

# Behandeling van botmetastasen

Jacco de Haan, internist-oncoloog  
Joris Ploegmakers, orthopedisch chirurg

10e Verpleegkundig Oncologisch Symposium  
Vrijdag 20 januari 2022



**umcg**

# Disclosures

## **Joris Ploegmakers**

- Voorzitter FMS Richtlijncommissie Botmetastasen
- Stryker
- KCI
- 3M

## **Jacco de Haan**

- Lid FMS Richtlijncommissie Botmetastasen

# Fractuur op de SEH



Feb '21:

- op weg naar HA gevallen

Anamnese:

- 3,5 jr Li been overbelast ivm HNP met klapvoet.
- Revalidatie traject ivm Pees transpositie

VG:

- 2018 klapvoet Re
- 2008 mamma-CA T2N0M0

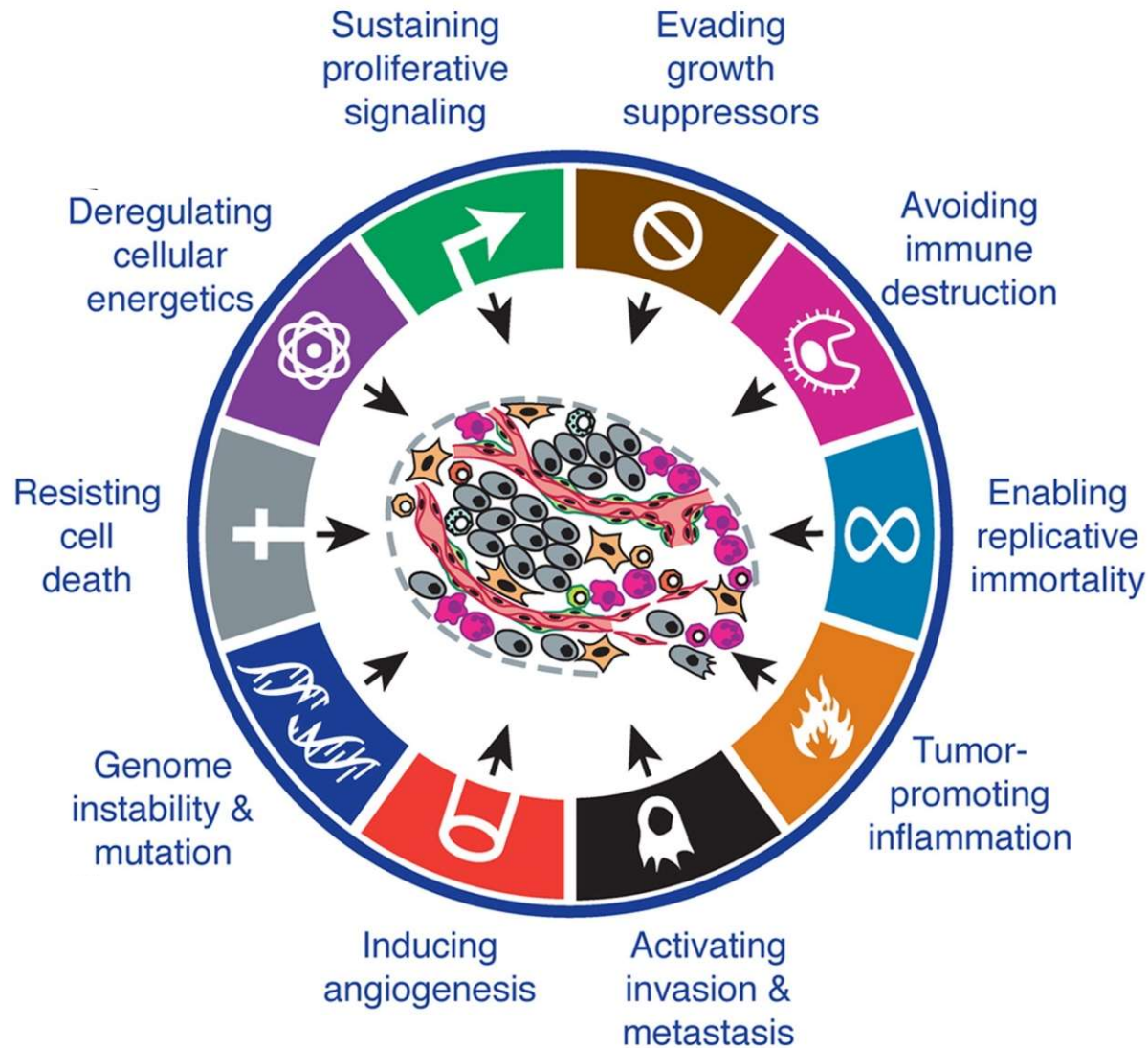
# Take home messages

- Botmetastasen komen veel voor, en vormen een steeds groter probleem nu mensen langer **MET** en **NA** kanker leven
- De behandeling van botmetastasen is multidisciplinair
- Uitdaging: hoe organiseren we deze zorg?
- Veel factoren belangrijk bij keuze voor diagnostiek en behandeling
- Realistische inschatting van prognose cruciaal

# Overzicht

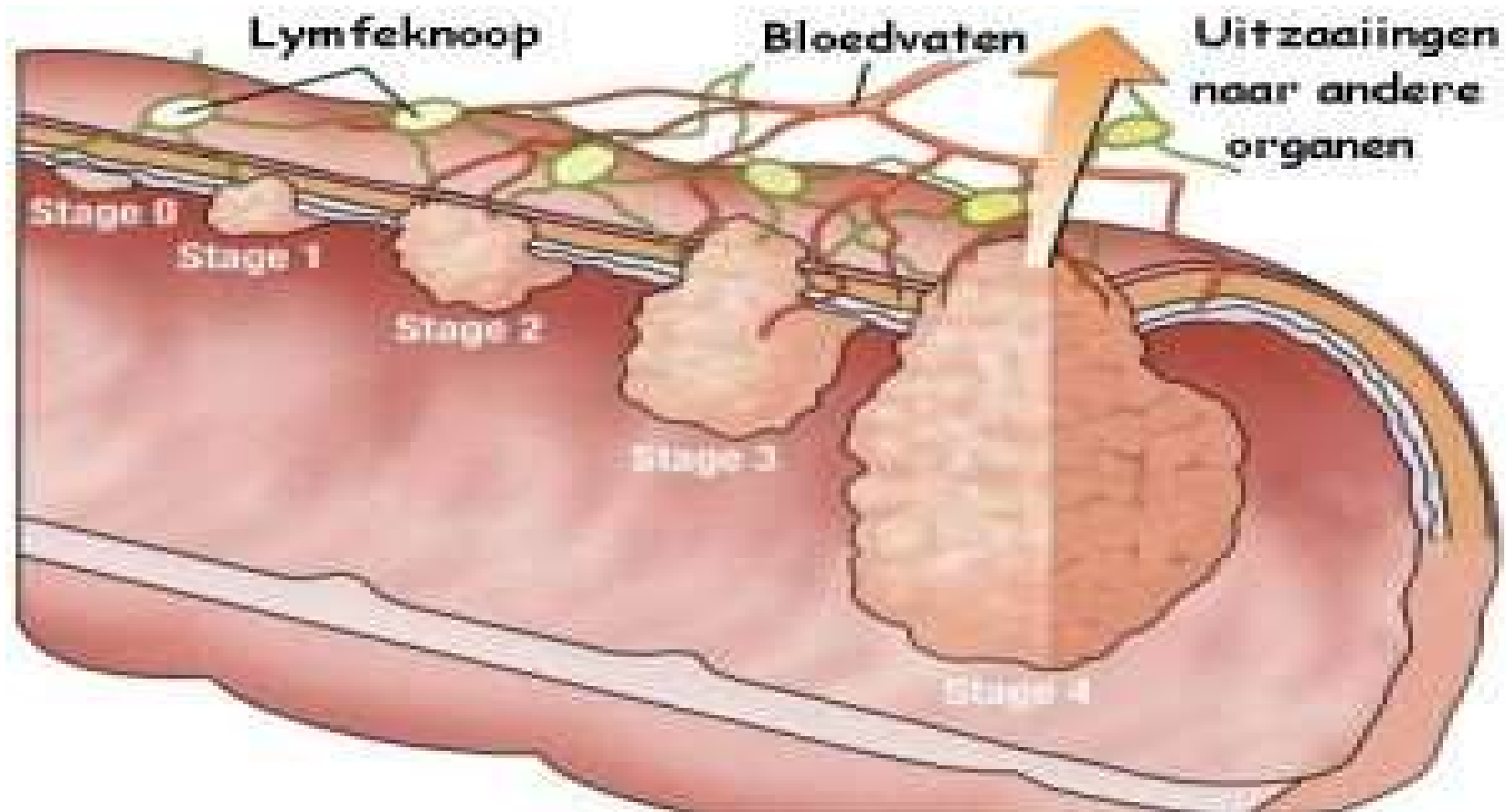
- **(bot)metastasen: achtergronden**
- symptomen / diagnostiek
- behandeling
- take home message

# Hallmarks of cancer



**Metastasen  
verantwoordelijk voor  
90% van alle  
kanker-gerelateerde  
overlijdens**

# Metastasering in stappen



# Metastasering is niet efficiënt

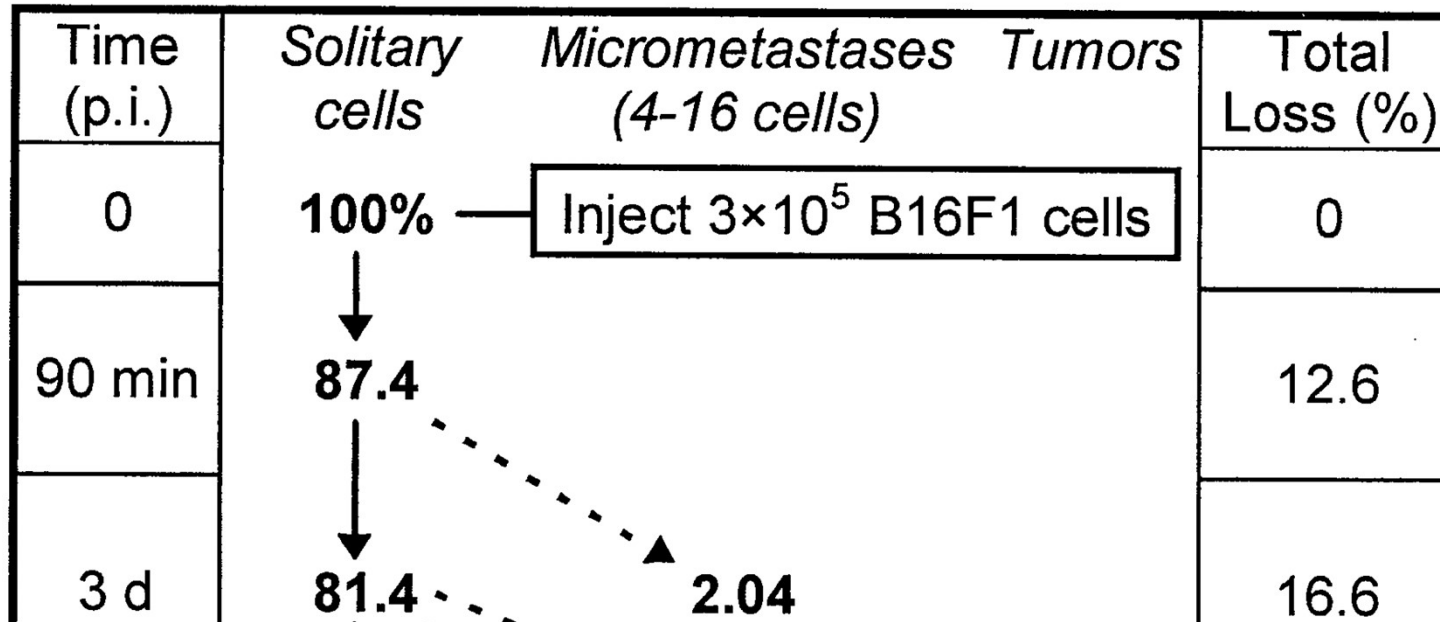
Time (p.i.)	Solitary cells	Micrometastases (4-16 cells)	Tumors	Total Loss (%)
0	100%	Inject $3 \times 10^5$ B16F1 cells		0



