

Differenzierte Therapie metastatischer Läsionen des Knochens

Hans Roland Dürr¹, Volkmar Jansson², Per-Ulf Tunn³

¹Schwerpunkt Tumororthopädie, Orthopädische Klinik, Klinikum der LMU München, Standort Großhadern

²Direktor der Orthopädischen Klinik, Klinikum der LMU München, Standort Großhadern

³Klinik für Chirurgie und Chirurgische Onkologie, Robert-Rössle Klinik, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Buch, Helios Kliniken Berlin.

Schlüsselwörter

Knochenmetastasen, operatives Vorgehen, Komplikationen, Prognose

Zusammenfassung

80% aller malignen Skelettläsionen sind metastatisch bedingt. Die häufigsten Karzinome, deren Knochenmetastasen eine operative Konsequenz nach sich ziehen, sind das Mammakarzinom (25%), das Nierenzellkarzinom (20%) und das Bronchialkarzinom (14%). Metastasen anderer Karzinome wie die des Prostatakarzinoms sind zwar sehr häufig, aber durch ihren dominierend osteoblastischen Charakter Domäne der konservativen Therapie. Neben der Biopsie zur diagnostischen Klärung steht die Prophylaxe und Therapie von Frakturen, Spinalkanalkompressionen und Instabilitäten im Vordergrund. Kurative Ansätze mögen sich im Einzelfall, besonders beim Nierenzellkarzinom, ergeben. Etwa zwei Drittel der Patienten weist zum Operationszeitpunkt eine Disseminierung der Erkrankung auf. Typische Lokalisationen der operativen Versorgung sind die Wirbelsäule, das Becken und die untere Extremität, hier vor allem das Femur und die proximale Tibia. Aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes der Patienten ist die Komplikationsrate und Frühletalität vergleichsweise hoch. Die akzidentielle intraläsionale Versorgung primärer Knochen Sarkome muss vermieden werden. Mammakarzinommetastasen zeigen zum einen eine hohe Rezidivierungsrate nach Bestrahlung, zum anderen ist ein prognostischer Effekt eines radikal resezierenden Ansatzes nicht erwiesen. Die Therapie wird deshalb in vielen Fällen funktionserhaltend intraläsional mit zusätzlicher adjuvanter Bestrahlung sein. Die Prognose ist stark stadienabhängig, bei isolierten Läsionen mit fast 50% Überleben nach fünf Jahren vergleichsweise gut. Patienten mit Bronchialkarzinom verstarben in einer eigenen Untersuchung unabhängig vom operativen Vorgehen zu 80% im ersten Jahr. Die Therapie ist mit Zurückhaltung zu wählen. Patienten mit Nierenzellkarzinomen haben zum einen die Chance auf langfristiges tumorfreies Überleben bei Resektion auch mehrerer Metastasen, zum anderen ist die Strahlen- und systemische Therapie wenig wirksam, so dass nach intraläsionalem Vorgehen auftretende Lokalrezidive schwierig zu therapieren sind. Marknagelungen sollten bei diesen Patienten vermieden und Resektionen mit gegebenenfalls endoprothetischem Ersatz bevorzugt werden. Das Überleben im eigenen Krankengut liegt aktuell über alle Stadien bei 20% nach fünf Jahren.

Keywords

Bone metastases, surgical approach, complications, prognosis

Summary

Metastatic disease represents 80% of all malignant skeletal lesions. Most often surgically treated are lesions caused by breast cancer (25%), renal cell cancer (20%) and lung cancer (14%). Metastases caused by other cancers, as for example prostate cancer, are very common but due to the mainly osteoblastic lesions surgery is rarely indicated. Besides diagnostic biopsy prevention and treatment of fractures, spinal compression and instability are the main indications. Curative approaches may be possible especially in renal cell carcinoma. About 2/3 of the patients show a dissemination of their disease at the time of surgery. Typical locations of surgery are the spine, the pelvis and the lower extremity, especially the femur and the proximal tibia. Due to the often reduced general condition of the patients the complication rate and early lethality are comparatively high. Accidental intralésional surgery of primary bone sarcomas has to be avoided. Lesions caused by breast cancer show a very favourable rate of recalcification after irradiation, and there is no proven prognostic effect of a radical resectional approach at least in bone lesions. Therapy therefore should be intralésional, function preserving with additional radiation. The prognosis is strongly stage-dependent, with a comparatively good 5-year-survival of 50% in isolated lesions. In an own study, 80% of patients with lung cancer metastases to the bone deceased independently of the surgical procedure in the first year. Surgery hence has to be indicated with restraint. Patients with bone metastases caused by renal cell carcinoma have the chance of a long-term tumour-free survival after resection of sometimes multiple lesions. Due to the reduced efficiency of radiation and systemic therapies local recurrence caused by intralésional procedures is a challenge to the patient and the surgeon and should be avoided. Intramedullar nailings should hence be omitted and resections should be preferred. Survival in the own group of patients with renal cell carcinoma metastases to the bone over all stages was 20% after 5 years.

