

Medullær kompression hos mænd med prostatacancer

En retrospektiv journalgennemgang

Niels Klarskov

Resumé

Introduktion: Undersøgelsens formål var at beskrive symptomatologi og prognose ved medullær kompression hos mænd med prostatacancer.

Materiale og metoder: Materialet blev indsamlet retrospektivt for perioden fra den 1. januar 1996 til den 31. december 2000, og patienter med medullær kompression, duratryk eller intraspinal rodtryk, der var blevet verificeret ved MR-scanning eller CT, blev inkluderet. Dataopgørelsen sluttede den 30. juni 2001. Fireog-tredive patienter på mediant 69 år (51-82 år) blev inkluderet.

Resultater: Syv patienter fik cancerdiagnosen i forbindelse med den intraspinale kompression. Det hyppigste debutsymptom var smerteacceleration; to tredjedele af patienterne havde neuropatiske smerter, og tre var smertefri. Lammelser var til stede hos 23 patienter, og 18 havde føleforstyrrelser. Akut ekstern højvoltsbestråling blev givet til 29 patienter, tre fik neurokirurgisk operation og stråler, og to fik alene endokrin behandling. Behandlingen havde god eller moderat effekt på smerterne hos tre fjerdedele af patienterne og på de neurologiske symptomer hos to tredjedele. Otte patienter fik recidiv. Overlevelsen var mediant tre måneder for patienter med hormonresistent progression og to år for de patienter, hvor cancerdiagnosen blev stillet i forbindelse den intraspinale kompression.

Konklusion: Smerteacceleration er et tidligt symptom ved intraspinal kompression. Morphinresistente eller neuropatiske smerter og neurologiske symptomer er typiske, men intet symptom er obligat til stede. Tidlig akut behandling giver gode resultater, og overlevelsen kan sammenlignes med overlevelsen hos patienter i samme sygdomsstadie, men uden intraspinal kompression.

Der diagnosticeres knap 1.500 nye tilfælde af prostatacancer hvert år i Danmark, og ca. 1.000 dør årligt af sygdommen [1, 2]. De alvorligste komplikationer er infravesikal obstruktion, ureterobstruktion, bløddelsmetastaser og knoglemetastaser med smerter, patologisk fraktur og kompression af medulla spinalis [2]. Medullær kompression er førligheds-truende, medmindre tilstanden diagnosticeres og behandles straks [3-6]. Medullær kompression optræder med en hyppighed på 6-10% blandt alle patienter med prostatacancer [1, 3, 4, 7]. Tilstanden diagnosticeres på baggrund af symptomatologi, klinisk neurologisk undersøgelse og MR-scanning og behandles med røntgenbestråling, neurokirurgisk operation og anti-androgen behandling, hvis en sådan ikke tidligere er iværksat [5, 8, 9].

Formålet med nærværende arbejde var at beskrive sym-

ptomatologi og prognose ved medullær kompression hos mænd med prostatacancer. Undersøgelsen var samtidig og i ændret form besvarelse af OSVAL II-opgaven under medicinstudiet ved Københavns Universitet.

Materiale og metoder

Materialet blev samlet ved en retrospektiv gennemgang af journaler på patienter, der under indlæggelse på urologisk sektion på Amtssygehuset i Glostrup i tidsrummet fra den 1. januar 1996 til den 31. december 2000 fik påvist medullær kompression, durakompression eller rodtryk forårsaget af metastaser fra prostatacancer. Dataopgørelsen sluttede den 30. juni 2001, hvorved alle mindst havde en observationsperiode på seks måneder.

Patienterne blev identificeret via lister over: 1) akutte MR-scanninger på amtssygehusene i Glostrup og Herlev foretaget for urologisk sektion, 2) patienter diskuteret på uro-onkolog-konferencer 3) laminektomier på neurokirurgisk afdeling på Amtssygehuset i Glostrup og 4) systematisk gennemgang af alle sygeplejejournaler fra urologisk sengeafsnit for perioden. Inklusionen skete på baggrund af billedbeskrivelsen af MR-scanning, myelografi og CT.

Opioidforbruget blev omregnet til ækvivalente morphindoser via en tabel [10].

Man havde formodning om medullær kompression hos 45 patienter. Elleve patienter udgik: Diagnosen kunne ikke verificeres billeddiagnostisk hos otte, symptomerne havde anden årsag hos to, og en person fik ikke foretaget billeddiagnostik. Materialet bestod herefter af 34 patienter, hvor MR-scanning hos 28, myelografi og CT hos fem og CT alene hos en patient viste medullakompression i 22 tilfælde og durakompression og/eller rodtryk i 12 tilfælde (mk).

