

Diagnostiek en behandeling van botmetastasen

Michiel A.J. van de Sande, Jos A.M. Bramer, Paul C. Jutte, H.W.Bart Schreuder en P.D. Sander Dijkstra

Gerelateerd artikel: Ned Tijdschr Geneeskd. 2010;154:B575

- De verbeterde prognose van patiënten met kanker heeft geleid tot een toegenomen incidentie van zowel botmetastasen als (dreigende) pathologische fracturen.
- Men mag nooit aannemen dat een solitaire botlaesie op een röntgenfoto een metastase is.
- Een preoperatieve biopsie is noodzakelijk bij patiënten met een bekende tumor en een solitaire botmetastase zowel als bij patiënten met een onbekende primaire tumor, om een onterechte operatie (ook wel 'whoops surgery' genoemd) te voorkomen.
- Als de patiënt een (dreigende) pathologische fractuur heeft, is normale botgenezing niet te verwachten, ook niet na stabiele fixatie.
- Chirurgische fixatie van een dreigende fractuur is aanbevolen als op een röntgenopname de destructie van de cortex van een lang pijpbeen meer dan 3 cm in de lengte bedraagt. Als chirurgische behandeling noodzakelijk is, moet deze het gehele lange pijpbeen versterken zodat het volledig belastbaar is.
- Als de diagnose van een botlaesie onzeker is, wordt verwijzing naar een gespecialiseerd behandelcentrum geadviseerd.

Een pathologische fractuur is een spontane fractuur door een pre-existente laesie, veroorzaakt door een lokale verzwakking of systemische ziekte. De belangrijkste oorzaken van pathologische fracturen zijn osteoporose en kwaadaardige tumoren van het bot, zowel primaire tumoren als metastasen (tabel 1). In dit artikel vatten wij de richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van een botmetastase in de extremiteit' samen. Deze richtlijn biedt een protocol voor diagnose en behandeling, ter voorkoming van een overhaaste en mogelijk verkeerde behandeling van een bestaande of dreigende pathologische fractuur in de lange pijpbeenderen.

Botmetastasen zijn de frequentste vorm van kwaadaardige tumoren in het skelet. Ze nemen in incidentie en prevalentie toe, als gevolg van de steeds effectievere behandeling van de primaire tumoren. Hoewel de algemene overleving is verbeterd, overlijdt 50% van de patiënten met botmetastasen binnen 6 maanden na het stellen van deze diagnose.

Bij ongeveer twee derde van de patiënten bestaan de klinische symptomen van botmetastasen vooral uit – vaak ernstige – botpijn en de daarmee samenhangende afname van de mobiliteit. Verder is het belangrijk de klinische symptomen te herkennen die het gevolg zijn van hypercalciëmie, ruggenmergcompressie en beenmerginfiltratie met de daaruit voortvloeiende pancytopenie. Uiteindelijk krijgt 5-10% van de patiënten met een botmetastase een dreigende of werkelijke pathologische fractuur. In Nederland zijn dit naar schatting 2500 patiënten per jaar.

Pijn bij belasting kan het eerste teken van een dreigende pathologische fractuur zijn, maar is in de praktijk vaak een onduidelijke voorspellende factor. Bij een pathologische fractuur kan men vaak een betrouwbare differenti-

Leids Universitair Medisch Centrum,

afd. Orthopaedie, Leiden.

Dr. M.A.J van de Sande en dr. P.D.S. Dijkstra,

orthopedisch chirurg.

Academisch Medisch Centrum,

afd. Orthopaedie, Amsterdam.

Drs. J.A.M. Bramer, orthopedisch chirurg.

Universitair Medisch Centrum Groningen,

afd. Orthopaedie, Groningen.

Dr. P.C. Jutte, orthopedisch chirurg.

Universitair Medisch Centrum Nijmegen,

afd. Orthopaedie, Nijmegen.

Dr. H.W.B. Schreuder, orthopedisch chirurg.

Contactpersoon: dr. M.A.J van de Sande

(majvandesande@lumc.nl).

TABEL 1 Meest voorkomende tumoren bij een pathologische fractuur bij patiënten van 40 jaar of ouder

metastase	primaire maligne beentumor	primaire benigne beentumor of -afwijking
longcarcinoom	ziekte van Kahler	reusceltumor
mammacarcinoom	(multipel myeloom)	aneurysmatische botcyste
niercelcarcinoom	chondrosarcoom	fibreuse dysplasie
(grawitztumor)	osteosarcoom	solitaire botcyste
schildkliercarcinoom	ewingsarcoom	niet-verbenend fibroom
melanoom	lymfoom	enchondroom
wekedelensarcoom		

aaldiagnose opstellen aan de hand van de anamnese, lichamelijk onderzoek en conventionele röntgendiagnostiek. Röntgendiagnostiek is meestal een betrouwbare manier om een maligne laesie van een benigne afwijking te onderscheiden, maar geeft minder goede differentiatie tussen een primaire beentumor en een botmetastase.