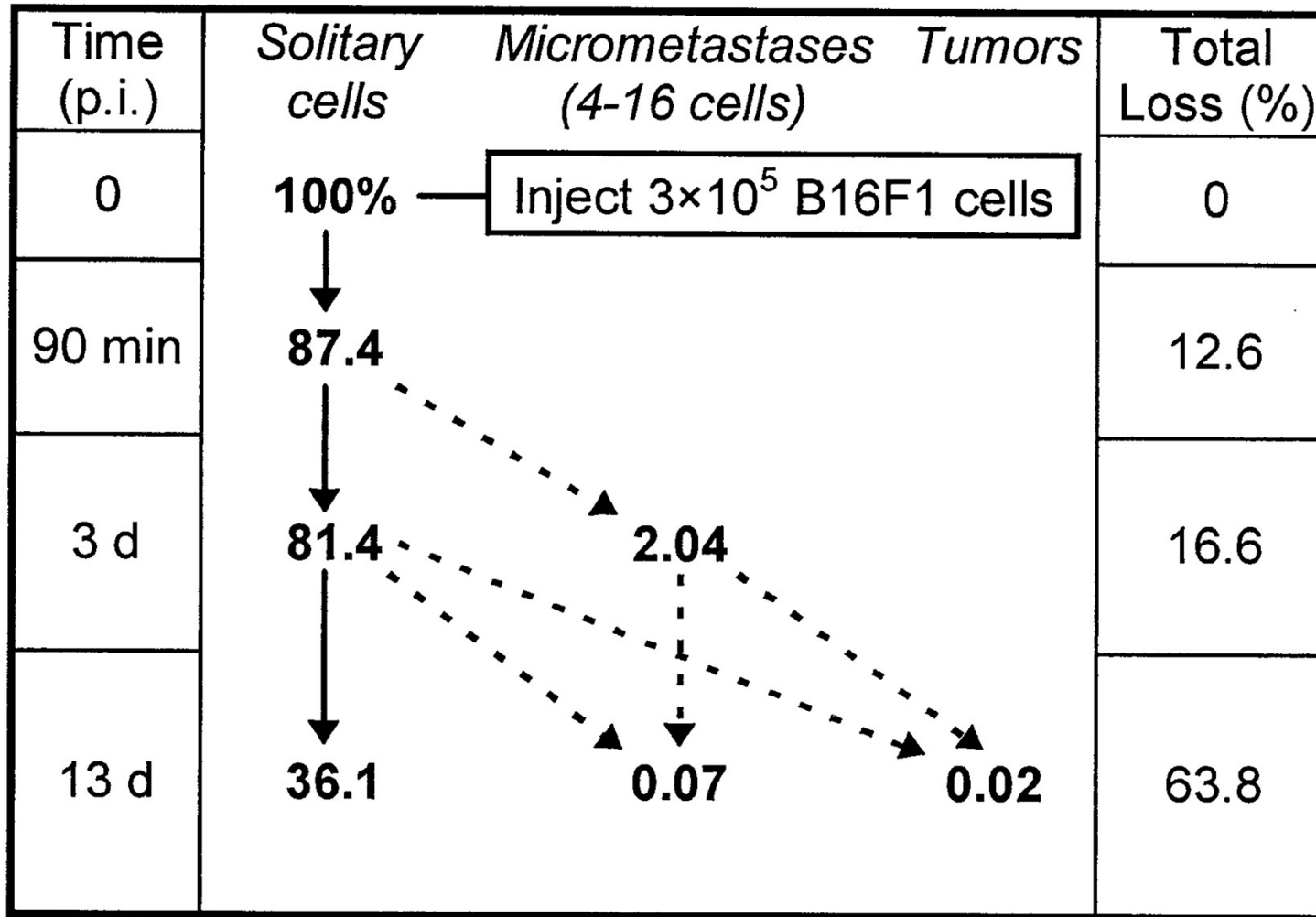
# Metastasering is niet efficiënt

Time (p.i.)	Solitary cells	Micrometastases (4-16 cells)	Tumors	Total Loss (%)
0	100%	Inject $3 \times 10^5$ B16F1 cells		0
90 min	87.4			12.6

# Metastasering is niet efficiënt



# Metastasering is niet efficiënt

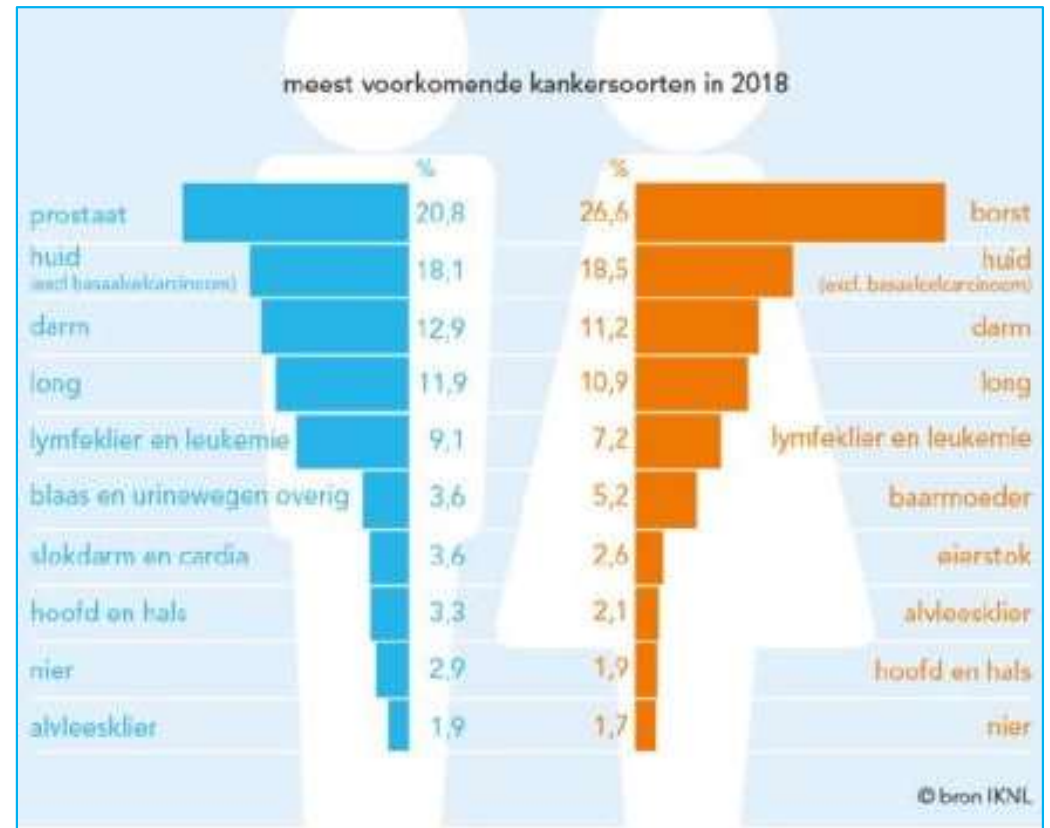


# Botmetastasen groot probleem

100.000 pt/jr met kanker

40.000 pt/jr overlijden aan kanker

2500 pt/jr met pathologische fracturen



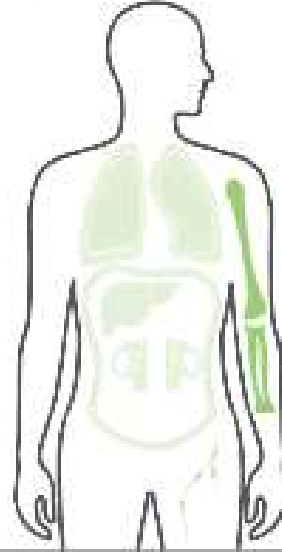
# Metastaseringspatronen verschillen per tumortype

long



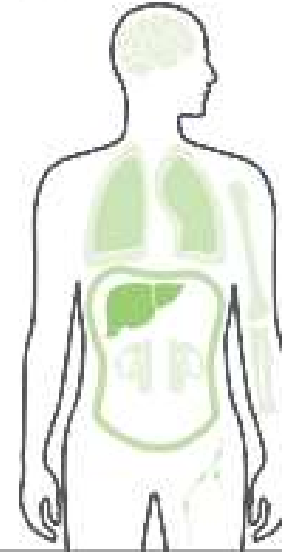
hersenen	19%
long	24%
pleura	22%
bot	40%
lever	25%
bijnier	22%
peritoneaal	5%
huid	1%
niet-regionale lymfeklieren	15%
overig	14%

prostaat



hersenen	0%
long	7%
pleura	1%
bot	88%
lever	2%
bijnier	0%
peritoneaal	1%
huid	0%
niet-regionale lymfeklieren	33%
overig	1%

dikkedarm



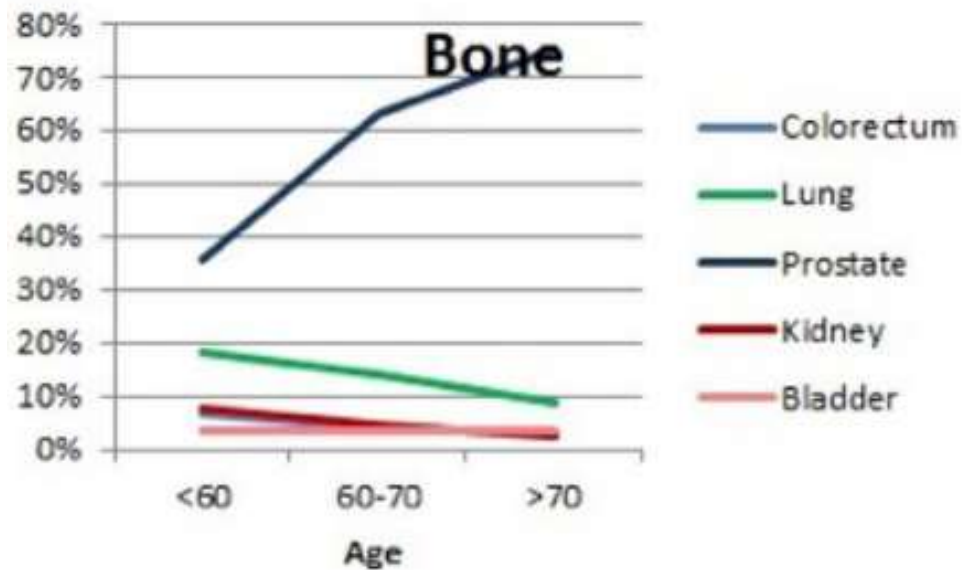
hersenen	1%
long	23%
pleura	1%
bot	4%
lever	71%
bijnier	3%
peritoneaal	34%
huid	0%
niet-regionale lymfeklieren	21%
overig	3%

# Incidentie botmetastasen post-mortem

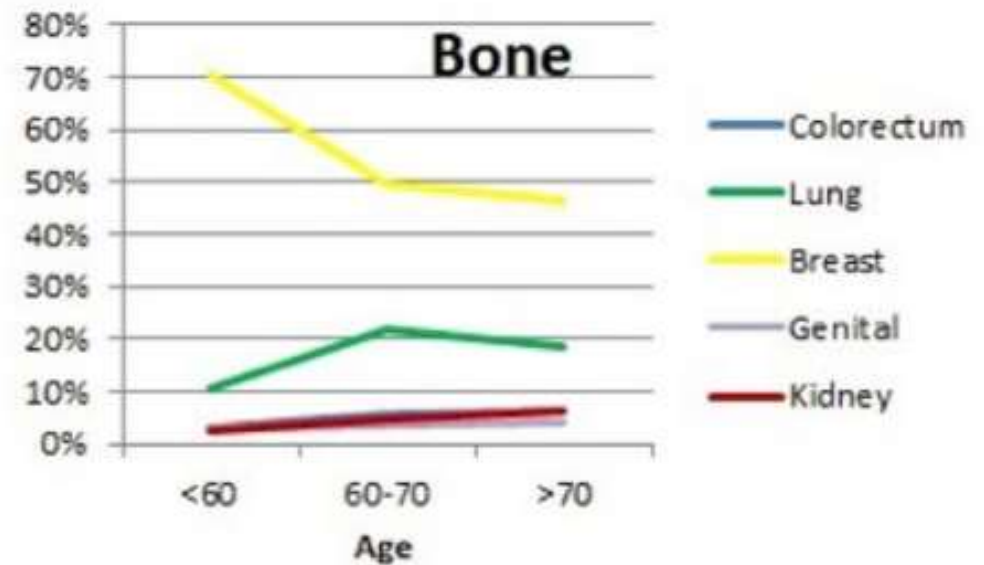
<b>Primary tumor</b>	<b>Incidence of bone metastases (%)</b>
Breast	73
Prostate	68
Thyroid	42
Kidney	35
Lung	36
Gastrointestinal tract	5