Statistik

Fishers test, Mann-Whitney rank sum-test og χ^2 -test er anvendt med et signifikansniveau på $p < 0,05$. Systat version 7.0.1 er anvendt til Kaplan-Meier-estimer og Log-ranktest for forskelle i overlevelse.

Resultater

Patientkarakteristik

Alderen var 51-82 år (median 69 år). Syv patienter fik diagnosticeret prostatacancer i forbindelse med medullakompres-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

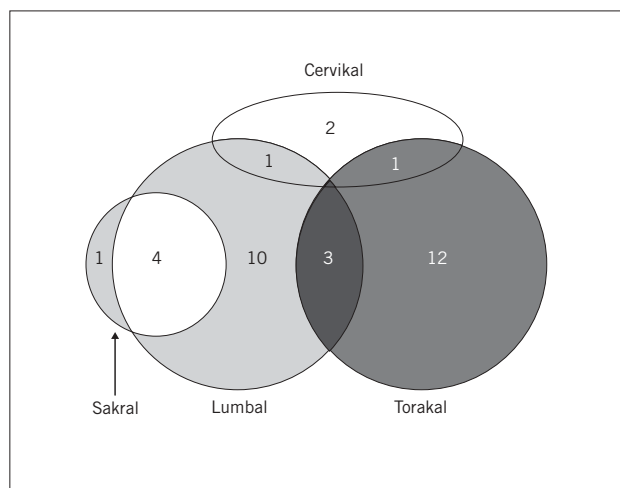


Fig. 1. Lokaliseringen af de intraspinal læsioner. De overlappende felter angiver patienter, der havde mk strækkende sig over flere niveauer eller hvor der var flere separate læsioner.

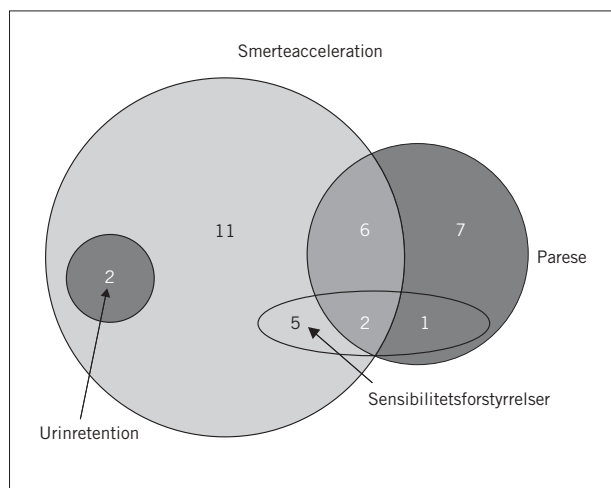


Fig. 2. Fordelingen af debutsymptomerne.

sion. De resterende havde en sygdomsvarighed på 85-3.419 dage (median 818 dage) og endokrin behandling i 62-ca. 3.300 dage (median 690 dage). Histologisk var prostatacanceren højt differentieret hos tre, middelhøjt hos 14, lavt hos 11, og ikke oplyst hos seks patienter. Prostataspecifikt antigen (PSA) forelå hos 32 patienter og var 0,3 µg/l til >1.000 µg/l (median 270 µg/l). To patienter havde et PSA på >1 µg/l, og syv havde et PSA på mellem 1 µg/l og 100 µg/l.

Lokaliseringen af medullakompression fremgår af **Fig. 1**. Hos ni patienter var flere regioner involveret, og seks havde flere separate intraspinal læsioner.

Debutsymptomerne fremgår af **Fig. 2**. Der var ingen statistisk signifikant forskel ($p>0,2$), hvad angik smerter eller neurologiske symptomer, på patienterne med medullakompression og patienterne med dura- eller rodtryk.

Smerter

På diagnosetidspunktet havde 31 patienter (91%) dybe børende smerter, 21 (62%) udstrålende smerter og 16 (47%) dysæstesismerter. Tre patienter (9%) havde ingen smerter. Opioider blev givet til 29 patienter (40-1.360 morphinækvivalenter, median 160 mg), mens 13 fik valproat og 11 imipramin. I den sidste måned før medullakompression fik 23 patienter deres opioiddosis øget med 10-980 mg morphinækvivalenter (median 90).

