

Richtlijn voor diagnostiek en behandeling
van spinale epidurale metastasen

LWNO:

Werkgroep richtlijn spinale epidurale metastasen

Datum:

maart 2005

RICHTLIJN VOOR DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING VAN PATIENTEN MET SPINALE EPIDURALE METASTASEN

Landelijke werkgroep Neuro-oncologie

Werkgroep revisie richtlijn spinale epidurale metastasen (voorzitter Dr. G.E.M. Kienstra):

Neurologie:

Dr. G.E.M. Kienstra , Slingeland Ziekenhuis Doetinchem (IKO)

Dr. J.J. van der Sande, Slotervaart Ziekenhuis Amsterdam (IKA)

Neurochirurgie:

Prof. Dr.D.A. Bosch, AMC Amsterdam (IKA)

Dr. R.H.M.A. Bartels, UMCN/Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis Nijmegen (IKO)

Radiotherapie:

J. Reinders, RADIAN Arnhem (IKO)

Orthopedie:

Dr. M.W.F. Fidler, voorheen OLVG Amsterdam

Prof. Dr. P.I.J.M. Wuisman, VUMC Amsterdam (IKA)

R.D.Donk, Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis (IKO)

Neuroradiologie:

Dr.P.Algra, MCA Alkmaar

correspondentieadres:

Dr. G.E.M. Kienstra, neuroloog

Slingeland Ziekenhuis

Postbus 169

7000 AD Doetinchem

tel: 0314-329911

e-mail: g.kienstra@slingeland.nl

Inhoudsopgave:

Inleiding	Blz. 4
1.Diagnostiek	
1.1 Epidemiologie	5
1.2 Pathogenese	5
1.3 Klinische verschijnselen	5
1.4 Differentiaal diagnose van SEM	6
1.5 Beeldvormende diagnostiek	7
2.Behandeling	
2.1 Corticosteroiden	9
2.2 Chirurgie	9
2.3 Radiotherapie	11
2.4 Systemische therapie	12
2.5 Algemene behandeling	12
3.Follow-up	13
4.Literatuur	14

Inleiding

Spinale metastasen komen voor bij 25-75% van de patienten met een systemische vorm van kanker. Wanneer metastasering beperkt blijft tot het wervellichaam wordt gesproken van wervelmetastasen. Van een spinale epidurale metastase (SEM) mag gesproken worden wanneer bij voortschrijdende groei doorgroei optreedt naar de epidurale ruimte zodat compressie van ruggenmerg en/of zenuwwortels van de cauda equina kan optreden. SEM hebben door het optreden van neurologische uitvalsverschijnselen veelal een grote invloed op de kwaliteit van leven. Indien tijdig behandeld, blijven de meeste patienten die bij het stellen van de diagnose ambulant zijn, dit gelukkig ook na de behandeling. Als de diagnose echter te lang op zich laat wachten en de patiënt reeds niet meer ambulant is ten tijde van de diagnose, blijft herstel doorgaans uit. Een tijdige diagnose en behandeling is derhalve bij SEM essentieel.

De diagnose SEM moet bij iedere patiënt met een bekende maligniteit en rugpijn worden overwogen, ook indien er (nog) geen neurologische prikkelings- of uitvalsverschijnselen zijn. Behandeling van patienten met SEM vereist een multidisciplinaire aanpak waarbij neuroloog, radiotherapeut, internist-oncoloog, neurochirurg en orthopeed betrokken kunnen zijn.

In 1994 werd voor het eerst onder auspiciën van de Landelijke Werkgroep Neuro-Oncologie een richtlijn voor diagnose en behandeling van spinale epidurale metastasen opgesteld. Deze gereviseerde richtlijn beoogt de oorspronkelijke richtlijn up to date te maken. Wervelmetastasen en leptomeningeale metastasering alsmede SEM op de kindereleeftijd worden buiten beschouwing gelaten. De kwaliteit van de wetenschappelijke bewijsvoering wordt in deze richtlijn aangegeven in klassen:

- Bewijsklasse I berust op prospectief, gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek.
- Bewijsklasse II is gebaseerd op prospectief of retrospectief onderzoek, zoals case-control studies of cohort onderzoek.
- Bewijsklasse III berust op overige publikaties, op klinische ervaring gebaseerde afspraken en op meningen van deskundigen.

Deze richtlijn is niet bindend en kan niet gebruikt worden om behandeling dwingend in te stellen. Alleen als er bewijsklasse I of II is zullen deze specifiek in de tekst genoemd worden.

1. Diagnostiek

1.1 Epidemiologie

stelling: de prevalentie van SEM bij patiënten met een systemische maligniteit bedraagt ongeveer 1%

SEM wordt bij obductie bij 5 % en tijdens het leven bij ongeveer 1% van de patiënten met een maligne aandoening vastgesteld (Boogerd 1993). In ongeveer 10 % van de gevallen is een SEM de eerste manifestatie van een maligne aandoening (Sorensen 1990). Ongeveer 50 % van de SEM betreft uitzaaiingen van een mamma-, long-, of prostaatcarcinoom. Andere frequent voorkomende primaire maligniteiten zijn lymfoom, melanoom, niercarcinoom, sarcoom, en multipel myeloom. Gewoonlijk treedt een SEM op binnen het kader van uitgebreid gedissemineerde ziekte.

