

Chirurgische behandeling van spinale epidurale metastasen

J.R. Jeltema, N.A. Bakker, J.M.A. Kuijlen, M.H. Coppes

Spinale epidurale metastasen (SEM's) zijn een relatief veelvoorkomend verschijnsel bij systemisch gemetastaseerde oncologische ziektebeelden. SEM's kunnen ingrijpende gevolgen hebben voor de patiënt, in de vorm van moeilijk te bestrijden pijnklachten en (progressieve) neurologische uitval. Tot voor kort bestond de standaardbehandeling van SEM's voornamelijk uit radiotherapie. De laatste jaren blijkt echter decompressieve chirurgie, eventueel gecombineerd met stabilisatie van de wervelkolom, bij de behandeling van een geselecteerde groep patiënten van toegevoegde waarde. Dit komt tot uiting in de reductie van pijn, maar ook in het behoud van de sta- en loopfunctie, en een hiermee gepaard gaande significante winst in kwaliteit van leven. In dit artikel worden de huidige (on)mogelijkheden van de chirurgische behandeling van SEM's gesproken. Vooral een goede patiëntselectie blijkt van belang te zijn. In dit kader wordt tevens het algoritme besproken zoals dat op dit moment in het Universitair Medisch Centrum Groningen gebruikt wordt om patiënten met een SEM te classificeren.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2010;111:256-62)

Inleiding

Spinale metastasen kunnen worden onderverdeeld in wervelmetastasen en spinale epidurale metastasen (SEM's). Wanneer de metastasering beperkt blijft tot het wervellichaam, wordt gesproken van wervelmetastasen. In het geval van compressie op neurale structuren als gevolg van doorgroei vanuit het corpus of de lamina, spreekt men van SEM's. Zuiver epidurale metastasen zonder wervelaantasting zijn bijzonder zeldzaam. SEM's komen relatief vaak voor bij oncologische ziektebeelden. Hoewel SEM's meestal voorkomen bij patiënten die al bekend zijn met een maligniteit, betreft het in 20% van de gevallen de eerste presentatie van ziekte.¹ In het verleden werden patiënten met SEM's voornamelijk behandeld met radiotherapie en corticosteroïden.² Met deze vorm van therapie behield slechts 64% van de patiënten de loopfunctie na behandeling.³ In de jaren 80 van de vorige eeuw zijn diverse, voornamelijk retrospectieve, vergelijkende studies gedaan naar de combinatie radiotherapie met dorsale decompressie (veelal een laminectomie) versus alleen radiotherapie.^{4,5}

Hierbij bleek dat de combinatie niet leidde tot een verbetering van het functioneren en/of de overleving. Integendeel, een laminectomie leidde tot een toename van instabiliteit van de wervelkolom, in het bijzonder in die gevallen waarbij de voorste pijler van de wervelkolom al gecompromitteerd was door tumorgroei in het corpus. Dit resulteerde vaak in progressieve kyfosering, met als uiteindelijk gevolg een toename van neurologische uitval.

Deze waarneming plaatste de chirurgische behandeling van SEM's in een min of meer negatief daglicht. Het resultaat was dat de chirurgische behandeling in het geval van SEM's nagenoeg werd verlaten. Alleen in het geval van een SEM in combinatie met instabiliteit of bij uitsluitend dorsale myelumcompressie, werd primaire chirurgie gevolgd door radiotherapie overwogen. Indien radio- en/of chemotherapie niet tot lokale controle leidde, bestond er een mogelijkheid tot secundaire chirurgische behandeling. Met het voortschrijden van de technische ontwikkelingen op chirurgisch gebied (met name de instrumentatie), ontstonden echter nieuwe operatietechnieken

Auteurs: mw. drs. J.R. Jeltema, dhr. dr. N.A. Bakker, dhr. dr. J.M.A. Kuijlen, dhr. dr. M.H. Coppes, afdeling Neurochirurgie, Universitair Medisch Centrum Groningen.

Correspondentie graag richten aan mw. drs. J.R. Jeltema, AIO, Universitair Medisch Centrum Groningen, Afdeling Neurochirurgie, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen, tel.: +31-(0)50-3612837, e-mailadres: j.r.jeltema@nchir.umcg.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: corporectomie, decompressieve laminectomie, radiotherapie, spinale metastase.