Als er geen betrouwbare diagnose gesteld kan worden op basis van de röntgenfoto, adviseren wij een botlaesie met grote voorzichtigheid te benaderen, omdat een patiënt met een botmetastase anders behandeld moet worden dan met een primaire bottumor.

DIAGNOSTIEK VOORAFGAAND AAN BEHANDELING

Zowel in de eerste- als in de tweedelij is een conventionele röntgenfoto in twee richtingen van het gehele pijpbeen essentieel voor de diagnostiek. Het is van belang dat het gehele lange pijpbeen goed te beoordelen is. Zowel evidente als dreigende fracturen in lytische laesies kunnen zo worden gediagnosticeerd. Röntgendiagnostiek wordt verricht op indicatie van de klinische verschijnselen, zoals pijn, en op geleide van de botscaan die vaak al verricht wordt gedurende het stadiëringonderzoek voor de primaire tumor (figuur 1).

Kenmerken van een agressieve botlaesie zijn: een diameter > 5 cm, cortexonderbreking, periostreactie, een wekdelencomponent en een pathologische fractuur. De meeste benigne afwijkingen onderscheiden zich hiervan door een scherpe begrenzing tussen de laesie en het aangrenzende bot, een sclerotische begrenzing en het ontbreken van een periostreactie en wekdelencomponent.

RÖNTGENDIAGNOSTIEK

Botmetastasen kunnen lytisch, sclerotisch of gemengd lytisch-sclerotisch zijn. Röntgenfoto's hebben een hoge specificiteit en een lage fout-positieve uitslag. Botdestructie (resorptie) is pas vast te stellen als minimaal 50% van het spongieuze bot en/of minimaal 30% van het corticale bot verdwenen is. Het long-, schildklier- en niercel-

carcinoom hebben vaak een uitgesproken osteolytisch karakter. Dit wordt veroorzaakt door een stimulatie van de osteoclasten en is dus een secundair gevolg van de lokale tumorgroei.

Het prostaatcarcinoom is over het algemeen overwegend osteoblastisch. Hierbij is het de lokale botreactie en dus niet de botmetastase zelf die de osteoblasten rondom de metastase stimuleert. Overwegend lytische metastasen kunnen ook enige vorm van osteoblastaire reactie laten zien, namelijk als de tumor relatief langzaam groeit, zoals het mammacarcinoom. Deze reactie wordt waarschijnlijk veroorzaakt wordt door lokale reactieve botvorming en is een poging van het bot zichzelf te repareren. Botmetastasen zijn vooral gelokaliseerd in de sterk doorbloede gedeeltes van het skelet, dus in de wervelkolom, het bekken en in de metafysen van lange pijpbeenderen.

INSCHATTING FRACTUURRISICO VAN EEN BOTLAESIE

Men spreekt van een dreigende pathologische fractuur bij: (a) een botmetastase met een diameter groter dan 50% van de diameter van het pijpbeen, (b) een corticale lengteonderbreking groter dan 3 cm en (c) aanhoudende pijn die niet reageert op radiotherapie en pijnstilling. Opgemerkt moet worden dat een te strikte handhaving van deze criteria kan leiden tot een risicovolle overbehandeling van een patiëntenpopulatie met een beperkte levensverwachting.