# Metastaseringspatronen verschillen per leeftijdsgroep

## mannen



## vrouwen



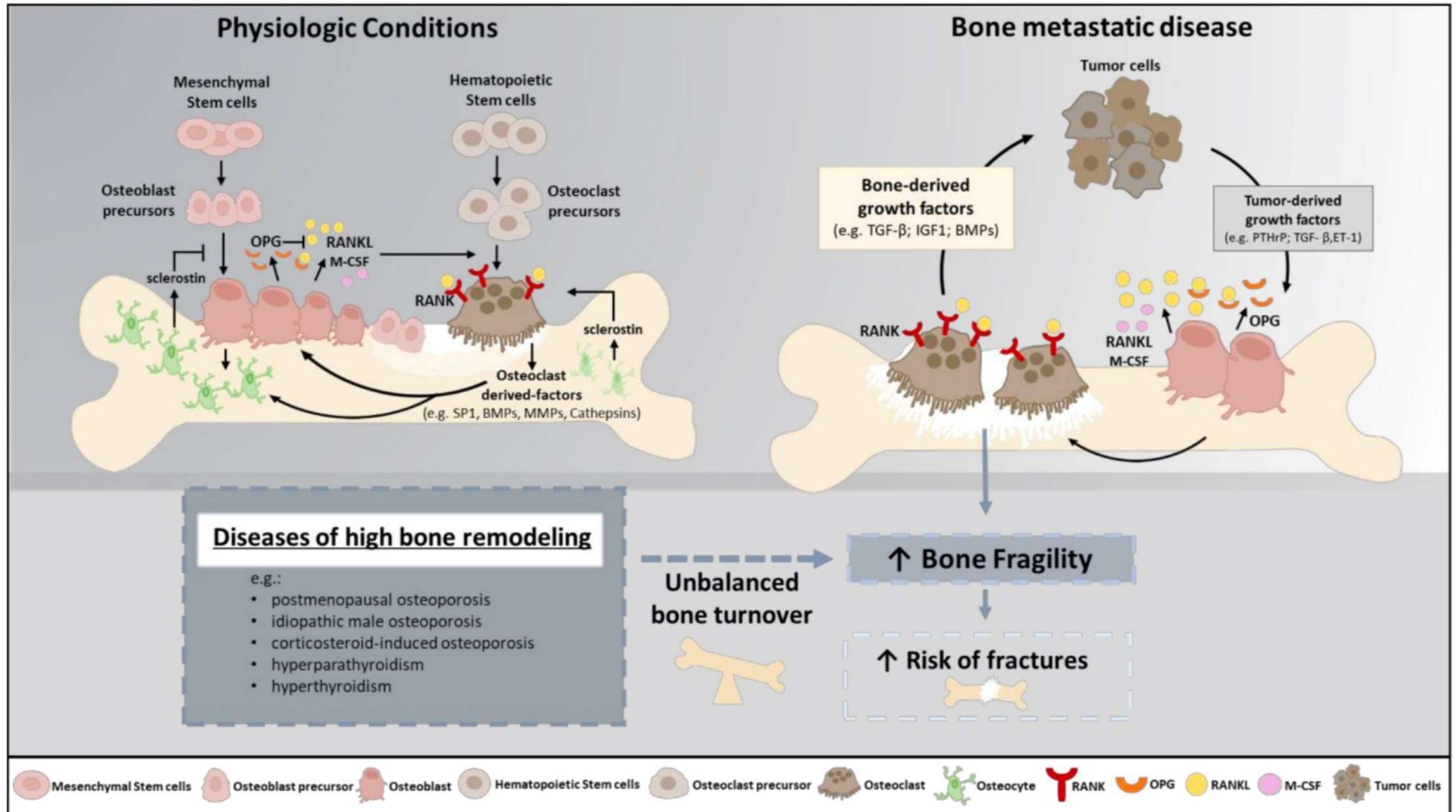


# Seed and soil

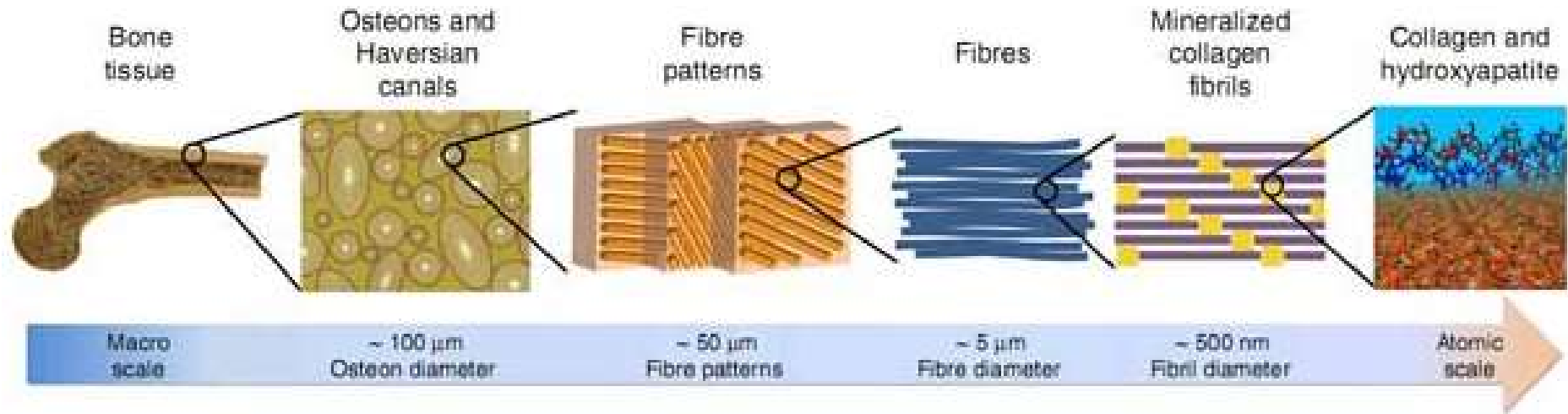




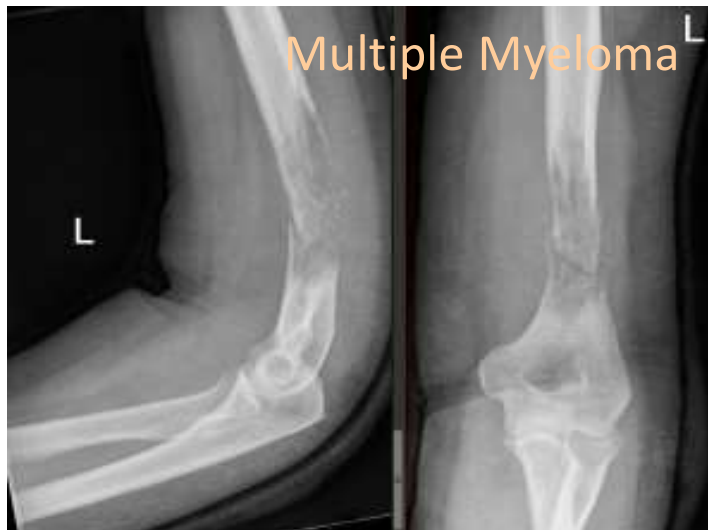
# Bot remodeling



# Bot pathologie



Osteolytische lesie



Osteoblastische lesie



# Botmetastasen vooruitzichten

- Toename van botmetastasen te verwachten
- Veroudering populatie
- Meer behandelingsmogelijkheden, langere overleving

# Overzicht

- (bot)metastasen: achtergronden
- **symptomen / diagnostiek**
- behandeling
- take home message

# Work-up



# Work-up



## Symptomen:

- Meestal geen
- Pijn, hypercalciemie, of algemene klachten

## Lichamelijk onderzoek:

- zwelling, beperking, uitval

## Lab:

- evt. gericht op myeloom, schildklier, prostaat

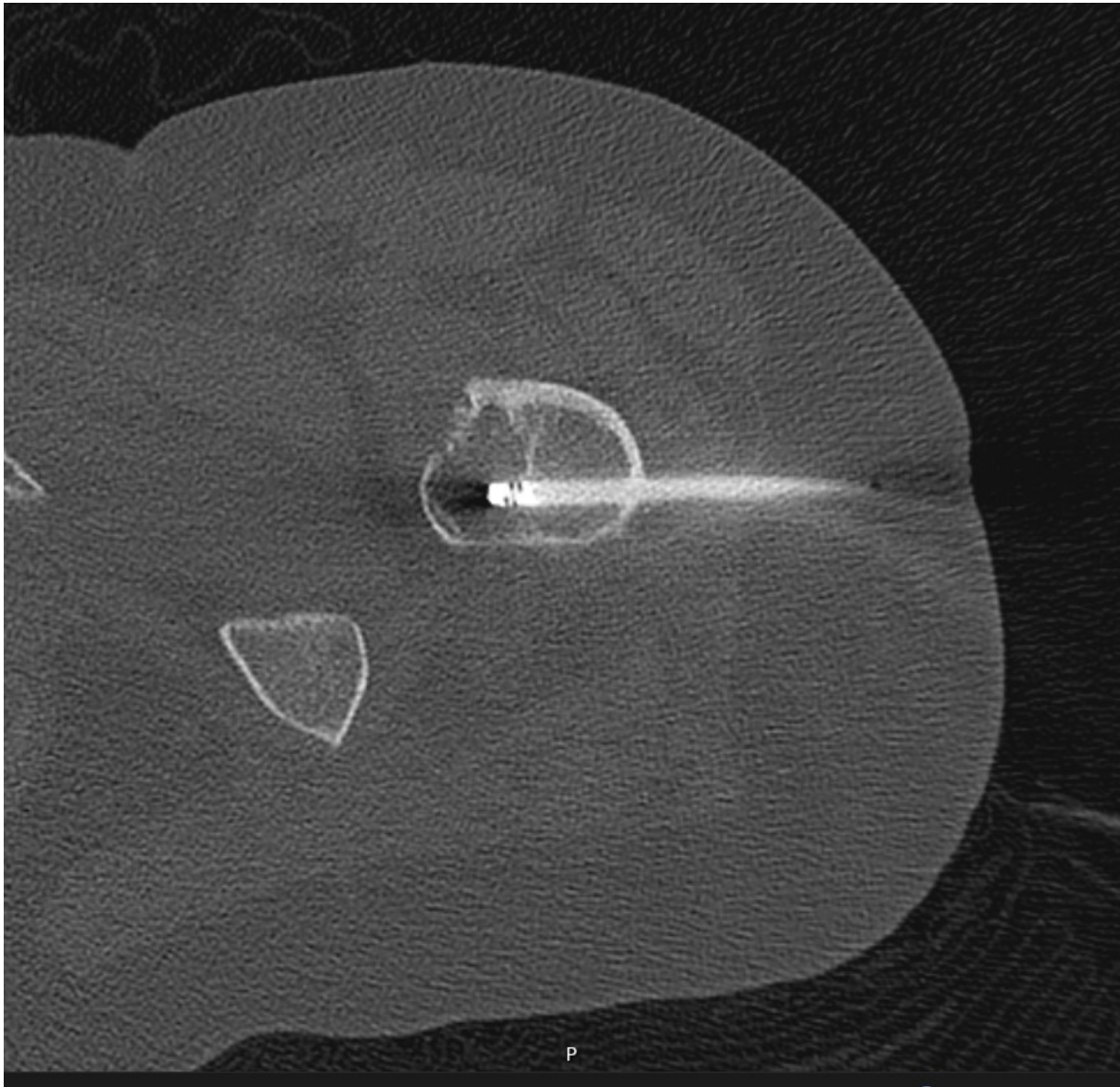
## Beeldvorming:

- Röntgenfoto, CT, MRI, PET

## Biopt



# Work-up



**Conclusie:** Biopt trochanter linker femur: deels necrotische metastase, passend bij bekende mammacarcinoom. Hormoonreceptorstatus: ER positief (70%), PR positief (100%), Her2 negatief (1+).

**Diagnose:**  
Pathologische # femur  
Li obv metastase  
mamma CA. Geen  
andere metastase

# Overzicht

- (bot)metastasen: achtergronden
- symptomen / diagnostiek
- **behandeling**
- take home message



# Behandeling botmetastasen

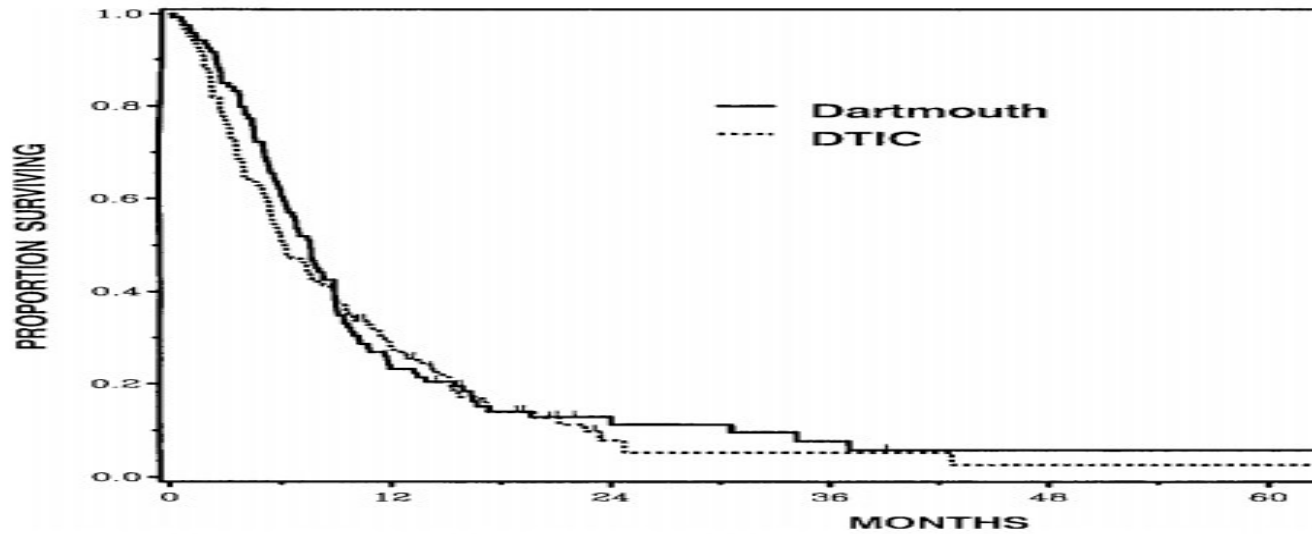
- Wat is het doel?
- Wat wil de patient?
- Wat is de prognose?
- Performance?
- Co-morbiditeiten?
  