Samtidig øgedes valproatdosen hos 11 og imipramindosen hos ti patienter. Blandt de 12 patienter, hvor opioiddosen blev øget med mindst 90 mg morphin-ækvivalenter, havde to patienter ingen neuropatiske smerter.

Neurologiske symptomer

Variierende grad af parese var til stede hos 23 patienter (72%), mens ni patienter (28%) ikke havde lammelse. Om to patienter var der ingen oplysninger på dette punkt. I gruppen med

tryk på medulla havde 16 patienter lammelser mod syv patienter i gruppen med dura- eller rodtryk ($p>0,2$). Føleforstyrrelser var til stede hos 18 patienter (58%), ikke hos 13 og uoplyst hos tre.

Behandling

En behandling, der bestod af akut ekstern højvoltsbestråling – oftest som 5 Gy i fem fraktioner suppleret med prednison 150 mg aftrappet over to uger – blev givet til 29 patienter, tre fik foretaget decompressio medulla spinalis og ablatio neoplastatis samt strålebehandling, mens to kun fik endokrinbehandling.

Behandlingsresultat

Behandlingsresultatet vedrørende neurologiske symptomer og smerter fremgår af **Tabel 1**.

Der opstod recidiv hos otte patienter efter 18-537 dage (median 128 dage), og i fire tilfælde var lokaliseringen anderledes.

Overlevelse

Overlevelsen efter behandlingen fremgår af **Fig. 3**. Ved opfølgelsen var fire patienter fortsat i live efter en observations-tid på mellem 283 og 1.540 dage. Der var ikke statistisk signifikant forskel på overlevelsen for patienter, som havde fået

Tabel 1. Behandlingsresultater. God effekt er fuldstændig eller næsten fuldstændig remission. Moderat effekt er sikker forbedring.

	Neurologiske symptomer n=29 (%)	Smerter n=31 (%)
God effekt	5 (17)	10 (32)
Moderat effekt	7 (24)	10 (32)
Ringe effekt	5 (17)	7 (23)
Uoplyst	12 (41)	4 (13)
Symptomer ikke til stede	5	3

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

endokrinbehandling i mere eller mindre end to år, var over eller under 70 år, havde medullakompression eller dura/rodtryk eller havde læsion på en eller flere regioner ($p > 0,10$ i alle tilfælde).

Sygehistorier

1. *Lav PSA og »withdrawal« response.* Patienten var 73 år og havde smerter fra multiple metastaser i det aksiale skelet og et PSA på 250 $\mu\text{g/l}$. På total antiandrogenblokkade svandt smerterne, og PSA faldt til 0,5 $\mu\text{g/l}$. I løbet af 2 år steg PSA til maksimalt 260 $\mu\text{g/l}$, og smerterne recidiverede. Flutamid blev seponeret, og patienten oplevede et markant biokemisk og klinisk withdrawal response. Et halvt år senere opstod der medullær kompression med rygsmerter og kraftnedsættelse i benene. PSA var 0,9 mg/l . Stråleterapi samt højdosis prednison havde ringe klinisk effekt, og patienten døde knap et år senere med PSA på 11 mg/l .

2. *Smerteacceleration.* Patienten havde multiple knoglemetastaser og blev sat i behandling med estradiolinjektioner. Morphin blev på ca. et år øget fra 20 mg dagl. til 100 mg. Smerterne accelererede, og på få dage steg morphinforbruget til 330 mg. Der var ingen neuralgiforme smerter eller neurologiske symptomer. Patienten blev orkiektomeret og efter yderligere to måneder kom der udstrålende smerter i begge ben. Opioiddosis blev øget til 760 mg morphinækvivalenter i løbet af 2-3 uger, før der blev påvist en lumbal medullakompression. Strålebehandling havde ringe effekt. Et halvt år senere fik man igen formodning om medullakompression, men en MR-scanning kunne ikke gennemføres på grund af voldsomme smerter trods ca. 1.500 mg morphinækvivalenter dagl. Patienten døde en uge senere.

3. *Ingen smerter og diagnosen ikke kendt.* En 67-årig mand blev indlagt med styringsbesvær i begge ben. En myelografi viste næsten total stop ud for th 6, og der blev foretaget ablatio tumoris extraduralis. En mikroskopi viste prostatacancer, og en knoglescintigrafi viste multiple metastasesuspekterede læsioner. Der var god effekt af operationen, og residualurinen svandt efter orkiektomi. En ny medullær kompression med ataksi opstod efter ca. et år. Strålebehandling havde ringe klinisk effekt. Efter yderligere knap et år fik patienten nedsat kraft i benene. En enkelt stråledosis samt dekompressionsoperation bedrede gangfunktionen. Efter yderligere et halvt år steg PSA til 120 $\mu\text{g/l}$, og patienten døde. Han havde på intet tidspunkt smerter.