Management of bone metastases

arthritis + rheuma 2007; 7: 162–168

Mehr als 80% aller malignen Knochentumoren sind metastatische Läsionen. Mehr als 16% aller Karzinome metastasieren klinisch signifikant in das Skelett. Metastasen des Knochens zählen so zu den häufigsten knochen-destruktiven Prozessen überhaupt und sind differenzialdiagnostisch beim Erwachsenen stets an erster Stelle zu berücksichtigen (1). In einer eigenen Studie an 228 Patienten zeigten sich von den operativ zu versorgenden Läsionen 25% dem Mammakarzinom, 20% dem Nierenzellkarzinom und 14% dem Bronchialkarzinom zuzuordnen. Die restlichen Läsionen verteilten sich auf die sonstigen osteogenen Karzinome wie beispielsweise das Prostatakarzinom, urogenitale Karzinome und das Schilddrüsenkarzinom (2). Die überwiegende Mehrheit der Knochenmetastasen ist dabei osteolytisch, das Prostatakarzinom macht jedoch vor allem osteoblastische Läsionen, das Mammakarzinom typischerweise Metastasen vom gemischten Typ. Auch die relativ seltenen Knochenläsionen des Siegelringzellkarzinoms des Magens können gemischt osteoblastisch und -lytisch sein. Die typischen Indikationen für die operative Therapie der Skelettmetastasierung sind dabei die Biopsie zur Klärung der Ätiologie, die Versorgung drohender oder eingetretener pathologischer Frakturen oder Instabilitäten der Wirbelsäule, der konservativ nicht beherrschbare Schmerz, neurologische Ausfälle oder in Einzelfällen, gerade beim Nierenzellkarzinom, auch eine kurative Chance.

Im Durchschnitt sind die Patienten deutlich älter als jene mit primär malignen Knochentumoren. Das Haupterkrankungsalter der Männer lag so z. B. in der eigenen Studie im sechsten Lebensjahrzehnt, bei den Frau-

