

Abklärung und Therapie aus Sicht des Chirurgen

Metastasentherapie in der Orthopädie

Knochenmetastasen treten am häufigsten bei Karzinomen von Mamma, Prostata, Niere oder Lunge auf (1, 2). Tatsächlich sind diese 4 Krebserkrankungen für etwa 80% aller Knochenmetastasen verantwortlich. Liegt erstmalig eine symptomatische Knochenmetastase vor, so muss diese zuerst gewissenhaft abgeklärt werden, um keinen primären Knochentumor zu verpassen. Die weitere Behandlung richtet sich dann nach Grösse, Lokalisation und Frakturgefahr der Knochenläsion, sowie der allgemeinen Prognose des Patienten.



Les métastases osseuses sont les plus fréquentes dans les cancers du sein, de la prostate, du rein ou du poumon (1, 2). En fait, ces 4 cancers sont responsables d'environ 80% de toutes les métastases osseuses. Si une métastase osseuse symptomatique est présente pour la première fois, elle doit d'abord être diagnostiquée avec diligence afin de ne pas manquer une tumeur osseuse primaire. La suite du traitement dépend de la taille, de l'emplacement et du risque de fracture de la lésion osseuse, ainsi que du pronostic général du patient.

Der Knochen ist nach Lunge und Leber insgesamt die dritthäufigste Lokalisation für Metastasen. Etwa 20% der Patienten mit einer metastasierenden Karzinomerkkrankung entwickeln im Laufe des Lebens Knochenmetastasen (3). Aufgrund der stetigen Entwicklung neuer systemischer Behandlungsmöglichkeiten wird das Überleben der Patienten verbessert, indem die palliative Phase verlängert wird. Leider entsteht so auch mehr Zeit, in der sich Metastasen entwickeln können. Knochenmetastasen verursachen häufig Schmerzen und können zu pathologischen Frakturen, Immobilität, verminderter Funktion und Hyperkalzämie führen.

Diagnose und Abklärungen

Bei der Abklärung von Knochenmetastasen ist es wichtig, sich vor Beginn einer Behandlung folgende vier fundamentale Fragen zu stellen (4):

Was ist der Ursprung der Läsion?

Eine Knochenläsion unklarer Ätiologie bleibt ein primärer Knochentumor bis zum Beweis des Gegenteils. Hat der Patient in seiner Vorgeschichte keinen Hinweis für eine Krebserkrankung, sollte primär eine Bildgebung des Thorax und des Abdomens mittels CT oder PET-CT erfolgen. Finden sich in der Untersuchung keine klaren Indizien für einen Primärtumor, dann muss die Knochenläsion mittels einer Biopsie histologisch abgeklärt werden (Abb. 1). Falls der Patient bereits eine bekannte maligne Erkrankung hat, aber bisher keine Metastasen bekannt waren und nur eine solitäre Knochenläsion vorliegt, dann muss ebenfalls eine Biopsie evaluiert werden.



Dr. med Daniel A. Müller
Zürich

Liegen jedoch multiple Läsionen vor und der Patient leidet an einer bekannten Krankheit mit grossem Metastasierungsrisiko, dann ist keine weitere histologische Abklärung vor der Behandlung nötig.

Wie ausgeprägt ist der Befall des Skelettes?

Das Vorhandensein von anderen Metastasen-Lokalisationen beeinflusst die Behandlungsstrategie. Der Befall des Skelettes kann in drei Kategorien eingeteilt werden: solitäre Läsion, Oligometastasierung (zwischen 2-4 Läsionen) und diffuse Metastasierung (mehr als 4 Läsionen). In ausgewählten Fällen (z.B. bei Nierenzellkarzinom) wird eine solitäre Knochenmetastase wie ein primärer Knochentumor in kurativer Intention behandelt (5). Ein relativ neues Behandlungskonzept unterscheidet ebenso die Oligometastasen von einer diffusen Metastasierung des Skelettes in der Beurteilung. Besonders beim Nieren- und Mammakarzinom wird postuliert, dass eine aggressivere lokale Therapie die Prognose der Patienten verbessern kann (6).

