

Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V10200725

Behandling af metastatisk spinalt tværsnitssyndrom

Christine Federspiel¹, Søren S. Morgen², Morten H. Suppli¹, Claus Kamby¹, Jesper Kelsen² & Martin Gehrchen²

1) Onkologisk Klinik, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 2) Spine Unit, Ortopædkirurgisk Klinik, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2021;183:V10200725

HOVEDBUDSKABER

- MTS er en hyppigt forekommende tilstand hos kræftpacienter og lokaliserede rygsmerter er ofte det første symptom.
- Hurtig diagnostik og behandling er essentiel for at bevare eller genoprette funktionsniveauet.
- Den primære behandling består af kirurgi og/eller strålebehandling.

Metastatisk spinalt tværsnitssyndrom (MTS) er en akut onkologisk tilstand, der er defineret ved symptomatisk kompression af medulla spinalis eller cauda equina fra en metastaserende tumor. MTS er en bred betegnelse, som omfatter en række tilstande med varierende grad af kompression, hvilket medfører store variationer i symptomatologien. MTS skyldes hyppigst knoglemetastaser i columna med indvækst i spinalkanalen. Autopsistudier viser, at over to tredjedele af de patienter, der er døde med metastatisk kræftsygdom, har metastaser i columna [1]. I 2010 var etårsoverlevelsen fra MTS-diagnosetidspunktet for en kohorte af danske patienter på 29,2% [2]. MTS kan udvikle sig til en permanent invaliderende tilstand, hvorfor hurtig start af behandling er afgørende for chancen for at bevare eller genoprette påvirkede neurologiske funktioner. Behandlingen af MTS er primært palliativ og sigter mod at bevare eller forbedre livskvaliteten [3, 4].

PRÆSENTATION

Incidensen af MTS afhænger af kræfttypen, og MTS ses hyppigst ved dissemineret lunge-, bryst-, prostata- og nyrekræft samt myelomatose [5]. Det hyppigst forekommende symptom på MTS er lokaliserede rygsmerter med eller uden radikulær udstråling. Dertil kommer neurologiske symptomer som kraftnedsættelse, føleforstyrrelser, urinretention samt urin- og afføringsinkontinens [6]. Det kliniske billede varierer, men rygsmerter med neurologiske udfaldssymptomer eller monosymptomatiske, svære, progredierende rygsmerter skal medføre mistanke om MTS hos patienter med dissemineret kræftsygdom og foranledige billedmæssig udredning. MTS kan forekomme som debutsymptom hos patienter uden kendt malign sygdom [2].

DIAGNOSTIK

MTS-diagnosen bekræftes ved akut MR-skanning af columna totalis [7], hvor der bruges en kombination af sagittale T1-vægtede og T2-vægtede sekvenser samt aksiale T1-vægtede sekvenser på udvalgte niveauer for at identificere både intra- og ekstradurale læsioner. Hvis MR-skanning ikke kan gennemføres, kan der

undtagelsesvis udføres CT-myelografi.

I Danmark bruges betegnelsen tværsnitssyndrom, selvom patientens symptomer ikke er forenelige med en komplet tværsnitslæsion. De kliniske og radiologiske fund vil oftest være forenelige med spinalkompression forårsaget af epidural indvækst. Der kan være tilfælde, hvor der ikke er overensstemmelse mellem de radiologiske fund og de kliniske symptomer, det kan f.eks. være hos patienter med asymptomatisk epidural indvækst eller i tilfælde, hvor læsionens spinale niveau på MR-skanning/CT ikke korrelerer med det kliniske billede [8]. Behandling af symptomatiske patienter anbefales at ske på baggrund af de billeddiagnostiske fund [9]. Det er ikke tilstrækkeligt undersøgt, om asymptomatiske patienter med radiologisk kompression kan observeres afventende uden behandling.

