

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie
(Direktor/in Univ.- Prof. Dr. H. W. S. Schroeder)
der Universitätsmedizin der Universität Greifswald

Die Inzidenz der unerwartet positiven Histologie der Kyphoplastie

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

(Dr. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Ernst-Moritz-Arndt-Universität

Greifswald

2019

vorgelegt von: Stephan Nowak

geb. am: 08.07.1985

in: Wismar

Dekan:	Prof. Dr. med. Karlhans Endlich
1. Gutachter:	Prof. Dr. med. Henry W. S. Schroeder
2. Gutachter:	Prof. Dr. med. Walter Beck
Ort, Raum:	Video-Konferenz
Tag der Disputation:	23.07.2020

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Zielsetzung	2-3
2. Material und Methoden	3-4
3. Ergebnisse	4-5
4. Diskussion	5-9
5. Kritik	9
6. Literaturverzeichnis	10-11
7. Abbildungsverzeichnis	11
8. Tabellenverzeichnis	11
9. Abkürzungsverzeichnis	11
10. Zusammenfassung	12
11. Danksagung	13
12. Eidesstattliche Erklärung	14

1. Einleitung

In den letzten Jahren hat sich die Vertebroplastie und Kyphoplastie als einer der häufigsten chirurgischen Eingriffe in der Behandlung von Wirbelkörper-Kompressionsfrakturen etabliert. Die guten klinischen Ergebnisse hinsichtlich der postoperativen Schmerzreduktion sowie seiner niedrigen Morbiditäts- und Mortalitätsrate sind ausreichend belegt [6].

Eine der häufigsten Ursachen für Kompressionsfrakturen der Wirbelkörper ist eine gesenkte Mineraleichte der knöchernen Substanz im Rahmen eines osteoporotischen Grundleidens.

Das Lebenszeitrisiko einer osteoporotischen Sinterungsfraktur beträgt in Europa im Alter von 50 Jahren 16% für Frauen und 5% für Männer [5].

In der Differentialdiagnostik muss jedoch auch eine pathologische Wirbelkompressionsfraktur auf Grund einer Tumorerkrankung ausgeschlossen werden.

Metastasen stellen hierbei die größte Anzahl an Tumoren mit Wirbelkörperbeteiligung dar. Sie treten bei bis zu 10% der Krebspatienten auf [3]. Die häufigsten Primärtumoren, die zu einer spinalen Metastasierung führen, sind Lungenkarzinome, Brust-, Gastrointestinale- und Prostatakarzinome. Darüber hinaus werden jedoch auch Melanome und Lymphome häufig als Primarius der Wirbelsäulenmetastasen gefunden. Zusammen sind sie für 80% der pathologischen Frakturen verantwortlich [3].

Neuere Studien konnten zeigen, dass auf Grund des demographischen Wandels, metastatische Wirbelkörperumore bei älteren Menschen zunehmend häufig diagnostiziert werden. Darüber hinaus konnte an Hand von Studien belegt werden, dass heutzutage das multiple Myelom der am häufigsten diagnostizierte primär maligne Wirbelkörperumore (54%) ist und das Non-Hodgkin-Lymphom am häufigsten für vertebrale Metastasierung verantwortlich zeichnet (25%) [2]. Die Diagnostik bei Wirbelkörperkompressionsfrakturen sollte nicht nur eine spinale Röntgenbildgebung umfassen, sondern auch eine nicht kontrastmittelverstärkte fettgesättigte T1-gewichtete Magnetresonanztomographie (MRT). Diese bildgebende Technik kann ein knöchernes Ödem im Sinne einer aktiven Wirbelkörperfraktur sicher darstellen. Jedoch ist es wichtig zu beachten, dass die MRT-Befunde eines lymphatisch infiltrierten Wirbelkörpers im Aussehen variabel und unspezifisch sind [1].

Sie imitieren in der MRT-Bildgebung oft osteoporotische Wirbelkörper-Kompressionsfrakturen. Aus diesem Grund sollte bei jeder durchgeführten Kyphoplastie auf Grund einer osteoporotischen Wirbelkörperfraktur immer eine knöcherne Biopsie erfolgen, um eine pathologische Fraktur auszuschließen. In unserer retrospektiven Studie haben wir alle Kyphoplastien analysiert die zwischen 2007 und 2015 auf Grund einer Wirbelkörper-Kompressions-Fraktur durchgeführt wurden. Hierbei haben wir alle histologischen Ergebnisse der intraoperativ entnommenen Gewebeproben geprüft. Unser Ziel war es herauszufinden, wie hoch die Anzahl an unerwartet positiven histologischen Ergebnissen war.

2. Material und Methoden

Wir haben alle Kyphoplastien, die zwischen 2007 und 2015 in unserer Klinik durchgeführt wurden retrospektiv analysiert. Eingeschlossen wurden alle Wirbelkörperkompressionsfrakturen, die eine einzelne oder Multilevel Vertebroplastie oder Kyphoplastie erhalten haben.

Ausgeschlossen wurden alle Patienten mit bekannten vertebralen Metastasen und solche Patienten, bei denen die MRT-Bildgebung eine nicht osteoporotische pathologische Wirbelkörperkompressionsfraktur eindeutig dokumentieren konnte (intraspinale Tumorwachstum, Kontrast verstärkte Läsionen und deutlich abgegrenzte spinale Läsionen).