In der Vergangenheit war die Knochenszintigraphie die Untersuchung der Wahl um den Befall des Skelettes zu beurteilen. Aktuell wird aber die Verwendung eines PET-CT immer häufiger, da es oft leichter verfügbar ist und eine bessere Sensitivität und Spezifität besitzt (7). Zusätzlich gibt das PET-CT wichtige Informationen bezüglich der Beteiligung von Organen.

Falls die Wirbelsäule von ossären Metastasen betroffen ist, so muss eine gründliche neurologische Untersuchung erfolgen, um eine Kompression des Spinalkanals nicht zu verpassen und die Dringlichkeit der Behandlung festzulegen.

Wie ist der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten?

Für die interdisziplinäre Therapieentscheidung sind Allgemeinzustand, Polymorbidität, Beschwerdebild, Prognose und Wunsch des Patienten miteinzubeziehen.

Wie ist der Zustand des betroffenen Knochens?

Im Praxisalltag reicht als erste Untersuchung ein konventionelles Röntgenbild in 2 Ebenen des gesamten betroffenen Knochens meist aus. So kann die Ausdehnung im Knochen und das Aus-

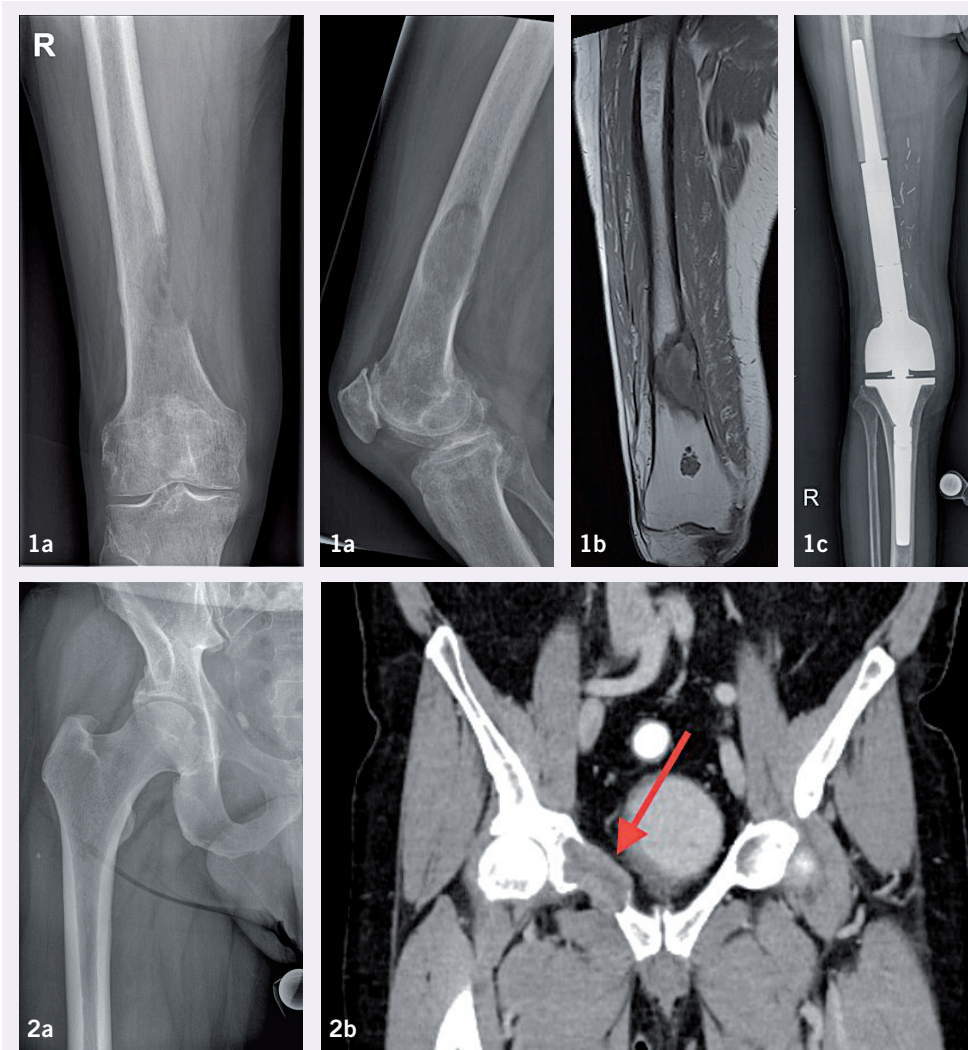


Abb. 1a: Verdacht auf eine ossäre Metastase am distalen Femur rechts unklaren Ursprungs bei einem 67-jährigen Patienten

