

Kirurgi ger besvärslindring vid skelettmetastaser

Varje år beräknas minst 3 000 svenskar få smärta och funktionsbortfall från rörelseapparatens på grund av skelettmetastaser. Möjligheten att med gott resultat kirurgiskt åtgärda en säkerställd eller hotande patologisk fraktur har ökat med senare års utveckling inom fraktur- och ledproteskirurgi. De flesta patienter kan nu erbjudas effektiv behandling mot smärta och funktionsbortfall till följd av skelettmetastaser.

Årligen får drygt 40 000 svenskar diagnosen cancer. Ungefär hälften av dessa kommer att utveckla metastaser, därav cirka hälften skelettmetastaser. Skelettet är efter lungor och lever den vanligaste lokalen för metastaser. Skelettmetastaser är sällan den direkta dödsorsaken, men orsakar avsevärd morbiditet i form av smärta, värk, patologisk fraktur samt metabola störningar. Hur många som får symtom av skelettmetastaser är inte känt, men patologisk fraktur har rapporterats hos 8 till 30 procent av patienter med skelettmetastaser [1]. Till detta skall läggas de som har symtom utan fraktur, varför man kan bedöma att minst 3 000 svenskar årligen drabbas av symtomgivande skelettmetastaser.

Förutom kotpelaren är bäckenet och humerus samt femur de vanligaste lokalerna för skelettmetastaser [2]. Varför just dessa delar av skelettet oftast drabbas är okänt, men det är intressant att notera att distributionen till stor del sammanfaller med förekomsten av röd

benmärg i vuxen ålder; metastaser distalt om armbåge och knäled förekommer men är sällsynta. Skelettmetastaser indelas i lytiska (ökad bennedbrytning), sklerotiska (ökad bennybildning) samt permeativa (multipla millimeterstora destruktions av kortikalt ben) [3]. Skelettmetastaser är vanligen multipla, endast en knapp tiondel är solitära, och då ofta njurcancermetastaser. Prostatacancer ger huvudsakligen sklerotiska metastaser, men även lytiska finns, det omvända gäller för bröstcancer. Det vanligaste är dock att både sklerotiska och lytiska metastaser finns samtidigt. Prostatacancer, bröstcancer samt lungcancer svarar för ca 80 procent av samtliga skelettmetastaser, medan den resterande delen huvudsakligen utgörs av tyreoidcancer, njurcancer samt lymfom [2]. Myelom kan ge liknande symtombild, även om det inte är frågan om metastaser i strikt mening. I denna artikel har dock myelom analyserats ihop med äkta metastaser, då symtom från rörelseapparatens ofta är desamma, och behandling ur ortopedisk synvinkel inte skiljer sig nämnvärt åt. Behandling av metastaser i kotpelare har tidigare beskrivits i Läkartidningen [4], och vi berör inte ytterligare detta område.

Trauma- och ledkirurgi behandlingskomplement

Behandling av skelettmetastaser skall vara multidisciplinär; adekvat behandling av primärtumören samt mer riktad behandling för skelettmetastaser. Denna innefattar behandling av smärta och metabola störningar (främst hyperkalcemi) samt strålbehandling av metastaser. Dessa metoder har använts under många år, och resultaten är goda, särskilt vad avser smärta. Det finns dock situationer där medicinsk eller radiologisk behandling inte räcker eller kan ges. Ortopedisk behandling har delvis varit präglad av nihilism till följd av dåliga resultat. Detta kan bero på osäkra operationsindikationer, olämplig teknik som ofta lett till kvarstående eller tidigt återkommande smärta, haveri av osteosyntesmaterial samt infektion. Dock har på senare år behandlingsprinciper inom trauma- och ledkirurgin anpassats för patienter med skelettmetasta-

ser i bäcken och extremiteter. Detta har lett till goda möjligheter att ortopediskt hjälpa de patienter där medicinsk och radiologisk behandling är otillräcklig.

Ortopediska operationer gav lindring

Fall 1. En då 54-årig kvinna opererades våren 1995 för en högersidig bröstcancer. I augusti 1995 fick hon efter obetydligt trauma en vänstersidig patologisk cervikal höftfraktur (Figur 1 A). Skelettskintigrafi visade metastaser i bäcken och höftleder. Datortomografi av bäckenet visade utbredd metastasering, speciellt kranialt om vänster acetabulum. Ortopedkliniken på hemorten avrådde från operation, varvid patienten flyttades till kirurgkliniken. Hon remitterades därifrån till ortopediska kliniken i Lund. I augusti 1995 utfördes en vänstersidig total höftledsartroplastik enligt Harrington [5]. Det destruerade området ovanför acetabulum armerades med helgångade pinnar av rostfritt stål (Figur 1 B). Mobiliseringen gick problemfritt, och hon kunde efter två veckor skrivas ut till hemmet; hon använde då kryckkäppar. Hon erhöll postoperativ strålbehandling med 3 Gy \times 10 mot bäckenet och vänster proximala femur. Vid kontroll fyra månader postoperativt var hon besvärsfri från vänster höft. Hon avled efter knappt ett år av utbredd metastasering, alltsedan operationen var hon besvärsfri från vänster höft.