Zusätzlich wurden alle Patienten ausgeschlossen, bei denen der Verdacht auf eine Rückenmarksinfektion oder spinaler Abszess bestand. Hierfür wurde die spinale MRT-Bildgebung auf intraspinale und paraspinale Abszesse untersucht und Laborparameter (C-reaktives Protein- und Leukozytenzahl) sowie klinische Anamnese auf Fieber oder Schüttelfrost wurde erhoben. Die Datenerhebung erfolgte unter Verwendung unseres medizinischen Dokumentationssystems.

Erhoben wurden die allgemeinen Patientendaten, die histologischen Ergebnisse der intraoperativ entnommenen Gewebeproben sowie die prä-operativ durchgeführte Bildgebung. Die Datenanalyse erfolgte unter Verwendung von Microsoft Excel. Die statistische Analyse erfolgte unter Verwendung des Chi-Quadrat-Tests. Die klinischen Parameter sind in Tabelle 1. zusammengefasst.

Year	Kyphoplasties performed	number of histologies	positiv histology	unsuspected positiv histology
2007-2013	81	58	6	1
2014	26	21	2	0
2015	23	18	2	2
In total	130	97	10	3

Table 1: Tabellarische Darstellung der Prozeduren und histologischen Ergebnisse

3. Ergebnisse

Zwischen 2007 und 2015 führten wir 130 Kyphoplastien bzw. Vertebroplastien durch. Von den 130 Patienten waren 76 (58,5%) weiblich und 54 (41,5%) männlich. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Biopsie betrug 67,7 Jahre (18-89 Jahre). In 33 Fällen (25,4%) erfolgte während der Kyphoplastie keine Biopsie-Entnahme.

Hierbei bestand in 13 Fällen (39,4%) eine bekannte histologisch gesicherte Osteoporose mit zuvor erfolgter Vertebroplastie und Biopsie. In 11 Fällen (33,3%) gab es einen Vorbekanntem histologisch gesicherten Primärtumor. In drei Fällen

(9,1%) gab es ein direktes Trauma, welches zur vertebrealen Sinterungsfraktur führte.

Die restlichen 6 Fälle (18,2%) verblieben unspezifiziert. Eine Biopsie wurde in 97 Fällen (74,6%) durchgeführt. Jede der 97 Biopsien (100%) konnte, bei qualitativ und quantitativ ausreichender Gewebeprobe, histopathologisch aufbereitet werden. Die Wahl zur Durchführung einer Biopsie erfolgte nach Maßgabe und Ermessen des Operateurs. In allen 130 Fällen, waren die MRT-Kriterien nicht verdächtig auf eine metastatische Infiltration (kein intraspinales Tumorwachstum, keine kontrastmittelverstärkten Läsionen und keine klar abgrenzbaren spinalen Läsionen).

Zudem bestand in keinem Fall der Verdacht auf eine Wirbelkörperinfektion (keine intra- oder paraspinale Abszedierung mit oder ohne Erosion der Bandscheibe und der Wirbelkörper Grund- und Deckplatten). In 10 (10,3%) Fällen ergab die histologische Untersuchung einen nicht osteoporotischen pathologischen Befund. Von diesen gab es in 7 Fällen in der Anamnese eine maligne Vorerkrankung. In zwei Fällen gab es in der Anamnese ein Adenokarzinom der Lunge, in zwei Fällen eine chronische lymphatische Leukämie (CLL), in zwei Fällen Brustkrebs und in einem Fall gab es in der Anamnese ein genitales Adenokarzinom. In all diesen 7 Fällen ergab die Biopsie ein metastatisches Infiltrat des bekannten Primärtumors. Nur in drei (30%) Fällen war eine positive Histologie unerwartet. In diesen Fällen gab es keinen vorberekannten

Primarius in der Anamnese und die präoperativ durchgeführte Bildgebung war, wie in allen zehn Fällen, nicht verdächtig für eine nicht osteoporotisch bedingte pathologische Fraktur. Die Gesamthäufigkeit an unerwarteter pathologischer Histologie in den 97 durchgeführten Biopsien betrug 3,1%. Dieser Befund ist signifikant ($p < 0,0455$).

In all diesen Fällen war die zugrunde liegende Histologie ein Lymphom.

4. Diskussion

Wirbelkörperkompressionsfraktur auf Grund einer zugrunde liegenden Osteoporose sind eine häufige Erkrankung in der älteren Bevölkerung. Aufgrund des demografischen Wandels wird erwartet, dass die Inzidenz über die nächsten Jahre zunimmt [7].

Die diagnostische Abklärung für Patienten mit Wirbelkörperkompressionsfrakturen umfasst häufig nicht nur eine spinale Röntgenaufnahme, sondern auch eine nicht kontrastmittelverstärkte fettgesättigte T1-gewichtete MRT-Bildgebung. Trotz der erweiterten Diagnostik auch mittels MRT-Bildgebung kann nicht sicher zwischen osteoporotischer- und nicht osteoporotischer pathologischer Wirbelkörperfraktur, auf Grund einer zugrunde liegenden lymphatischen Knocheninvasion, unterschieden werden [1]. Abbildung 1 zeigt einen Vergleich zwischen einer MRT-Bildgebung der Lendenwirbelsäule mit einer pathologischen (CLL) und einer osteoporotischen Kompressionsfraktur.