Abb. 1b MRI Bildgebung (T1-Gewichtung) Hier sieht man die intraossäre Ausdehnung des Tumors. Im Staging fand man keine Hinweise für einen Primärtumor. Deshalb wurde eine CT-gesteuerte Biopsie durchgeführt. Es wurde histologisch ein primärer Knochtumor (dedifferenziertes, high grade Osteosarkom) diagnostiziert.

Abb. 1c: Rekonstruktion mittels modularen Tumorprothese nach präoperativer Chemotherapie und en-bloc Resektion des Tumors in kurativer Absicht.

Abb. 2a: Konventionelles Bild lässt eine Osteolyse am Acetabulum erahnen bei einem 57-jährigen Patienten mit frisch diagnostiziertem Blasenkarzinom, der seit 4 Monaten an Hüftschmerzen rechts leidet.

Abb. 2b: CT Thorax Abdomen Im Staging sieht man die grosse osteolytische Metastase am Acetabulum mit Infiltration des Hüftgelenkes. Im Gegensatz dazu können Knochenmetastasen im nicht gelenktragenden Anteil des Iliums oder am vorderen Beckenring meist mit geringem chirurgischen Aufwand oder sogar minimal-invasiv mit interventionell-radiologischen Techniken (z.B. Radiofrequenzablation +/- Zementplastik) behandelt werden (13).

mass der kortikalen Destruktion abgeschätzt werden. Ausgehend davon kann zur weiteren Beurteilung eine CT und MRI Untersuchung veranlasst werden. Aber diese Untersuchungen sollten stets als Ergänzung und keinesfalls als Ersatz des konventionellen Röntgenbildes fungieren.

Behandlung

Das Sammeln und Interpretieren der vorher genannten Abklärungen dient als Basis für die Entscheidung der Therapie. Als erstes gilt es interdisziplinär mit den involvierten Fachdisziplinen zu entscheiden, ob eine chirurgische Behandlung notwendig ist. Bei einer diffusen ossären Metastasierung kann eine medikamentöse Therapie mit Bisphosphonaten oder RANKL-Inhibitoren (Denosumab) erwogen werden, um die Schmerzen zu vermindern und die Knochenmasse zu erhöhen (8). Die palliative Bestrahlung von schmerzhaften Knochenmetastasen ist gut etabliert und ermöglicht eine wirksame symptomatische Behandlung. Die allgemeine Erfolgsrate der Radiotherapie liegt bei 60%, abhängig vom Primärtumor und der Lebenserwartung (9). Bei kleinen Knochenläsionen wird somit primär eine Bestrahlung angestrebt, wohingegen bei pathologischen Frakturen eine Stabilisierungsoperation unumgänglich ist. Die Schwierigkeit liegt somit darin, eine Therapieempfehlung abzugeben, falls eine sehr grosse Knochenmetastase mit unklarem Frakturrisiko vorliegt. Jegliche Behandlung strebt als Ziel eine optimale, schmerzfreie Funktion der betroffenen

Extremität, sowie eine sofortige Belastung und Mobilisation an. Dabei gibt es aus chirurgischer Sicht zwei Grundsätze zu berücksichtigen:

- ▶ Falls ein relevantes Risiko für eine Fraktur vorliegt, dann sollte eine prophylaktische Stabilisierung erfolgen.
- ▶ Die gewählte Fixationstechnik muss zuverlässig sein und für die restliche Lebenszeit des Patienten stabil bleiben. Die benötigte Rehabilitationszeit sollte dabei so kurz wie möglich sein.

Es gibt einen guten Konsens, dass die Versorgung von drohenden Frakturen einen Vorteil zeigt gegenüber der Versorgung von bereits erfolgten Frakturen. Bis heute gibt es jedoch keine international anerkannte Klassifikation zum Abschätzen des Frakturrisikos (10). Somit müssen stets die Vorteile einer prophylaktischen Stabilisierung gegenüber den Risiken einer Operation und den Nachteilen einer möglichen Überbehandlung abgewogen werden.

