

Metastatisk medullært tværsnitssyndrom

Retrospektiv opgørelse af 297 patienter

Reservelæge Line Andersen Schmidt & overlæge Per Pfeiffer

Odense Universitetshospital, Onkologisk Afdeling

Resume

Formål: Undersøgelsens formål var at belyse prognostiske faktorer og behandlingseffekt (svind af symptomer og overlevelse) hos patienter med metastatisk medullært tværsnitssyndrom (MMTS).

Materiale og metoder: Der blev anvendt en retrospektiv opgørelse af 297 patienter, som i perioden 1989-2003 blev behandlet for MMTS på Odense Universitetshospital.

Resultater: Medianalderen var 67 år. De hyppigste primære diagnoser var prostatakkræft, brystkræft og lungekræft. Den mediane overlevelse var 3,7 måneder. Motorisk funktion på diagnosetidspunktet, den primære kræftdiagnose, tiden fra primær diagnose til udvikling af MMTS og behandling var signifikante prognostiske faktorer. Patienter, der blev opereret (\pm postoperativ radioterapi), havde en signifikant længere overlevelse (4,8 måneder) end patienter, der fik radioterapi alene (3,3 måneder).

Konklusion: Den primære diagnose, sværhedsgraden af symptomer og tiden fra primær diagnose til udvikling af MMTS er vigtige prognostiske faktorer, som bør medinddrages i valg af behandling. Med en aktiv holdning kan man hos mange patienter med MMTS sikre en gangfunktion i den resterende, ofte korte, levetid. Patienter, hvis almene tilstand tillader det, bør opereres akut og efterfølgende gives radioterapi.

Metastatisk medullært tværsnitssyndrom (MMTS) defineres som kompression af medulla spinalis og/eller nerverødder fra metastaser beliggende i spinalkanalen. Størstedelen af de epidurale metastaser udgår fra knoglerne og kan opstå langs hele spinalkanalen. Graden af kompression varierer, hvorfor symptomerne spænder fra lette neurologiske udfald til paralysis. MMTS er en invaliderende komplikation, der ses hos 5% af alle kræftpatienter. Syndromet ses hyppigst hos patienter med maligne tumorer i mammae, prostata og lunger [1].

Symptomerne er motoriske forstyrrelser, sensibilitetsforstyrrelser, rygmerter evt. med radikulær udstråling, senere blæreatoni, analsfinkterparese og ekstremitetsparalyse [2].

Til trods for, at MMTS er en meget invaliderende og ofte smertefuld tilstand, der nødvendiggør akut behandling for at forhindre neurologisk irreversible skader, er viden om den optimale behandling af tilstanden begrænset.

Selv om nye radiologiske undersøgelser giver mulighed for bedre og hurtigere diagnose, stilles diagnosen desværre ofte først, når patienten er svært invalid, har mistet gangfunktionen eller har andre cauda equina-symptomer f.eks. inkonti-

nens. I en fordybelsesopgave på Odense Universitetshospital (OUH) blev data fra næsten 300 patienter gennemgået retrospektivt, og disse data med resume af den nyeste litteratur gennemgås i det følgende.

Materiale og metoder

Der blev foretaget en retrospektiv gennemgang af 297 patienter, der i perioden fra marts 1989 til maj 2003 fik stillet diagnosen MMTS på OUH. Patienterne havde enten radiologisk verificeret kompression af medulla spinalis (verificeret ved magnetisk resonans-skanning, computertomografi eller myelografi) og symptomer, der var forenelige med MMTS eller oplagte kliniske symptomer på MMTS vurderet af en speciallæge i neurokirurgi og knoglemetastaser verificeret på et konventionel røntgenbillede af columna (**Tabel 1**).

Symptomer og objektive fund på diagnosetidspunktet og ved senere opfølgning (defineret som bedste motoriske funktion) blev vurderet retrospektivt på basis af journalmaterialet med en gradering af motorisk funktion, sensoriske udfald og sfinkterfunktion.