- Etc....

# Behandeling botmetastasen

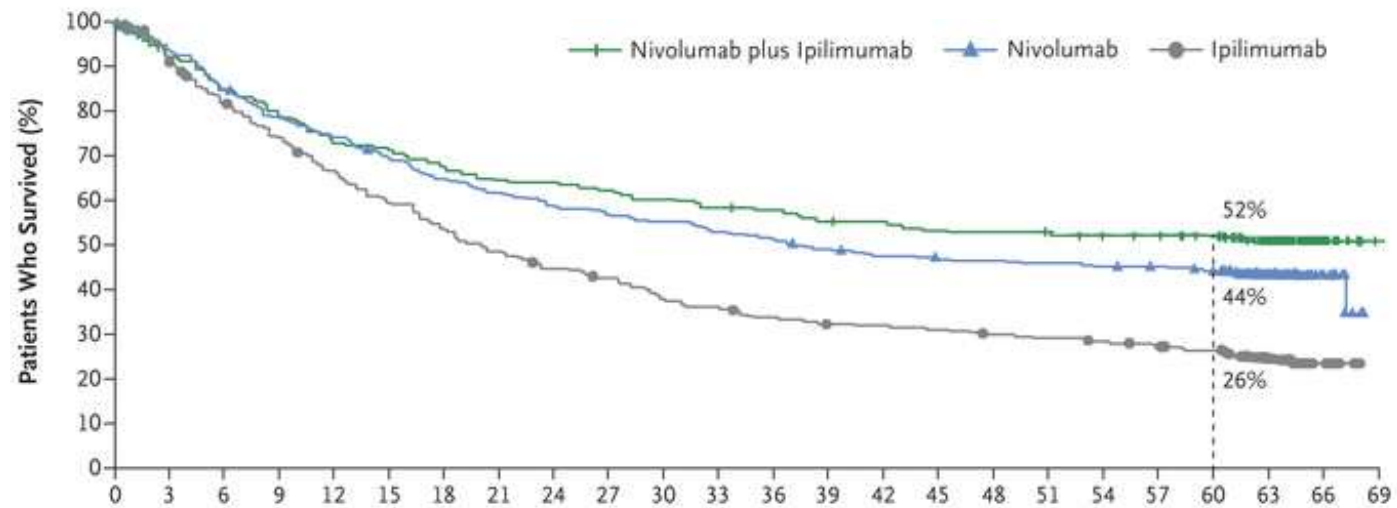
- Genezing is uitzondering: lymfomen / kiemceltumoren
- Palliatief in meeste gevallen, wisselende prognose:
  - > 1 jaar
  - 3-12 maanden
  - <3 maanden
- Oligometastasen: curatief of palliatief?

# Prognose soms lastig te voorspellen

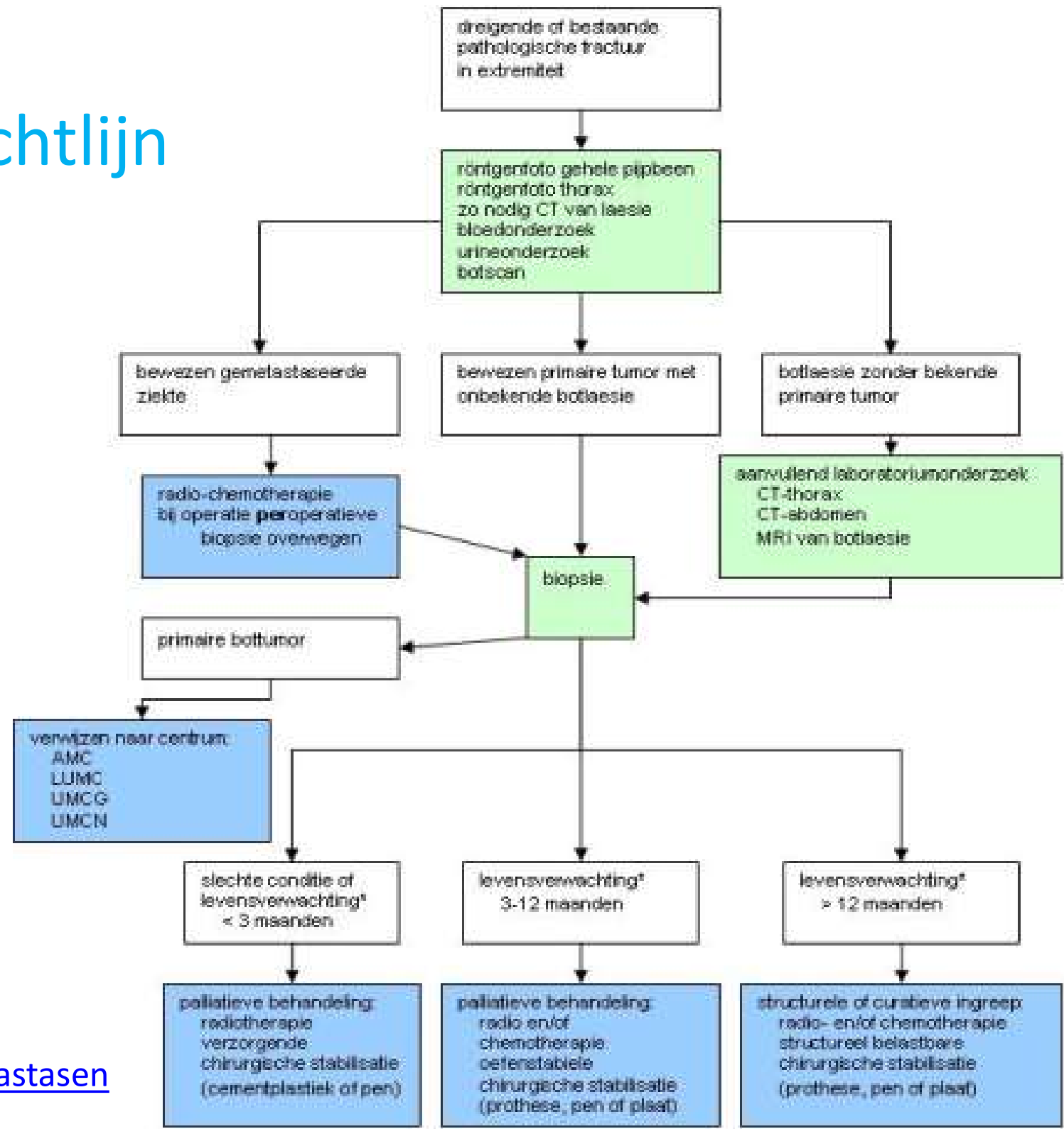
1999



2017



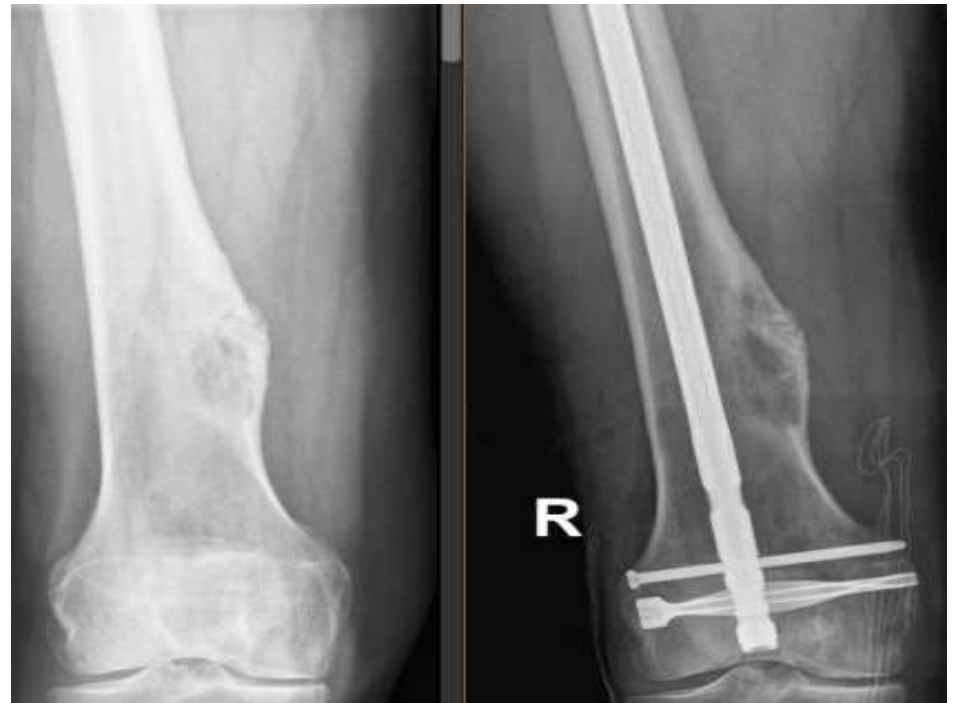
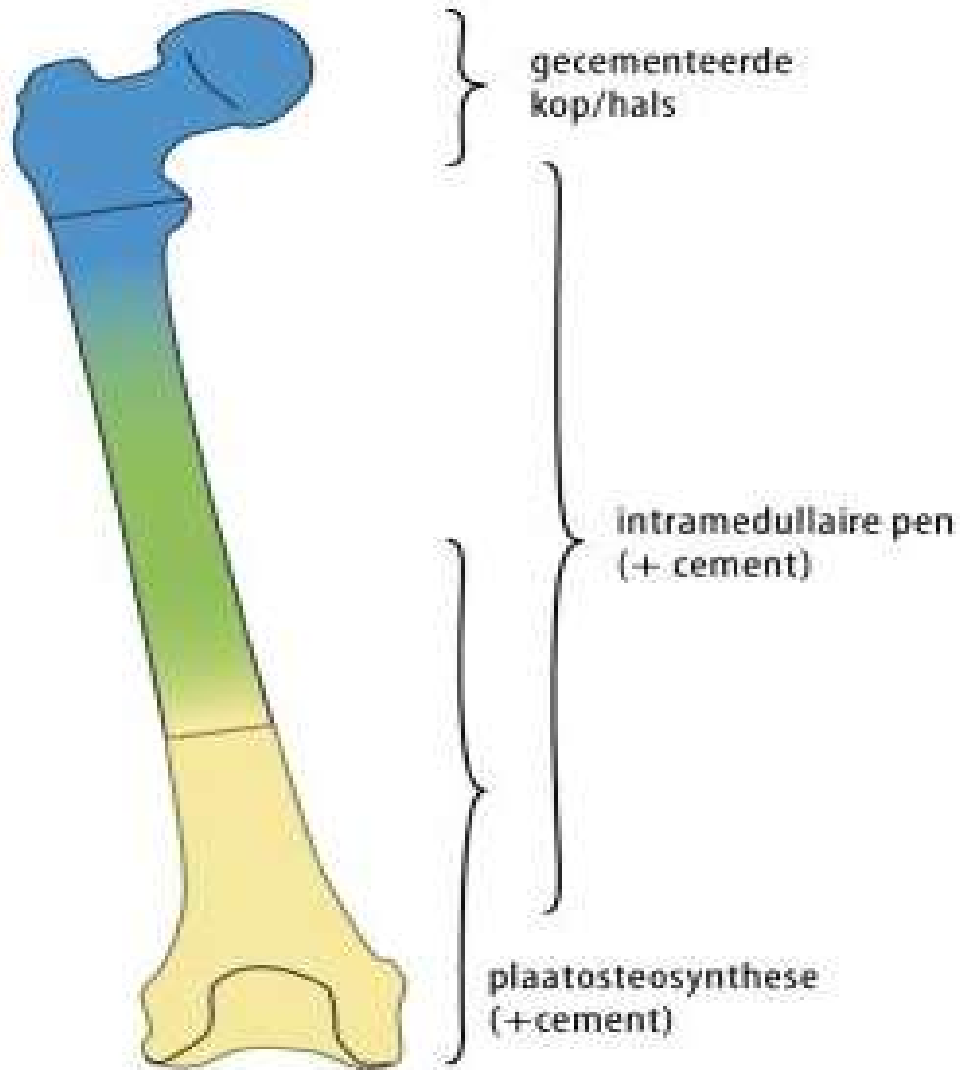
# 'Oude' richtlijn