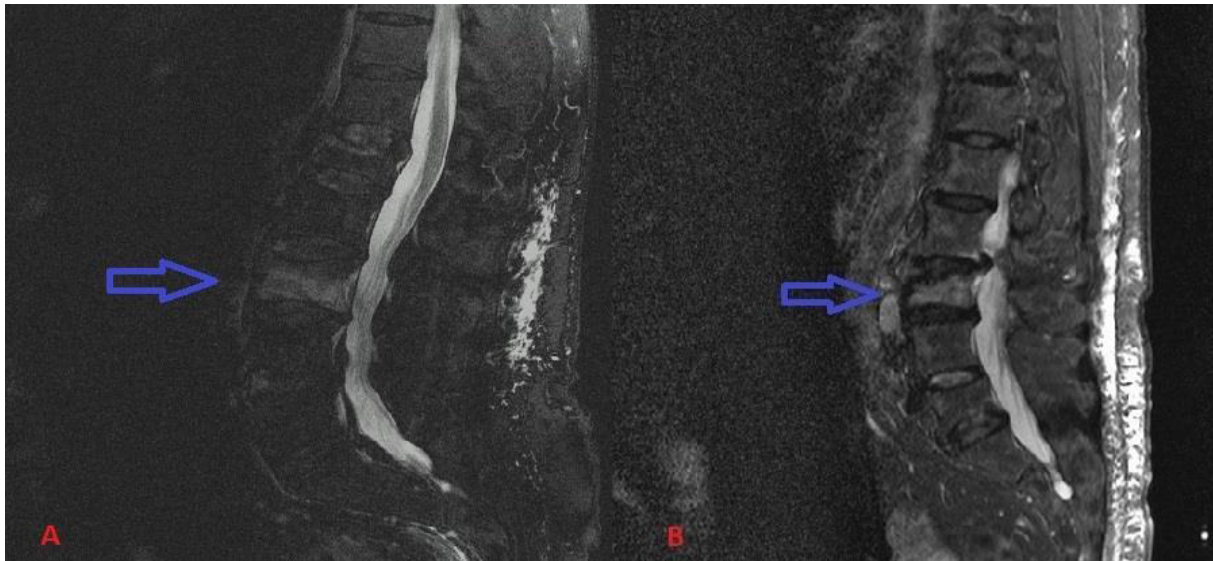


Abbildung 1: Fettgesättigte T1-gewichtete MRT-Bildgebung der lumbalen Wirbelsäule: a) osteoporotische Wirbelkörperfraktur; b) pathologische Wirbelkörperfraktur auf Grund eines Lymphoms

In unserer Studie ist die Inzidenz an unerwartet positiver histopathologischer Ergebnisse nach Kyphoplastie 3,1%. In diesen Fällen gab es keinen Primarius in der klinischen Anamnese. Darüber hinaus verblieben die prä-operativ erhobenen MRT-Befunde ohne Verdacht auf metastatische Infiltration der Wirbelsäule. Eine intraspinale oder intrapedikuläre / laminäre Tumorinfiltration ergab sich in der MRT-Diagnostik nicht. Die Läsionen in der MRT-Bildgebung waren nicht abgegrenzt oder anderweitig verdächtig. In jedem einzelnen Fall von unerwartet positiver Histologie wurde ein Lymphom diagnostiziert.

Dies ist nicht unerwartet, da ein metastasierender Wirbeltumor in der MRT-Diagnostik leicht zu identifizieren ist. Wohingegen die MRT-Bildgebung bei lymphatischer Wirbelkörperinvasion in ihrer Erscheinung variabel und unspezifisch ist [1]. Daher kann eine Wirbelfraktur aufgrund einer lymphatischen Knocheninvasion leicht als osteoporotisch in der Ätiologie verwechselt werden. Es ist wichtig zu erwähnen, dass die Gesamtansprechrate (78%) und das mediane Überleben (63 Monate) bei einer Therapie der CLL nach aktuellen Standards hoch ist [4].

Die Häufigkeit von unerwartet positiver Histologie in Wirbelkörper Kompressionsfrakturen ist mit 3,1% signifikant. Unsere Ergebnisse sind vergleichbar mit der Analyse von Hansen et al. im Jahr 2016. Er konnte eine Rate von 4,9% der

unerwarteten Malignität bei 144 durchgeführten perkutanen Vertebroplastien nachweisen [8].

Nur eine intraoperative Biopsie kann sicher zwischen pathologischer lymphatischer bzw. osteoporotischer Wirbelkörperkompressionsfraktur unterscheiden.

Aufgrund der operativen Technik der transpedikulären Punktion des Wirbelkörpers mit einer Hohlnadel, ist die zusätzliche Durchführung einer Biopsie unkompliziert und erfordert keine Erweiterung des Eingriffs. Leider ist eine Biopsie-Nadel in den meisten Kyphoplastie-Sets jedoch nicht enthalten und stellt somit, in Abhängigkeit der Gesamtanzahl an jährlich durchgeführten zusätzlichen Biopsien, einen erhöhten Kostenfaktor dar.

Diese ermöglicht es, eine Wirbelkörperbiopsie direkt über den bestehenden transpedikulären Zugangskanal zu entnehmen. Deshalb sind die Morbidität und Mortalität bei einer zusätzlich durchgeführten Biopsie nicht erhöht.

Durch den bestehenden transpedikulären Zugangsweg zur Biopsieentnahme ist die zusätzlich benötigte Operationszeit unerheblich.