In 53-73 % der gevallen bevindt de compressie zich op thoracaal niveau, in 20-32 % op lumbaal niveau, in 4-15 % op cervicaal niveau (Sorensen 1990, Helweg-Larsen 2000). In ongeveer 1/3 van de patiënten bevinden de SEM zich op multipele, niet aaneengesloten niveaus (van der Sande 1990).

1.2 Pathogenese

stelling: een SEM ontstaat meestal vanuit het wervellichaam

SEM gaan in meerderheid uit van de wervels. In de meeste gevallen is het wervellichaam daarbij plaats van oorsprong, veel minder vaak de pedikel of de wervelboog. Gewoonlijk neemt de tumor dan ook het anterieure en anterolaterale deel van het wervelkanaal in beslag (Byrne 1992). In een kleine minderheid ontstaat een SEM door ingroei van paravertebraal gelegen tumoren in de foramina. Met name het lymfoom, niercarcinomen en retroperitoneaal gelegen sarcomen zijn hiervoor berucht (Posner 1995). Hoogst zelden ontstaan SEM in de epidurale ruimte zelf.

1.3 Klinische verschijnselen

Stelling: Bij patiënten met een maligniteit en alleen rugpijn dient rekening gehouden te worden met een SEM. De verdere klinische verschijnselen van een SEM kunnen bestaan uit radiculare pijn, radiculare uitvalsverschijnselen of tekenen van een cauda syndroom/myelumcompressie.

Rugpijn is bij meer dan 90 % van de patiënten het eerste symptoom. Vooral nachtelijke pijn vormt een onmeest voorkomend teken (klasse II) (Kienstra 2000). Daarom dient bij patiënten met een maligniteit en rugpijn, vooral bij snel progressieve en hevige rugpijn, rekening gehouden te worden met een SEM. Ook bij bandvormige rugpijn, pijn tussen de schouderbladen, alsmede pijn die op geen enkele manier door houdingsverandering vermindert dient gedacht te worden aan SEM. De verdere klinische verschijnselen van SEM worden bepaald door de lokalisatie en groeiwijze van de SEM en kunnen bestaan uit (1) radiculare pijn, (2) radiculare uitvalsverschijnselen en (3) tekenen van een cauda syndroom of myelumcompressie waarbij uiteindelijk zelfs complete motorische en sensibele uitval met sphincterstoornissen kan ontstaan (Stark 1982, Grant 1991). De kans op een onderliggende SEM als oorzaak voor bovengenoemde

verschijnselen wordt groter naarmate de klachten en verschijnselen duidelijker worden: 0-14 % bij lokale rugpijn zonder uitstraling, 21-33 % bij radiculare pijn, 41-48 % bij motorische resp. sensibele radiculare uitvalsverschijnselen, 65-73 % bij klinische tekenen van myelopathie of caudasyndroom (Ruff 1989, Boogerd 1993, Kienstra 1996). De verraderlijkste gevallen zijn die, welke zonder op de voorgrond staande lokale of radiculare pijn via vage neurologische symptomen als “rubberbenen” of “zwabberbenen”, of onduidelijke loop- of evenwichtsstoornissen direct tot uitval van myelum of cauda equina leiden. Bij het neurologisch lichamelijk onderzoek zal dus ook bij algemeen zieke patiënten vooral aandacht moeten worden geschonken aan het staan en lopen van de patiënt, eventuele kloppijn aan de wervels, een sensibel niveau, en bij anamnestiche mictiestoornissen, aan anaalreflex en peri-anale sensibiliteit.

Stelling: de neurologische toestand bij de start van de behandeling vormt de belangrijkste prognostische factor voor de uiteindelijke functionele toestand na de behandeling. Derhalve dienen diagnostiek bij verdenking op SEM en hierop volgende behandeling bij aangetoonde SEM met voortvarendheid ter hand genomen te worden.

Myelumcompressie en radiculare compressie als gevolg van SEM vormen een ernstig en acuut neurologisch probleem waarbij snelle diagnostiek en behandeling van groot belang is. De neurologische toestand bij aanvang van de behandeling is immers de belangrijkste prognostische factor voor de uiteindelijke toestand na de behandeling (bewijsklasse II) (Helweg-Larsen 2000). Ondanks variërende duur van de ontwikkeling van het klinisch beeld (Shaw 1980), dwingt de mogelijkheid van een plotselinge deterioratie bij SEM tot snelle diagnostiek en behandeling.