Statistik

Der blev anvendt nonparametrisk statistik. Mediane værdier efterfølges af spændvidde, og forskelle mellem grupper blev sammenlignet med χ^2 -test, Mann-Whitney- eller Kruskal-Wallis-test. Overlevelsen i forskellige grupper blev vurderet med Kaplan-Meier-estimer og sammenlignet med log-rank test. Overlevelsen blev beregnet fra diagnosen af MMTS til død eller til den 1. oktober 2003. Tosidede p-værdier $< 0,05$ blev anset for at være signifikante.

Resultater

De vigtigste patientkarakteristika fremgår af Tabel 1. På diagnosetidspunktet kunne 38% af patienterne fortsat gå, mens 62% var uden gangfunktion. Patienter med brystkræft havde en signifikant bedre motoriske funktion før behandling end patienter med henholdsvis prostatakkræft ($p < 0,001$) og ukendt primærtumor ($p < 0,001$).

Behandlingen fremgår af Tabel 1. 41% blev opereret (\pm postoperativ radioterapi), 55% fik strålebehandling alene, og 4% fik ikke tilbudt aktiv behandling. Radioterapi alene eller efter kirurgi var i 82% af tilfældene 27-30 Gy fordelt på 7-10 fraktioner. Operationerne, der blev udført, var i de fleste tilfælde dekompression (laminektomi), sjældnere blev der udført korporektomi. I 85% af tilfældene blev operation og radioterapi understøttet af højdosissteroidbehandling.

Efter aktiv behandling kunne 50% af patienterne gå om-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Tabel 1. Patientkarakteristika, antal patienter. Medianalder 67 år (19-88 år), (n = 297).

Køn	
Kvinder	104 (65%)
Mænd	193 (35%)
Primærdiagnose	
Prostatakræft	87 (29%)
Lungekræft	59 (20%)
Brystkræft	54 (18%)
Metastatisk ukendt primærtumor	26 (9%)
Andre	71 (24%)
Undersøgelse hvorved MMTS ^a -diagnosen blev stillet	
Magnetisk resonans-skanning	246 (83%)
Computertomografi	21 (7%)
Myelografi	22 (7%)
Klinisk undersøgelse + røntgenundersøgelse af columna	8 (3%)
Behandling	
Steroid alene	11 (4%)
Radioterapi ^a	164 (55%)
Operation ^a	27 (9%)
Operation + radioterapi ^b	95 (32%)

a) Metastatisk medullært tværnitssyndrom.

b) I 85% af tilfældene understøttet af højdosis steroid.

kring. Af de 113 patienter, der kunne gå før behandlingen, mistede 20 (18%) gangfunktionen, mens 56 af de 184 patienter (30%), der ikke kunne gå før behandlingen, genvandt gangfunktionen. Således kunne 36 flere patienter gå efter aktiv behandling.

Effekten af aktiv behandling - vurderet ud fra den motoriske funktion - var signifikant relateret til den primære diagnose. Kun ni (16%) af patienterne med lungekræft blev motorisk bedre, 40 (68%) havde ingen ændring og ti (17%) blev dårligere under/efter behandlingen, mens 19 (35%) af patienterne med brystkræft opnåede en bedre motorisk funktion, 32 (59%) opnåede ingen bedring eller forringelse, og tre (6%) blev motorisk dårligere efter behandlingen. Hos patienterne med ukendt primærtumor blev fem patienter (19%) bedre, 16 (62%) oplevede ingen ændring, og fem (20%) blev dårligere efter behandlingen (**Tabel 2**). Patienter med brystkræft havde således en signifikant bedre effekt af behandlingen end patienter med lungekræft ($p < 0,001$) og patienter med ukendt primærtumor ($p = 0,04$).

Tiden fra primær diagnose til udvikling af MMTS (TTM) var en vigtig prognostisk faktor. Den mediane TTM var 9,2

Tabel 3. Primær diagnose versus tid til udvikling af metastatisk medullært tværnitssyndrom.