Auf Grund der Ergebnisse unserer retrospektiven Analyse haben wir unser operatives Vorgehen dahingehend angepasst, dass bei jeder durchgeführten Kyphoplastie auf Grund einer vermuteten osteoporotischen Wirbelkörperkompressionsfraktur immer eine Biopsie zur histopathologischen Analyse entnommen wird. Wichtig zu beachten ist auch die Möglichkeit eine intraoperative Zytodiagnostik als eine kostengünstige Alternative oder Ergänzung zur histopathologischen Analyse durchzuführen. Besonders die intraoperative Schnell-Zytologie ist eine der kosteneffektivsten Alternativen, wenn eine histologische Analyse nicht in jeder Vertebroplastie aus finanziellen oder logistischen Gründen durchführbar ist. Diese Technik braucht keine zusätzliche Ausrüstung für die Gefrierschnitt-Diagnostik und zusätzlich ermöglicht sie die weitere Nutzung der Probe für nachfolgende histopathologische Analysen [9]. Mit einer Sensitivität von 96,9%, einer Spezifität von 100%, einem positivem Vorhersagewert von 100% und negativem Vorhersagewert von 87,5%, ist die Kratzzytologie vergleichbar mit den Ergebnissen anderer zytopathologischer Techniken [10]. Inuganti et al. konnte diese Vorteile der Schnell-Zytologie in der Vertebroplastie darstellen [11].

In nicht eindeutigen Fällen, bei denen die MRT-Diagnostik, Laborparameter und klinische Anamnese eine Wirbelkörperinfektion nicht sicher ausschließen kann, hilft

die intraoperative Zytologie den Chirurgen im Falle einer Infektion auf eine geplante Vertebroplastie zugunsten postoperativer Antibiose zu verzichten. Zusätzlich kann die intraoperative Zytologie vorhersagen, ob geeignetes Material für die histopathologische Analyse bioptisch entnommen wurde. Dieses ist insbesondere wichtig im Falle von Lymphom assoziierter Wirbelkörperkompressionsfraktur. In diesem Fall ist eine ausreichende Zellausbeute zur sicheren Diagnostik erforderlich [11]. Die histopathologische Aufbereitung des intra-operativ entnommenen Gewebematerials bleibt jedoch der Goldstandard und sollte nach Möglichkeiten favorisiert werden. Nur sie ermöglicht eine definitive Subklassifikation und / oder genetische Analyse der zugrunde liegenden Pathologie.

Erst dieses ermöglicht den Entscheid zu einer möglichen Radio- oder Chemotherapie. Eine intra-operative Schnell-Zytologie ist nicht ausreichend für eine definitive pathologische Analyse. Daher empfehlen wir dringend eine Biopsie für die histopathologische Analyse in jedem einzelnen Fall zu entnehmen, wenn eine Kyphoplastie bei Verdacht auf osteoporotische Wirbelkörperkompressionsfraktur durchgeführt wird.

Eine interessante Frage zum klinischen Vorgehen bleibt offen für Patienten, die bei Wirbelkörperkompressionsfraktur keine operative Therapie und somit keine Biopsie erhalten. Auch bei diesen konservativ therapierten Patienten kann eine andere pathologische Ätiologie, trotz vermuteter osteoporotischer Wirbelkörperfraktur, nicht sicher ausgeschlossen werden.

Die MRT-Diagnostik ist unspezifisch zur Differenzierung der lymphatischen Knocheninvasion versus osteoporotischer Fraktur [1] und die Inzidenz von unerwartet pathologischer Histologie in Kyphoplastie ist mit 3,1-4,9% hoch.

Unser Vorgehen besteht darin, zumindest eine ambulante Aufarbeitung vorzunehmen, einschließlich Differentialblutbild und Osteoporose-Abklärung wie von der deutschen hämatologischen Gesellschaft vorgeschlagen. Dieses Verfahren haben wir auch in den sechs Fällen dieser Studie angewendet, bei denen trotz negativer Tumoranamnese keine Biopsie durchgeführt wurde. Soweit die medizinischen Aufzeichnungen gehen, gab es bei diesen Patienten keine unerwartete pathologische Entwicklung.

5. Kritik

Auf Grund des retrospektiven Studiendesigns kann nur eine empirische Erhärtung unserer Ergebnisse getroffen werden. Ein direkter Ausschluss von Kausalzusammenhängen kann auf Grund des Studiendesigns stochastisch nicht erfolgen. Auch die noch kleine Studienzahl von 130 Patienten ermöglicht nur eine stochastische Annäherung. Dennoch können wir mit unseren Ergebnissen ähnliche Resultate erzielen wie vergleichbare Studien. Um unsere Ergebnisse zu erhärten ist ein prospektives Studiendesign sinnvoll. Jedoch ist eine Randomisierung auf Grund des dann erfolgten Auslassens wichtiger Diagnostik nicht vertretbar.

6. Literaturverzeichnis

1. Abrego G, García J, Gilbert B, Forseen S, Toscano M: ALK positive Anaplastic Large Cell Lymphoma of the Thoracic Spine. *J Radiol Case Rep.* 10 (9): 1-12, 2016
2. Bhat AR, Kirmani AR, Wani MA, Bhat MH: Incidence, histopathology, and surgical outcome of tumors of spinal cord, nerve roots, meninges, and vertebral column - Data based on single institutional (Sher-i-Kashmir Institute of Medical Sciences) experience. *J Neurosci Rural Pract* 7(3): 381-91, 2016
3. Godersky JC, Smoker WRK, Knutzon R: Use of MRI in the evaluation of metastatic spinal disease. *Neurosurgery* 21: 676-80, 1987
4. Keating MJ, O'Brien S, Lerner S, Koller C, Beran M, Robertson LE et al.: Long-Term Follow-Up of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Receiving Fludarabine Regimens as Initial Therapy. *Blood* 92: 1165-1171, 1998
5. Lips P: Epidemiology and predictors of fractures associated with osteoporosis. *Am J Med.* 103(2A):3S-8S, 1997
6. Taylor RS, Taylor RJ, Fritzell P: Balloon kyphoplasty and vertebroplasty for vertebral compression fractures: a comparative systematic review of efficacy and safety. *Spine* 31 (23):2747–2755, 2006
7. Zhang L, Wang Q, Wang L, Shen J, Zhang Q, Sun C: Bone cement distribution in the vertebral body affects chances of recompression after percutaneous vertebroplasty treatment in elderly patients with osteoporotic vertebral compression fractures. *Clin Interv Aging* 12: 431–436, 2017
8. Hansen EJ, Simony A, Carreon L, Andersen MO: Rate of Unsuspected Malignancy in Patients With Vertebral Compression Fracture Undergoing Percutaneous Vertebroplasty. *Spine (Phila Pa 1976)* 41(6):549-52, 2016
9. Deb P, Malik A, Sinha KK: Intraoperative scrape cytology: Adult granulosa cell tumor of ovary. *J Cytol.* 28(4):207–209, 2011
10. Naresh-Babu J, Neelima G, Reshma-Begum SK: Increasing the specimen adequacy of transpedicular vertebral body biopsies. Role of intraoperative scrape cytology. *Spine J.* 14:2320–5, 2014