1.4 Differentiaaldiagnose van SEM

Intramedullaire tumor (primair of metastase)
Benigne tumor (meningeoom, neurinoom)
Hernia nucleii pulposi
Osteoporotische inzakingsfractuur
Spondylose/spondylitis
Epiduraal abces
Epiduraal hematoom
Arterioveneuze malformatie
Myelomalacie
Radiatiemyelopathie
Primaire bottumor
Spinale lipomatose
Myelitis transversa
multiple sclerose
leptomeningeale metastasering

1.5 Beeldvormende diagnostiek

Het beleid rond het aanvullend onderzoek bij verdenking op SEM wordt bepaald door de wenselijkheid om tot een diagnose te komen voordat de patiënt zijn ambulante toestand verloren heeft (Rodichock 1981,1986). Met behulp van het aanvullend onderzoek dient bij voorkeur de gehele wervelkolom maar minimaal het klinisch verdachte nivo en de uitgebreidheid in craniocaudale en in transversale richting adequaat afgebeeld te worden.

1.5.1 Beeldvormend onderzoek bij patiënten met bekende primaire maligniteit , rugpijn/nekpijn en een normaal neurologisch onderzoek

stelling: MRI is het onderzoek van keuze bij patiënten met rugpijn en een bekende primaire maligniteit

Het onderzoek van keuze in deze situatie is MRI. Immers ook bij patiënten die op grond van klinische verschijnselen en röntgenfoto's van de gehele wervelkolom een kans van <5% op SEM hebben komen SEM voor.(bewijsklasse II)(Kienstra 2000).Daarnaast geldt dat ook voor deze indicatie de sensitiviteit en specificiteit van MRI superieur is aan alle andere beeldvormende modaliteiten. Bij MRI onderzoek dient minimaal het symptomatische gebied afgebeeld te worden, maar zo mogelijk de gehele wervelkolom.

In de dagelijkse praktijk wordt in deze specifieke situatie helaas nog vaak gevaren op een combinatie van röntgenfoto's en botscentigrafie (Portenoy 1989). Maar ook bij patiënten met normale röntgenfoto's en botscentigrafie komen SEM voor, zodat normale bevindingen bij deze onderzoeken schijnzekerheid geven (Byrne 1990). Het nadeel van bovengenoemde strategie is verder dat deze tijdrovend is met het risico van neurologische achteruitgang. Daarnaast leidt de combinatie van meerdere onderzoeken veelal tot hogere kosten dan wanneer direct overgegaan wordt tot MRI onderzoek. Derhalve verdient het de voorkeur om direct over te gaan tot MRI onderzoek. Als alternatief kan gedacht worden aan spiraal-CT met mogelijkheid tot reconstructie.

1.5.2 Beeldvormend onderzoek bij patiënten met bekende primaire maligniteit en een radiculair syndroom of tekenen van myelum/caudacompressie

stelling: Bij patiënten met bekende primaire maligniteit en een radiculair syndroom of tekenen van myelum/caudacompressie dient met spoed MRI onderzoek plaats te vinden van de wervelkolom; sagittale coupes en op de nivo's die verdacht zijn ook axiale coupes. Bij klinische verdenking op myelumcompressie dient MRI onderzoek bij voorkeur binnen 12 uur nadien plaats te vinden zodat behandeling bij aangetoonde SEM in ieder geval binnen 24 uur aan kan vangen.

MRI van de wervelkolom is aangewezen als onderzoek van keuze bij patiënten met wortel- en/of myelumcompressie. Zowel T¹-gewogen sagittale als T¹- en/of T²-gewogen axiale opnamen zijn nodig voor het aantonen van wervelmetastasen, SEM, en myelum- of caudacompressie. T¹-gewogen sagittale alleen zijn hiervoor niet voldoende (bewijsklasse I) (Kim 2000). Indien hiermee nog geen eenduidige verklaring voor de klinische verschijnselen wordt gevonden, dient Gadolineum gegeven te worden waarmee ook eventuele intramedullaire en/of leptomeningeale

metastasering aangetoond kan worden. MRI onderzoek van de wervelkolom dient met spoed plaats te vinden, zodat bij vastgestelde SEM binnen 24 uur gestart kan worden met de behandeling. Bij voorkeur dient MRI onderzoek evenwel de gehele wervelkolom te betreffen zodat naast informatie over het symptomatische gebied ook eventuele asymptomatische SEM kunnen worden vastgesteld. Tenzij de laesie op cervicaal nivo wordt gelokaliseerd dient echter in ieder geval de thoracolumbale wervelkolom te worden gescand om de kans op gemiste asymptomatische metastasen te minimaliseren (Schiff 1998)

Bij patiënten met verdenking op myelumcompressie dient MRI onderzoek bij voorkeur binnen 12 uur plaats te vinden zodat een eventuele behandeling nog tijdig gestart kan worden. Bij patiënten met een radiculair syndroom dient een MRI op korte termijn te geschieden, bij voorkeur binnen 24 uur. Indien MRI om logistieke of technische redenen (pacemakers, ferromagnetische materialen) niet mogelijk is, kan CT onderzoek met i.v. contrast (Boogerd 1991) of intrathecaal contrast uitsluitsel geven.