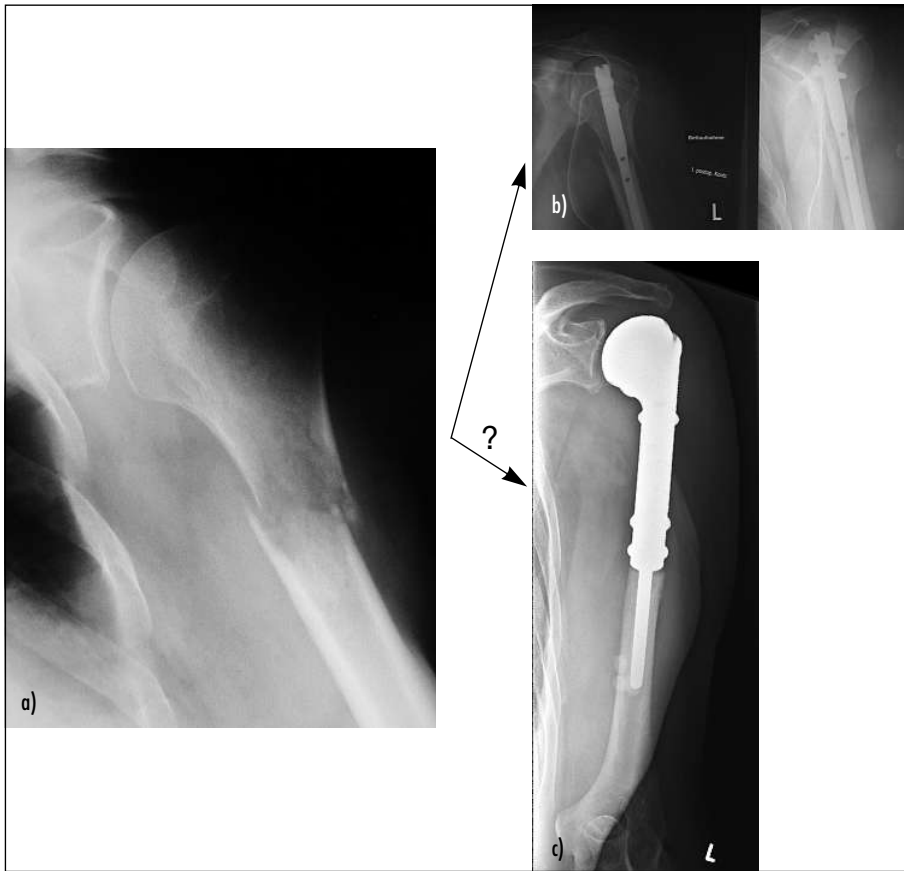


Abb. 1 66-jähriger bisher gesunder Patient mit akuter pathologischer Fraktur des linken proximalen Humerus (a): Sollte nun eine wenig belastende, funktionell sehr gute aber intraläsionale Versorgung mit einem Marknagel (b) oder eine aufwändigere, funktionell deutlich schlechtere aber extraläsional resezierende Versorgung mit einer Tumorprothese (c) erfolgen?

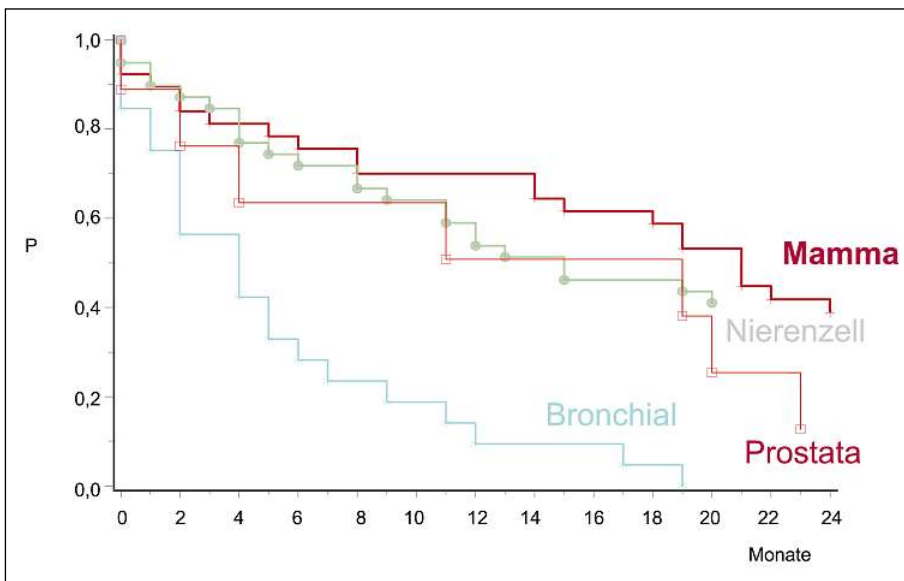


Abb. 2 Prognose von Patienten mit Skelettmetastasen in Abhängigkeit vom Primärtumor

en (Mammakarzinom) um eine Dekade jünger. Etwa zwei Drittel der Fälle zeigen zum Untersuchungszeitpunkt eine Dissemination der Erkrankung, solitäre Knochenläsionen sind entsprechend seltener. Dies ist natürlich im Wesentlichen davon abhängig, ob die Patienten tatsächlich einer entsprechenden Diagnostik unterzogen werden. Röntgen-Thorax, Sonografie des Abdomens und eine Skelettszintigrafie sind dabei der Mindeststandard, wobei sich die Computertomografie (CT) von Thorax und Abdomen, in kritischen Fällen – unklar bleibender Primärherd – aber auch das PET-CT (Positronenemissionstomografie kombiniert mit einer CT-Untersuchung), eventuell auch ein Ganzkörper-MRT, empfiehlt (3, 4). Typischerweise werden bedingt durch drohende Komplikationen Läsionen der Wirbelsäule (30%), des Beckens (15%) und der unteren Extremitäten (40%) häufiger versorgungspflichtig als jene der oberen Extremitäten. Seitens der Wirbelsäule steht die Lendenwirbelsäule (LWS) und die Brustwirbelsäule (BWS) im Vordergrund. Viele der Patienten befinden sich erkrankungs- und therapiebedingt in einem deutlich reduzierten Allgemeinzustand, entsprechend ist die perioperative Komplikationsdichte und Mortalität deutlich höher als bei anderen Patientenkollektiven. Im eigenen Krankengut verstarben etwa 10% aller Patienten in den ersten 30 Tagen nach dem Eingriff. Entsprechend stellt sich die in jedem einzelnen Fall individuell zu beurteilende Frage des operativen Vorgehens (Abb. 1).