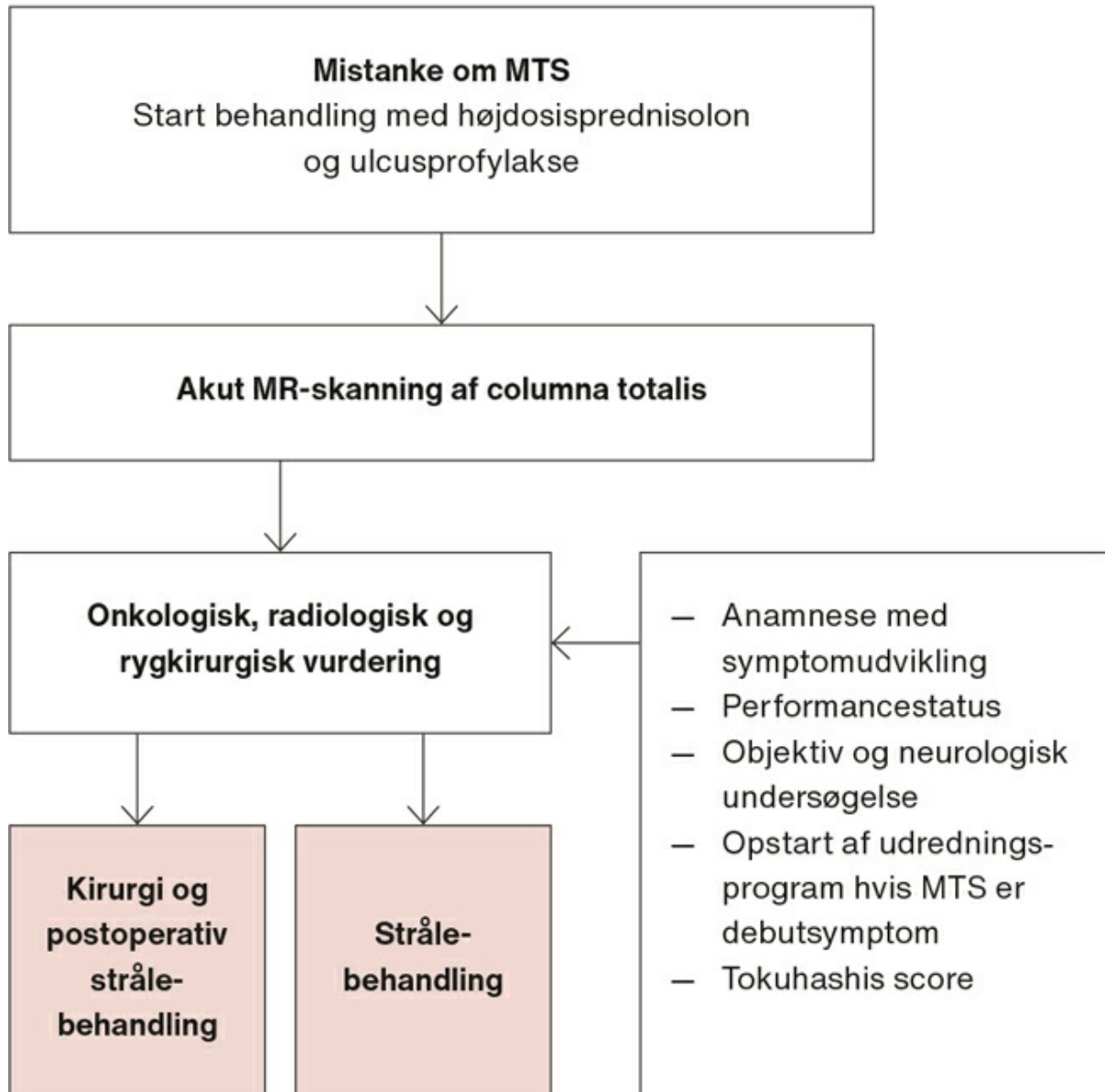
BEHANDLING

Højdosisteroid har en umiddelbar gavnlig effekt på smerter og neurologiske udfald ved MTS [10]. Ved begrundet mistanke om MTS bør behandling med højdosisteroid og ulcusprofylakse iværksættes, inden diagnosen er verificeret (Figur 1).