11. Inuganti RV, Mettu RR, Surath HV, Surath A: The role of intraoperative scrape cytology in vertebroplasty. *Cytojournal*. 25;13:11, 2016

7. **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1 Fettgesättigte T1-gewichtete MRT-Bildgebung der lumbalen Wirbelsäule:.....6
a) osteoporotische Wirbelkörperfraktur; b) pathologische Wirbelkörperfraktur auf Grund eines Lymphoms

8. **Tabellenverzeichnis**

Tab. 1 Tabellarische Darstellung der Prozeduren und histologischen Ergebnisse4

9. **Abkürzungsverzeichnis**

CLL Chronische lymphatische Leukämie
MRT Magnetresonanztomographen

10. Zusammenfassung

Kyphoplastie und Vertebroplastie gehören zu den häufigsten chirurgischen Eingriffen in der Behandlung von Wirbelkörperkompressionsfrakturen. Die Ursache von Kompressionsfrakturen der Wirbelsäule ist in vielen Fällen eine Abnahme der Knochenmineraldichte wie bei der Osteoporose. Bei der Differentialdiagnostik jedoch müssen auch Wirbelkörperkompressionsfrakturen auf Grund nicht osteoporotischer pathologischer Ätiologie ausgeschlossen werden. Unser Ziel war es den Grad der unerwarteten positiven Histologie nach Biopsie-Entnahme und Kyphoplastie bei vermuteter osteoporotischer Wirbelkörperkompressionsfraktur zu identifizieren.

Wir haben alle in den Jahren 2007 bis 2015 durchgeführten Kyphoplastien in unserer neurochirurgischen Klinik retrospektiv analysiert. Die Datenerhebung erfolgte durch Aufarbeiten unseres medizinischen Dokumentationssystems. Hierbei haben wir insbesondere die klinische Anamnese und Nachkontrollen mit besonderer Beachtung auf Tumoranamnese gelegt, sowie die histopathologische Dokumentation ausgewertet. Wir führten insgesamt 130 Kyphoplastien / Vertebroplastien durch. Eine Biopsie wurde in 97 Fällen (74,6%) durchgeführt. In 10 Fällen (10,3%) ergab die histologische Analyse eine pathologische Fraktur. Von diesen Patienten wurde in drei Fällen (30%) eine positive Histologie nicht erwartet. Das bedeutet, dass es keine Tumorerkrankung in der Anamnese gab und die radiologischen Befunde eine osteoporotische Fraktur vermuteten. Bei allen drei Patienten fand sich ein Plasmozytom (1x kleinzellig lymphozytisches Lymphom; 1x chronisch lymphatische Leukämie (CLL); 1x diffus großzelliges B-Zell-Lymphom).

Wir konnten daher eine signifikante Inzidenz (3,1%) der unerwartet positiven Histologie bei Wirbelkörperkompressionsfrakturen, versorgt durch Kyphoplastie und begleitender Wirbelkörperbiopsie, dokumentieren. Somit können wir Schlussfolgern, dass eine Wirbelkörperbiopsie bei jeder Kyphoplastie, die auf Grund einer osteoporotischen Wirbelkörperkompressionsfraktur durchgeführt wird, erfolgen sollte, um eine Neoplasie als Ätiologie auszuschließen.

11. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei der Universitätsmedizin Greifswald insbesondere bei Dr. med. J.-U. Müller sowie Prof. Dr. med. Henry W.S. Schroeder bedanken, die mir diese Doktorarbeit überhaupt ermöglichten und deren Türen für mich jederzeit offenstanden.

Außerdem bedanke ich mich bei meiner Familie, die während meiner Doktorarbeit auf viel gemeinsame Zeit verzichten musste und dennoch stets ein offenes Ohr für mich hatte.

12. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

.....

Ort, Datum

.....

Unterschrift

Incidence of unexpected positive histology in kyphoplasty

Stephan Nowak, Jonas Müller, Henry W. S. Schroeder & Jan Uwe Müller

European Spine Journal

ISSN 0940-6719

Eur Spine J

DOI 10.1007/s00586-017-5458-z

ONLINE FIRST

Volume

European Spine Journal

EURO SPINE

Official publication of EuroSpine, the Spine Society of Europe

Affiliated societies

- Austrian Spine Society
- Brazilian Spine Society
- Cervical Spine Research Society (European Section)
- Czech Spine Surgery Society
- Deutsche Wirbelsäulengesellschaft
- Dutch Spine Society
- EuroSpine Society
- French Society of Spine Surgery
- GEER (Grupo de Estudio de Enfermedades del Raquis)
- G.I.S. (Italian Spine Society)
- Hellenic Spine Society
- Polish Society of Spinal Surgery
- SILACO (Sociedad IberoLatinoamericana de Columna)
- South African Spine Society
- Turkish Spine Society

Open Operating Theatre

Videos available online at:
www.springer.com/586

OOOT / OPEN OPERATING THEATRE

New! Videos online
www.springer.com/586

Springer

Indexed in PubMed/medline and Science Citation Index Expanded/Journal Citation Report
23 (8) 1605–1800 August 2014

Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at link.springer.com".