Wichtigstes Kriterium ist dabei die Feststellung, dass die Prognose der Patienten wesentlich von der zugrunde liegenden Entität abhängig ist (Abb. 2). Auch Patienten mit einem multiplen Myelom dürfen mit einem sehr viel besseren medianen Überleben von fast 50 Monaten (eigene Daten) nicht in die Gruppe der Metastasenpatienten einbezogen werden. Konsequenterweise muss deshalb vor jeder operativen Versorgung bei einem bisher nicht bekannten metastasierenden Karzinom eine Feststellung der Diagnose erfolgen. Dies gilt umso mehr, als sich auch im typischen Alter der Metastasenpatienten primäre Sarkome des Knochens finden können, deren Therapie in der Regel resezierend sein wird (Abb. 3). Auch das Lymphom des Knochens oder das multi-

ple Myelom, deren Therapie bis auf definitive skelettale Komplikationen immer konservativ ist, sollten ausgeschlossen werden. Durch die Definition dezidierter prognostischer Kriterien lässt sich die Überlebenszeit der Patienten in etwa abschätzen (Abb. 4). Im Folgenden nun ein Überblick über die drei zahlenmäßig größten und wichtigsten Gruppen von Patienten mit Mamma-, Nierenzell- und Bronchialkarzinom.

Mammakarzinom

Das Mammakarzinom zeigt bei genauer pathologischer Betrachtung in bis zu zwei Dritteln aller Fälle eine ossäre Metastasierung (5). Die Patienten sind typischerweise weiblich, männliche Patienten zeigen meist ungünstige Verläufe. In einer eigenen Studie an 70 Patienten (6) zeigten lediglich 27% eine isolierte Knochenläsion, 29% multiple Knochenherde und 44% zusätzlich viszerale Metastasen. Die Metastasierung trat dabei im Median 51 Monate nach dem Primärtumor auf. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung waren 28% der Patienten bereits metastasiert, in 22% der Fälle erfolgte die Diagnosestellung durch die ossäre Metastasierung. Entsprechend der Dissemination fand sich auch das Überleben der Patienten



Abb. 3 74-jährige Patientin mit pathologischer Femurfraktur links; nach Nagelung Diagnose eines primären malignen fibrosen Histiozytoms (MFH) als Ursache der Fraktur; bei weiterer Destruktion im Nagelverlauf und Schmerzen trotz pulmonaler Filiae Notwendigkeit der kompletten Femurresektion und Implantation einer Tumorprothese

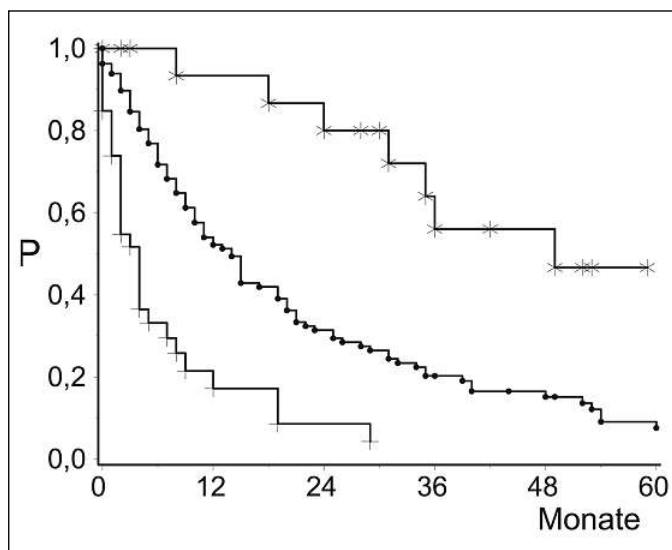


Abb. 4 46 Patienten mit 0-1 (+), 133 Patienten mit 2-3 (●) und 18 Patienten mit 4 positiven Faktoren (*); als positive Faktoren galten dabei: keine viszerale Metastasierung, Mamma- oder Schilddrüsenkarzinom, kein Bronchialkarzinom, Anamnesedauer länger als drei Monate