Kræfttype	Måneder			
	0-6 n (%)	7-24 n (%)	25-48 n (%)	≥ 49 n (%)
Brystkræft (n = 54)	6 (11)	7 (13)	11 (20)	30 (56)
Prostatakræft (n = 87)	19 (22)	30 (34)	20 (23)	18 (21)
Lungekræft (n = 59)	41 (69)	14 (24)	2 (3)	2 (3)
Metastatisk ukendt primærtumor (n = 26)	25 (96)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Andre (n = 71)	35 (49)	16 (23)	8 (11)	12 (17)

måneder (0 dage-20 år). **Tabel 3** viser TTM for de forskellige sygdomsgrupper. Der er signifikant flere patienter med bryst- og prostatakræft, der har en lang TTM i forhold til patienter med lungekræft og ukendt primærtumor ($p < 0,001$).

Den mediane overlevelse efter diagnosen MMTS var 3,7 måneder (1 dag-10½ år), to- og femårsoverlevelsen var henholdsvis 12% og 4%. Der er en signifikant sammenhæng mellem TTM og overlevelsen, således at patienter med meget lang TTM (> 48 måneder) har en signifikant længere overlevelse end patienter med kortere TTM ($p < 0,001$).

Overlevelsen var signifikant relateret til den primære diagnose og fremgår af **Figur 1**. Patienter med brystkræft havde en længere overlevelse end patienter med prostatakræft ($p < 0,001$), der igen havde en længere overlevelse end patienter med lungekræft ($p < 0,001$). Der er desuden en signifikant ($p < 0,001$) sammenhæng mellem overlevelsen og sværhedsgraden af de motoriske symptomer på diagnosetidspunktet. De patienter, der havde en gangfunktion før behandling, havde en median overlevelse på 6,2 måneder, patienterne med parese havde en median overlevelse på 3,2 måneder, og patienterne med paralyse havde en median overlevelse på 1,2 måneder (**Figur 2**).

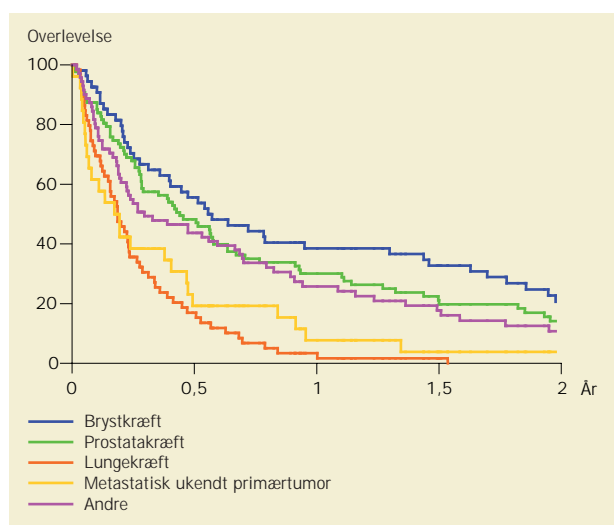
Overlevelsen var signifikant korreleret med behandlingen (**Figur 3**). Patienterne, der alene fik steroid eller radioterapi, havde en median overlevelse på henholdsvis 0,7 måneder og 3,3 måneder mens patienter, der blev opereret (\pm postoperativ radioterapi), levede signifikant længere, nemlig 4,8 måneder ($p = 0,03$).

Tabel 2. Behandlingseffekt (motorisk funktion før-efter behandling).