Diskussion

Patienter med prostatacancer og medullakompression kunne ikke identificeres elektronisk. Alligevel er materialet formentlig tæt på at være komplet. Fra Cancerregisteret fik man oplyst, at der fra den 1. januar 1992 til den 31. december 1996 blev indberettet 315 patienter med prostatacancer fra Glostrup optageområde, og selv om disse patienter ikke er identiske med baggrundspopulationen for nærværende materiale,

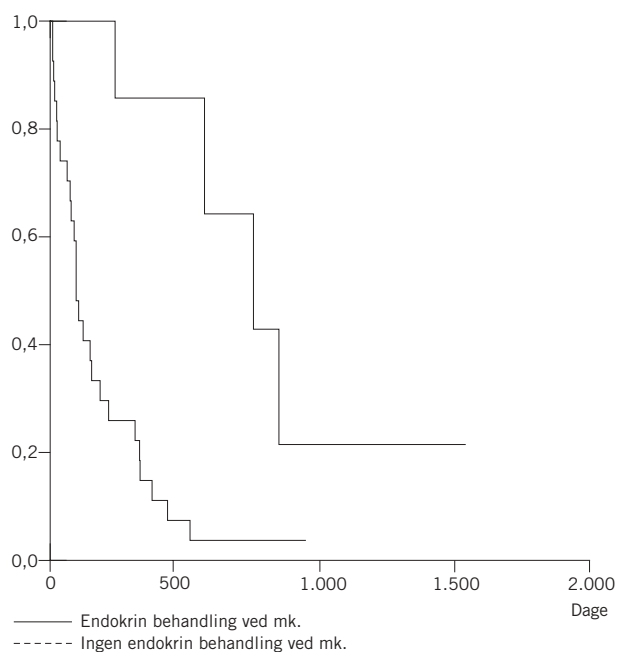


Fig. 3. Kaplan-Meier estimat over overlevelsen hos patienterne efter mk. Log-rank-test, c^2 : 10.586, 1 df, $p < 0,001$.

giver det et indtryk af størrelsesordenen (34/315=11%). I litteraturen skønnes det, at 6-10% af patienter med prostatacancer får medullakompression [1, 3, 4, 7]. Blandt de 45, der formodedes at have medullakompression, blev diagnosen verificeret hos 34 (76%), hvilket også svarer til, hvad der beskrives i litteraturen (5).

Det overraskede, at to patienter fik mk med PSA under 1 $\mu\text{g/l}$, og at 26% havde PSA under 100 $\mu\text{g/l}$ (syv i endokrin behandling og to uden). I denne undersøgelse debuterede 21% af patienterne med medullakompression, hvilket var lidt flere end de 12-19%, som angives i litteraturen [3-5].

Lammelser, sensibilitetsforstyrrelser og neuropatiske smerter er velkendte symptomer på intraspinal kompression. Herudover var ikkeneuropatiske smerter og specielt hurtig smerteacceleration karakteristiske symptomer. Således fik en tredjedel af patienterne øget deres opioiddosis med mere end 90 morphinækvivalenter i den sidste måned, før diagnosen blev stillet. Intet symptom var dog obligatorisk, og minimum 15% havde ikke neurologiske symptomer, og 9% havde ikke smerter. Symptomatologi, behandlingsrespons og prognose var ens hos gruppen med påvisbart tryk på medulla og gruppen, der havde dura- eller rodtryk. Grupperne kan således ikke skelnes klinisk, og behandlingen er den samme, hvorfor de kan opfattes som én gruppe. Overlevelsen var signifikant længere for de patienter, som var ubehandlet ved tidspunktet for medullakompressionsdiagnosen, end for de patienter, som fik medullakompression under endokrin behandling. Det er naturligt og også påvist i litteraturen [11, 12]. Overlevelsen var sammenlignelig med overlevelsen for patienter i

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

samme sygdomsstadie, men uden mk. Således var den medicinske overlevelse godt to år i et dansk materiale af patienter med avanceret prostatacancer efter start på endokrin behandling [13] og i et andet dansk materiale godt et halvt år for patienter med hormonrefraktær progression [14]. I andre undersøgelser er der fundet en median overlevelse på 16 uger til 18 måneder efter mk [4, 5, 11].