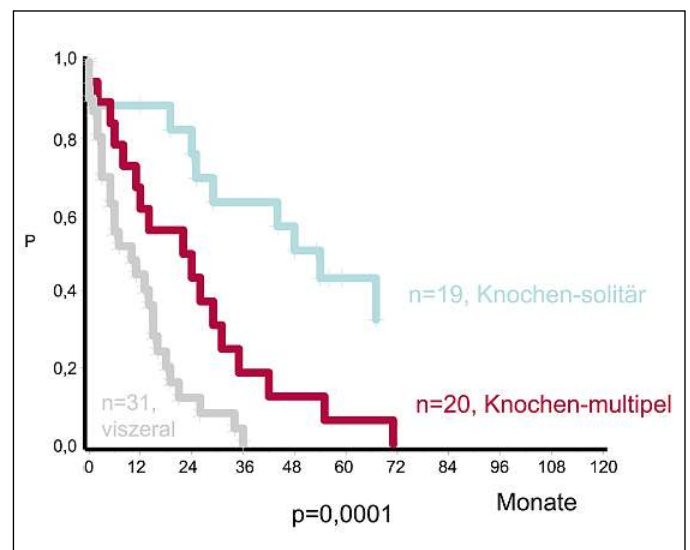
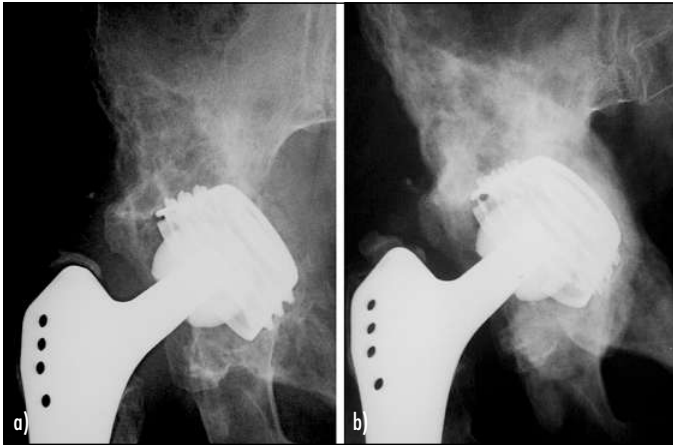


Abb. 5 Überlebenszeit von 70 Patienten mit operativ versorgten Skelettmetastasen eines Mammakarzinoms

**Abb. 6**

61-jährige Patientin: (a) zwei Jahren vorher Diagnose eines Mammakarzinoms und ein Jahr vorher Implantation einer zementfreien Totalendoprothese der Hüfte bei radiologisch und klinisch klarer Koxarthrose; (b) Röntgenaufnahme ein Jahr nach konservativer Therapie mit Bestrahlung und Bisphosphonatgabe bei dadurch erzielter Schmerzfremheit

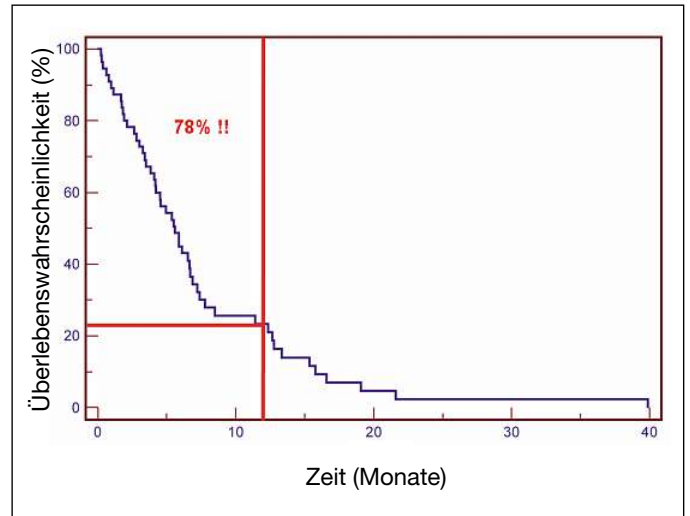
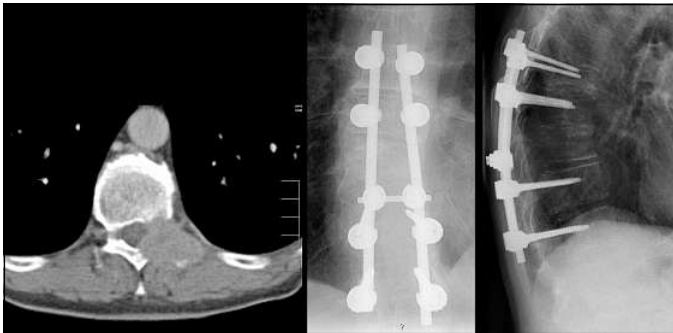