Behandlingen af MTS består af kirurgi og/eller strålebehandling. I enkelte tilfælde er det også relevant med systemisk behandling ved høj forventet responsrate på kemoterapi. Hovedparten af patienterne med MTS behandles med strålebehandling, der har været den foretrukne behandling gennem mange år. I 2005 publicerede *Patchell et al* [11] et randomiseret studie, hvor 101 patienter med MR-verificeret MTS blev randomiseret til at modtage enten strålebehandling eller dekomprimerende laminektomi og stabilisering efterfulgt af strålebehandling. Studiets primære endemål var gangfunktion. Studiet blev afsluttet før tid, da resultaterne fra første interimanalyse viste, at signifikant flere af de patienter, der var blevet behandlet med kirurgi og postoperativ strålebehandling, havde bibeholdt deres gangfunktion, end de patienter, der var blevet behandlet med strålebehandling alene (84% vs. 57%, oddsratio 6,2 (95% konfidens-interval 2,0-19,8) $p = 0,001$). Derudover observerede man også en reduktion i smerter og bedre vandladningskontrol hos patienter, der var behandlet med både kirurgi og strålebehandling.

Disse resultater har medført, at patienter med verificeret MTS i dag primært vurderes med henblik på rygkirurgi. I perioden 2005-2012 blev 2.321 patienter med MTS henvist til Rigshospitalet; 21% af dem (491 patienter) blev behandlet med stabiliserende rygkirurgi efterfulgt af strålebehandling [2]. De resterende patienter var ikke kandidater til en kirurgisk dekompression pga. dårlig almentilstand og en estimeret kort restlevetid eller udbredte metastaser i rygsøjlen. Hovedparten af disse fik palliativ strålebehandling.

FIGUR 1 Behandlingsalgoritme ved metastatisk spinalt tværsnitssyndrom (MTS).



Valg af behandling foregår i et multidisciplinært samarbejde mellem onkologer, radiologer og rygkirurger. Vurderingen afhænger af flere faktorer, herunder almentilstand, grundsygdom, metastatisk udbredelse, neurologiske symptomer, komorbiditet og et estimat af forventet restlevetid [12, 13]. Der er udviklet prognostiske scoringssystemer til brug i beslutningsprocessen, f.eks. Tokuhashis score, som blev udviklet i 1990 og efterfølgende revideret i 2005 (TR5) og i 2017 (TR17) [13]. TR17 er baseret på performancestatus, primær kræftsygdom, antallet af vertebrale metastaser, metastaser i indre organer og neurologisk påvirkning graderet fra paralysen til normal funktion (Tabel 1). TR17 er et beslutningsværktøj, der kan støtte klinikerne i at vælge den optimale behandling, da den forventede restlevetid er afgørende for, hvor radikal behandling patienter med MTS forventeligt kan have glæde af [3]. Anbefalingen har primært været at anvende kirurgi til patienter med forventet

overlevelse på mere end tre måneder, men i praksis er det vanskeligt at estimere restlevetiden, og den bør generelt tillægges en mindre betydning [14].

TABEL 1 Tokuhashis score, revideret 2017^a, gengivet med tilladelse fra *Morgen et al* [13].

Karakteristikum	Score
<i>Performancestatus, %</i>	
Dårlig: 10-40	0
Moderat: 50-70	1
God: 80-100	2
<i>Vertebrale metastaser, n</i>	
≥ 3	0
2	1
1	2
<i>Metastaser i store indre organer</i>	
Inoperable	0
Operable	1
Ingen	2
<i>Lokalisation af primær tumor</i>	
Lunge, knogle, ventrikel, blære, øsofagus, pancreas	0
Lever, galdeblære, ukendt primær tumor	1
Andre	2
Nyre, livmoder, rectum, tarm	3
Thyroidea, mamma, prostata, karcinoid	4
<i>Parese: Frankels gradering</i>	
Komplet: A og B	0
Inkomplet: C og D	1
Ingen: E	2

TR17 = Tokuhashis score, revideret 2017.

a) Estimeret overlevelse for TR17-niveauerne 0-5: < 6 mdr., 6-9: ≥ 6 mdr. og 10-12: ≥ 12 mdr.