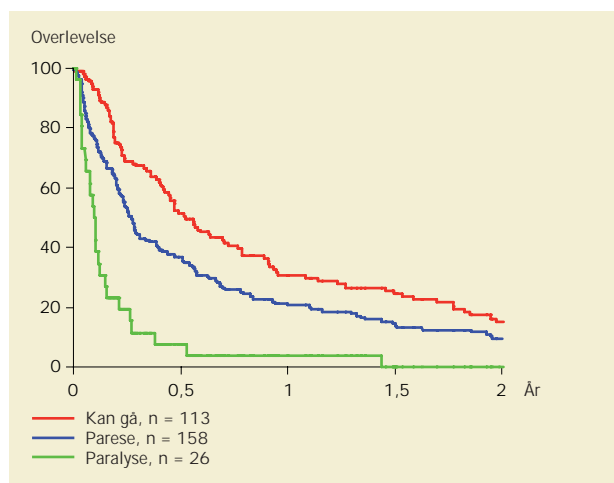
Kræfttype	Forringelse: 3 n (%)	Forringelse: 2 n (%)	Forringelse: 1 n (%)	Ingen forandring: 0 n (%)			
				Bedring: 1 n (%)	Bedring: 2 n (%)	Bedring: 3 n	
Brystkræft (n = 54)	0	0	3 (6)	32 (59)	17 (31)	2 (4)	0
Prostatakræft (n = 87)	0	0	12 (14)	48 (55)	24 (28)	3 (3)	0
Lungekræft (n = 59)	0	1 (2)	9 (15)	40 (68)	8 (14)	1 (2)	0
Metastatisk ukendt primærtumor (n = 26)	1 (4)	2 (8)	2 (8)	16 (62)	5 (19)	0	0
Andre (n = 71)	0	1 (1)	6 (4)	44 (62)	19 (27)	3 (4)	0

Motorisk funktion: 1 = normal gang, 2 = påvirket gang, 3 = ingen gangfunktion men evne til bevægelse af ekstremiteterne, 4 = paralyse.

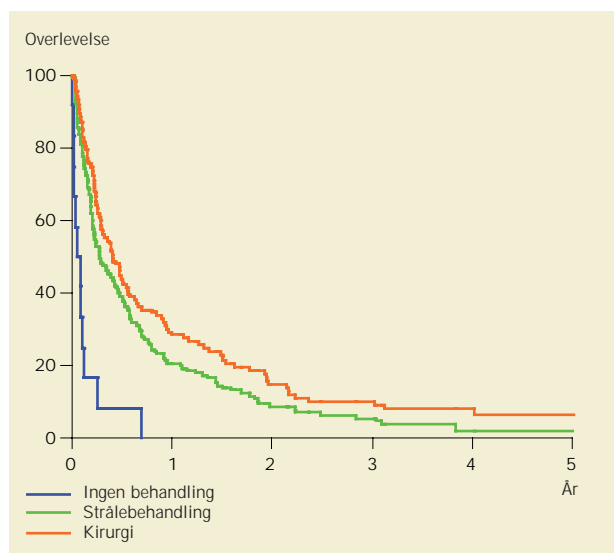
VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE



Figur 1. Kaplan-Meier-estimat af overlevelsen og relation til den primære diagnose.



Figur 2. Kaplan-Meier-estimat af overlevelsen og den motoriske funktion på diagnosetidspunktet af metastatisk ukendt primærtumor.



Figur 3. Kaplan-Meier-estimat af overlevelsen og relation til behandling.

For de 249 patienter, der havde motoriske symptomer på tidspunktet for diagnosticering af MMTS, var der ingen sammenhæng mellem overlevelsen og varigheden af symptomer ($p = 0,39$).

Tredive patienter (ti med brystkræft, otte med prostatakræft, to med ukendt primærtumor og ti med andet) fik senere et nyt MMTS, fire patienter fik et tredje, og en fik patient et fjerde. Otte patienter (27%) havde normal gangfunktion før behandlingsstart, 13 (43%) havde en påvirket gangfunktion, og ni (30%) var uden gangfunktion. Varighed for den nye TTM var median 9,2 måneder.

Diskussion

I litteraturen foreligger der en række velkendte prognostiske faktorer [1, 3-9], og resultaterne i denne undersøgelse er helt i overensstemmelse hermed. Behandlingsresultaterne og overlevelsen afhænger af: 1) patienternes motoriske funktion på diagnosetidspunktet, 2) den primære kræftdiagnose og 3) varighed af TTM.