Ontvangen 8 september 2009, geaccepteerd 17 februari 2010.

om SEM's te behandelen.⁶ Belangrijk hierbij is de 360 graden decompressieve chirurgie, waarbij ook metastasen die ventrale myelumcompressie geven, zinvol bestreden kunnen worden.

In de jaren 90 van de vorige eeuw verschenen de eerste publicaties met goede resultaten na circumferentiële decompressie.^{7,8} In 2005 publiceerden Patchell et al. een gerandomiseerde studie, waarin chirurgische decompressie gecombineerd met radiotherapie vergeleken werd met alleen radiotherapie.⁹ Deze studie werd na een interim-analyse vervroegd gestaakt, omdat bleek dat in de groep die chirurgische decompressie onderging gevolgd door radiotherapie, significant meer patiënten in staat waren hun loop- en sta-functie te behouden. Mede door deze studie is de chirurgische behandeling van SEM's weer meer in de belangstelling komen te staan. Er zijn echter nog veel vragen die beantwoord dienen te worden.

Epidemiologie

In het geval van een oncologische aandoening, vindt metastasering meestal plaats naar de longen, de lever en het skelet. Wanneer het ossale metastasering betreft, is de wervelkolom het meest aangedaan.¹⁰ Spinale botmetastasering komt het meest voor bij maligniteiten van de longen (circa 20%), prostaat (circa 20%), mamma (circa 15%), hematologische origine (circa 15%) en de nier (circa 10%).¹¹ Autopsiestudies tonen aan dat bij 30-90% van de patiënten met een maligniteit sprake is van metastasering naar de wervelkolom ten tijde van overlijden.^{12,13} Bij ongeveer 5% van de kankerpatiënten zal een SEM met daadwerkelijke myelumcompressie ontstaan.¹⁴ Wat betreft de lokalisatie van metastasering in de wervelkolom, bevindt zich 10% cervicaal, 60% thoracaal en 30% lumbosacraal. Dit is compatibel met de relatieve botmassa en verdeling van de bloedtoevoer.¹⁵ Bij 20-35% van de patiënten met SEM is sprake van neurale compressie op meerdere niveaus.¹⁶

Symptomatie

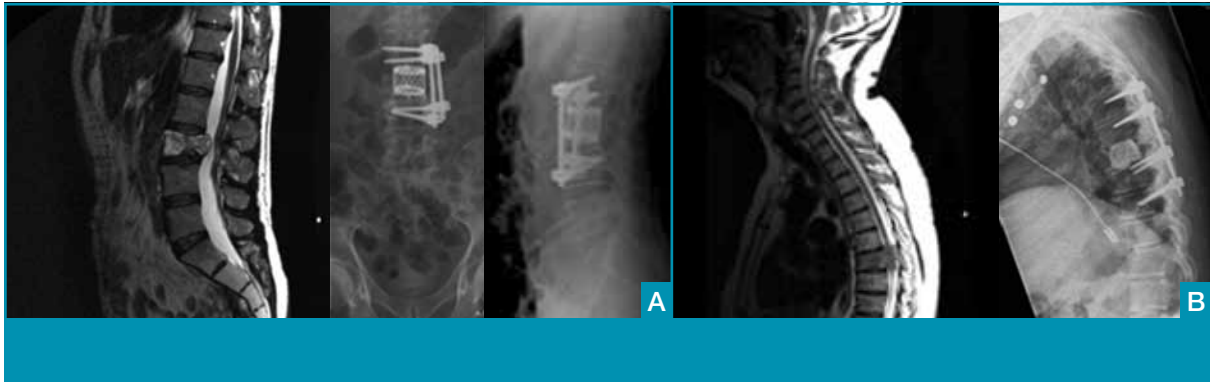
Een SEM presenteert zich aanvankelijk vaak met hevige (nachtelijke) pijn. Het kan om zowel lokale rugpijn als radiculare pijn gaan. Daarnaast ontwikkelt zich bij een groot deel van de patiënten met een SEM motorische- en sensibele uitval (35-82% op

het moment van diagnose).^{17,18} Deze uitval kan variëren van een gering krachtsverlies en hypesthesie tot volledige paraplegie met anesthesie. Achterstrengstoornissen zijn een voor de patiënt zeer ingrijpende vorm van uitval. Hierbij kan de kracht weliswaar relatief gespaard zijn, maar is functioneel gebruik van de benen niet mogelijk. Sfincterdisfunctie wordt vaak gezien in een laat stadium van uitval door SEM. Van belang is dat bij iedere patiënt met een bekende maligniteit met de-novo-pijnklachten in de rug of nek, een wervelmetastase in de differentiaal-diagnose dient te worden opgenomen.