# Behandeling botmetastasen

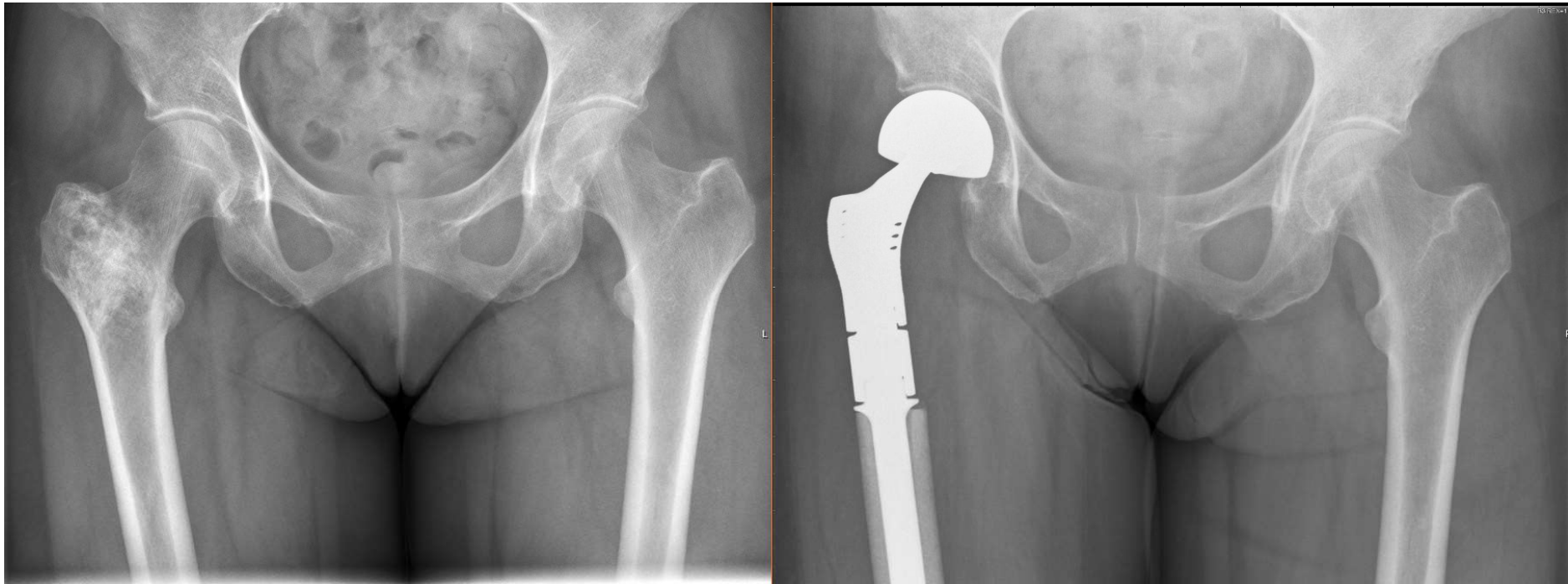
- Lokaal
  - Radiotherapie
  - RFA / HiFU MRI
  - Radionucleiden / Radio-isotopen
  - Operatie: stabilisatie, reconstructie
- Medicamenteus
  - Analgetica
  - Antitumortherapie: chemotherapie / hormonale therapie / doelgerichte therapie / immuuntherapie
  - Antiresorptieve behandeling: denosumab / bisfosfonaten

# Dreigende fracturen



# Dreigende fracturen

## 1. Palliatief vs Curatief



2. Conservatief  
Medicatie  
Radiatie

Surgery  
Embolisatie  
Ablatie (Surgical)

# Dreigende fracturen

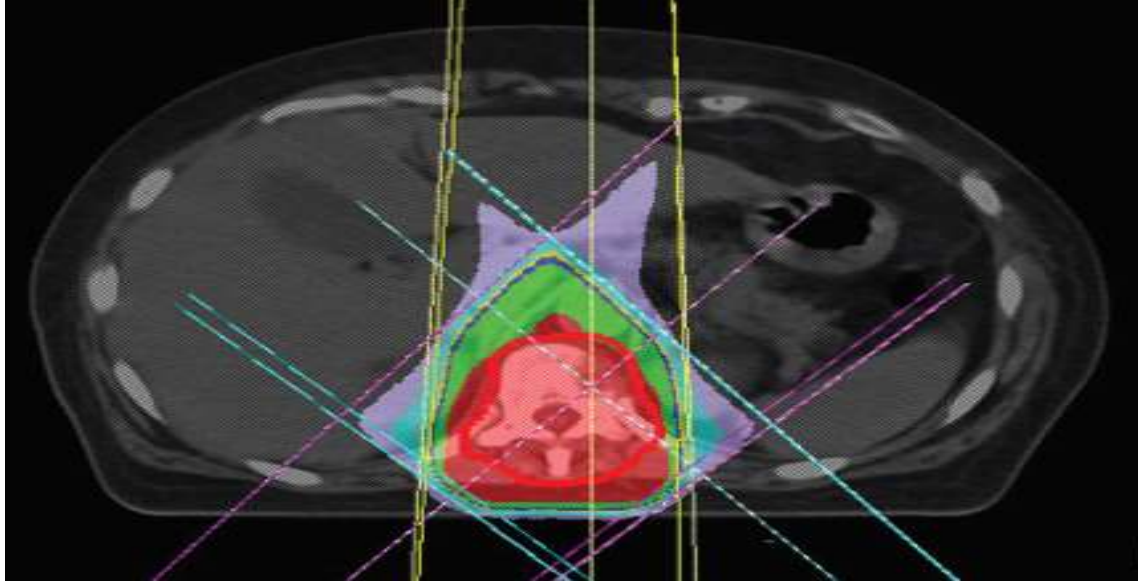
**Profylactische interventie is kosten effectief!**

Profylactische interventie: bij 39% overbehandeling

Wait and see: €19.000,- duurder

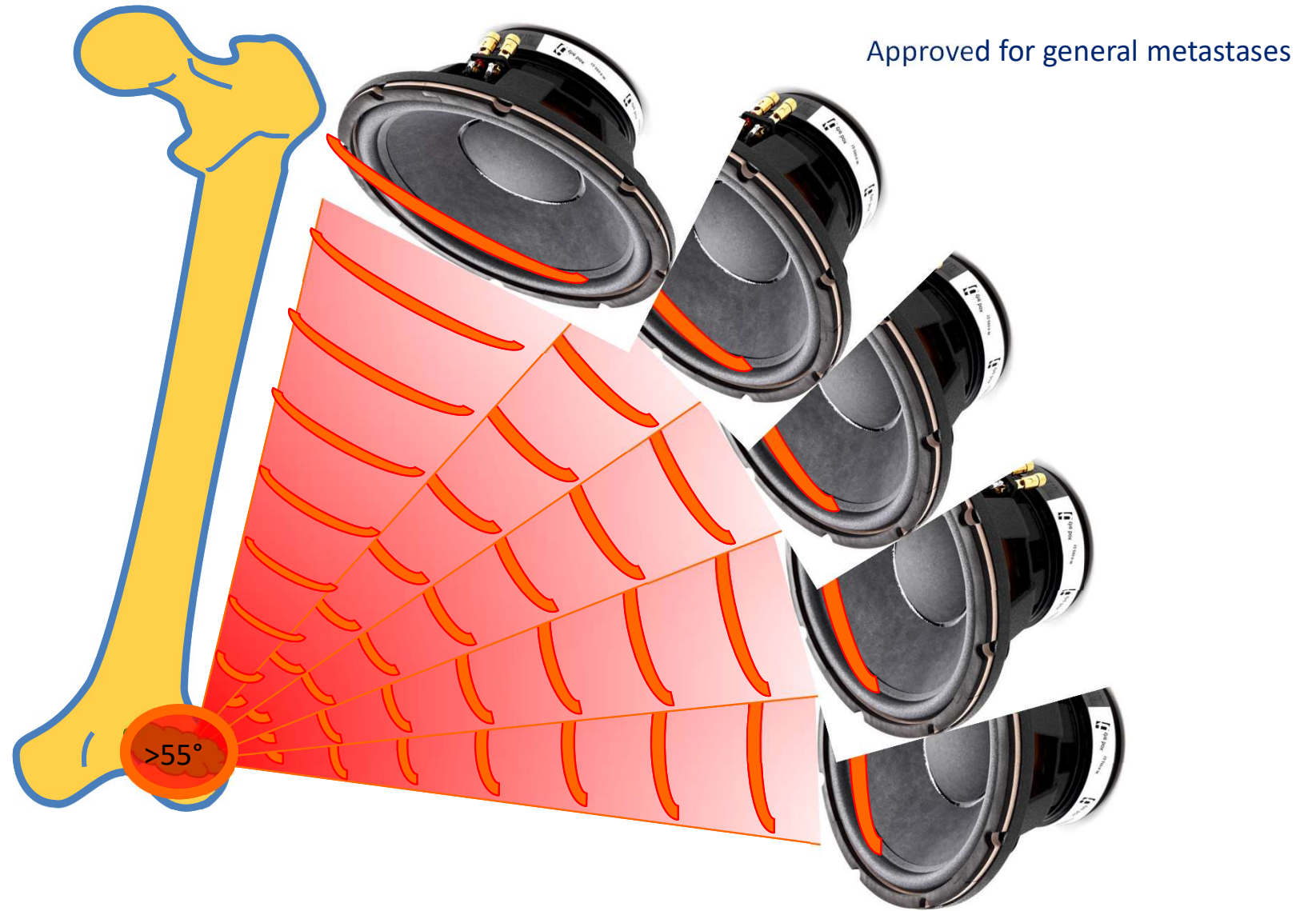


# Radiotherapie

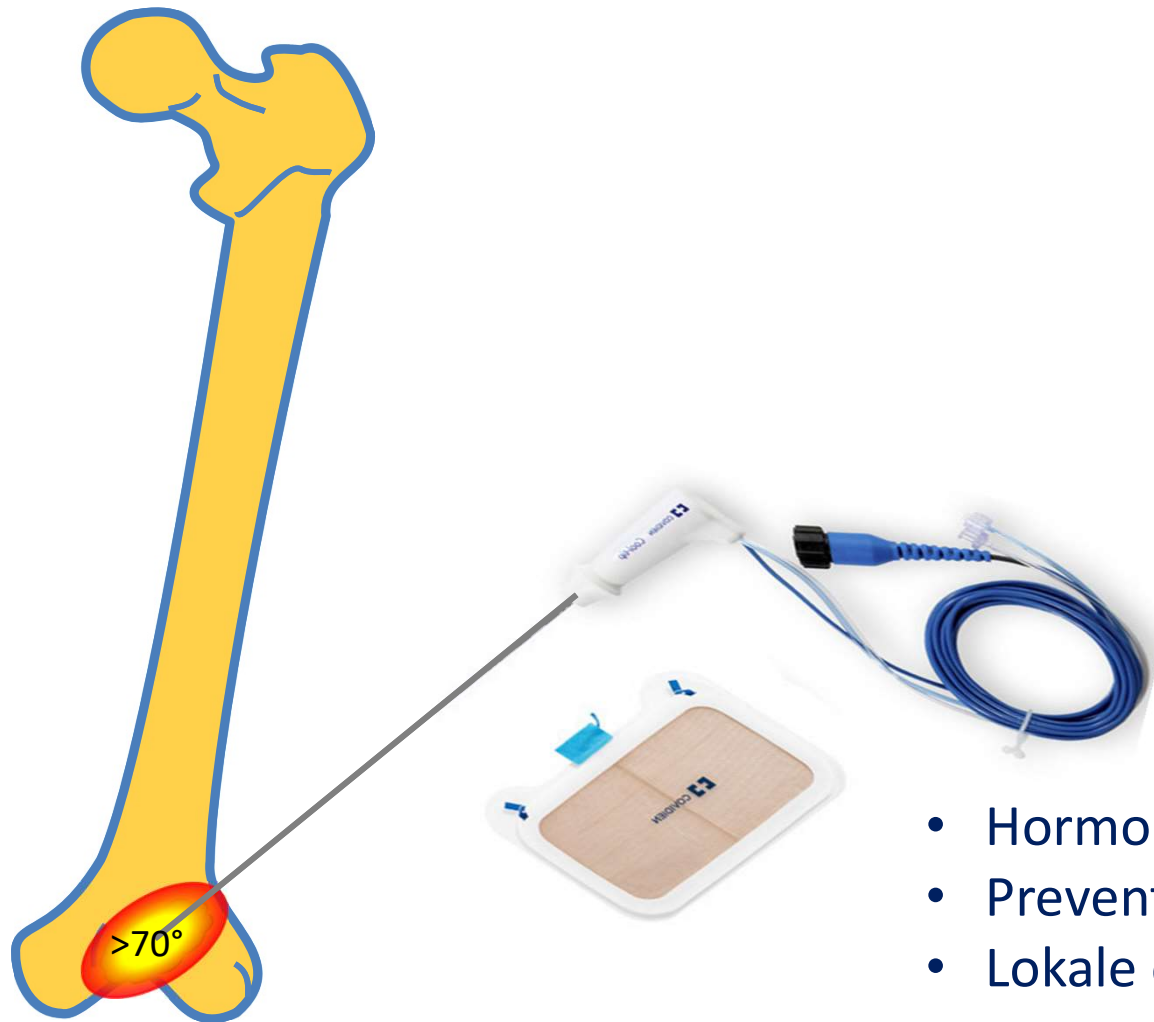


Vooral effectief tegen pijn, behoud kwaliteit van leven

# Hifu MRI



# Ablatie



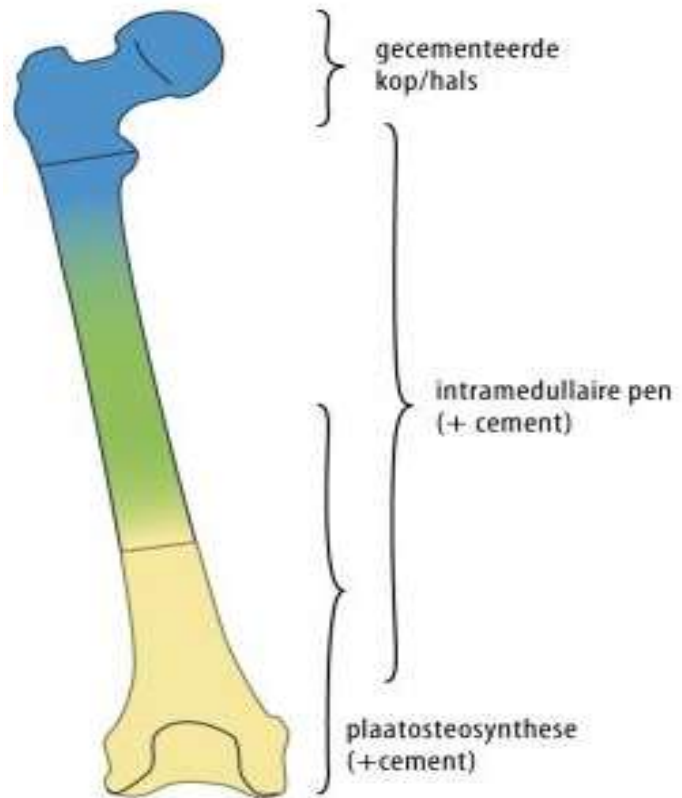
RFA  
Cryo ablatie  
Microwave ablatie  
Laser ablatie