1.5.3 Beeldvormend onderzoek bij patiënten met bekende primaire maligniteit en een totale dwarslesie

Bij een oncologische patiënt met een complete dwarslesie is de prognose zeer slecht, en is de kans op functioneel herstel zeer gering (Helweg-Larsen 2000, Posner 1995). De snelheid waarmee de dwarslesie zich ontwikkelt, is daarbij van grotere prognostische betekenis dan de duur van de complete dwarslesie. Een nauwkeurige tijdsgrens waarbinnen nog zinvolle op neurologisch herstel gerichte behandeling mogelijk is, valt evenwel moeilijk te geven. Derhalve dient bij een dwarslesie die zich in de loop van enkele dagen ontwikkeld heeft toch tot snelle diagnostiek en behandeling over gegaan te worden. Indien de dwarslesie zich binnen enkele uren heeft ontwikkeld en al 48 uur bestaat, is snelle diagnostiek niet vereist. Het beleid kan dan beter op pijnbestrijding en behandeling van eventuele instabiliteit gericht worden..

1.5.4 Beeldvormend onderzoek bij patiënten met onbekende primaire maligniteit en epidurale metastase

stelling: bij patiënten met verdenking op SEM en een onbekende primaire tumor dient histologische verificatie plaats te vinden

Een aparte categorie vormen patiënten met waarschijnlijk SEM waarbij geen primaire tumor bekend is. Grotendeels kan de eerder beschreven werkwijze gevolgd worden, echter met als aanvullende noodzaak het verkrijgen van weefsel voor histologisch (en evt. microbiologisch) onderzoek. De indicatie, de plaats en uitgebreidheid van de ingreep (CT geleide wervelbiopsie vs partiële vs “complete” resectie) zal zo veel mogelijk in teamverband besproken dienen te worden. Hierbij is het noodzakelijk van tevoren met de patholoog te overleggen over de wijze waarop het weefsel aan de pathologie-afdeling wordt aangeboden. Vooral moet naar die tumoren gezocht worden waaraan therapeutische consequenties verbonden zijn: mamma carcinoom, prostaatcarcinoom, testiscarcinoom, schildkliercarcinoom, kleincellig longcarcinoom, lymfoom. Soms kan d.m.v. verder aanvullend onderzoek een voor biopsie gemakkelijker toegankelijke laesie geselecteerd worden. Bij patiënten met multipole laesies kan voorts overwogen worden de behandeling te starten en op een later tijdstip alsnog weefseldiagnostiek te doen gezien het feit dat het hier vrijwel zeker om een gemetastaseerde maligniteit gaat. Ook bij patiënten met een bekende primaire maligniteit waarbij twijfel bestaat over de aard van de afwijking kan histologische verificatie gewenst zijn.

2. BEHANDELING

Gerichte behandeling vindt alleen plaats indien de diagnose SEM bevestigd is. Daarom dient bij patiënten met een onbekende primaire maligniteit eerst materiaal voor histologisch onderzoek te zijn verkregen. Wel moet steeds de wenselijkheid van een histologische diagnose afgewogen worden tegen de mogelijkheid van een tussentijdse neurologische verslechtering en de daaraan verbonden slechtere prognose, indien de diagnostische procedure meer tijd in beslag gaat nemen.

2.1 Corticosteroiden

stelling: corticosteroiden verlichten de pijn en bevorderen het herstel van neurogische uitval bij patiënten met SEM.

Corticosteroiden hebben bij SEM een gunstig effect op zowel de pijn als op het neurologisch herstel (bewijsklasse I)(Vecht 1989, Sorensen 1994). Over de optimale dosering bestaat geen eenstemmigheid. Een initiële intraveneuze bolus van 100 mg dexamethason gevolgd door 16 mg oraal dagelijks heeft geen meerwaarde boven een bolus van 10 mg intraveneus gevolgd door 16 mg oraal dagelijks. Meestal wordt deze dosis verdeeld over vier giften per dag, doch verdeling over twee giften is even effectief gezien de lange halfwaardetijd (Weisman 1991). Een veel hogere dosis (96 mg) heeft in elk geval een aanzienlijk grotere kans op bijwerkingen. (Heimdal 1992). De duur van de behandeling hangt mede af van het beloop en de verdere behandeling; in het algemeen kan de dexamethason in een periode van twee weken afgebouwd worden. Bij SEM zonder neurologische uitvalsverschijnselen hoeven corticosteroiden niet automatisch voorgeschreven te worden (Maranzano 1996). Bescherming van de maag in de vorm van ranitidine 2 d.d. 150 mg., omeprazol 20 mg d.d., of pantoprazol 40 mg d.d., kan toegevoegd worden, en is wenselijk bij preëxistente maagklachten.

Tenslotte moet gewezen worden op het uitgesproken oncolytische effect van corticosteroiden op lymfomen; bij twijfel over de histologische diagnose is het daarom verstandig een biopsie te verrichten voordat dexamethason wordt voorgeschreven.

