što su Bauerov skor, Katagiri skor, Tomita scoring sistem, Capanna scoring, Tokuhashi scoring sistem, Soitous skor, Van der Linden skor [16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 27, 28, 29, 30, 31]. Scoring sistemi nam pokušavaju dati podatke o dužini očekivanog života, dok drugi scoring sistemi daju podatke o opštem zdravstvenom stanju, funkcionalnom cilju operacije i emocionalnom statusu. Neki od sistema su: Karnofsky indeks, Eastern Cooperative Group Performance status, modifikovana verzija Toronto Extremity salvage scor (Enneking), Funkcional Living Index, SF 36 (vitalnost, fizičko funkcionisanje, ograničenost aktivnosti zbog fizičkih problema, bolovi, opšte zdravlje, socijalno funkcionisanje, ograničenost aktivnosti zbog emocionalnih problema, mentalno zdravlje) i Bayesian Belief Network (BBN) [9, 10, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 31]. Dakle, postoje različite metode selekcije pacijenata sa skeletnim metastazama za hirurško lečenje koje su u upotrebi, ali nijedna nije opšte prihvaćena jer ne postoji sistem koji zadovoljava većinu različitih slučajeva [26].

Da bi se smanjili rizici od reoperacije, treba da se identifikuju pacijenti sa dugim preživljavanjem [3, 4, 9, 10, 26, 31], i da se izbegne tendencija precenjivanja hirurške terapije pacijenata sa kratkim preživljavanjem ili potcenjivanja hirurške terapije pacijenata sa dugim preživljavanjem [3, 4, 18, 19, 20]. Pacijenti sa dobrom prognozom (solitarne metastaze bubrega i štitne žlezde) zahtevaju

široku resekciju i rekonstrukciju kosti kao primarni maligni tumori [7, 9, 17, 18, 19, 20, 31]. Operacije ovih pacijenata treba obavljati u jednom aktu, jer su revizione operacije povezane sa velikim brojem komplikacija, a najvažnije kod izbora hirurške rekonstrukcije je da ona bude dugovečnija od pacijenta [4, 9, 19]. Mnoge studije objavljuju povećanje preživljavanja sa razvojem hirurške terapije [1, 4, 18, 19, 20, 21]. Ova terapija se primenjuje: u slučaju solitarne koštane metastaze, kod preteće patološke frakture i kod nastale patološke frakture [1, 2, 3, 4, 9, 10, 18, 19, 20, 21]. Bilo koja metoda hirurške terapije da se izabere, mora da da promptnu mehaničku stabilizaciju zbog relativno kratkog preživljavanja ovih pacijenata [9, 18, 19, 20]. Sve lezije kosti koje je moguće stabilizovati, treba učiniti [3, 20, 29].

Mi smo pokušali u ovoj studiji da definišemo najjače parametre koji predviđaju dužinu preživljavanja pacijenata sa skeletnim metastazama. Danas nema opšte prihvaćenog scoring sistema preživljavanja za ove pacijente [26]. Odluka o vrsti lečenja na prvom mestu zavisi od dužine preživljavanja pacijenata, a predvideti to je veoma teško. Parametri koji su najjači prognostički faktori preživljavanja u univarijantnoj analizi Kaplan-Meirovom krivom preživljavanja je tip primarnog tumora, zatim prisustvo visceralnih metastaza, prisustvo multiplih skeletnih metastaza, loš ECOG status, preoperativni nivo hemoglobina ispod 90g/l i vrsta hirurške ekscizije tumora. Svaki novi scoring sistem mora sadržavati ove varijable, jer one su značajan faktor preživljavanja.

U nekim scoring sistemima se pojavljuje vrsta hirurške ekscizije kao parametar preživljavanja [4], ali mnogi autori smatraju da već odluka koja će se vrsta hirurške ekscizije primeniti je zasnovana na predviđanju dužine preživljavanja pacijenta na osnovu drugih parametara.

Uopšteno, za pacijente sa očekivanim preživljavanjem do 2 meseca nema indikacija za hirurško lečenje, kod pacijenata sa preživljavanjem do 12 meseci indikovane su malo invazivne hirurške procedure, a kod pacijenata sa očekivanim preživljavanjem od preko 12 meseci indikovane su dugotrajnije hirurške rekonstruktivne procedure.

Na preživljavanje nemaju nikakvog uticaja ostale analizirane varijable (pol, godine, preoperativni nivo limfocita, preoperativni nivo alkalne fosfataze, vrsta implantanata, prisustvo

bola i lokalizacija skeletne metastaze u apendikularnom skeletu).