Fall 2. En då 80-årig kvinna, behandlad på 1950-talet med radiuminlägg på grund av uteruscancer, fick under hösten 1995 tilltagande och efter hand invalidiserande belastningssmärta från vänster höft. Hon var recidivfri från uteruscancer och hade dessutom opererats 1991 för kolonstriktur utan påvisbar tumör i tarmpreparatet. Röntgen av vänster höft och femur i december 1995 visade destruktions i proximala femur (Figur 2 A). Skelettskintigrafi visade patologiska upptag i femur, ländrygg, kalott och vänster tibia. Hon opererades i december 1995 med en total höftledsartroplastik med 30 cm lång femurdel (Figur 2 B). PAD visade metastas av adenokarcinom, men trots omfattande utredning hittades aldrig primärtumören. Efter tre veckor kunde hon skrivas

Författare

JOHAN NILSSON
avdelningsläkare

PELLE GUSTAFSON

docent, biträdande överläkare; båda vid ortopediska kliniken, tumörsektionen, Universitetssjukhuset i Lund.



Figur 1 A. Patologisk cervikal höftfraktur samt supraacetabulär destruktion på grund av skelettmetastaserande bröstcancer hos 54-årig kvinna.



Figur 1 B. Efter operation med rekonstruktion av acetabulum enligt Harrington samt långstammat total höftledsartroplastik. Patienten avled ett år postoperativt av utbredd metastasering, alltsedan operationen besvärfri från höften.

ut till hemmet, väsentligen smärtfri och gående med kryckkäppar. Postoperativ strålbehandling med 3 Gy \times 10 gavs mot höft och femur. Fyra månader postoperativt noterades progress av destruktionerna i femur, som dock var väl armerat av den långa femurdelen, och patienten var fortfarande gångare (Figur 2 C). Efter hand tillkom smärtor från metastaser i sakrum, dessa kunde dock bemästras med perorala morfinpreparat, och patienten kunde vistas hemma tills hon avled i augusti 1996.

Fall 3. En då 81-årig man med sedan 1984 känd prostatacancer cyklade i januari 1995 omkull och ådrog sig en vänstersidig trokantär höftfraktur i metastasgenomsatt ben (Figur 3 A). Han

opererades akut med glidskruv och fyra-hålsplatta, men fick redan efter två veckor en ny fraktur genom det mest distala skruvhålet; benet visade sig här vara mjukt till följd av metastaser (Figur 3 B). Han reopererades med en lång höftprotes vars distala 15 cm sattes i till synes intakt ben (Figur 3 C). Vid kon-

troll sex veckor postoperativt var han smärtfri och gick med rullator. Under hösten 1995 fick han tilltagande och ef-



Figur 2 A. Destruktion i proximala femur hos 80-årig kvinna utan känd primärtumör.



Figur 2 B. Postoperativ bild efter operation med långstammat total höftledsartroplastik.



Figur 2 C. Vid kontroll fyra månader postoperativt noterades betydande progress av destruktionerna. Protesen satt dock fast distalt, och patienten var fortfarande gångare.



Figur 3 A. Efter cykelolycka vänstersidig trokantär höftfraktur hos 81-årig man med känd prostatacancer.



Figur 3 B. Två veckor efter operation med glidskruv och platta debuterade ny fraktur genom destruktion.



Figur 3 C. Patienten reopererades med långstammad total höftledsartroplastik och kunde mobiliseras till gående med rullator.



Figur 3 D. Nio månader postoperativt debuterade belastningssmärta från höger höft. Patienten opererades med märgspik och kunde åter mobiliseras till gående.

ter hand invalidiserande belastningssmärta från höger höft. Röntgen visade metastas i proximala femur. Han opererades i november 1995 med urskrapning, cementering och märgspikning med rekonstruktionsspik av femur, och kunde åter mobiliseras till gående med rullator (Figur 3 D). Fyra månader efter sista ingreppet avled han av sin prostatacancer.