Kirurgisk behandling

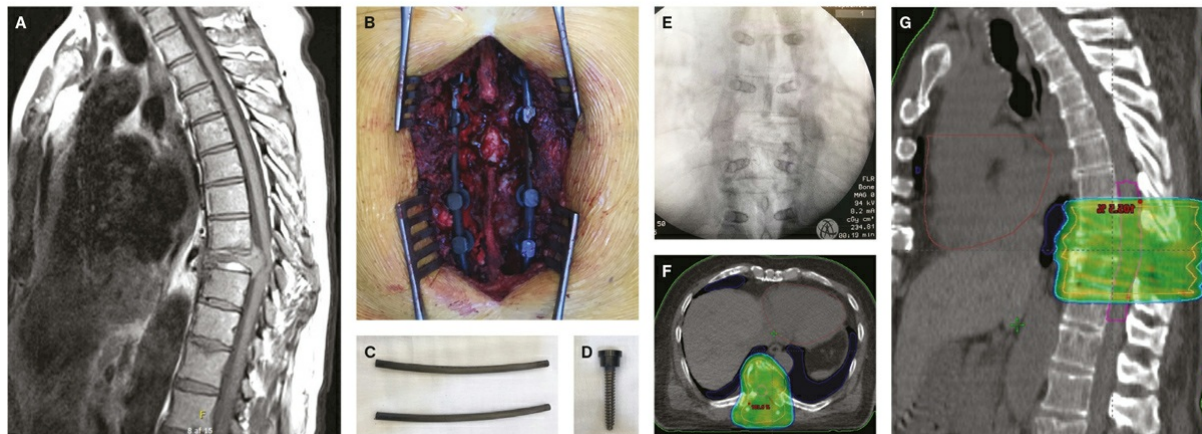
Den kirurgiske behandling af MTS er hovedsagelig palliativ og består af dekompression og stabilisering af rygsøjlen. Den kirurgiske tilgang afhænger af antallet og lokaliseringen af metastaser i rygsøjlen, men ofte anvendes der åben kirurgi med konventionel laminektomi og instrumentering over og under de afficerede niveauer. Generelt vælges den mindst invasive procedure, der kan aflaste og stabilisere rygsøjlen, da en komplet tumorresektion (en bloc-resektion) af metastaser i rygsøjlen medfører øget forekomst af komplikationer og

morbiditet [15]. I sjældne tilfælde kan en bloc-resektion være relevant, f.eks. ved en PET-CT-verificeret solitær intrakompartmental metastase i én ryghvirvel, hvor en bloc-resektion potentielt kan være helbredende. Nye kirurgiske behandlingsmuligheder inkluderer minimalt invasiv kirurgi (MIS), som i udvalgte tilfælde kan anvendes som alternativ til åben kirurgi.

Ved MIS anvendes typisk mindre incisioner og perkutan skrueplacering under røntgengennemlysning, hvilket mindsker det kirurgiske traume og blodtab, men også medfører en markant længere operationstid [16]. MIS giver lavere morbiditet, færre komplikationer og kortere indlæggelse og har i studier vist samme effekt på smerter og neurologiske udfald som åben kirurgi [17]. Stabiliserende ryggkirurgi kan i dag udføres med nyere fikseringsprincipper, hvor der anvendes et titaniumcoatet carbonsystem, som giver færre billedmæssige artefakter og medfører mere præcis stråleplanlægning og flere radiologiske opfølgingsmuligheder [18]. Valg af operation er nærmere beskrevet ud fra et caseeksempel i **Figur 2**. Operation medfører altid risiko for blødning, infektion, neurologiske udfald og venøs tromboembolisk sygdom. Særligt dybe sårinfektioner er en problematisk komplikation, der ofte medfører gentagne kirurgiske revisioner og langvarig hospitalisering samt forsinker den onkologiske behandling og reducerer restlevetiden [19].