Nebst der Lokalisation und Ausdehnung der Knochenmetastasen spielt in der Operationsplanung die weitere Lebenserwartung des Patienten eine entscheidende Rolle. Dies ist selbst für Orthopäden mit grosser Erfahrung in der Tumorbehandlung schwierig abzuschätzen und es braucht einen engen Dialog mit dem behandelnden Onkologen um eine Unter- oder Überversorgung des Patienten zu vermeiden.

Chirurgische Techniken

In den allermeisten Fällen reicht eine intraläsionale Stabilisierung der Metastase für die lokale Tumorkontrolle, nur bei ausgedehnt-

ter Knochenzerstörung oder kurativer Absicht wird eine en-bloc Resektion des Tumors durchgeführt. Bei Schilddrüsen- und Nierenkarzinom Metastasen muss an eine präoperative Embolisation gedacht werden, um den intraoperativen Blutverlust bei diesen meist stark vaskularisierten Läsionen zu reduzieren (11).

Bei den langen Röhrenknochen kommen grundsätzlich 3 chirurgische Techniken in Frage: Intramedullärer Nagel, Plattenosteosynthese oder Gelenkprothese. Dabei gilt es zu berücksichtigen, dass bei pathologischen Frakturen häufig keine oder nur eine sehr langsame ossäre Konsolidation postoperativ eintritt. Entsprechend ist die langfristige Belastung des Implantates höher als in der normalen Fraktursituation. Aus diesem Grund wird bei gelenknahen Metastasen, wie etwa am proximalen Femur oder proximalen Humerus, sehr häufig die Implantation einer Gelenkprothese gewählt. Diese bietet eine sofortige Stabilität und verkürzt dadurch die Rehabilitationszeit. Es müssen jedoch häufig grössere Implantate verwendet werden, um eine genügende Verankerungszone distal der Metastase zu erreichen. Dies erhöht die perioperative Komplikationsrate im Vergleich zu der Primärprothetik bei Gelenksarthrose (12).

Bei Metastasen im Diaphysenbereich wird ein intramedullärer Nagel oder eine Plattenosteosynthese gewählt. Bei grossen ossären Defekten kann dabei zusätzlich die Metastase kürettiert und die Höhle mittels Zement ausgefüllt werden.

Aufgrund der komplexen Anatomie sind Operationen am Becken im Allgemeinen schwieriger und invasiver als bei Röhrenkno-

chen. Dies trifft vor allem auf Metastasen im Bereich des Acetabulums zu. Dabei besteht die Herausforderung trotz meist grossem ossärem Defekt am Acetabulum eine mechanisch stabile Pfanne einer Hüfttotalprothese zu implantieren (Abb. 2). Neben speziellen Implantaten, die meist in der Revisionschirurgie Verwendung finden, benötigt es häufig zusätzlich eine Stabilisierung des Beckenringes mittels Zement oder einer Osteosynthese. Das Ziel ist dabei eine Verankerung der Implantate im nicht beteiligten Knochen des Beckens zu finden. So ist es verständlich, dass diese Eingriffe häufig sehr aufwendig und für den Patienten belastend sind. Neben den intraoperativen Risiken sind auch die postoperativen Komplikationen, wie etwa Luxation der Prothese, nicht zu vernachlässigen.

Dr. med Daniel A. Müller

Teamleiter Orthopädische Tumorchirurgie
 Universitätsklinik Balgrist
 Forchstrasse 340, 8008 Zürich
 daniel.mueller@balgrist.ch

+ **Interessenskonflikt:** Der Autor hat deklariert, keine Interessenskonflikte in Zusammenhang mit diesem Artikel zu haben.