AANVULLENDE DIAGNOSTIEK

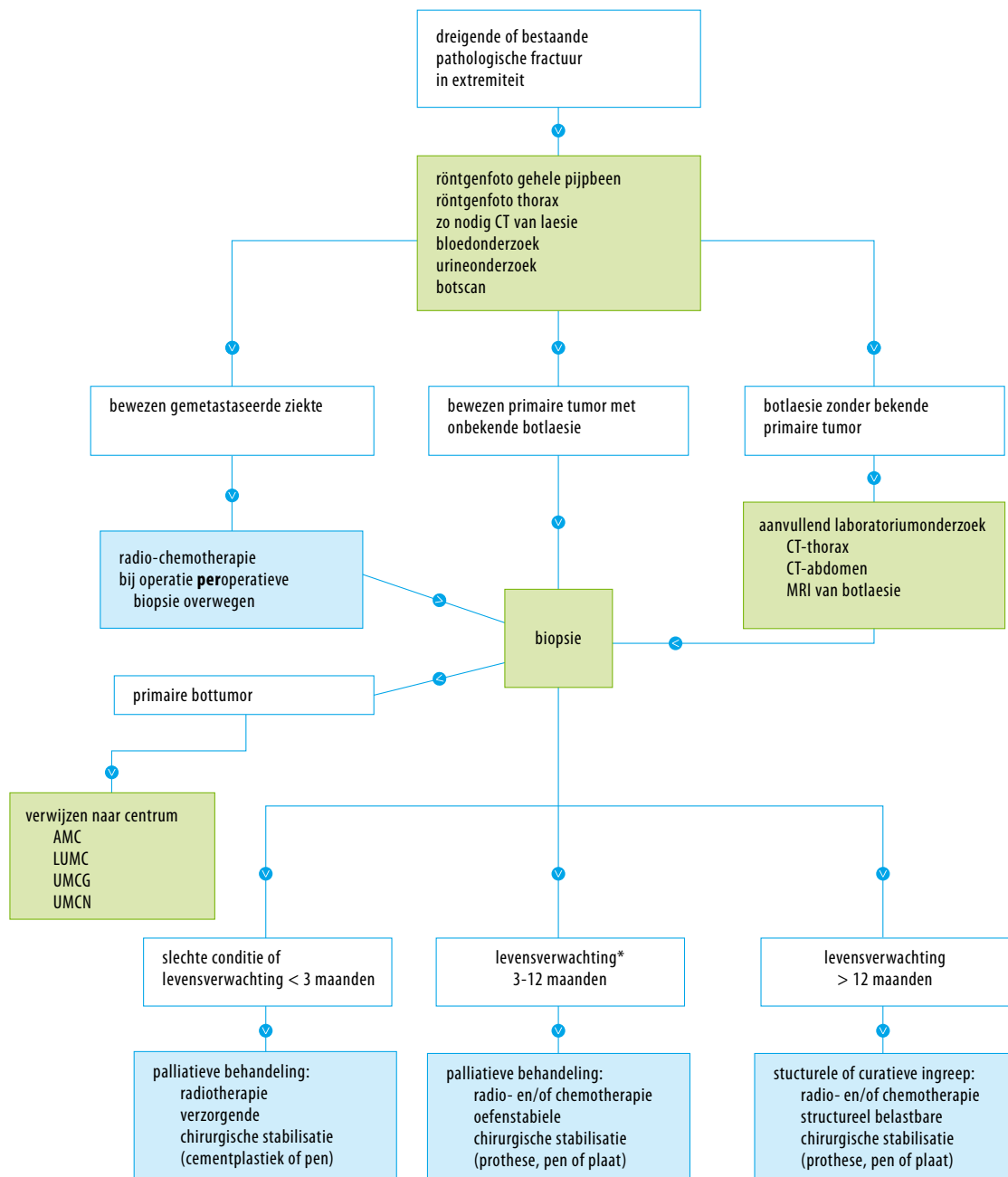
Patiënten met een – al dan niet symptomatische – botmetastase kunnen worden onderverdeeld in 3 groepen.

Patiënten met een bekende primaire tumor in een gevorderd stadium en bewezen multipole botmetastasen; dit is de grootste groep. Voor deze patiënten geldt dat in principe kan worden volstaan met een röntgenopname van het gehele pijpbeen in twee richtingen en een skeletscintigram, voordat men begint met de behandeling.

Patiënten met – meestal solitaire – botlaesie en een bekende primaire tumor, maar nog zonder eerder bewezen botmetastasen. Hierbij wordt sterk aangeraden een biopsie te verrichten voorafgaand aan de behandeling, naast de eerder genoemde radiologische diagnostiek.

Patiënten bij wie de botmetastase zelf het eerste signaal is van een nog onbekende primaire tumor; dit is het geval bij 10% van de patiënten met een metastase in het skelet. Bij hen is aanvullend onderzoek voorafgaand aan een biopsie altijd noodzakelijk. Hiervoor dient een internist-oncoloog geconsulteerd te worden.

Met deze handelwijze kan men bij 85% van de patiënten de primaire tumor al vóór de biopsie diagnosticeren. Voor de tweede en derde groep geldt dat bij verdenking



FIGUUR 1 Stroomdiagram van diagnostiek en behandeling bij patiënten met een dreigende of bestaande pathologische fractuur in een extremiteit. De diagnostiek is aangegeven met groen, therapeutische interventies met blauw (AMC = Academisch Medisch Centrum, Amsterdam; LUMC = Leids Universitair Medisch Centrum; UMCG = Universitair Medisch Centrum Groningen; UMCN = Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen).