FIGUR 2 Caseeksempel: En 72-årig rask mand blev indlagt akut pga. måneders progredierende rygsmerter med tiltagende påvirkning af gangfunktionen og begyndende sfinkterpåvirkning gennem tre døgn op til indlæggelsen. Klinisk fandt man spastisk gang med udtalt balancebesvær og sensibilitetsgrænse på truncus. Han blev udredt med akut MR-skanning af columna totalis, som viste en hypodens proces med patologisk fraktur i Th9 på de T1-vægtede MR-skanningssekvenser (**A**). Der blev påbegyndt højdosissteroidbehandling med tabl. prednisolon

150 mg × 1 med eklatant effekt. Patienten blev overflyttet og stabiliseret subakut fra Th7 til Th11 med dekompensation ud for Th9 med instrumentering med et titaniumcoatet carbonsystem under gennemlysning (**B-E**). Peroperativ frysemikroskopi rejste mistanke om myelomatose. Postoperativt sås en sikker bedring i patientens paraparese og smertetilstand. Han overflyttedes til yderligere udredning i hæmatologisk regi, og der blev planlagt postoperativ strålebehandling med fotonbestråling mod Th8-10, 2 Gy × 20 fraktioner (**F** og **G**).



Strålebehandling

Ekstern strålebehandling er en effektiv behandling af symptomer fra knoglemetastaser, og næsten alle patienter med MTS får strålebehandling som enten primær eller postoperativ behandling. Det mest anvendte postoperative stråleregime er 30 Gy fordelt på ti fraktioner og påbegyndes omkring 14 dage efter det kirurgiske indgreb [20].

Patienter, der ikke findes egnede til kirurgi, henvises til pallierende strålebehandling. Fraktioneringen (antal behandlinger og dosis) bestemmes individuelt ud fra patientens samlede tilstand og kan variere fra f.eks. 10 Gy givet over én fraktion til 30 Gy fordelt på ti fraktioner. Generelt anbefales et hypofraktioneret stråleregime givet over én eller få fraktioner til majoriteten af patienterne. Data fra randomiserede forsøg som ICORG (10 Gy × 1 vs. 4 Gy × 5), SCORE-2 (4 Gy × 5 vs. 3 Gy × 10) og SCORAD III (8 Gy × 1 vs. 4 Gy × 5) viser, at kort fraktioneret strålebehandling er ligeværdig med normofraktionering med henblik på bevaret neurologisk funktion [21-23]. Progression i strålefeltet og behov for genbestråling er dog ikke beskrevet i disse studier, hvorfor længere

fraktionering fortsat anbefales til patienter med god prognose, hvor længerevarende lokalkontrol tilstræbes [24]. Ved recidiv eller progression i et tidligere bestrålet område bør patienten revurderes med henblik på mulighederne for genbestråling under hensyntagen til risikoen for udvikling af alvorlige bivirkninger som stråleinduceret myelopati [25, 26].

Stereotaktisk strålebehandling (SBRT) er en behandling, hvor der gives en høj biologisk dosis til et veldefineret target med stor præcision på én eller få fraktioner. Denne metode anvendes i øget omfang til patienter med spinale metastaser uden medullær kompression. SBRT betragtes fortsat som eksperimentel behandling af MTS, men kan potentielt medvirke til reduceret behov for invasiv kirurgisk behandling i fremtiden [15].