LITERATURA

- Harrington KDE. Orthopaedic surgical management of skeletal complications of malignancy. *Cancer*, 1997; 80 (suppl 8): 1614-27.
- Atanacković M. Sekundarni tumori kostiju. U: Patologija kostiju i zglobova. Naučna knjiga Beograd, 1990; 159-163.
- Wedin R. Surgical treatment for pathological fracture. *Acta Orthop Scan Suppl*, 2001; 72: 1-29.
- British Association of Surgical Oncology Guidelines. The management of metastatic bone disease in the United Kingdom. *Eur J Surg Oncol*, 1999; 25 (1): 3-23.
- Jensen AO, Jacobsen JB, Norgard M, Yong M, Fryzek JP, Sorensen HT. Incidence of bone metastases and skeletal-related events in breast cancer patients: A population-based cohort study in Denmark. *BMC Cancer*, 2011; 11: 29, (abstract).
- S. Li, Y. Peng, E. D. Weinhandl, A. H. Blaes et al. Prevalence of recognized bone metastases in the U. S. adult population. *J Clin Oncol*, 2011; 29 (suppl; abstr 1534).
- Wegener B, Schlemmer M, Stemmler J, et al. Analysis of Orthopaedic Surgery of Bone Metastases in Breast Cancer Patients. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012; 13 (232).
- Mihajlović J, Pechlivanoglou P, Miladinov-Mikov M, Zivkovic S, Postma MJ. Cancer Incidence and mortality in Serbia, 1999-2009. *BMC Cancer*, 2013; 15: 13-18.
- Capanna R, Campanacci D. The treatment of metastases in the appendicular skeleton. *J Bone Joint Surg [Br]*, 2001; 83-B: 471-81.
- Nathan SS, Chan L, Tan WL, Tan I, Go M, Chuah B et al. The need for a system of prognostication in skeletal metastasis to decide best end-of-life care- a call to arms. *Ann Acad Med Singapore*, 2010; 39 (6): 476-81.
- Papagelopoulos PJ, Savvidou O, Galanis EC et al. Advances and Challenges in Diagnosis and Management of Skeletal Metastases. *ORTHOPEDICS*, 2006; 29 (7): 609-20.
- Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: Reliability, validity, and guidelines. *J Clin Oncology*, 1984; 2: 187-193.
- Karnofsky DA, Burchenal JH. The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In: MacLeod CM, Editor. *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. Columbia Univ Press, 1949; 196.
- Friendlander, A. H. and Ettinger, R. L. Karnofsky performance status scale. *Special Care in Dentistry*, 2009; 29: 147-148.
- Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*, 1982; 5: 649-55.
- Lansky SB, List MA, Lansky LL, Ritter-Sterr C, Miller DR (1987). „The measurement of performance in childhood cancer patients“. *Cancer*, 1987; 60 (7): 1651-6.
- Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and all. ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer*, 1996; 32A (7): 1135-41.
- Bauer H.C.F. Contraversies in the surgical management of skeletal metastases. *J Bone Joint Surg Br*, 2005; 87: 608-617.
- Bauer HCF, Wedin R. Survival after surgery for spinal and extremity metastases. *Acta Orthop Scand* 1995; 66: 143-6.
- Malawer MM, Sugarbaker PH editors. *Treatment of Metastatic Bone Disease*. In: *Muskuloskeletal Cancer Surgery: Treatment of sarcomas and Allied diseases*. Boston: Kluwer Academic Publishers, 2001; 215-233.
- Fottner A, Szalantzy M, Wirthmann L et al. Bone metastases from renal cell carcinoma: patient survival after surgical treatment. *BMC Musculoskeletal Disord*, 2010; 11: 145.
- Toyoda Y, Shinohara N, Harabayashi T, et al. Survival and prognostic classification of patients with metastatic renal cell carcinoma of bone. *Eur Urol*, 2007; 52 (1): 163-8.
- Katagiri H, Takahashi M, Wakai K. et al. Prognostic factors and a scoring system for patients with skeletal metastasis. *J Bone Joint Surg Br*, 2005; 87 (5): 698-703.
- Teshima T, Chatani M, Inoue T, et al. Prognostic factors for patients with osseous metastasis: a multi-institutional prospective study. *Strahlenther Onkol*, 1990; 166: 387-91.
- Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Toriyama S, Kawanao H, Ohsaka S. Scoring system for the preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine*, 1990; 15: 1110-13.
- Forsberg JA, Eberhardt J, Boland PJ, Wedin R, Healey JH. Estimating Survival in Patients with Operable Skeletal Metastases: An Application of a Bayesian Belief Network. *PLoS One*, 2011; 6: e19956-10. 1371/journal.pone.0019956.
- Enneking WE. Staging of musculoskeletal tumors. In: Enneking WE editor. *Muskuloskeletal tumors surgery*, Vol 1, New York, Churchill Livingstone, 1983; 87-8.
- Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop*, 1980; 153: 106-120.
- Wedin R, Bauer HCF, Wersall P. Failures after operation for skeletal metastatic lesions of long bones. *Clin Orthop*, 1999; 358: 128-39.
- Linden YM, Dijkstra SP, Vonk EJ, Marijnen CA, Leer JW. Prediction of survival in patients with metastases in the spinal column: results based on a randomized trial of radiotherapy. *Cancer*, 2005; 103: 320-328.
- Nakashima H, Katagiri H, Takahashi M, Sugiura H. Survival and ambulatory function after endoprosthetic replacement for metastatic bone tumor of the proximal femur. *Nagoya J Med Sci*, 2010; 72: 13-21.