- Hormoonsecretie
- Preventie spinale complicaties
- Lokale controle

# Ablatie: voorbeeld bij niercelcarcinoom



# Hardware



## Mirel

### Pathologic fracture prediction

Score	1	2	3
<b>Site</b>	Upper limb	Lower limb	Trochanter
<b>Pain</b>	Mild	Moderate	Functional
<b>X appearance</b>	Blastic	Mixed	Lytic
<b>Size of lesion</b>	<1/3 cortex	1/3-2/3 cortex	>2/3 cortex



<7 points	risk 4%	preventive OS not indicated
8 points	risk 15%	OS??
>9 points	risk 33%	OS is indicated

# Hardware

## Pros & Cons of intervention

Condition		
<b>prognosis &lt; 3 mnd</b> Palliative treatment Stabilisation cementaugm or nail	<b>prognosis 3-12 mnd</b> Palliative treatment Stabilisation prosthesis, nail, plate	<b>prognosis &gt; 12 mnd</b> Struct. or curative treatment struct. Stability prosthesis, nail, plate

- Mobility Rehab
- Stability
- Pain relief
- Complication 7,1%



- Immobile
- Fracture risk
- Pain med, Nursering
- Short benefit of OR

# botcement

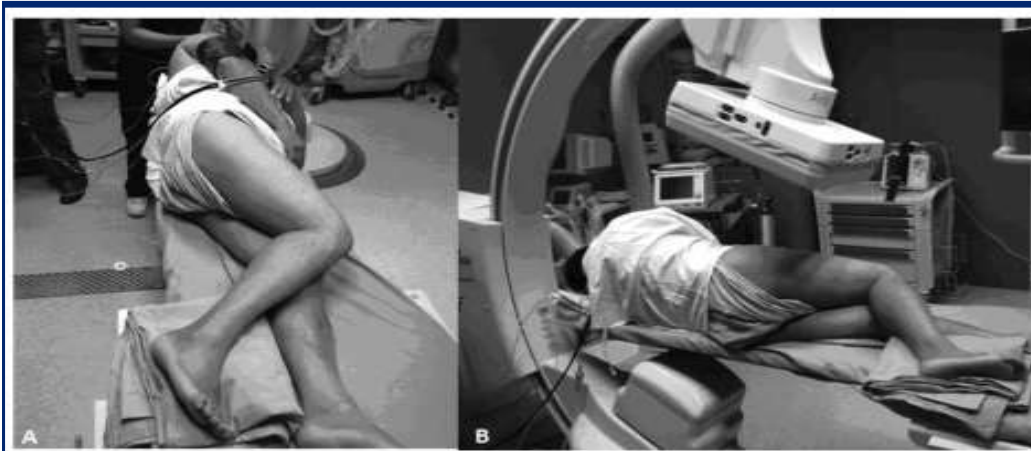


Fig. 1. Position of the patient for femoroplasty (A) and positioning the X-ray tube in relation to the patient (B)



Fig. 2. Needle placement for femoroplasty. Placement of the needle (A), location end (B), venography (C) filling with PMMA (D).

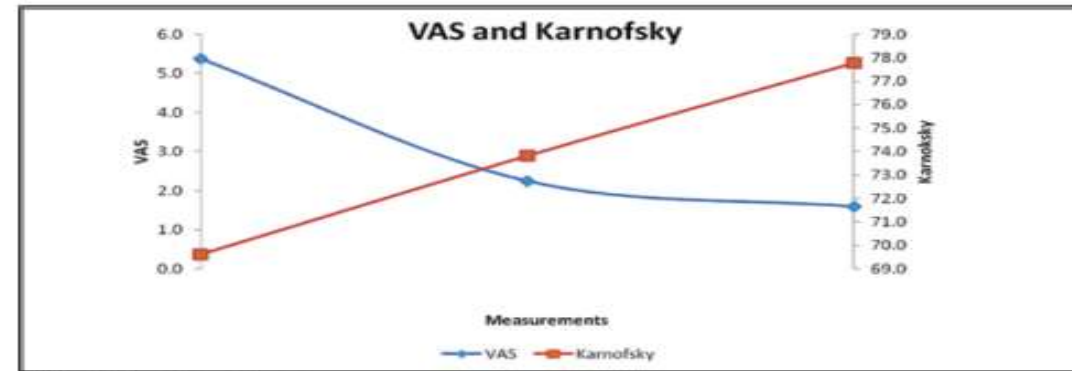


Table 1. VAS and Karnofsky performance.

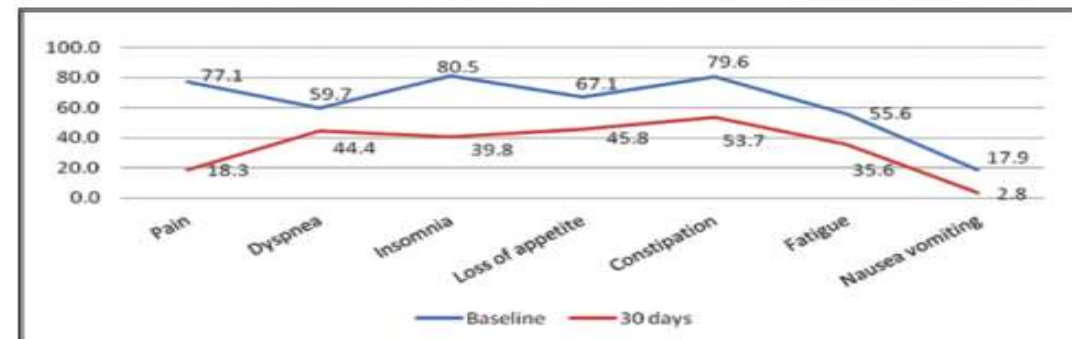
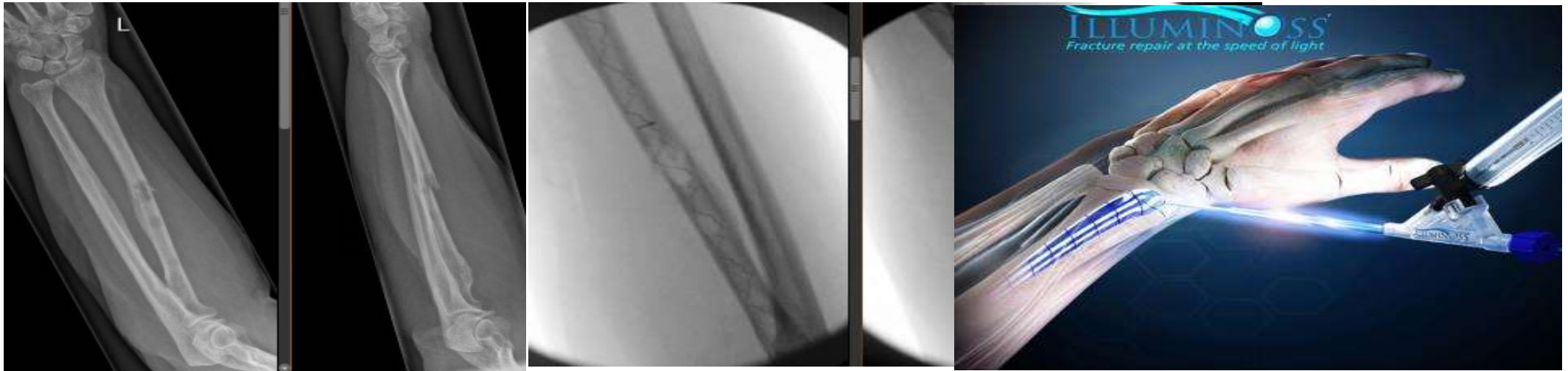


Table 2. EORTC QLQ-C15-PAL symptoms performance.



# Osteosynthese

Underlying disease	Fracture healing rate
Myeloma	67%
Renal cell cancer	44%
Breast cancer	37%
Lung cancer	0%



Gainor et al, Clin Orthop Relat Res, 1983



# Osteosynthese



# Osteosynthese

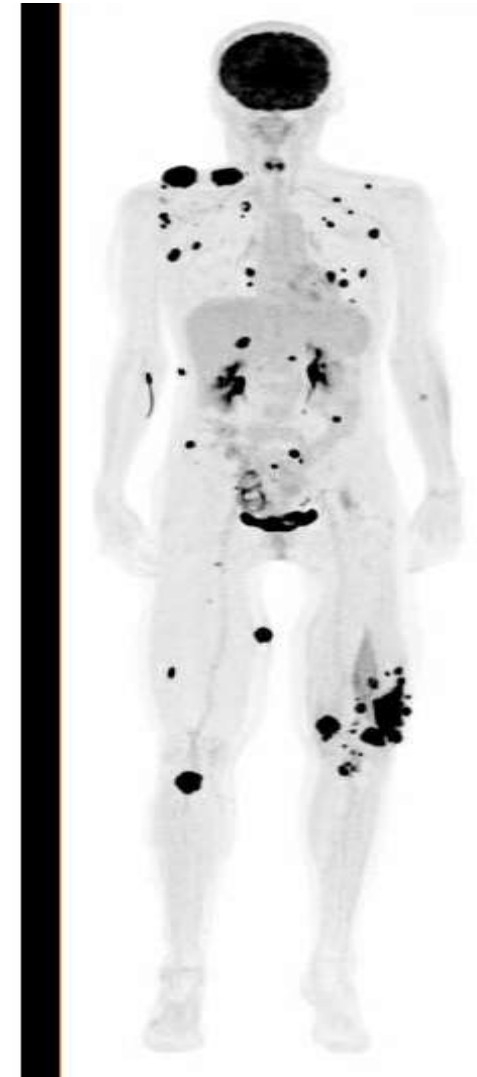
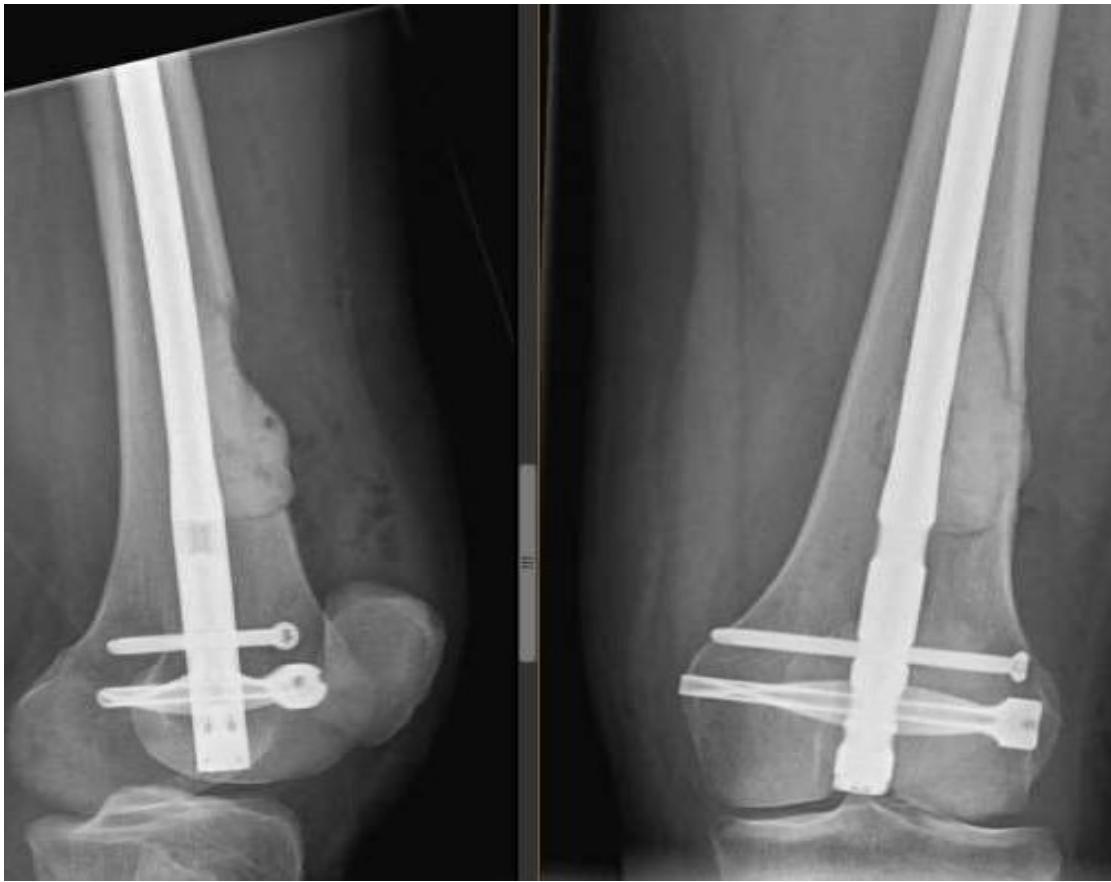
---