Incidence of unexpected positive histology in kyphoplasty

Stephan Nowak¹ · Jonas Müller¹ · Henry W. S. Schroeder¹ · Jan Uwe Müller¹

Received: 28 August 2017 / Revised: 20 November 2017 / Accepted: 31 December 2017
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Abstract

Objective Kyphoplasty and vertebroplasty have become one of the most frequent surgical procedures in the treatment of vertebral compression fractures. Often, the cause of compression fractures is lowered bone mineral density as in osteoporosis. In the differential workup, also pathologic vertebral compression fractures need to be ruled out. Importantly, imaging techniques alone cannot safely differentiate between invasive lymphatic and osteoporotic vertebral fracture. Our goal was to identify the degree of unexpected positive histology in kyphoplasty for presumed osteoporotic vertebral compression fracture.

Methods We retrospectively analyzed all kyphoplasties performed between 2007 and 2015 at our institution. The data were acquired by reviewing our medical documentation system. The data analysis was done using Microsoft Excel. The statistical analysis was done using the Chi-squared test.

Results We performed 130 kyphoplasties/vertebroplasties. A biopsy was taken in 97 (74.6%) cases. In 10 (10.3%) cases, the histology revealed a pathological fracture. From these patients, only in 3 (30%) cases, a positive histology was not expected. Meaning that there was no history of cancer and the radiological findings presumed an osteoporotic fracture.

Conclusions Therefore, we could demonstrate that the incidence of unexpected positive histology in vertebral compression fracture treated with kyphoplasty is significant (3.1%). As a conclusion, if a kyphoplasty is performed due to assumed osteoporotic vertebral compression fracture, a biopsy should be taken to safely rule out a pathological fracture caused by lymphatic bony invasion.

Keywords Kyphoplasty · Lymphoma · Vertebral fracture · Osteoporosis

Introduction

Over the last years, vertebroplasty and kyphoplasty have become one of the most frequent surgical procedures in the treatment of vertebral compression fractures. Its good clinical outcome regarding pain reduction as well as its low morbidity and mortality are well demonstrated [6].

Often, the cause of compression fractures is lowered bone mineral density as in osteoporosis. The overall lifetime risk of having such type of fracture is at 50 years of age around 16% for European women and around 5% for men [5].

In the differential workup, also pathologic vertebral compression fractures need to be ruled out. Epidural metastases make up for most of the spinal epidural malignancies. They

occur in up to 10% of cancer patients [3]. The most common primary tumors leading to spinal metastasis are lung, breast, GI, and prostate cancer. In addition, melanoma and lymphoma are frequently found in spinal metastasis. Together, they make up 80% [3]. Newer studies could demonstrate that metastatic vertebral tumors are on the rise in the elderly population due to the demographic shift. Furthermore, it could be shown that, nowadays, multiple myeloma is the most frequently found primary malignant vertebral tumor (54%) and non-Hodgkin's lymphoma is the most common vertebral metastatic deposition (25%) [2].

The diagnostic work up for vertebral compression fractures may not only comprise a spinal X-ray but also a non-enhanced fat-saturated T1-weighted magnetic resonance imaging (MRI). This imaging technique may prove bony edema as part of an active vertebral fracture. It is important to note, however, that the MRI findings in lymphatic bony invasion are variable in appearance and non-specific [1]. They often mimic osteoporotic compression fracture. That

✉ Stephan Nowak
Stephan.nowak@uni-greifswald.de

¹ Department of Neurosurgery, Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie, Universitätsmedizin Greifswald, Sauerbruchstraße, 17475 Greifswald, Germany

is why, it is essential to take a biopsy when performing a kyphoplasty at any time.

In our retrospective study, we analyzed all kyphoplasties performed between 2007 and 2015 for vertebral compression fracture. We analyzed the histopathological results taken from the intraoperative biopsy. Our goal was to find the number of unexpected positive histological results.

Patients and methods

We retrospectively analyzed all kyphoplasties performed between 2007 and 2015 at our institution. We included all vertebral compression fractures which underwent single or multilevel vertebroplasty or kyphoplasty. Excluded were all patients with known vertebral metastatic lesions and those patients where the MRI could clearly document a metastatic vertebral fracture (intraspinal tumor growth, contrast enhanced lesions, and clearly demarcated spinal lesions). Furthermore, no patients with suspicion of spinal infection or abscess were included. Spinal MRI for intraspinal and paraspinal abscess and laboratory parameters (C-reactive protein and leukocyte count) as well as clinical anamnesis for recent fever or chills were utilized. The data were acquired by reviewing our medical documentation system. We took note of the general patient data, the histological results, and the imaging studies. The data analysis was done using Microsoft Excel. The statistical analysis was done using the Chi-squared test. The clinical parameters are summarized in Table 1.