*Levensverwachting < 3 maanden: snel groeiende, agressieve tumor met multiple botmetastasen en viscerale metastasen; 3-12 maanden: langzaam tot matig groeiende tumor bij relatief goede functionele status; > 12 maanden: solitaire, langzaam groeiende tumor, goed reagerend op radio- en/of chemotherapie, zonder viscerale metastasen.

op een primaire bottumor of een solitaire curatief resectabele laesie, voorafgaand aan deze biopsie een – eventueel dynamische – MRI-onderzoek met contrast noodzakelijk is (tabel 2).

BEHANDELING PATHOLOGISCHE FRACTUUR

Aan een eventuele radiotherapeutische of chirurgische behandeling dient altijd een gestructureerde diagnostische procedure vooraf te gaan. Bij de meeste patiënten, ook in het geval van een bestaande fractuur, kan men deze tijd veilig nemen, zonder negatieve gevolgen voor de patiënt.

Pijnstilling Gebruik makend van de WHO-ladder voor pijnstilling lijkt de combinatie van een NSAID en een opiaat de beste resultaten te geven bij pijnstilling van kankerpatiënten.

Radiotherapie Adequate pijnstilling kan al op korte termijn bereikt worden met een eenmalige dosis radiotherapie. In het algemeen wordt radiotherapie gegeven in een eenmalige dosis van 8 Gy, of 20 Gy verdeeld over 5 doses. Een pijnstillend effect kan na gemiddeld 1-4 weken worden verwacht bij minimaal 70% van de patiënten. Het fractuurrisico lijkt niet toe te nemen als gevolg van radiotherapie. Bij een bestaande of dreigende fractuur moet ongeveer 14 dagen na fixatie begonnen worden met radiotherapie van het gehele operatiegebied.

Bisfosfonaten hebben een remmend effect op de door de tumor gestimuleerde osteoclasten en lijken progressie van de botmetastase en daarmee het fractuurrisico te verminderen. Ook lijkt de serumconcentratie calcium af te nemen.

Factoren die de botaanmaak beïnvloeden, ‘receptoractivator van nucleaire factor κ B-ligand’ (RANKL) en osteoprotegerine (OPG), zouden in de toekomst een rol

kunnen spelen in de medicamenteuze behandeling van botmetastasen en de preventie van pathologische fracturen.

CHIRURGISCHE BEHANDELING

Het doel van chirurgische stabilisatie van een pathologische fractuur ten gevolge van een botmetastase is directe en volledige belastbaarheid van de osteosynthese, omdat botgenezing niet of beperkt en vaak met vertraging verloopt. Bij de osteosynthese dient men dus rekening te houden met lokale progressie en osteolyse rondom de laesie, maar ook met blijvende mechanische instabiliteit en eventuele nieuwe afwijkingen in de toekomst. Een andere belangrijke factor in de keuze van behandeling is de verwachte overleving van de patiënt; daar hangt immers van af hoe lang de osteosynthese moet functioneren of het resultaat van een andere chirurgische behandeling moet voortduren.

Voor de keuze van de definitieve behandeling moet er onderscheid gemaakt worden tussen 3 prognostische groepen:

- Zeer korte levensverwachting (minder dan 3 maanden) of een zeer slechte algehele conditie; dit is het geval bij een snel groeiende agressieve tumor met multipole botmetastasen en viscerale of cerebrale metastasen, een lage Hb-waarde en/of cardiopulmonale problematiek.
- Levensverwachting < 1 jaar; de patiënt heeft een langzaam tot matig groeiende tumor en een relatief goede functionele status, zonder viscerale of cerebrale metastasen.
- Levensverwachting > 1 jaar: de patiënt heeft een langzaam groeiende, veelal solitaire metastase die goed reageert op radio- en/of chemotherapie, zonder viscerale of cerebrale metastasen.

TABEL 2 Preoperatieve diagnostiek bij een patiënt met een pathologische fractuur op basis van een maligne botlaesie¹

primaire tumor en metastase bekend	primaire tumor bekend, metastase niet eerder bekend	primaire tumor onbekend
röntgenfoto van het gehele lange pijpbeen in 2 richtingen	röntgenfoto van het gehele lange pijpbeen in 2 richtingen	röntgenfoto van het gehele lange pijpbeen in 2 richtingen
röntgenfoto thorax	röntgenfoto thorax	röntgenfoto thorax
laboratoriumonderzoek - bloed	laboratoriumonderzoek - bloed en urine	laboratoriumonderzoek - bloed en urine
skeletscintigrafie	skeletscintigrafie	skeletscintigrafie
CT-scan botlaesie*	CT-scan botlaesie*	CT-thorax en abdomen
		CT-scan botlaesie*
		MRI pathologische afwijking†
	biopsie	biopsie

* Bij niet-beoordeelbare röntgenfoto's.