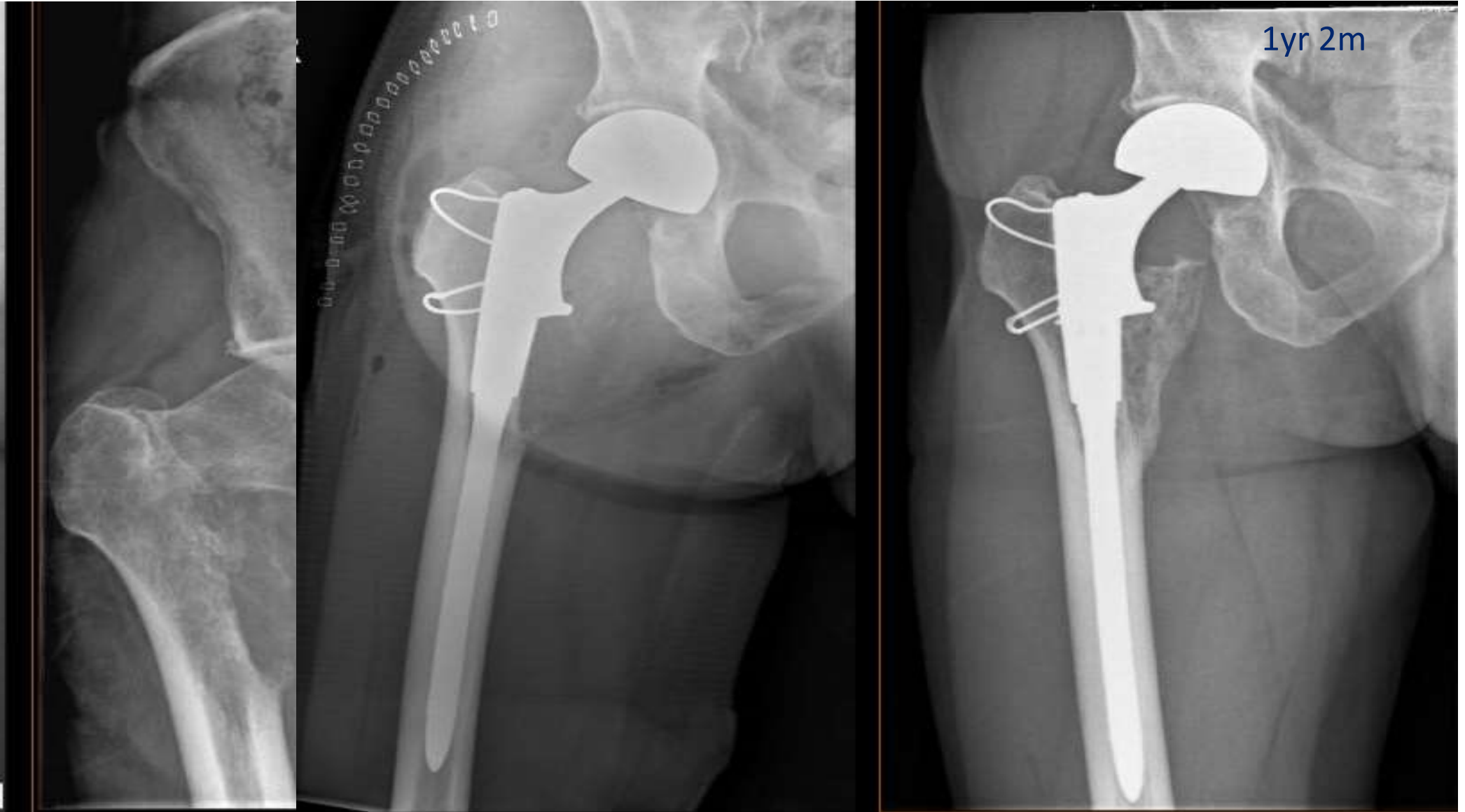
# Cement Plastik + osteosynthese



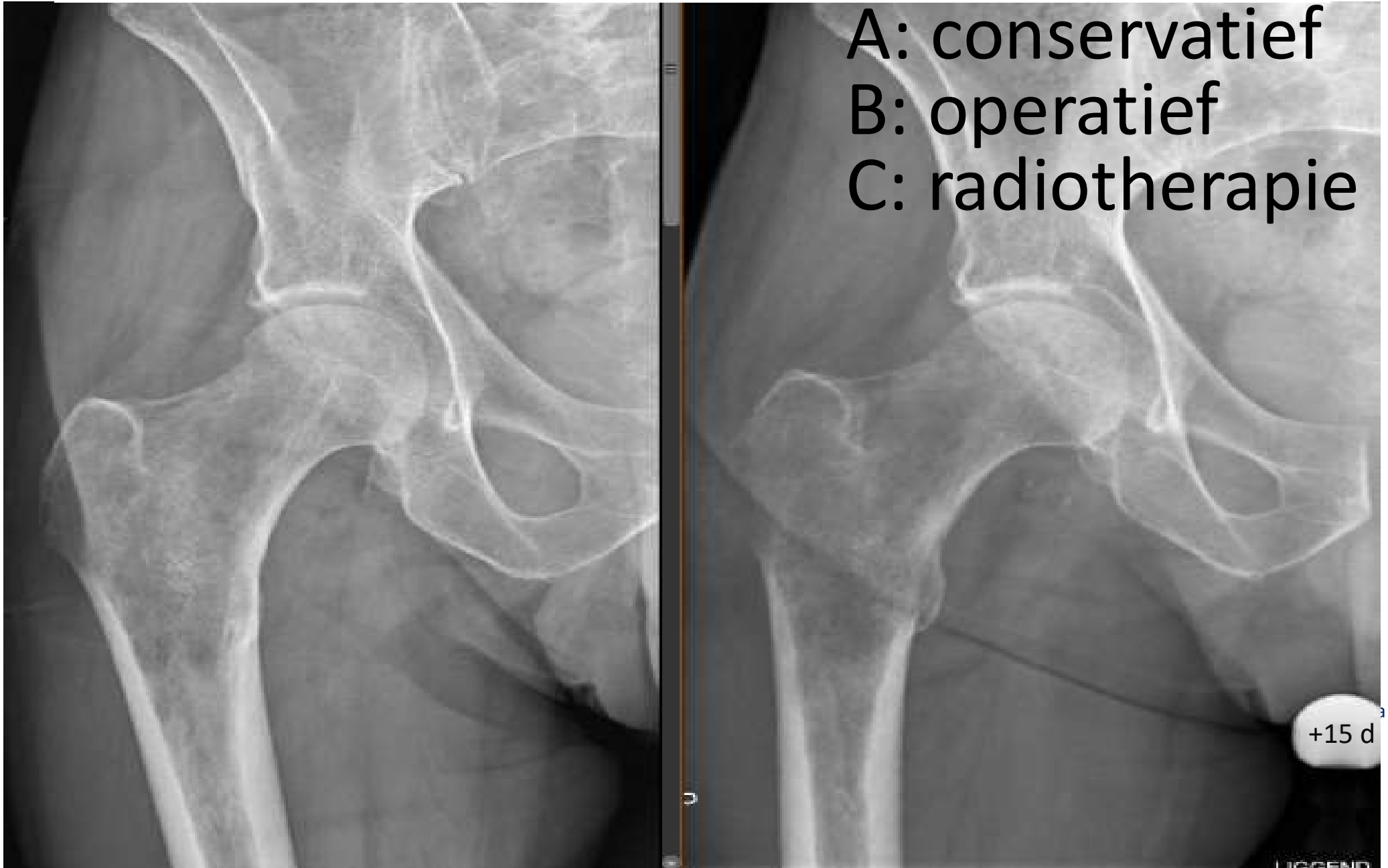
# Cement Plastik + osteosynthese



# Prothese



# Man met oesofaguscarcinoom



# winst 1 maand mobiliteit vs risico's van operatie / narcose



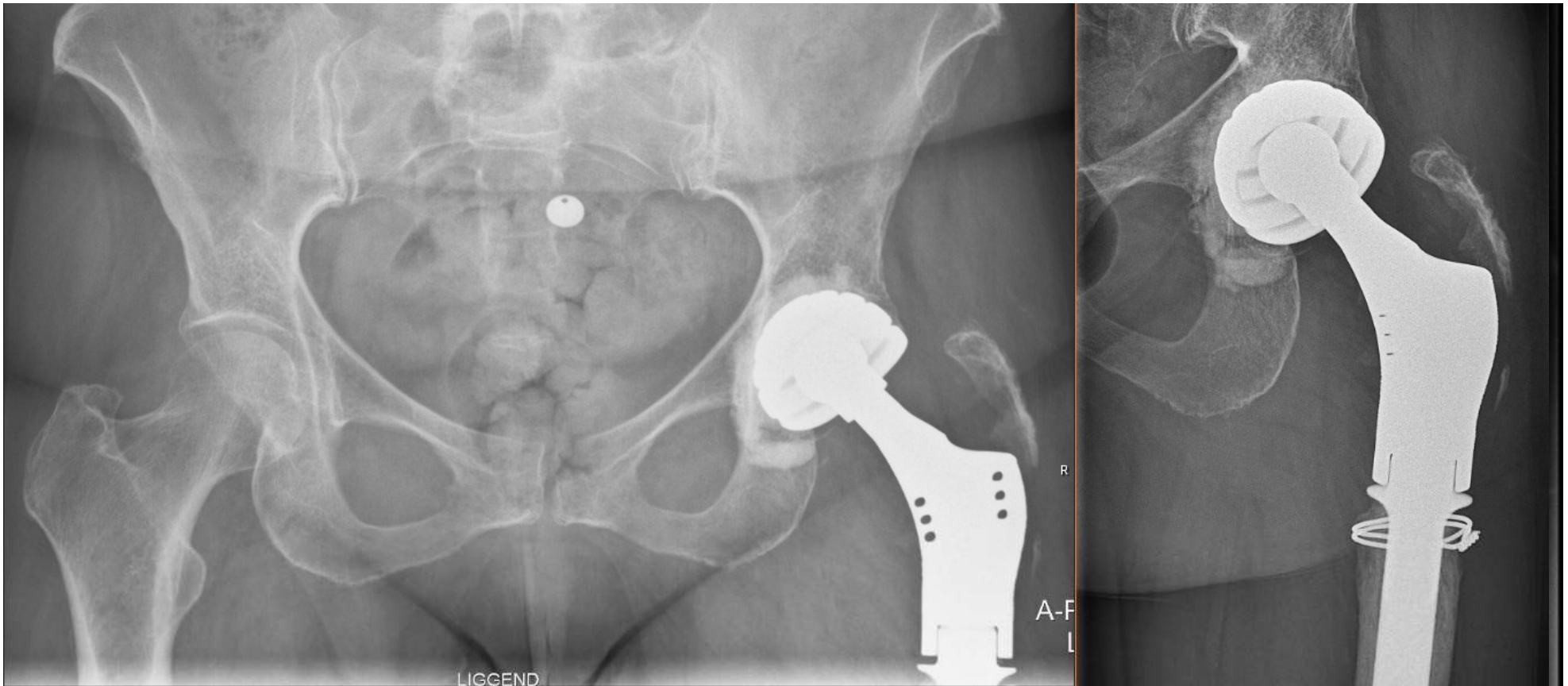


# Tumorprothese



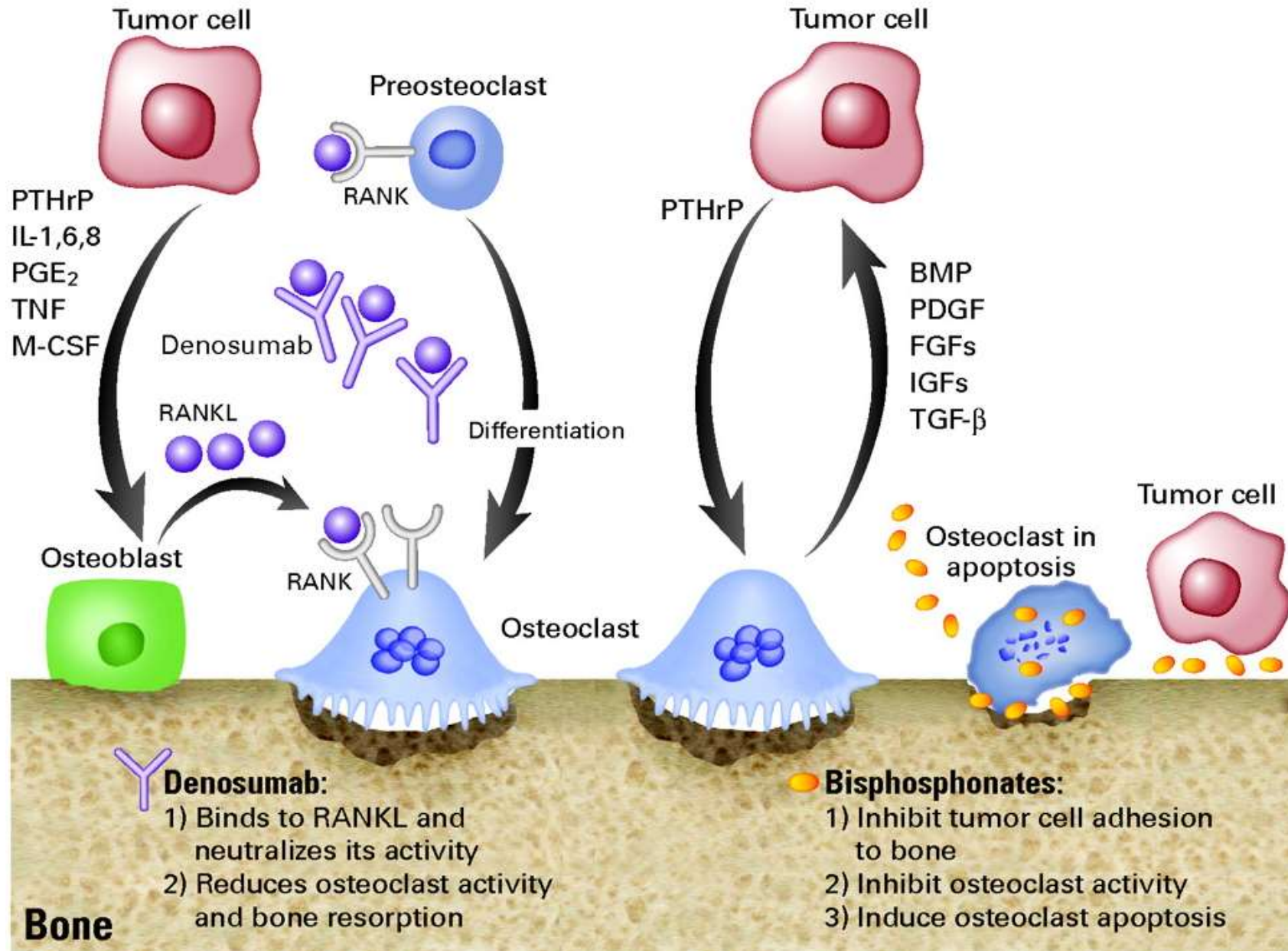


# Tumor prosthesis



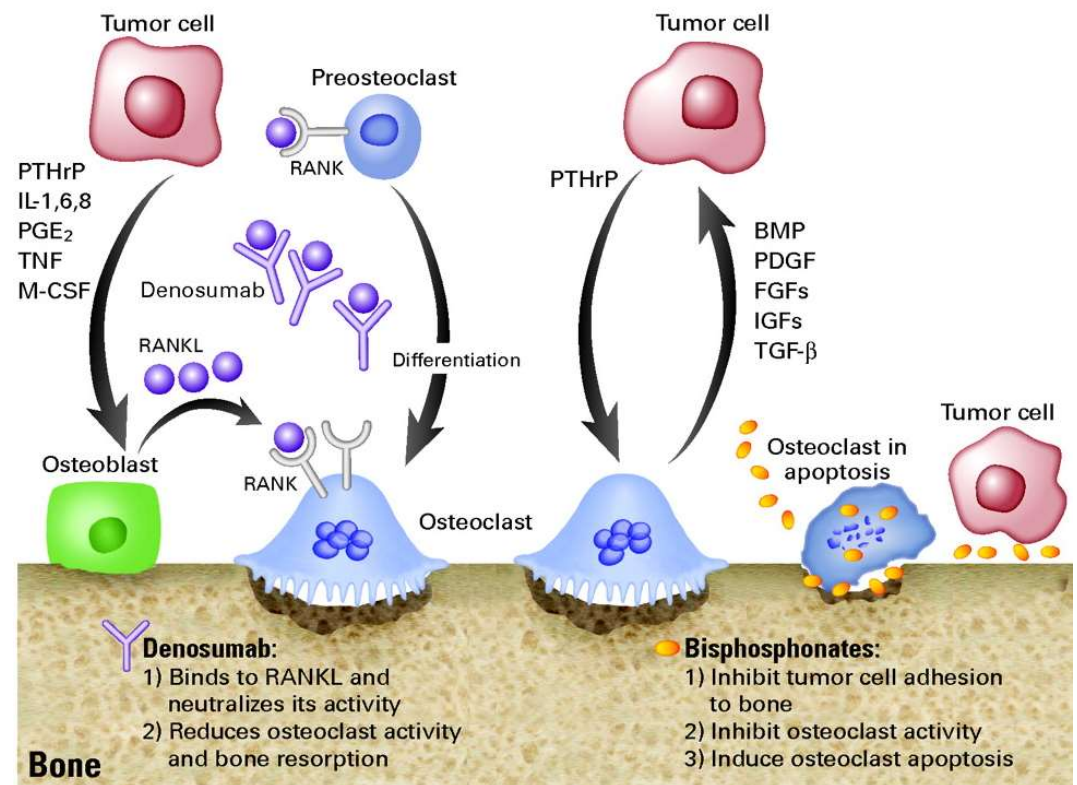
OligoMetastase, doel genezing  
Resectie als primaire bot tumor

# Bisfosfonaten en denosumab



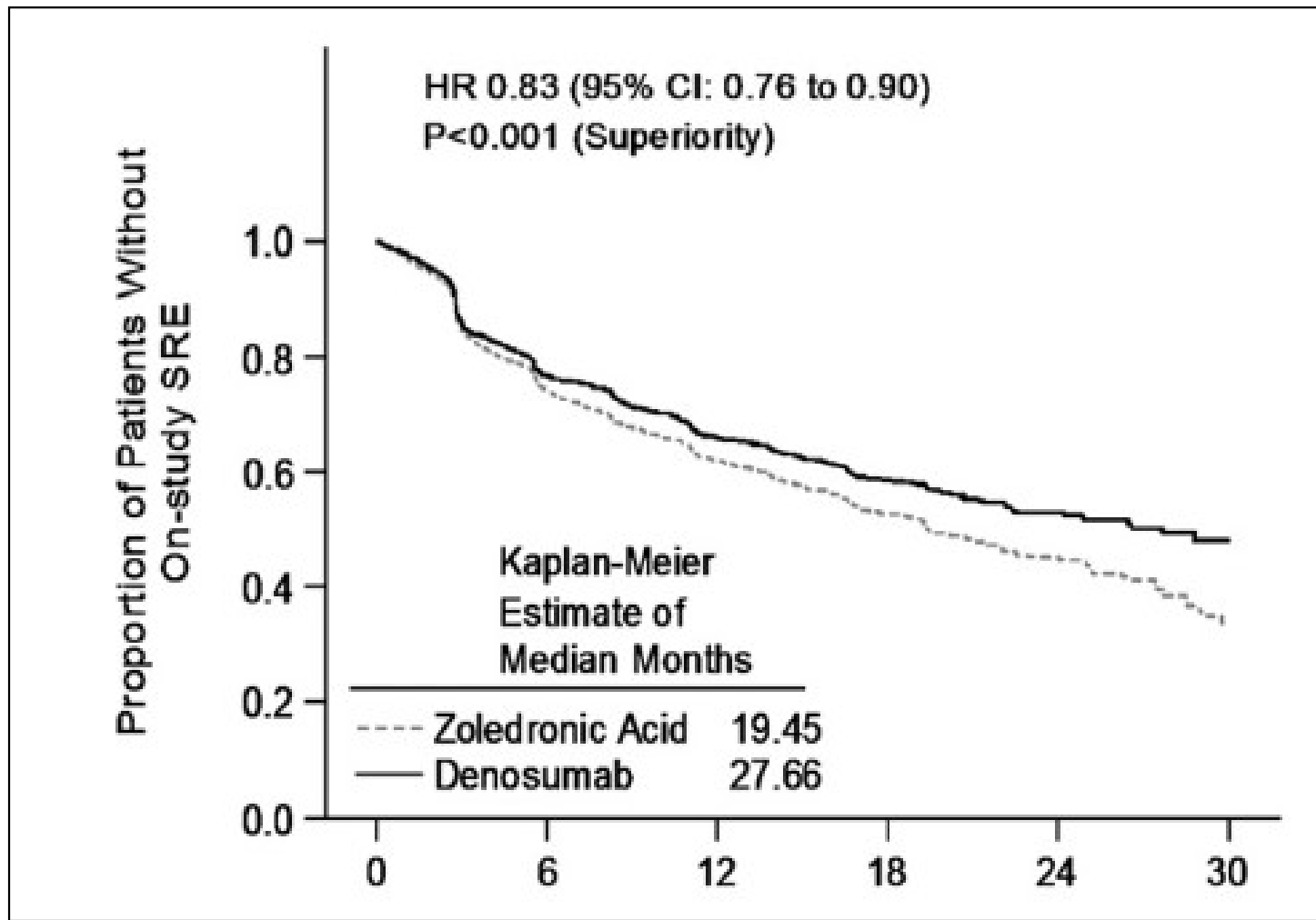
# Bisfosfonaten en denosumab

- Bisfosfonaten
  - Lange halfwaardetijd
  - Zoledroninezuur a 12wk = 4wk
  - Geen rebound osteolyse
  - Kosten: 600 euro / jr
- Denosumab
  - Iets effectiever
  - Cave rebound osteolyse
  - 120mg s.c. 1x/4 wk
  - Kosten: 3500 euro / jr





# Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: A combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials <sup>☆</sup>



Mamma 36%  
Prostaat 33%  
NSCLC 12%

# NL richtlijn mammacarcinoom 2018

## Borstkanker - Bisfosfonaten ...

### Aanbeveling

Bij botmetastasering wordt behandeling met bisfosfonaten geadviseerd, zowel in combinatie met endocriene- als met chemotherapie.

# NL richtlijn prostaatcarcinoom 2014

## Prostaatcarcinoom - Botmetastasen: bisfosfonaten en denosumab ...