Abb. 7 Überlebenszeit von 58 Patienten nach operativer Versorgung einer Skelettmetastasierung durch ein Bronchialkarzinom; 78% der Patienten verstarben im ersten postoperativen Jahr

**Abb. 8**

Dorsale Dekompression und Instrumentation mit Pedikelschrauben-Stab-System (USS®) bei einem Patienten mit metastasierendem Bronchialkarzinom und akuter motorischer Läsion



Abb. 9 Gleicher Patient wie in Abb. 1: die weitere Diagnostik nach intraläsionaler Versorgung der pathologischen Fraktur (a) zeigte ein Nierenzellkarzinom ohne weitere Filiae; die Nephrektomie erfolgte; fünf Monate nach der Initialversorgung wurde dann aufgrund der lokalen Progredienz (c) die Tumorresektion und Implantation einer Tumorprothese, wie gezeigt, notwendig

(Abb. 5). Von 19 Patientinnen mit isolierten Knochenläsionen waren zum Untersuchungszeitpunkt elf am Progress der Erkrankung verstorben, darunter auch vier Frauen mit radikaler Resektion. Von den acht überlebenden Patientinnen waren lediglich vier Frauen länger als fünf Jahre tumorfrei. Da zudem beim Mammakarzinom eine Reihe von sonstigen Therapieoptionen (Bestrahlung, Chemotherapie, Targeted-Therapie mit Antikörpern, Hormontherapie, Bisphosphonate) sehr effektiv sind (Abb. 6) ist hier ein intraläsionales funktionserhaltendes Vorgehen der radikalen Resektion vorzuziehen.

Bronchialkarzinom

Etwa 30 % aller Bronchialkarzinome zeigen eine ossäre Metastasierung; dennoch gibt es bisher nur sehr wenige Daten über den Krankheitsverlauf bei diesen Patienten. Im eigenen Krankengut an 58 Patienten zeigte sich etwa je ein Drittel mit einer isolierten Knochenläsion, multiplen Knochenfiliae und viszeralen Metastasen. Im Durchschnitt trat dabei die Filialisierung sechs Monate nach dem Primärtumor auf, ein knappes Drittel der Patienten wurde deshalb erst diagnostiziert. Die 30-Tage Letalität nach der Intervention lag bei 10 %; die Prognose war

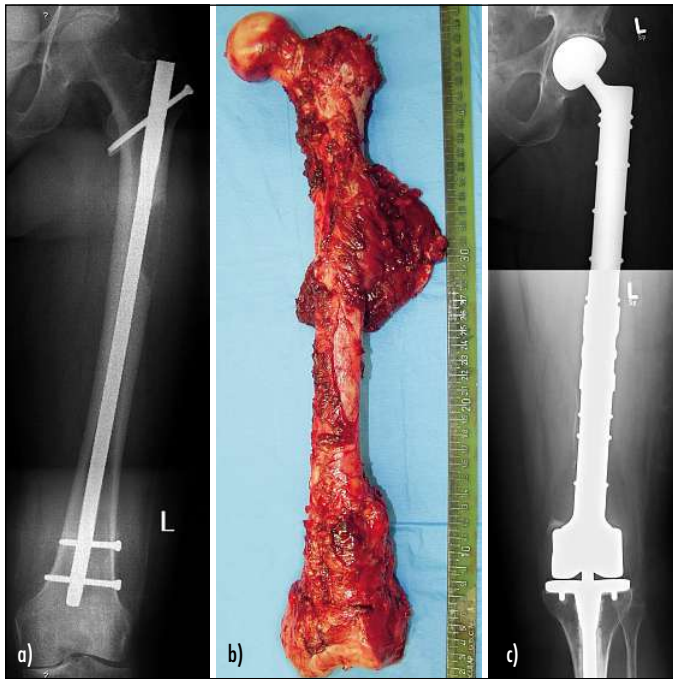


Abb. 10 56-jährige Patientin: ausgedehntes Lokalrezidiv eines metastasierenden Nierenzellkarzinoms am proximalen Femur ein Jahr nach Nagelung trotz Bestrahlung; Implantationsmetastase im distalen Schraubenbereich; Resektion und kompletter endoprothetischer Ersatz