Indicatiestelling

Een aantal zaken is van belang om een goede afweging te maken of een patiënt met een SEM voor decompressieve chirurgie in aanmerking komt. Allereerst moet een stadiëring worden uitgevoerd op het moment dat een patiënt zich met klinische symptomen van een SEM meldt. Dit is van belang om tot een prognose ten aanzien van de levensverwachting te komen. In de praktijk komt dit neer op gedegen lichamelijk onderzoek, uitgebreid laboratoriumonderzoek en vaak ook een CT-scan van de thorax en het abdomen. Er dient altijd een MRI van de gehele wervelkolom gemaakt te worden, om zowel de uitgebreidheid van SEM vast te stellen, als de operatietechnische mogelijkheden te beoordelen. In samenspraak met de (behandelend) medisch oncoloog en neuroloog kan aan de hand van bovengenoemde gegevens tot een chirurgische decompressie besloten worden.

Ten aanzien van de prognose van een SEM-patiënt werd in 2007 door Bartels et al. een predictiemodel ontwikkeld.¹⁹ Uitgangspunt hierin is dat een patiënt met een geschatte overleving van meer dan 3 maanden in aanmerking zou kunnen komen voor decompressieve chirurgie. Het predictiemodel doet een voorspelling van de overlevingsduur op basis van de volgende 5 variabelen: geslacht, lokalisatie van de primaire tumor, curatieve intentie van de behandeling van de primaire tumor, cervicale lokalisatie en karnofsky-performancescore (KPS). Hoewel dergelijke prognostische modellen een handvat kunnen bieden, blijkt het bij de individuele patiënt toch lastig om tot een betrouwbare prognose te komen. Vaak is de klinische blik bij de individuele patiënt doorslaggevend. In het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) is er overigens voor



Figuur 1. A. De MRI toont een metastase van een rectumcarcinoom in het corpus L3. De patiënt onderging corporectomie met cage-plaatsing en fixatie van de omliggende niveaus met een schroef-staafsysteem. B. Bij deze patiënt is sprake van gemetastaseerd prostaatacarcinoom met myelumcompressie ter hoogte van Th7. De patiënt onderging een partiële corporectomie, waarbij het botdefect werd opgevuld met botcement, en waarbij tevens fixatie plaatsvond van Th5 en 6 aan Th8 en 9 met behulp van pedikelschroeven en een staafsysteem.

gekozen een geschatte minimale overleving van 6 maanden aan te houden alvorens de patiënt een operatie aan te bieden. Bij patiënten met een SEM die nog niet bekend zijn met een maligniteit is weefseldiagnostiek van groot belang. Indien een operatie overwogen wordt, zal (wanneer de kliniek dit toelaat) eerst een (CT-geleide) punctie of open biopsie van de gevonden afwijking verricht moeten worden. Van belang is in ieder geval om sterk vasculaire tumoren zoals een grawitztumor of schildkliercarcinoom, uit te sluiten. Deze metastasen kunnen namelijk preoperatief geëmboliseerd worden alvorens tot decompressie over te gaan. Indien de tijd voor weefseldiagnostiek ontbreekt als gevolg van snel progressieve neurologische uitval, kunnen een CT-abdomen en een echo van de schildklier (voorlopig) uitsluitel geven of de SEM afkomstig is van een grawitztumor of schildkliercarcinoom. Tevens dient weefseldiagnostiek om onderscheid te maken tussen het al dan niet radiosensitief zijn van de metastase. Indien het om een radiosensitief proces gaat (onder andere hematologische maligniteiten, kleincellig bronchuscarcinoom, seminoom), zal vaak primair gekozen worden voor radiotherapie. Alleen in combinatie met instabiliteit of neurologische uitval op basis van ossale compressie kan bij radiosensitieve tumoren primair tot chirurgische decompressie en stabilisatie worden besloten. Er is tevens een patiëntenpopulatie, die in het geval van een radiosensitieve SEM aanvankelijk bestraald wordt, maar tijdens de radiotherapie secundair neurologisch achteruit gaat. Deze patiënten kunnen in dat geval alsnog voor een

chirurgische behandeling (rescue-operatie) in aanmerking komen.