### Aanbeveling

#### Zoledronaat/Denosumab

Gezien de gewenste effecten kan worden overwogen patiënten met CRPC en botmetastasen te behandelen met zoledronaat 4 mg i.v. elke 3-4 weken, met name om SRE's te voorkomen. Daarbij dient echter te worden afgewogen dat in vergelijking met zoledronaat, denosumab betere effecten geeft. Bij de keuze tussen zoledronaat en denosumab kunnen ook andere, secundaire redenen (kosteneffectiviteit) een rol spelen.

# Conclusie / take home messages

- Botmetastasen komen veel voor, en vormen een steeds groter probleem nu mensen langer **MET** en **NA** kanker leven
- De behandeling van botmetastasen is multidisciplinair
- Uitdaging: hoe organiseren we deze zorg?
- Veel factoren belangrijk bij keuze voor diagnostiek en behandeling
- Realistische inschatting van prognose cruciaal



Bedankt voor de aandacht!

[j.j.w.ploegmakers@umcg.nl](mailto:j.j.w.ploegmakers@umcg.nl)

[j.j.de.haan@umcg.nl](mailto:j.j.de.haan@umcg.nl)





# Bronnen

- Chaffer CL, et al. Cancer Metastasis Rev 2016;35:645–654
- Coleman RE, et al. Clin Cancer Res 12: 2006;6243s–6249s
- Fidler IJ. Nat Rev Cancer. 2003;3:453-8
- Hanahan D & Weinberg RA. Cell. 2011;4;144:646-74
- IKNL rapport: uitgezaaide kanker in beeld, 2018
- Lipton A, et al. Eur J Cancer. 2012;48:3082-92
- Luzzi KJ, et al. Am J Pathol 1998;153:865–873
- O'Carrigan B, et al. Cochrane Datab Syst Rev. 2017;30;10:CD003474
- Onken JS, et al. Clin Exp Metastasis. 2019;36:493-498
- Richtlijn mammacarcinoom 2018, FMS
- Richtlijn prostaatacarcinoom 2014, FMS
- Riihimäki M et al. Cancer Med. 2018;7:5534-5542