Results

Between 2007 and 2015, we performed 130 kyphoplasties/vertebroplasties. Out of the 130 patients, 76 (58.5%) were females and 54 (41.5%) were males. The mean age at time of biopsy was 67.7 years (18–89 years). In 33 cases (25.4%), no biopsy was performed. For those, in 13 cases (39.4%), there was a known osteoporosis with already performed vertebroplasty and biopsy; in 11 cases (33.3%), there was a known primary tumor secured histologically; and in 3 cases

(9.1%), there was a trauma. The remaining six cases (18.2%) are unspecified. A biopsy was taken in 97 (74.6%) cases. All the 97 biopsies (100%) could be successfully histopathological analyzed. The choice of taking a biopsy depended on the preference of the surgeon. As in all the 130 cases, the MRI criteria were not suspicious of metastatic infiltration (no intraspinal tumor growth, no contrast enhanced lesions, and no clearly demarcated spinal lesions). In addition, there was in no case a suspicion of vertebral infection (no intra- or paraspinal abscess with erosion of vertebral disc and vertebral plates). In 10 (10.3%) cases, the histology revealed a pathological fracture. From these, in seven cases, there was a history of cancer. In two cases, there was a history of adenocarcinoma of the lung; in two cases, there was a history of chronic lymphoid leukemia (CLL); in two cases, there was a history of breast cancer; and in one case, there was a history of genital adenocarcinoma. In all the seven cases, the biopsy revealed a metastatic infiltrate of the known primary cancer. Only in three (30%) cases, a positive histology was not expected. There was no primary cancer in the patient history and the imaging was, as in all the ten cases, not suspicious for a pathological fracture. The overall incidence of unexpected pathological histology in the 97 performed biopsies was 3.1%. This finding is significant ($p < 0.0455$). In all these cases, the underlying histology was a lymphoma.

Discussion

Vertebral body compression fracture due to osteoporosis is a common condition in the elderly population. Due to the demographic shift, the incidence is expected to increase over the next years [7].

The diagnostic workup for vertebral compression fractures may not only comprise a spinal X-ray but also a non-enhanced fat-saturated T1-weighted MRI. This imaging technique cannot safely differentiate between osteoporotic vertebral compression fracture and pathologic fracture due to lymphatic bony invasion [1]. Figure 1 shows a comparison between an MRI of the lumbar spine with a pathologic (CLL) and osteoporotic compression fracture.

In our study, the incidence of unexpected pathological histology in kyphoplasty is 3.1%. In these cases, there was no history of cancer. In addition, the MRI findings were not suspicious of metastatic infiltration. There was no intraspinal or intrapedicular/lamina growth. The lesions were not demarcated or otherwise suspicious. In every single case of unexpected positive histology, a lymphoma was diagnosed. This is no surprise, as a metastatic vertebral tumor is easily identified by MRI, whereas MRI imaging findings in lymphatic bony invasion are variable in appearance and non-specific [1]. Therefore, a vertebral fracture due to lymphatic bony invasion can be easily mistaken to be not pathologic,

Table 1 Procedures and histology data summarized

Year	Kyphoplasties performed	Number of histologies	Positive histology	Unsuspected positive histology
2007–2013	81	58	6	1
2014	26	21	2	0
2015	23	18	2	2
In total	130	97	10	3

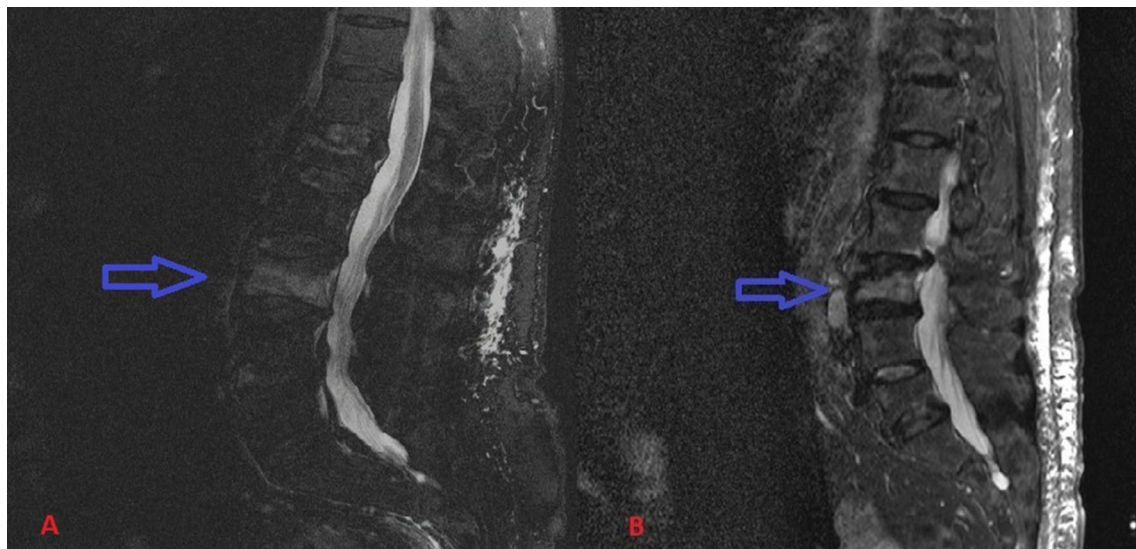


Fig. 1 Fat-saturated T1-weighted MRI of the lumbar spine: **a** osteoporotic vertebral fracture; **b** pathologic vertebral fracture due to lymphoma

osteoporotic in etiology. Most importantly, if treatment with newer regimens is started in CLL, the overall response rate (78%) and the median survival (63 months) are high [4].

The incidence of unexpected positive histology in vertebral compression fracture is with 3.1% significant. Our results are similar to the analysis by Hansen et al. in 2016. He could demonstrate that the rate of unexpected malignancy in 144 performed percutaneous vertebroplasties is with 4.9% high [8].