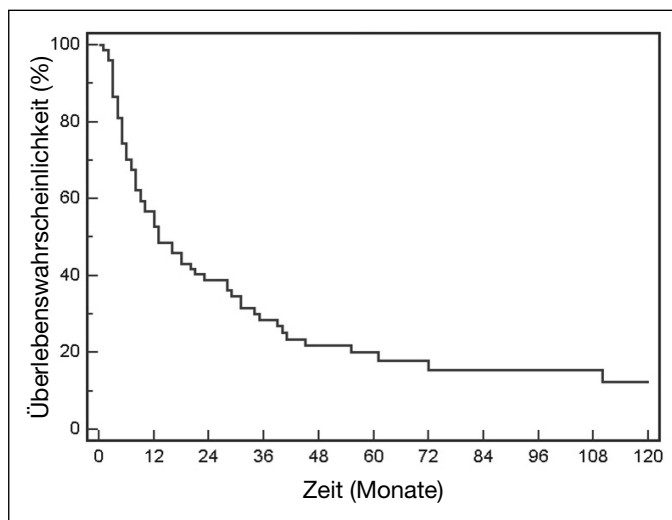


Abb. 12 Überlebenszeit von 78 Patienten mit ossär metastasiertem Nierenzellkarzinom nach operativer Therapie der Skelettmetastasen

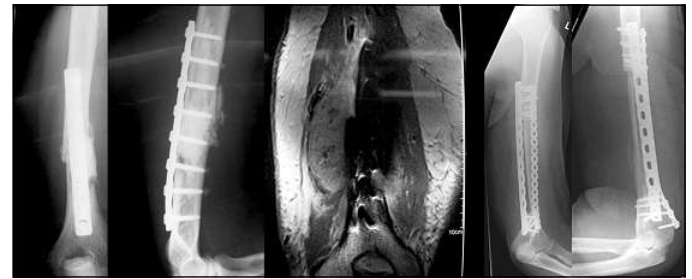


Abb. 11 74-jähriger Patient mit Kürettage einer Metastase eines Nierenzellkarzinoms und Verbundosteosynthese: ausgedehntes Lokalrezidiv; Fibulaspantransplantation nach Tumorresektion aufgrund erheblicher lokaler Schmerzen



Abb. 13 Zum Zeitpunkt des Auftretens der Knochenmetastasen eines Nierenzellkarzinoms 63-jähriger Patient: Nephrektomie zwei Jahre zuvor; Resektion beidseitiger Lungenmetastasen, proximale Radiusresektion und Resektion einer Schädelknochenmetastase binnen zwölf Monate; im Folgejahr Resektion einer proximalen Femurmetastase; mehr als zehn Jahre tumorfrei; der Patient verstarb im Verlauf an einer Peritonealkarzinose bei kolorektalem Karzinom

insgesamt so schlecht, dass fast 80 % der Patienten im erstem Jahr verstarben (Abb. 7). Entsprechend beschränkte sich die Intervention auf zumeist intraläsionale Verfahren ohne jegliche Ambition der kurativen Resektion (Abb. 8). Die Nachbestrahlung ist dabei vorzusehen, Metastasen des Bron-

chialkarzinoms sind relativ strahlensensibel. Patienten mit pathologischen Frakturen zeigten dabei eine um ca. drei Monate verkürzte Prognose. Auch der histologische Tumortyp wirkte sich signifikant aus. Insgesamt trat kein revisionspflichtiges Tumorrezidiv aus, so dass ein palliatives Vorgehen

generell angeraten wird. Dies wird auch dadurch unterstrichen, dass Patienten, bei denen lediglich eine Biopsie erfolgte, prognostisch mit jenen gleich gestellt waren, die sich größeren operativen Interventionen unterzogen hatten.