2.2 Operatieve behandeling

stelling: operatieve behandeling gevolgd door radiotherapie is een effectieve behandeling die nadrukkelijk overwogen dient te worden als behandelingsmodaliteit bij patiënten met SEM. Operatieve behandeling dient daarbij zo spoedig mogelijk plaats te vinden, zo mogelijk binnen 24 uur na het ontstaan van myelumcompressie.

Van oudsher heeft chirurgie bij de behandeling van epidurale metastasen een slechte naam. Dit is niet zo verwonderlijk als men bedenkt dat in de jaren zeventig en tachtig hoofdzakelijk een laminectomie als operatieve behandeling werd uitgevoerd. Deze ingreep is vrijwel altijd gedoemd te mislukken en leidde tot slechte resultaten (Meijer 1977). De meeste metastasen ontwikkelen zich namelijk aan de anterieure zijde. Een ingreep aan de achterzijde draagt daarom niet bij aan decompressie van het proces zelf. Daarnaast maakt het de wervelkolom minder stabiel, zo niet instabiel, wanneer de operateur aan de achterzijde de steungevende structuren weghaalt, daar waar aan de voorzijde de draagkracht van de corpora reeds verminderd is door aantasting door de tumor. Hierdoor zal de wervelkolom de neiging krijgen te kyphoseren. Toen Young daarnaast in een kleine gerandomiseerde studie aantoonde dat laminectomie met of zonder radiotherapie niet effectiever is dan radiotherapie alleen, verminderde het aantal

laminectomiën voor deze indicatie drastisch (bewijsklasse I). Een laminectomie als enige ingreep heeft nu alleen nog een toegevoegde waarde wanneer er bij uitzondering sprake is van een posterieure localisatie.

Verandering van biomechanische inzichten, verbetering van chirurgische technieken en technische hulpmiddelen en veranderende anaesthesiologische mogelijkheden hebben inmiddels geleid tot een herwaardering van operatieve mogelijkheden en daarmee een agressievere benadering van SEM. (Siegal 1985, Onimus 1986, Fidler 1986, Sundaresan 1990, Klimo 2003)

Chirurgie kan nu afhankelijk van localisatie en uitbreiding bestaan uit een verscheidenheid van benaderingen: anterieur, lateraal, dorsolateraal, posterieur of combinaties van deze. De ingreep dient uitgevoerd te worden door een wervelkolomchirurg (orthooped en/of neurochirurg) met voldoende expertise om de beste benadering voor de patient in kwestie te kiezen. Middels deze technieken wordt maximale tumorreductie nagestreefd, decompressie van neurale structuren, correctie van deformiteit en stabilisatie van de wervelkolom. Voor de meestal noodzakelijke stabiliserende ingreep geldt dat de kwaliteit van de aangrenzende wervels zodanig is dat deze de reconstructie kunnen dragen. Beoogd wordt neurologische uitval te voorkomen of te verminderen, pijn te reduceren en belastbaarheid van de wervelkolom te maximaliseren. Het betreft gewoonlijk langdurige en ingrijpende procedures, met een bijbehorende kans op complicaties. Over de waarde van vertebroplastiek in het operatieve proces zal nog meer duidelijkheid dienen te komen.

Recent zijn de resultaten bekend geworden van de eerste gerandomiseerde studie waarbij operatie gevolgd door radiotherapie vergeleken werd met alleen radiotherapie. Het doel van operatie in deze studie was in alle gevallen zoveel mogelijk tumor te verwijderen, decompressie van neurale structuren alsmede stabilisatie van de wervelkolom te bewerkstelligen. In deze nog niet gepubliceerde studie van Patchell (bewijsklasse I) bleken patienten met SEM en myelumcompressie, die geopereerd en vervolgens nabestraald werden aanzienlijk langer ambulant (mediaan, 126 vs 35 dagen) en continent dan patienten die alleen bestraald werden. Daarnaast herwonnen meer patienten in de geopereerde groep, die bij het starten van de behandeling niet meer ambulant waren, het vermogen om te lopen (56% vs 19%).

Indicaties tot chirurgisch ingrijpen kunnen zijn :

- compressie van ruggenmerg of cauda equina door benige structuren
- compressie door stralingsresistent tumorweefsel of nadat een maximale dosering radiotherapie is gegeven
- ernstige pijnklachten ondanks adequate conservatieve behandeling
- spinale instabiliteit
- neurologische achteruitgang tijdens radiotherapie en corticosteroid-behandeling
- solitaire epidurale metastase (Sundaresan 2002)
- het verkrijgen van een histologische diagnose in het geval van een onbekende primaire maligniteit. In het algemeen kan dit door middel van een CT geleide biopsie.

Ook bij snelle neurologische deterioratie voorafgaande aan de behandeling, en neurologische deterioratie tijdens radiotherapie kan operatieve behandeling overwogen worden.