Systemisk behandling

I særlige tilfælde kan systemisk behandling være en del af behandlingen af MTS ofte i kombination med de to ovenstående behandlingsmodaliteter. Dette ses ved enkelte kræftsygdomme, hvor behandlingen har en hurtig og markant effekt. Det drejer sig om kemoterapi til patienter med småcellet lungekræft, germinalcelletumorer og visse hæmatologiske kræftsygdomme (lymfomer og myelomatose) samt akut medicinsk kastration ved debut af prostatakræft.

KONKLUSION

Behandlingsfremskridt i onkologien har medført en øget overlevelse for mange patienter med dissemineret kræftsygdom, og forekomsten af knoglemetastaser og MTS forventes derfor at stige i fremtiden. Patienter med MTS anses for at have avanceret kræftsygdom og en restlevetid på få måneder, hvilket understreger vigtigheden af at bevare en høj livskvalitet med mindst mulig invasiv behandling. Til trods for den hyppige forekomst af MTS har man kun evalueret effekten af de forskellige behandlinger i relativt få randomiserede studier. Kirurgisk behandling efterfulgt af postoperativ strålebehandling har vist sig overlegen i vedligeholdelse af funktionsniveau, omend kun en femtedel af patienterne er kandidater til denne behandling. Behandlingen af MTS er multidisciplinær og kræver involvering af relevante specialister inden for radiologi, kirurgi og onkologi for at sikre den optimale behandling af patienterne med henblik på bevarelse af funktion og livskvalitet.

Korrespondance *Christine Federspiel*. E-mail: christine.federspiel.secher@regionh.dk

Antaget 17. maj 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 16. august 2021

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på [ugeskriftet.dk](https://www.ugeskriftet.dk)

Referencer findes i artiklen publiceret på [ugeskriftet.dk](https://www.ugeskriftet.dk)

Artikelreference Ugeskr Læger 2021;183:V10200725

SUMMARY

English summary

Treatment of metastatic spinal cord compression

Christine Federspiel, Søren S. Morgen, Morten H. Suppli, Claus Kamby, Jesper Kelsen & Martin Gehrchen

Ugeskr Læger 2021;183:V10200725

Metastatic spinal cord compression is an oncologic emergency, and the most frequent initial symptom is radicular backpain. Urgent diagnostics with acute MRI and early treatment is essential to prevent permanent

neurologic damage. Treatment is mainly palliative. For patients who have a good prognosis, the treatment of choice is decompressive surgery followed by radiotherapy, but only few patients are candidates to surgery due to significant comorbidities and poor performance status. Optimal therapy is required to maintain high quality of life at an acceptable risk, as argued in this review.