Fazit für die Praxis

80% aller malignen Knochendestruktionen sind durch Metastasen bedingt. Bei isolierter Knochendestruktion und letztlich nicht geklärtem Erkrankungsstatus sollte immer eine Biopsie und umfassendere Diagnostik vorangehen, um zum einen ein primäres Sarkom, ein Lymphom oder ein multiples Myelom auszuschließen und

zum anderen das weitere Vorgehen läsions- und stadiengerecht planen zu können. Eine Ausnahme ist die Notfallversorgung bei akuter Neurologie durch Myelonkompression. Pathologische Extremitätenfrakturen erfordern nur in den seltensten Fällen ein sofortiges operatives Vorgehen, können jedoch insbesondere nach der intramedullären Versorgung eines metastasierten Nierenzellkarzinoms zu erheblichen Proble-

men führen. Nierenzellkarzinommetastasen sollten nach Möglichkeit reseziert werden. Aufgrund der Strahlensensibilität ist hingegen das intraläsionale Vorgehen beim Mammakarzinom absolut zu rechtfertigen. Die Prognose der Patienten mit ossär metastasiertem Bronchialkarzinom ist so schlecht, dass die operative Therapie auf das absolute Mindestmaß reduziert werden sollte.

Nierenzellkarzinom

Auch das Nierenzellkarzinom weist eine häufige ossäre Metastasierung auf. Gleichzeitig sind Knochenmetastasen des Nierenzellkarzinoms wenig strahlenempfindlich und durch eine Immun- oder Chemotherapie ebenfalls kaum zu beeinflussen. In den letzten Jahren ließen sich allerdings durch die Angiogenese hemmende Präparate eine oft erstaunliche Regredienz viszeraler Metastasen beobachten (7). Nach intraläsionaler Operation zeigt das Nierenzellkarzinom eine ausgesprochene Neigung zum Lokalrezidiv (Abb. 9). Gerade diese durch ein primär resezierendes Vorgehen vermeidbare Komplikation kann erhebliche Probleme nach sich ziehen (Abb. 10 und 11) und bis zur Amputation führen, insbesondere auch deshalb, da die Patienten vergleichsweise lange überleben (Abb. 2 und 12). Dabei zeigte sich zum einen der Metastasierungsstatus, aber auch der zeitliche Abstand zum

Primärtumor – je länger der Abstand, desto günstiger – von Bedeutung (8). Ist ein intraläsionales Vorgehen, z. B. an der Wirbelsäule, unvermeidbar, sollte eine präoperative Embolisation des Tumors erfolgen, da die Metastasen des Nierenzellkarzinoms ausgesprochen gut durchblutet sind. In Einzelfällen kann bei einem primär resezierenden Vorgehen nicht nur das Lokalrezidiv vermieden, sondern der Patient auch eine kurative oder zumindest langjährig tumorfreie Chance erhalten (Abb. 13).

Literatur

1. Healey JH, Brown HK. Complications of bone metastases: surgical management. *Cancer* 2000; 88: 2940–2951.
2. Dürr HR, Refior HJ. Die Prognose skelettärer Metastasen. *Orthopäde* 1998; 27: 294–300.
3. Dobrowolskij D, Niggemeyer O, Jenicke L, Bruns J. Stellenwert der F-18-FDG-Positronenemissionstomographie in der Diagnostik und Therapiekontrolle von Knochen- und Weichteiltumoren. *Orthopäde* 2002; 31: 921–929.

4. Baur A, Dietrich O, Reiser M. Diffusion-weighted imaging of bone marrow: current status. *Eur Radiol* 2003; 13: 1699–1708.
5. Clavel M. Management of breast cancer with bone metastases. *Bone* 1991; 12: S11–12.
6. Dürr HR, Müller PE, Lenz T et al. Surgical treatment of bone metastases in patients with breast cancer. *Clin Orthop Relat Res* 2002; 396: 191–196.
7. Stähler M, Haseke N, Schoppler G et al. Therapie-strategien des fortgeschrittenen Nierenkarzinoms. *Urologe* 2006; 45: 99–110.
8. Dürr HR, Maier M, Pfahler M et al. Surgical treatment of osseous metastases in patients with renal cell carcinoma. *Clin Orthop Relat Res* 1999; 367: 283–290.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Hans Roland Dürr
Schwerpunkt Tumororthopädie, Orthopädische Klinik
Klinikum der LMU München, Standort Großhadern
Marchioninistraße 15
81377 München
Tel.: 089/70 95 67 82
Fax: 089/70 95 67 80
E-Mail: hans_roland.duerr@med.uni-muenchen.de
www.tumororthopaedie.de