(Relatieve) contra-indicaties voor chirurgisch ingrijpen vormen:

- ernstige co-morbiditeit
- een zeer korte levensverwachting

- meerdere wervels aangedaan
 - radiosensitieve tumor, bijv. lymfomen, plasmocytoma.
- Leeftijd hoeft bij vitale patienten geen beletsel te vormen voor operatie.

Deze beslissingen worden in principe steeds genomen in multidisciplinair overleg (patient, neuro-oncoloog, neuroradioloog, neurochirurg, radiotherapeut, internist-oncoloog, orthopedisch chirurg). Behandeling dient zo snel mogelijk plaats te vinden om verdere achteruitgang te voorkomen. Bij patienten met myelumcompressie ten gevolge van SEM dient gestreefd te worden naar behandeling binnen 24 uur na het stellen van de diagnose.

2.3 Radiotherapie

stelling: radiotherapie is een bewezen effectieve behandeling bij SEM en blijft de behandeling van eerste keuze bij radiosensitieve tumoren. Indien besloten wordt tot behandeling door middel van radiotherapie dient deze zo snel mogelijk plaats te vinden, bij voorkeur binnen 24 uur na het aantonen van myelumcompressie .

Radiotherapie is de laatste twee decennia beschouwd als de behandeling van keuze bij patiënten met SEM tenzij er sprake was van spinale instabiliteit met compressie of benige compressie. Vooral de studies van Gilbert en Young hebben daarin een belangrijke rol gespeeld. Met de studie van Patchell zal het aandeel van patienten met SEM dat alleen bestraald zal worden in de toekomst waarschijnlijk gaan afnemen. Voor patiënten met radiosensitieve tumoren, een verwachte overleving van minder dan drie of vier maanden, een slechte lichamelijke toestand, lang bestaande volledige neurologische uitval of diffuse spinale metastasering blijft radiotherapie de therapie van keuze. Bij de overige patienten zal radiotherapie waarschijnlijk de rol krijgen van adjuvante therapie naast operatieve behandeling.

Een goede afbeelding van het tumorvolume in craniocaudale en in transversale richting is noodzakelijk voor een juiste bepaling van de bestralingsvelden. In het algemeen wordt een marge van tenminste één wervellichaam naar craniaal en naar caudaal van het afgebeelde tumorvolume meebestraald.

Bestraling dient bij voorkeur binnen 12-24 uur na het aantonen van myelumcompressie te starten, omdat daarmee de kans op herstel vergroot wordt (bewijsklasse II) (Zaidat 2002) Dit geldt niet voor patienten met een complete dwarslesie langer dan 48 uur bestaand. Voor deze groep is de prognose ondanks radiotherapie uitermate somber (Rades 2000). In het algemeen blijft na radiotherapie 80 % van de ambulante patiënten op de been, en wordt 1/3 van de niet-ambulante patiënten alsnog ambulant, terwijl 20 % van de patiënten ondanks de radiotherapie verslechtert.

Voor radiosensitieve tumoren (bijvoorbeeld myelomen, lymfomen, mammacarcinoom, prostaatcarcinoom, seminoom) is de prognose na radiotherapie gunstiger. Zo meldde Gilbert dat in een groep met paraparetische patienten 74% met radiosensitieve tumoren weer ambulant werd tegen 34% in de groep met radioresistente tumoren.

Uit de literatuur zijn geen harde data te destilleren die een dwingend bestralingsschema opleggen. De gebruikte doseringen variëren van 1 x 8 Gy tot 20 x 2 Gy. met daartussen allerlei

varianten waaronder een split-course schema. De meest gebruikte schema's zijn 5-6 x 4Gy en 10 x 3Gy.

Loblaw adviseert op basis van gegevens van Helweg-Larsen en Maranzano ook bestraling van eventuele asymptomatische SEM. Gerandomiseerde studies ontbreken evenwel.

Bij lymfomen en plasmocytomen gaat de voorkeur uit naar een langer schema met kleinere fractiedosis; 20-25 x 2Gy (Liebross 1998) Het lijkt zinvol om een kort schema te kiezen indien de te verwachten overleving kort is. In een evidence-based guideline werden echter geen significante verschillen gevonden tussen de verschillende schema's. (Loblaw 1998)

Stelling: bij een recidief SEM kan reirradiatie overwogen worden

Bij een recidief SEM kan reirradiatie overwogen worden. Recidief SEM worden gevonden bij 20% van de patienten met SEM, waarvan de helft op de initiële localisatie (van der Sande 1995) Er zijn aanwijzingen dat herbestraling effectief is bij recidief SEM, zowel voor wat betreft vermindering van pijn als wel herstel van neurologische uitval (Grosu 2002, Schiff 1995). Recent zijn data beschikbaar gekomen waaruit blijkt dat er sprake is van herstel van occulte radiatieschade (Ang 2001, Nieder 2000, Wong 1997, Ang 1993). Ang gaat daar bij uit van 50% herstel van occulte schade na 44Gy na 1 jaar, 60% na 2 jaar en 65-70% na 3 jaar.