+ **Literatur:** am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Knochenmetastasen sind ein häufiges Problem in der Krebsbehandlung, insbesondere bei Mamma-, Prostata-, Lunge- und Nierenkarzinomen.
- ◆ Die fundierte Abklärung beinhaltet eine Biopsie von solitären Metastasen, eine Szintigraphie oder ein PET-CT zum Abschätzen der Tumorausbreitung, eine Beurteilung des Allgemeinzustandes des Patienten, sowie ein konventionelles Röntgenbild mit ev. einem CT und MRI des betroffenen Knochens.
- ◆ Eine lokale Bestrahlung ist die Therapie der Wahl bei symptomatischen Knochenmetastasen ohne Frakturrisiko.
- ◆ Die chirurgischen Stabilisierungstechniken beinhalten intramedullärer Nagel, Plattenosteosynthese und Gelenkprothese. Die Wahl der Modalität ist abhängig von der Lokalisation, dem Ausmass der Knochenzerstörung und der Lebenserwartung des Patienten.

Messages à retenir

- ◆ Les métastases osseuses sont un problème courant dans le traitement du cancer, en particulier dans les cancers du sein, de la prostate, du poumon et du rein.
- ◆ La clarification bien fondée comprend une biopsie des métastases solitaires, une scintigraphie ou une TEP-TEC pour estimer la propagation de la tumeur, une évaluation de l'état général du patient, ainsi qu'une radiographie conventionnelle avec éventuellement une tomodensitométrie et une IRM de l'os affecté.
- ◆ La radiothérapie locale est la thérapie de choix pour les métastases osseuses symptomatiques sans risque de fracture.
- ◆ Les techniques de stabilisation chirurgicale comprennent les clous intramédullaires, l'ostéosynthèse par plaque et les prothèses articulaires. Le choix de la modalité dépend de l'emplacement, de l'étendue de la destruction osseuse et de l'espérance de vie du patient.

Literatur

1. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev.* 2001 Jun;27(3):165–76.
2. Hernandez RK et al. Incidence of bone metastases in patients with solid tumors: analysis of oncology electronic medical records in the United States. *BMC Cancer* 2018;18:44
3. Saad F, Lipton A, Cook R, Chen Y-M, Smith M, Coleman R. Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer.* 2007 Oct;110(8):1860–7.
4. Willeumier JJ, van der Linden YM, van de Sande MAJ, Dijkstra PDS. Treatment of pathological fractures of the long bones. *EFORT Open Reviews.* 2016 May;1(5):136–45.
5. Ratasvuori M, Wedin R, Hansen BH, Keller J, Trovik C, Zaikova O, et al. Prognostic role of en-bloc resection and late onset of bone metastasis in patients with bone-seeking carcinomas of the kidney, breast, lung, and prostate: SSG study on 672 operated skeletal metastases. *J Surg Oncol.* 2014 Sep;110(4):360–5.
6. Di Lascio S, Pagani O. Oligometastatic breast cancer: a shift from palliative to potentially curative treatment? *Breast Care (Basel).* 2014 Feb;9(1):7–14.
7. Pires AO, Borges US, Lopes-Costa PV, Gebrim LH, da Silva BB. Evaluation of bone metastases from breast cancer by bone scintigraphy and positron emission tomography/computed tomography imaging. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 Sep;180:138–41.
8. Machado M et al. Efficacy of clodronate, pamidronate, and zoledronate in reducing morbidity and mortality in cancer patients with bone metastasis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Ther* 2009 May;31(5):962–79.
9. Chow E, Zeng L, Salvo N, Dennis K, Tsao M, Lutz S. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2012 Mar;24(2):112–24.
10. van der Linden YM, Dijkstra PDS, Kroon HM, Lok JJ, Noordijk EM, Leer JWH, et al. Comparative analysis of risk factors for pathological fracture with femoral metastases. *J Bone Joint Surg Br.* 2004 May;86(4):566–73.
11. Pazonis TJC, Papanastassiou ID, Maybody M, Healey JH. Embolization of hypervascular bone metastases reduces intraoperative blood loss: a case-control study. *Clin Orthop Relat Res.* 2014 Oct;472(10):3179–87.
12. Aboulafia AJ, Levine AM, Schmidt D, Aboulafia D. Surgical therapy of bone metastases. *Semin Oncol.* 2007 Jun;34(3):206–14.
13. Müller DA, Capanna R. The Surgical Treatment of Pelvic Bone Metastases. *Advances in Orthopedics.* 2015;2015(1):1–10.