Patienter med bevaret gangfunktion havde en signifikant bedre motorisk funktion efter behandling og en signifikant længere overlevelse (6,2 måneder) end dem, der ikke kunne gå før behandlingen (3,2 måneder), og de paralytiske patienter (1,2 måneder). Tilsvarende fandtes der en signifikant korrelation mellem den primære diagnose og både sværhedsgraden af symptomer og overlevelsen. Patienter med brystkræft havde således en større sandsynlighed for at kunne gå på diagnosetidspunktet, end patienter med prostatakræft eller ukendt primærtumor havde. En patient med brystkræft havde en længere overlevelse end en patient med prostatakræft, der igen havde en længere overlevelse end en patient med lungekræft. Desuden havde patienter med brystkræft en signifikant bedre effekt af behandlingen end patienter med lungekræft og patienter med ukendt primærtumor. Længden af TTM var også en vigtig prognostisk faktor. Overlevelsen for patienter med meget lang TTM var signifikant længere end for de øvrige patienter. Tredive af de 62 patienter i denne gruppe (48%) havde brystkræft, og 18 (29%) havde prostatakræft.

Ud fra det foreliggende kan det ikke afgøres, om det er den primære diagnose, den motoriske funktion før påbegyndelse af behandlingen eller om det er længden af TTM, der er den vigtigste prognostiske faktor. De patienter, der får stillet diagnosen MMTS tidligt, har dels færre og dels mindre udtalte neurologiske symptomer og har dermed en større chance for effekt af behandlingen og en længere overlevelse. Hvorfor nogle patienter får stillet diagnosen på et tidligt tidspunkt kan ikke afgøres, men øget opmærksomhed fra den behandlende læge og omgivelserne er formentlig afgørende.

Denne undersøgelse viser at der, foruden de velkendte prognostiske faktorer, var en signifikant sammenhæng mellem overlevelse og behandlingen. Patienter, der blev opereret (med eller uden postoperativ strålebehandling), havde en signifikant længere overlevelse (4,8 måneder) end de patienter,

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

der blev behandlet med strålebehandling alene (3,3 måneder). Man skal dog tage højde for selektionsbias, idet de nuværende behandlingsanbefalinger gør, at patienter, der tilbydes operation ofte er i væsentlig bedre almentilstand.

Til trods for, at MMTS er relativt hyppig, gør sygdommens naturhistorie, at der er mangel på gode og især randomiserede undersøgelser, der kan bidrage til fastlæggelse af retningslinjerne for behandling. Effekten af kirurgi er dog undersøgt i en randomiseret undersøgelse, der blev præsenteret første gang på ASCO's verdenskongres i 2003 [10]. Formålet med studiet var at finde den optimale behandling af MMTS. I studiet inkluderede man patienter med nydiagnosticeret MMTS og kun et enkeltområde med kompression og paraplegi i mindre end 48 timer. De hyppigste primære diagnoser var lungekræft (30%) og brystkræft (11%). Alle patienter fik 100 mg dexametason dagligt. Patienterne blev stratificeret efter primær diagnose, motorisk funktion og spinal stabilitet. Patienterne blev randomiseret til enten strålebehandling alene (30 Gy/10 fraktioner) eller operation efterfulgt af samme dosis strålebehandling. Undersøgelsen blev standset efter den første interimundersøgelse, hvor 101 patienter var randomiseret. Interimundersøgelsens resultater viste nemlig, at patienter med MMTS, der blev behandlet med operation og postoperativ strålebehandling havde en signifikant bedre effekt i form af bedre gangfunktion, længere tid med bevaret gangfunktion og længere tid med kontinens. Desuden var overlevelsen længere (129 versus 100 dage), men ikke signifikant ($p = 0,08$), måske pga. det lave antal patienter. Konklusionen på *Patchell et al* studie er klar og helt i overensstemmelse med de retrospektive data fra denne undersøgelse. Kirurgi efterfulgt af strålebehandling bør tilbydes alle patienter med kompression af medulla spinalis på et enkelt område.