REFERENCER

1. Kamby C. The pattern of metastases in human breast cancer: Methodological aspects and influence of prognostic factors. *Cancer Treat Rev* 1990;17:37-61.
2. Morgen SS, Lund-Andersen C, Larsen CF et al. Prognosis in patients with symptomatic metastatic spinal cord compression: survival in different cancer diagnosis in a cohort of 2321 patients. *Spine (Phila Pa 1976)* 2013;38:1362-7.
3. Morgen SS, Engelholm SA, Larsen CF et al. Health&related quality of life in patients with metastatic spinal cord compression. *Orthop Surg* 2016;8:309-15.
4. Fehlings MG, Nater A, Tetreault L et al. Survival and clinical outcomes in surgically treated patients with metastatic epidural spinal cord compression: results of the prospective multicenter AOSpine study. *J Clin Oncol* 2016;34:268-76.
5. Mak KS, Lee LK, Mak RH et al. Incidence and treatment patterns in hospitalizations for malignant spinal cord compression in the United States, 1998-2006. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:824-31.
6. Helweg-Larsen S, Sørensen PS. Symptoms and signs in metastatic spinal cord compression: a study of progression from first symptom until diagnosis in 153 patients. *Eur J Cancer* 1994;30:396-8.
7. Loblaw D, Perry J, Chambers A, Laperriere N. Systematic review of the diagnosis and management of malignant extradural spinal cord compression: the cancer care Ontario practice guidelines initiative's neuro-oncology disease site group. *J Clin Oncol* 2005;23:2028-37.
8. Cook A, Lau T, Tomlinson M et al. Magnetic resonance imaging of the whole spine in suspected malignant spinal cord compression: impact on management. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1998;10:39-43.
9. Levack P, Graham J, Collie D et al. Don't wait for a sensory level – listen to the symptoms: a prospective audit of the delays in diagnosis of malignant cord compression. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2002;14:472-80.
10. Sørensen P, Helweg-Larsen S, Mouridsen H, Hansen H. Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy: a randomised trial. *Eur J Cancer* 1994;30:22-7.
11. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF 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.
12. Klimo P, Schmidt MH. Surgical management of spinal metastases. *Oncologist* 2004;9:188-96.
13. Morgen SS, Fruergaard S, Gehrchen M et al. A revision of the Tokuhashi revised score improves the prognostic ability in patients with metastatic spinal cord compression. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018;144:33-8.
14. Dea N, Versteeg AL, Sahgal A et al. Metastatic spine disease: should patients with short life expectancy be denied surgical care? *Neurosurgery* 2020;87:303.
15. Spratt DE, Beeler WH, de Moraes FY et al. An integrated multidisciplinary algorithm for the management of spinal metastases: an International Spine Oncology Consortium report. *Lancet Oncol* 2017;18:e720-e730.
16. Morgen SS, Hansen LV, Karbo T et al. Minimal access vs. open spine surgery in patients with metastatic spinal cord compression – a one-center randomized controlled trial. *Anticancer Res* 2020;40:5673-8.
17. Pennington Z, Ahmed AK, Molina CA et al. Minimally invasive versus conventional spine surgery for vertebral metastases: a systematic review of the evidence. *Ann Transl Med* 2018;6:103.
18. Cofano F, Di Perna G, Monticelli M et al. Carbon fiber reinforced vs titanium implants for fixation in spinal metastases: a comparative clinical study about safety and effectiveness of the new "carbon-strategy." *J Clin Neurosci* 2020;75:106-11.
19. Quraishi N, Ahmed M, Arealis G et al. Does surgical site infection influence neurological outcome and survival in patients undergoing surgery for metastatic spinal cord compression? *Eur Spine J* 2019;28:792-7.
20. Lee RS, Batke J, Weir L et al. Timing of surgery and radiotherapy in the management of metastatic spine disease: expert opinion. *J Spine Surg (Hong Kong)* 2018;4:368-73.
21. Rades D, Šegedin B, Conde-Moreno AJ et al. Radiotherapy with 4 Gy × 5 versus 3 Gy × 10 for metastatic epidural spinal cord

- compression: final results of the SCORE-2 trial (ARO 2009/01). *J Clin Oncol* 2016;34:597.
22. Thirion P, O'Sullivan L, Clayton-Lea A et al. ICORG 05-03: prospective randomized non-inferiority phase 3 trial comparing two radiation schedules in malignant spinal cord compression not proceeding with surgical decompression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90:1263-4.
 23. Hoskin PJ, Hopkins K, Misra V et al. Effect of single-fraction vs multifraction radiotherapy on ambulatory status among patients with spinal canal compression from metastatic cancer: the SCORAD randomized clinical trial. *JAMA* 2019;322:2084-94.
 24. Rades D, Lange M, Veninga T et al. Final results of a prospective study comparing the local control of short-course and long-course radiotherapy for metastatic spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:524-30.
 25. Nieder C, Grosu AL, Andratschke NH, Molls M. Update of human spinal cord reirradiation tolerance based on additional data from 38 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:1446-9.
 26. Suppli MH, Munck af Rosenschöld P, Pappot H, Engelholm SA. Diabetes increases the risk of serious adverse events after re-irradiation of the spine. *Radiother Oncol* 2019;136:130-5.