2.4 Systemische therapie

stelling: voor systemische therapie bestaat slechts zelden een indicatie bij de behandeling van SEM.

Bij lymfomen, kiemceltumoren en leukemie vormt chemotherapie de behandeling van keuze (Wong 1996). Ook bij patienten met vrij geringe, en stabiele of langzaam progressieve neurologische verschijnselen van SEM van andersoortige chemosensitieve primaire tumoren (bijv. testistumoren, mammacarcinomen) kan men overwegen middels cytostatica of hormonale therapie regressie van het epidurale proces te bewerkstelligen. Dit geldt met name voor patienten met uitgebreide systemische metastasering.

Ook bij recidief SEM kunnen chemotherapie en hormonale therapie overwogen worden (van der Sande 1999).

2.5 Algemene behandeling

Deze bestaat uit adequate pijnbestrijding (Foley 1985) tromboseprofylaxe in de vorm van subcutaan heparine of orale anticoagulantia, (zo mogelijk) intermitterende catheterisatie bij mictiestoornis en laxantia bij defaectiestoornis.

Bij patienten met instabiele SEM die niet worden geopereerd, wordt wel bedrust geadviseerd tot er geen verdere neurologische uitval optreedt. Voor het gebruik van een hard corset bestaat geen wetenschappelijke ondersteuning.

3. FOLLOW-UP

Patienten, behandeld volgens bovenstaande richtlijnen, dienen regelmatig zowel klinisch als poliklinisch vervolgd te worden, in overleg met de insturend specialist. Gedurende deze fase moet aandacht besteed worden aan het afbouwen van dexamethason, indien dit nog gegeven wordt.

Een andere reden voor follow-up is de kans op recidief SEM, welke toeneemt naarmate de patiënt langer overleeft, en uiteindelijk 20 % bedraagt (van der Sande 1999). Zowel de patiënt als de behandelend arts moeten hierop voorbereid zijn, daar ook bij recidieven de behandeling succesvol kan zijn, en in de meeste gevallen de ambulante status behouden kan blijven.

Alvorens tot verder onderzoek over te gaan dient men zich bij bekende oncologische patienten op de hoogte te stellen van de gegevens van de laatste staging (aangetoonde botmetastasen, metastasen elders), en toegepaste therapieën.

De prognose van de patient met SEM hangt vooral samen met factoren van de patient (leeftijd, neurologische uitval bij start van de behandeling) en de tumor (histologie). De mediane overleving van een patient met een SEM bedraagt 3 maanden, maar kan bij bepaalde primaire tumoren tot 12 maanden bedragen (bijv prostaat). (Sorensen 1990).

4. LITERATUUR

- Ang KK, Jiang GL, Feng Y. Extent and kinetics of recovery of spinal cord injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1013-1020.
- Ang KK, Price RE, Stephens LC et al. The tolerance of primate spinal cord reirradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:459-464.
- Boogerd W, Kroger R. Intravenous contrast in spinal computed tomography to identify epidural metastasis. *Clin Neurol Neurosurg* 1991;93:195-199.
- Boogerd W, van der Sande JJ. Diagnosis and treatment of spinal cord compression in malignant disease. *Cancer Treatment Reviews* 1993;19:129-150.
- Byrne TN. Spinal cord compression from epidural metastases. *N Engl J Med* 1992;327:614-619.
- Byrne TN, Waxman SG. Neoplastic causes of spinal cord compression: epidural tumors. In: *Spinal Cord Compression*, Byrne TN and Waxman SG, FA Davis Company, Philadelphia, 1990, pp 146-179.
- Foley KM. The treatment of cancer pain. *N Engl J Med* 1985;31:84-95.
- Fidler MW. Anterior decompression and stabilisation of metastatic spinal fractures. *J Bone Joint Surg* 1986;68:83-90.
- Gilbert RW, Kim JH, Posner JB. Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: diagnosis and treatment. *Ann Neurol* 1978;3:40-51.
- Grant R, Papadopoulos SM, Greenberg HS. Metastatic epidural spinal cord compression. *Neurol Clin* 1991;9:825-841.
- Grosu AL, Andratschke N, Nieder C et al. Retreatment of the spinal cord with palliative radiotherapy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2002;52:1288-1292.
- Helweg-Larsen S, Sorensen PS, Kreiner S. Prognostic factors in metastatic spinal cord compression: a prospective study using multivariate analysis of variables influencing survival and gait function in 153 patients. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2000; 46:1163-1169.
- Heimdal K, Hirschberg H, Slettebo H, et al. High incidence of serious side-effects of high-dose dexamethasone treatment in patients with epidural spinal cord compression. *J Neurooncol* 1992;12:141-144.
- Kienstra GEM. Back pain in cancer patients. A clinical study with MRI. Thesis, Amsterdam, 1996.
- Kienstra GEM, Terwee CB, Dekker FW, et al. Prediction of spinal epidural metastasis. *2000 Arch Neurol*;57:690-695.