Only biopsy can safely differentiate between pathologic (lymphatic) and osteoporotic vertebral compression fracture. Due to the operative technique of transpedicular puncture of the vertebral body with a hollow needle, taking a biopsy is straight forward. Often, a biopsy drill is included in most of the kyphoplasty sets. The transpedicular access channel for performing the kyphoplasty can be used to take the biopsy. That is why, morbidity and mortality are not elevated. Furthermore, the operative time for taking a biopsy is negligible. In this regard, we took note of our retrospective analysis and changed our policy for taking a biopsy for histopathological analysis in any performed vertebroplasty for osteoporotic vertebral compression fracture.

Important to note is the possibility of intraoperative cytopathology as a cost-effective alternative or addition to histopathological analysis. Especially, scrape cytology is one of the most cost-effective alternatives if histology is not feasible to obtain in every vertebroplasty performed due to financial or logistical reasons. This technique does not need additional equipment as in frozen section and, additionally, does not alter the utility of the specimen for subsequent histopathology examination [9].

With a sensitivity of 96.9%, specificity of 100%, positive predictive value of 100%, and negative predictive value of

87.5%, scrape cytology is comparable with the results of other cytopathological techniques [10].

Inuganti et al. could demonstrate the advantage of scrape cytology in vertebroplasty [11]. Most important in equivocal cases where the MRI, laboratory parameters and clinical anamnesis cannot rule out vertebral infection, intraoperative cytology can guide the surgeon in case of infection to abandon vertebroplasty in favor for post-operative antibiotic therapy. But also, intraoperative cytology can predict if adequate material was taken for histopathological analysis, which is especially important in case of lymphoma as an adequate cell yield is needed [11].

However, histopathology remains the gold-standard and should be opted for if obtainable in any case. Not only to make a definitive subclassification and/or genetic analysis of the underlying pathology but also due to medicolegal concerns if a radio- or chemotherapy will depend on the definitive diagnosis, a scrape cytology is insufficient for a definitive pathological analysis.

Therefore, if a kyphoplasty is performed due to suspected osteoporotic vertebral compression fracture, we strongly recommend taking a biopsy for histopathological analysis in every single case.

An interesting question remains for those patients opting for conservative therapy in vertebral compression fracture with presumed osteoporotic etiology. The MRI is unspecific for differentiation of lymphatic bony invasion versus osteoporotic fracture [1] and the incidence of unexpected pathological histology in kyphoplasty is with 3.1–4.9% high. Our policy is to make at least an ambulatory workup including differential blood-count and osteoporotic analysis as suggested by the hematological society. As we did for our six cases who did not receive any biopsy without known

etiology. As far the medical records go, there was no further unexpected development.

Conclusion

Osteoporotic vertebral compression fracture cannot safely be differentiated from invasive lymphatic vertebral fracture by imaging techniques alone. In our study, we could demonstrate that the incidence of unexpected positive histology in vertebral compression fracture treated with kyphoplasty is significant (3.1%). Therefore, if a kyphoplasty is performed due to assumed osteoporotic vertebral compression fracture, a biopsy should be taken to safely rule out a pathological fracture caused by lymphatic bony invasion.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no competing interests.

References

1. Abrego G, García J, Gilbert B, Forseen S, Toscano M (2016) ALK positive anaplastic large cell lymphoma of the thoracic spine. *J Radiol Case Rep* 10(9):1–12
2. Bhat AR, Kirmani AR, Wani MA, Bhat MH (2016) Incidence, histopathology, and surgical outcome of tumors of spinal cord, nerve roots, meninges, and vertebral column—data based on single institutional (Sher-i-Kashmir Institute of Medical Sciences) experience. *J Neurosci Rural Pract* 7(3):381–391
3. Godersky JC, Smoker WRK, Knutzon R (1987) Use of MRI in the evaluation of metastatic spinal disease. *Neurosurgery* 21:676–680
4. Keating MJ, O'Brien S, Lerner S, Koller C, Beran M, Robertson LE et al (1998) Long-term follow-up of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) receiving fludarabine regimens as initial therapy. *Blood* 92:1165–1171
5. Lips P (1997) Epidemiology and predictors of fractures associated with osteoporosis. *Am J Med* 103(2A):3S–8S
6. Taylor RS, Taylor RJ, Fritzell P (2006) Balloon kyphoplasty and vertebroplasty for vertebral compression fractures: a comparative systematic review of efficacy and safety. *Spine* 31(23):2747–2755
7. Zhang L, Wang Q, Wang L, Shen J, Zhang Q, Sun C (2017) Bone cement distribution in the vertebral body affects chances of re-compression after percutaneous vertebroplasty treatment in elderly patients with osteoporotic vertebral compression fractures. *Clin Interv Aging* 12:431–436
8. Hansen EJ, Simony A, Carreon L, Andersen MO (2016) Rate of unsuspected malignancy in patients with vertebral compression fracture undergoing percutaneous vertebroplasty. *Spine (Phila Pa 1976)* 41(6):549–552
9. Deb P, Malik A, Sinha KK (2011) Intraoperative scrape cytology: adult granulosa cell tumor of ovary. *J Cytol* 28(4):207–209
10. Naresh-Babu J, Neelima G, Reshma-Begum SK (2014) Increasing the specimen adequacy of transpedicular vertebral body biopsies. Role of intraoperative scrape cytology. *Spine J* 14:2320–2325
11. Inuganti RV, Mettu RR, Surath HV, Surath A (2016) The role of intraoperative scrape cytology in vertebroplasty. *Cytojournal* 13:11