Een zeer relevant onderdeel van de indicatiestelling is een eerlijk en open gesprek met de patiënt en naaste familieleden over de procedure en het te verwachten beloop en resultaat van een operatieve ingreep. Het moet bij de patiënt duidelijk zijn dat het hier gaat om een palliatieve ingreep met slechts een beperkte tot geen overlevingswinst. Dit moet worden afgewogen tegen de zwaarte van de ingreep. Ofschoon het met name bij ventrale benaderingen een zware ingreep kan betreffen met ook mogelijke complicaties, kan de overgrote meerderheid van de patiënten in het UMCG binnen een week na de operatie het ziekenhuis verlaten.

Typen chirurgische behandeling

Bij de chirurgische behandeling van een SEM kan gekozen worden voor een anterieure benadering, een posterieure benadering, een posterolaterale procedure of een combinatie van deze technieken (de zogenoemde 360 graden-operatie). De keuze van de chirurgische techniek is afhankelijk van de lokalisatie van de SEM (bijvoorbeeld hoog-thoracaal versus laag-thoracaal), de mate van uitbreiding van de SEM in de wervel (alleen corpus of combinatie corpus en lamina) en de richting van waaruit het myelum wordt gecomprimeerd (anterieur, posterieur, circumferentieel). De chirurgische behandeling bestaat uit het decomprimeren van het myelum of de cauda en vervolgens het stabiliseren van de wervelkolom

Tabel 1. Aantal operaties bij patiënten met een spinale epidurale metastase en het aandeel waarbij corporectomie of stabilisatie plaatsvond.

Jaartal	Aantal operaties bij patiënten met SEM's	Corporectomie of stabilisatie
2004	12	1
2005	9	4
2006	14	10
2007	18	8
2008	32	17

door middel van osteosythesemateriaal (zie *Figuur 1* op pagina 258). Waar de posterieure laminectomie voorheen vaak de enige chirurgische behandeling was, is de plaats van deze behandeling bij SEM's tegenwoordig beperkt tot gevallen waar enkel sprake is van posterieure myelum- of caudacompressie zonder (pre- of postoperatieve) instabiliteit van de wervelkolom. In de regel wordt elke patiënt na chirurgische decompressie en eventuele stabilisatie nabestraald en zo nodig chemotherapeutisch nabehandeld. Indien mogelijk wordt hier een termijn van enkele weken (2-4 weken) postoperatief aangehouden, om adequate wondgenezing te laten plaatsvinden. Bij een beperkt deel van de patiënten met een SEM bestaat een indicatie tot vertebro- of kyfoplastiek. Dit kan bijvoorbeeld het geval zijn bij dreigende instabiliteit doordat het corpus is aangetast. Er mag dan echter nog geen sprake zijn van neurale compressie met of zonder neurologische uitval.

Uitkomst van behandeling

Het chirurgische deel van de behandeling van een SEM kent een aantal doelen. Van belang is dat het om een palliatieve chirurgische behandeling gaat. Verbetering van de kwaliteit van leven met behoud van sta/loopfunctie en continentie is hierbij essentieel. Een ander belangrijk doel is verlichting van de eventuele pijnklachten. In sommige gevallen speelt ook het verkrijgen van weefsel, om zo tot een diagnose te komen, een rol. Zoals eerder genoemd, kan ook stabilisatie van de wervelkolom een reden zijn om tot operatie over te gaan.