- Kim JK, Leach TJ, Colletti PM, et al. Diagnosis of vertebral metastasis, epidural metastasis, and malignant spinal cord compression: are T¹-weighted sagittal images sufficient? *Magnetic Resonance Imaging* 2000;18:819-824.
- Liebross RH, Ha CS, Cox JD, et al. Solitary bone plasmocytoma: outcome and prognostic factors following radiotherapy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1998;41:1063-1067.
- Loblaw DA, Laperriere NJ. Emergency Treatment of Malignant Extradural Spinal Cord Compression: An Evidence-Based Guideline. *J Clin Oncol* 1998;16:1613-1624.
- Meijer E *Compressio medullae ten gevolge van wervelmetastasen; over de vraag naar het nut van decomprimerende laminectomieen*. Thesis, Nijmegen, 1977.
- Nieder C, Milas L, Ang KK. Tissue tolerance of reirradiation. *Semin radiat Oncol* 2000;10:200-209.
- Patchell R, Tibbs PA, Regine WF, et al. A randomized trial of direct compressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastasis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22:1,2003 (abstract)
- Portenoy RK, Galer BS, Salamon O, et al. Identification of epidural neoplasm. Radiography and bone scintigraphy in the symptomatic and asymptomatic spine. *Cancer* 1989;64:2207-2213.
- Posner JB. Spinal metastases. In: *Neurologic complications of cancer*. FA Davis Company Philadelphia, 1995:111-142.
- Rades. Prognostic significance of the time of developing motor deficits before radiation therapy in metastatic spinal cord compression: one year result of a prospective trial. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2000;48:1403-1408.
- Rodichok LD, Harper GR, Ruckdeschel JC, et al. Early diagnosis of spinal epidural masses. *Am J Med* 1981;70:1181-1188.
- Rodichok LD, Ruckdeschel JC, Harper GR, et al. Early detection and treatment of spinal epidural metastases: the role of myelography. *Ann Neurol* 1986;20:696-702.
- Ruff RL, Lanska DJ. Epidural metastases in prospectively evaluated veterans with cancer and back pain. *Cancer* 1989;63:2234-2241.
- Schiff D, Shaw EG, Cascino TL. Outcome after spinal reirradiation for malignant epidural. *Ann Neurol* 1995;37:583-589.
- Siegal T, Tiqva P, Siegal T. Vertebral body resection for epidural compression by malignant tumors. Results of forty-seven consecutive operative procedures. *J Bone and Joint Surg* 1985;67A:375-382.
- Sundaresan N, Krol G, Digiacinto GV, Hughes JEO. Metastatic tumors of the spine. In: *Tumors of the Spine, Diagnosis and Clinical Management*, edited by Sundaresan N, Schmidek HH, Schiller AL, Rosenthal DI. WB Saunders, Philadelphia 1990, pp 279-304.

- Sundaresan N, Rothman A, Manhart k, Kelliher K. Surgery for solitary metastases of the spine: rationale and results of treatment. *Spine* 2002;27(16):1802-1806.
- van der Sande JJ, Boogerd W, Kröger R, et al. Recurrent spinal epidural metastases: a prospective study with a complete follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:623-627.
- van der Sande JJ, Kröger R, Boogerd W. Multiple spinal epidural metastases: an unexpectedly frequent finding. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:1001-1003.
- Shaw MDM, Rose JE, Paterson A. Metastatic extradural malignancy of the spine. *Acta Neurochir* 1980; 52:113-120.
- Sörensen PS, Helweg-Larsen S, Mouridsen H, et al. Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy. A randomised trial. *Eur J Cancer* 1994;30A:22-27.
- Sorensen PS, Borgesen SE, Rohde K, et al. Metastatic epidural spinal cord compression. Results of treatment and survival. *Cancer* 1990; 65:1502-1508.
- Stark RJ, Henson RA, Evans SJW. Spinal metastases. A retrospective survey from a general hospital. *Brain* 1982;105:189-213.
- Weissman DE, Janjan NA, Erickson B, et al. Twice-daily tapering dexamethasone treatment during cranial radiation for newly diagnosed brain metastases. *J Neurooncol* 1991; 11:235-239.
- Wong CS, Van Dyk J, Milosevic M et al. Radiation myelopathy following single course radiotherapy and retreatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:575-581.
- Wong ET, Portlock CS, O'Brien JP, et al. Chemosensitive epidural spinal cord disease in non-Hodgkin lymphoma. *Neurology* 1996;46:1543-1547.
- Vecht ChJ, Haaxma-Reiche H, van Putten WLJ, et al. Initial bolus of conventional versus high-dose dexamethasone in metastatic spinal cord compression. *Neurology* 1989;39:1255-1257.
- Young RF, Post EM, King GA. Treatment of spinal epidural metastases. Randomized prospective comparison of laminectomy and radiotherapy. *J Neurosurg* 1980;53:741-748.
- Zaidat OO, Ruff RL. Treatment of spinal epidural metastasis improves patient survival and functional state. *Neurology* 2002;58:1360-1366.