Det er således klart, at en behandling af MMTS har effekt, og at man derfor i behandlingen af patienter med MMTS skal udvise en aktiv holdning. Den primære diagnose, sværhedsgraden af symptomer og længden af den tværsnitfri periode er vigtige prognostiske faktorer, som bør medinddrages i valg af behandling. Hvis man er opmærksom på diagnosen, kan man hos mange patienter sikre en gangfunktion i den resterende, ofte korte, levetid. Alle patienter, hos hvem man har med mistanke om MMTS, bør henvises akut til en neurokirurg, som sammen med en onkolog fastlægger udredning og behandling. Allerede på mistanke skal der ordineres højdosis steroid. Patienter, hvis almene tilstand tillader det, skal opereres og efterfølgende have strålebehandling. Efter afsluttet behandling bør der også udvises en mere aktiv holdning pga. det høje antal, der får et sekundært MMTS. Alle patienter bør tilbydes opfølgende kontrol, hvor både behandlingseffekten og evt. symptomer på et sekundært MMTS vurderes.

Antaget: 2. november 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Helweg-Larsen S. Spinal cord compression in cancer patients – pathologic, diagnostic, clinical and therapeutic aspects. København: Eget forlag, 2001.
2. Paulson O, Gjerris F, Sørensen P et al. Klinisk neurologi og neurokirurgi, 3. udg. København: Fadh's forlag, 2001.
3. Prasad D, Schiff D. Malignant spinal-cord compression. *Lancet Oncol* 2005; 6:15-24.
4. Rades D, Heidenreich F, Karstens J. Final results of a prospective study of the prognostic value of the time to develop motor deficits before irradiation in metastatic spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53: 975-9.
5. Helweg-Larsen S, Sørensen P, 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 Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:1163-9.
6. Rades D, Blanch M, Bremer M et al. Prognostic significance of the time of developing motor deficits before radiation therapy in metastatic spinal cord compression: one-year results of a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1403-8.
7. Solberg A, Bremnes R. Metastatic spinal cord compression: diagnostic delay, treatment and outcome. *Anticancer Research* 1999;19:667-84.
8. Tatsui H, Onomura T, Morishita S et al. Survival rates of patients with metastatic spinal cancer after scintigraphic detection of abnormal radioactive accumulation. *Spine* 1996;21:2143-8.
9. Sørensen P, Børgesen SE, Rohede K et al. Metastatic spinal cord compression – results and treatment and survival. *Cancer* 1990;65:1502-8.
10. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomized trial. *Lancet* 2005;366:643-8.
11. Constans J, Divitiis E, Donzelli R et al. Spinal metastases with neurological manifestations, review of 600 cases. *J Neurosurg* 1983;59:111-8.
12. Young R, Post E, King G. Treatment of spinal epidural metastases, randomized prospective comparison of laminectomy and radiotherapy. *Neurosurg* 1980;53:741-8.
13. Loblaw D, Laperriere N. Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression: an evidence-based guideline. *J Clin Oncol* 1998;16: 1613-24.
14. Loblaw D, Laperriere N, Perry J et al. Malignant extradural spinal cord compression: diagnosis and management. Evidence summary report #9-9, 2003. Program in evidence-based care, a cancer care orientario program. www.cancercare.on.ca/pdf/pebc9-9esf.pdf /marts 2006.
15. Maranzano E, Latini P et al. Radiation therapy in metastatic spinal cord compression, a prospective analysis of 105 consecutive patients. *Cancer* 1991; 67:1311-7.
16. Klarskov N. Medullær kompression hos mænd med prostatacancer. *Ugeskr Læger* 2003;165:2085-8.
17. Loblaw D, Laperriere N, Mackillop W. A population-based study of malignant spinal cord compression in Ontario. *J Clin Oncol* 2003;15:211-7.
18. Ottesen S, Bach F. Rygsmerter, knoglemetastaser og medullær kompression, kasuistik. *Ugeskr Læger* 1996;158:5632-3.
19. Helweg-Larsen S, Johnsen A, Boesen J et al. Radiologic features compared to clinical findings in a prospective study of 153 patients with metastatic spinal cord compression treated by radiotherapy. *Acta Neurochir* 1997;139:105-11.
20. Bilsky M, Lis E, Raizer J et al. The diagnosis and treatment of metastatic spinal tumor. *Oncol* 1999;4:495-9.