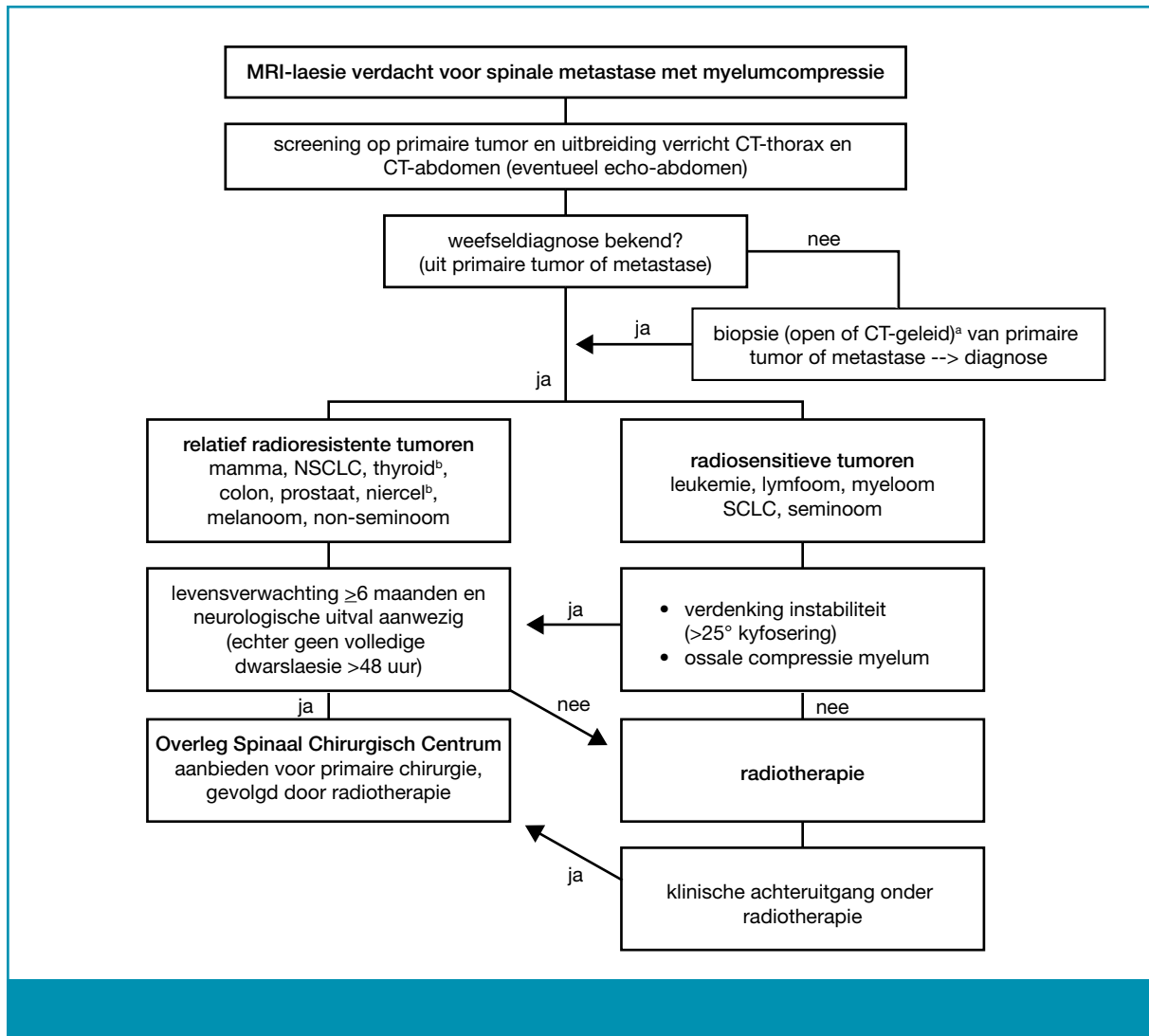
De uitkomst van chirurgische behandeling bij een SEM werd in de eerder genoemde gerandomiseerde klinische studie van Patchell beschreven.⁹ Allereerst waren significant meer patiënten in staat te lopen

na chirurgische behandeling gevolgd door radiotherapie versus alleen radiotherapie (84% versus 57%, 95%-betrouwbaarheidsinterval 2,0-19,8; $p=0,001$). Het bleek dat de groep patiënten die een gecombineerde chirurgische en radiotherapeutische behandeling ondergingen tot kort voor overlijden ambulant bleven, terwijl patiënten die alleen bestraald werden slechts kortdurend ambulant bleven (122 versus 13 dagen, $p=0,003$). Bovendien werd aangetoond dat patiënten die tot kort voor de behandeling nog konden lopen meer kans hadden om weer ambulant te worden wanneer radiotherapie voorafgegaan werd door een operatie. Daarnaast bleek het gebruik van opioïde analgetica lager te zijn in de patiëntengroep die de gecombineerde behandeling onderging. Verder bleek dat chirurgische behandeling niet tot langere ziekenhuisopname leidde.