† Bij verdenking op een primaire beentumor of een solitaire, resectabele laesie.

De prognose van een individuele patiënt dient meegenomen te worden in de keuze van de chirurgische techniek. Om falen van de primaire osteosynthese of prothese te voorkomen, is het verstandig te anticiperen op een langere overleving dan verwacht (zie figuur 1).

PREVENTIEVE BEHANDELING

Rekening houdende met de individuele omstandigheden, zoals levensverwachting en mobiliteit, lijkt een tijdige en rigide chirurgische stabilisatie geïndiceerd bij laesies met een hoog fractuurrisico. In de praktijk geeft men vaak de voorkeur aan een profylactische stabilisatie boven een afwachtend beleid. In vergelijking met een chirurgische stabilisatie van een bestaande pathologische fractuur heeft profylactische fixatie van een dreigende pathologische fractuur enkele voordelen: snelle pijnvermindering, eerdere mobilisatie van de patiënt, verkorte opnameduur en minder per- en postoperatieve complicaties.

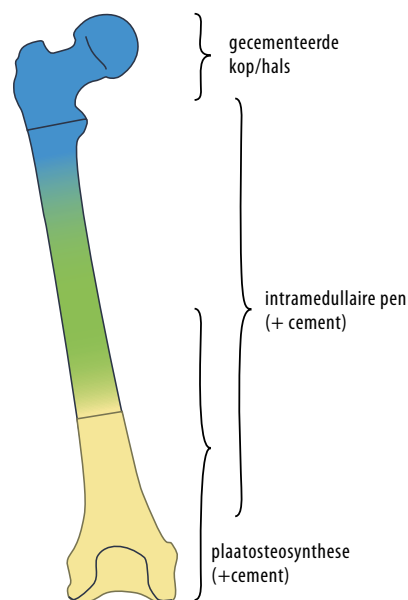
Het emboliseren van een zeer vaatrijke tumor, zoals een niercel- of schildkliercarcinoom, kan pijn zeer doeltreffend verminderen, maar dient vooral preoperatief overwogen te worden om het bloedverlies tijdens de operatie te beperken.

Een overhaaste intramedullaire fixatie van een pathologische fractuur kan een curatieve behandeling in de weg staan.¹ Bij chirurgische behandeling van een aangetast lang pijpbeen dienen alle laesies bij voorkeur in één operatie te worden gefixeerd. Biomechanisch verdient het de voorkeur om het tumordefect te vullen met cement, onafhankelijk van het te gebruiken type osteosynthese. (figuur 2.)

IN OPZET CURATIEVE BEHANDELING

Een radicale en block-resectie kan worden verricht bij een levensverwachting van meer dan 2 jaar, zoals bij een solitaire metastase van een schildklier- of niercelcarcinoom. Preoperatieve MRI is in dit geval noodzakelijk om preoperatief de resectiemarges te bepalen en eventuele reconstructie met een prothese te plannen. Zowel de biopsie als de behandeling dienen in een ervaren traumacentrum of oncologisch centrum te gebeuren.

Bij een bestaande of dreigende pathologische fractuur en het vermoeden van een primaire bottumor wordt, voor-



FIGUUR 2 Behandelvoorstel voor een bestaande of dreigende pathologische fractuur van het femur, afhankelijk van de plaats van de fractuur.

afgaand aan de biopsie, consultatie van de commissie voor bottumoren of verwijzing naar een van de vier oncologisch orthopedische centra geadviseerd (Academisch Medisch Centrum te Amsterdam, Leids Universitair Medisch Centrum, Universitair Medisch Centrum Groningen of Universitair Medisch Centrum St Radboud te Nijmegen).

De volledige richtlijn voor de behandeling van botmetastasen van het lange pijpbeen is te vinden via www.oncoline.nl/.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 7 april 2010

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2010;154:A2125

[Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk](http://www.ntvg.nl/klinischepraktijk)

LITERATUUR

- 1 Van de Sande MA, Van Rijswijk CS, Dijkstra PD, Taminiau AM. Een pathologische proximale femurfractuur: denk ook aan een primaire beentumor. Ned Tijdschr Geneeskd. 2010;154:B575.