Konklusion

Intraspinal kompression er hyppig hos patienter med prostatacancer. Hurtig smerteacceleration er et tidligt symptom, og især ved morphinresistente eller neuropatiske smerter eller ved samtidig neurologiske symptomer bør diagnosen undersøges billeddiagnostisk. Tidlig akut behandling giver gode resultater på såvel smerter som neurologiske symptomer, og overlevelsen kan sammenlignes med prognosen for patienter i samme sygdomsstadie men uden intraspinal kompression.

Summary

Niels Klarskov:

Spinal cord compression in prostate cancer patients.

A retrospective study.

Ugeskr Læger 2003;165:2085-8.

Introduction: The aim of the study was to describe symptomatology and prognosis in patients with spinal cord compression and prostate cancer.

Material and methods: The material was retrospective and included patients from 1.1.1996 to 31.12.2000 with compression of the medulla, dura or intraspinal roots. Data collection was concluded on 30.6.2001.

Results: Seven patients had the cancer diagnosis at the time of the intraspinal compression. The most frequent debut-symptom was acceleration of pain, two thirds had neuropathic pain, and three patients were free of pain. Paresis was present in 23 patients and 18 had sensory symptoms. External irradiation was given to 29 patients, three had a neurosurgical procedure and irradiation and two patients had just endocrine manipulation. The treatment result was good or moderately good on pain in three fourths of the patients, and on the neurological symptoms in two thirds. Eight patients had recurrence. Median survival was three months for patients with hormone resistant progression and two years for those patients, who got their cancer diagnosis in connection with the intraspinal compression.

Conclusion: Rapid acceleration of pain is an early symptom of intraspinal compression. Morphine-resistant pain or neuropathic pain and neurologic symptoms are typical findings, but none of the symptoms are obligatory. Early acute treatment may give good recovery and the survival is comparable with the survival of patients whose illnesses are in the same stadium but who do not suffer from intraspinal compression.

Reprints: *Niels Klarskov*, Husumgade 27, 2. th., DK-2200 København N.
E-mail: Niels_klarskov@e-box.dk

Antaget den 3. marts 2003.
Amtssygehuset i Glostrup, Urologisk Sektion.

Svend Otto Mortensen takkes for meget værdifuld hjælp og støtte i forbindelse med arbejdets tilblivelse.

Litteratur

1. Iversen P, Rasmussen F, Mogensen P et al. Prostatacancer. Ugeskr Læger 1999;161 (suppl 4).
2. Iversen P, Højsæter PÅ, Rasmussen F. Cancer prostatae. I: Hald T, Stadil F, eds. Kirurgisk kompendium 2. udgave. København: Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck, 1996:Kap. 74:1585-97.
3. Osborn JL, Getzenberg RH, Trump DL. Spinal cord compression in prostate cancer. J Neuro-Oncol 1995;23:135-47.
4. Rosenthal MA, Rosen D, Raghavan D et al. Spinal cord compression in prostate cancer. Br J Urol 1992;65:530-3.
5. Smith EM, Hampel N, Ruff RL et al. Spinal cord compression secondary to prostate carcinoma. J Urol 1993;149:330-3.
6. Turner S, Marosszeky B, Timms I et al. Malignant spinal cord compression: A prospective evaluation. Int J Radiation Oncol Biol Phys 1993;26:141-6.
7. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council trial. Br J Urol 1997;79: 235-46.
8. Boogerd W, van der Sante J. Diagnosis and treatment of spinal cord compression in malignant disease. Cancer Treatment Reviews 1993;19:129-50.
9. Zelefsky MJ, Seher HI, Krol G et al. Spinal epidural tumor in patients with prostate cancer. Cancer 1992;70:2319-25.
10. Lægeforeningens Medicinfortegnelse 23. udgave. København: Lægeforeningens forlag, 2000:513.
11. Huddart RA, Rajan B, Law M et al. Spinal cord compression in prostate cancer: treatment outcome and prognostic factors. Radiother Oncol 1997; 44:229-36.
12. Flynn DF, Shipley WJ. Management of spinal cord compression secondary to metastatic prostatic carcinoma. Urol Clin North Am 1991;18:145-52.
13. Iversen P, Rasmussen F, Klarskov P et al for the Danish Prostatic Cancer Group. Long-term results of Danish Prostatic Cancer Group Trial 86. Cancer 1993;72:3851-4.
14. Iversen P, Rasmussen F, Asmussen C et al. Estramustine phosphate versus placebo as second line treatment after orchidectomy in patients with metastatic prostate cancer: DAPROCA study 9002. J Urol 1997;157:929-34.