Er zijn echter ook enkele onduidelijkheden. Belangrijk om te weten is dat patiënten met radiosensitieve tumoren, myelumcompressie op verschillende niveaus en een paraplegie die langer dan 48 uur bestond, werden geëxcludeerd uit deze studie. Patchell definieert "behoud van loopfunctie" als het met beide benen afzonderlijk kunnen zetten van 2 passen. Mogelijk bestaat er een discrepantie tussen deze definitie en het daadwerkelijke functionele behoud van de loopfunctie. Ook is er in de Patchell-studie weinig aandacht voor het functioneren van de achterstrengen en komt de kwaliteit van leven na behandeling nauwelijks aan bod. De resultaten beschreven door Patchell zijn hiermee van toepassing op een geselecteerde groep patiënten. Hier zal rekening mee moeten worden gehouden bij de indicatiestelling van patiënten met een SEM die in aanmerking komen voor chirurgische decompressie.

Groningse ervaring met operatieve behandeling van SEM

In het UMCG wordt een database bijgehouden waarin vanaf 2004 de operaties bij patiënten met SEM's geregistreerd zijn. Vanaf 2006 is er een forse toename van het aantal patiënten dat geopereerd wordt vanwege SEM's (zie *Tabel 1*). In 2004 werden 12 patiënten geopereerd vanwege SEM's. In de daaropvolgende jaren 2005, 2006, 2007 en 2008 was dit aantal respectievelijk 9, 14, 18 en 32. Bij een aantal van deze ingrepen was aanvankelijk sprake van een multidisciplinaire aanpak, waarbij de neurochi-



Figuur 2. Algoritme voor de behandeling van SEM's, zoals gebruikt wordt in het Universitair Medisch Centrum Groningen. ^a=PA dient bij voorkeur binnen 24 uur bekend te zijn. In afwachting van PA (bij ernstige neurologische uitval op basis van myelumcompressie) 1 x 4 Gy en dexamethason 10 mg gevolgd door dagelijks 2 x 8 mg dexamethason, ^b=cave angiogeneseremmers (kinasen) in verband met wondstoomissen. NSCLC='non-small cell lung cancer'.

rurg samen met de thoraxchirurg opereerde. Dit was voornamelijk het geval bij thoracale en hoog-lumbale ingrepen, waarbij de thoraxholte geopend werd. Tegenwoordig worden ook grote ingrepen, zoals een thoraco-phrenicolumbotomie, waarbij zowel de thoraxholte geopend als het diafragma gekliefd wordt, zelfstandig door de (gespecialiseerd) neurochirurg uitgevoerd. Het osteosynthesemateriaal om dergelijke ingrepen te verrichten ('cages', schroeven et cetera), is in huis aanwezig. Als richtlijn wordt aangehouden om patiënten binnen 48 uur na het ontstaan van de neurologische uitvalsverschijnselen te opereren. Er is momenteel een uitgebreid pro-

spectief onderzoek gaande naar de functionele uitkomst na operatie bij deze patiëntencategorie.

Algoritme voor patiënten met een SEM

In 2006 is er een landelijke richtlijn uitgekomen waarin diagnostiek en therapie van SEM's worden beschreven.²⁰ Deze richtlijn is zeer uitgebreid en compleet; de onderbouwing van elke stap is goed gedocumenteerd. Op basis van deze richtlijn is in het UMCG in samenwerking met de afdeling Neurologie, Radiotherapie, Medische Oncologie en Neurochirurgie een behandelalgoritme ontwikkeld, waarmee op een

snelle manier in kaart gebracht kan worden bij welke patiënten chirurgie bij kan dragen tot een optimale behandeling (zie *Figuur 2* op pagina 260).²¹

Vragen die beantwoord dienen te worden

- 1) Met de huidige prognostische modellen blijkt het erg lastig om in de individuele patiënt een betrouwbare voorspelling te doen ten aanzien van de overleving.^{19,22} De spreiding blijkt erg groot te zijn in de verschillende studies. Tot op heden, in afwachting van nieuwe modellen, blijft het volgens ons daarom belangrijk om bij elke patiënt met een SEM ook te varen op de klinische blik. Ten aanzien van de functionele uitkomst van additieve operatieve behandelingen naast radiotherapie zijn meer gegevens nodig over het uiteindelijke neurologische resultaat. Op dit moment loopt in het UMCG een studie naar de neurologische uitkomst na een dergelijke behandeling. In de literatuur is een gebrek aan studies die de kwaliteit van leven na chirurgie afdoende onderzocht hebben. Dit is van essentieel belang. Niet in de laatste plaats om tot een adequate kosteneffectiviteitanalyse te komen. Immers, instrumentatie van de wervelkolom en ligduur (eventueel ook op de IC), gaan veelal gepaard met hoge kosten. Het zou een aanwinst zijn als er in de toekomst inzicht komt in de kosten van een 'quality adjusted life year' (QALY) bij deze geselecteerde patiëntencategorie.
- 2) Een ander punt van discussie is de vraag of de operatieve behandeling van patiënten met een SEM gebaat zou zijn bij een bepaalde mate van centralisatie. Momenteel worden grote, geïnstrumenteerde operaties bij SEM-patiënten slechts in een beperkt aantal centra in Nederland uitgevoerd. Het moge duidelijk zijn dat voor dergelijke grote ingrepen een bepaalde ervaring met complexe wervelkolomchirurgie vereist is. Ons inziens moet iedere spinaalchirurg (neurochirurg of orthopedisch chirurg die zich toelegt op de wervelkolomchirurgie van cervicaal tot sacraal) in staat zijn dergelijke ingrepen te verrichten. Momenteel is er (nog geen) landelijk overleg en bestaan er geen duidelijke afspraken aangaande vereiste aantallen en de locaties waar dergelijke ingrepen uitgevoerd kunnen worden. Ook hier is in de toekomst ruimte voor verbetering.
- 3) Een andere vraag die voorligt, betreft de behan-

deling van de patiënt met een SEM zonder dat er daadwerkelijk compressie is van neurale structuren, maar waarbij dit op korte termijn wel te verwachten valt. De vraag is dan of er gewacht moet worden totdat er werkelijk sprake is van neurologische uitval, of dat er preëemptief geopereerd dient te worden. Een voordeel van preëemptief opereren kan zijn dat de ingreep van meer beperkte aard is en er geen sprake is van een eventuele spoedsetting bij daadwerkelijke compressie. Nadeel is uiteraard de mogelijkheid dat de patiënt geopereerd wordt aan een SEM die nooit daadwerkelijk compressie zal geven op neurale structuren of aanleiding zal geven tot instabiliteit van de wervelkolom. Ook hier ligt een uitdaging ten aanzien van een juiste selectie.

- 4) Tevens is er nog geen consensus over wat te doen bij een patiënt met multiple metastasen in de wervelkolom, waarbij er op maar één niveau sprake is van myelumcompressie. Wanneer de direct omliggende niveaus ook zijn aangedaan door tumoringroei, maakt dit in de praktijk het plaatsen van instrumentatiemateriaal vaak onmogelijk. Indien dit echter niet het geval is, kan overwogen worden toch het aangedane niveau te opereren, gevolgd door bestraling van het geopereerde gebied en eventueel de andere lokalisaties van metastasering. In deze situatie is opnieuw de schatting van de overlevingsduur van groot belang bij het bepalen van het te voeren beleid.

Conclusie

Door de ontwikkeling van nieuwe operatietechnieken is er de afgelopen decennia een ruimere indicatie ontstaan voor chirurgische decompressie in het geval van een SEM. In de praktijk wordt er echter nog (te) vaak van uitgegaan dat er geen chirurgische therapeutische opties zijn bij spinaal gemetastaseerde oncologische ziekte. Hiermee wordt een deel van deze patiëntengroep tekortgedaan. Zorgvuldige indicatiestelling is in dit kader van groot belang. Naast een adequate tumor-work-up is nauw overleg tussen de behandelende specialisten essentieel. In het UMCG wordt hiervoor in samenwerking met de afdelingen Medische Oncologie, Radiotherapie, Neurologie en Neurochirurgie bovengenoemd algoritme gebruikt. Concluderend kan gesteld worden dat er tegenwoordig een bredere indicatie is om

Aanwijzingen voor de praktijk

- 1.** In tegenstelling tot het verleden, is er tegenwoordig een indicatie om bij een geselecteerde groep patiënten met spinale epidurale metastasering (SEM) chirurgische decompressie uit te voeren, eventueel gecombineerd met stabilisatie.
- 2.** Voor de indicatiestelling zijn van belang: tumor-work-up en schatting van de overlevingsduur door de behandelend oncoloog, MRI van de spinale as (uitbreidingsgebied metastasering?), weefsel diagnose (radiosensitief proces?) en neurologisch beeld.
- 3.** In het Universitair Medisch Centrum Groningen wordt een algoritme gebruikt, waarin een behandelingsprotocol voor patiënten met SEM's wordt voorgesteld.

in het geval van een SEM tot chirurgie over te gaan dan voorheen.

Referenties

1. Schiff D, O'Neill BP, Suman VJ. Spinal epidural metastases as the initial manifestation of malignancy: clinical features and diagnostic approach. *Neurology* 1997;49:452-56.
2. Loblaw D, Perry J, Chambers A, Laperriere N. Systematic review of the diagnosis and management of malignant extradural spinal cord compression. *J Clin Oncol* 2005;23:2028-37.
3. Klimo P, Thompson CJ, Kestle JR, Schmidt MH. A meta-analysis of surgery versus conventional radiotherapy for the treatment of metastatic spinal epidural disease. *Neuro Oncol* 2005;7:64-76.
4. Young RF, Post EM, King GA. Treatment of spinal epidural metastases. Randomized prospective comparison of laminectomy and radiotherapy. *J Neurosurg* 1980;53:741-8.
5. Sorensen PS, Borgesen SE, Rasmussen B, Boge T, Larsen BH, Gjerris F. Metastatic epidural spinal cord compression. results of treatment and survival. *Cancer* 1990;65:1502-8.
6. Tomita K, Kawahara N, Kobayashi T, Yoshida A, Murakami H, Akamaru T. Surgical strategy for spinal metastases. *Spine* 2001;26:298-306.
7. Siegal T, Tiqva P, Siegal T. Vertebral body resection for epidural compression by malignant tumors. Results of forty-seven consecutive operative procedures. *J Bone Joint Surg Am* 1985;67:375-82.
8. Sundaresan N, Galicich JH, Bains MS, Martini N, Beattie EJ. Vertebral body resection in the treatment of cancer involving the spine. *Cancer* 1984;53:1393-6.
9. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet* 2005;366:643-8.
10. Aaron AD. The management of cancer metastatic to bone. *JAMA* 1994;272:1206-9.
11. Bach F, Larsen BH, Rohde K, Borgesen SE, Gjerris F, Boge T, et al. Metastatic spinal cord compression, occurrence, symptoms, clinical presentations and prognosis in 398 patients with spinal cord compression. *Acta Neurochir* 1990;107:37-43.
12. Wong DA, Fornasier VL, McNab I. Spinal metastases: the obvious, the occult, and the imposters. *Spine* 1990;15:1-4.
13. Witham TF, Khavkin YA, Gallia GL, Wolinsky JP, Gokaslan ZL. Surgery insight: current management of epidural spinal cord compression from metastatic spine disease. *Nat Clin Pract Neurol* 2006;2:87-94.
14. Barron KD, Hirano A, Araki S, Terry RD. Experiences with metastatic neoplasms involving the spinal cord. *Neurology* 1959;9:91-106.
15. Schiff D, O'Neill BP, Wang CH, O'Fallon JR. Neuroimaging and treatment implications of patients with multiple epidural spinal metastases. *Cancer* 1998;83:1593-601.
16. Van der Sande JJ, Kröger R, Boogerd W. Multiple spinal epidural metastases: an unexpectedly frequent finding. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:1001-3.
17. Gilbert RW, Kim JH, Posner JB. Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: diagnosis and treatment. *Ann Neurol* 1978;3:40-51.
18. Helweg-Larsen S, Sorensen PS. Symptoms and signs in metastatic spinal cord compression: a study of progression from first symptoms until diagnosis in 153 patients. *Eur J Cancer* 1994;30A:396-8.
19. Bartels RH, Feuth T, Van der Maazen R, Verbeek ALM, Kappelle AC, Grotenhuis JA, et al. Development of a model with which to predict the life expectancy of patients with spinal epidural metastasis. *Cancer* 2007;110:2042-9.
20. Oncoline. Richtlijnen Oncologische Zorg. Richtlijn: spinale epidurale metastasen. 2006. Te raadplegen op: www.oncoline.nl (bekeken op 8 september 2009).
21. Oterdoom DL, Klaase JM, Jobsen J, Bezooijen R, Coppes MH. Diagnostiek en behandeling van patiënten met spinale epidurale metastasen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152:1129-35.
22. Tomita K, Kawahara N, Kobayashi T, Yoshida A, Murakami H, Akamaru T. Surgical strategy for spinal metastases. *Spine* 2001;26:298-306.