141 patienter opererades under en femårsperiod

Vi har mellan oktober 1992 och september 1997 opererat 141 patienter, varav 64 män, med symtomgivande skelettmastaser i extremiteterna eller

bäckenet. 20 patienter har opererats två gånger och tre patienter tre gånger, varför vi redovisar resultatet av 167 operationer. Medelåldern vid operation var 66 år (spridning 30 till 89 år). Mediantiden från diagnos av primärtumör till operation för skelettmastaser var 1,5 år, med en spridning från 0 till 26 år. Hos 25 av de 141 patienterna debuterade den maligna sjukdomen med antingen patologisk fraktur eller på röntgen synlig destruktion i kombination med smärta. Indikationen för operation var vid 119 operationer fraktur och i resterande 48 fall destruktion med smärta.

Bakomliggande tumörsjukdom var hos 44 patienter bröstcancer, hos 23

ANNONS

prostatacancer, hos 17 lungcancer, hos 10 njurcancer, hos 1 tyreoideacancer samt hos 19 multipelt myelom. Övriga 27 patienter hade varierande maligna sjukdomar. Femur var den vanligaste lokalen (N=90), följt av humerus (N=39), höftleden (N=26) samt övriga lokaler (N=12). De patienter som opererades fler än en gång hade företrädesvis bröstcancer, prostatacancer eller multipelt myelom. Komplikationer bestod i två fall av osteosynteshaveri (höftskruv+platta) och i fem fall av protesluxation. Två patienter drabbades av djup ventrombos och en av lungemboli, vilka samtliga behandlades utan komplikationer. Två patienter drabbades av djup infektion, men ingen av dessa har krävt borttagande av implantatet.

Sex månaders medianöverlevnad

Vid uppföljning i december 1997 var 110 av de 141 patienterna döda, därav 12 inom 1 månad efter operationen. Medianöverlevnaden för alla patienter var sex månader (spridning 0 till 60 månader). Patienter med myelom, njur-, bröst- och prostatacancer hade längst medianöverlevnad (13, 11, 9 samt 8 månader), och patienter med lungcancer kortast medianöverlevnad (3 månader).

Förbättring hos nästan alla

Patienterna följdes om möjligt upp med återbesök efter en vecka, fyra månader samt efter ett år med klinisk kontroll samt röntgen. Vid respektive tillfälle fick patienten bland annat besvara frågan »Tycker Du att tillståndet Du blev opererad för nu är sämre/oförändrat/bättre/mycket bättre jämfört med innan operationen?». 129 av de 141 patienterna kunde följas upp en vecka postoperativt, och då svarade 127 av 129 att tillståndet var bättre eller mycket bättre och två att tillståndet var oförändrat, och av 67 patienter som inte kunde gå preoperativt kunde 63 gå med eller utan hjälpmedel. Vid uppföljning av 88 patienter fyra månader postoperativt tyckte 87 att tillståndet var bättre eller mycket bättre, och av 43 som inte kunde gå före operation kunde 40 gå med eller utan hjälpmedel. 33 patienter kunde följas upp ett år efter operation, då tyckte alla att tillståndet var bättre eller mycket bättre, och av elva som inte kunde gå före operation kunde alla gå med eller utan hjälpmedel.

Kort förväntad överlevnad utsluter inte operation

Målet vid all behandling av patologisk fraktur eller symtomgivande skelettmetastas är att snabbt göra patienten smärtfri samt att återställa funktionen. Vid mycket kort förväntad överlevnad

(några veckor) eller vid uttalat dåligt allmäntillstånd, eller om komplicerande interkurrent sjukdom föreligger, bör i första hand andra alternativ än operation prövas, häribland analgetikabehandling och/eller palliativ strålbehandling. Dock utgör en kort förväntad överlevnad ingen absolut kontraindikation mot operation: även i denna situation kan en rätt utförd operation vara av värde. Om en operation bedöms tekniskt möjlig och patienten bedöms klara anestesi kan operation vara det bästa alternativet, särskilt om överlevnaden bedöms längre än tre månader eller om metastasen är dåligt strålkänslig eller redan bestrålad till fulldos. Primärtumörens art ger en viss vägledning om förväntad överlevnad; patienter med skelettmetastaserande bröstcancer, prostatacancer, njurcancer eller med myelom kan leva flera år, medan överlevnaden vid lungcancer sällan överstiger fyra till sex månader [6].

Preoperativ röntgenutredning måste göras

Det kan vara svårt att skilja mellan symtomgivande skelettmetastas och etablerad patologisk fraktur utan felställning, varför dessa begrepp i allt väsentligt kan användas synonymt. Inte sällan har en patient med patologisk fraktur under en tid haft ökande symtom med smärta vid allt mindre belastning, innan fraktur uppkommer. En patologisk fraktur i ett rörben kräver operativ stabilisering för att smärtfrihet skall uppnås. Frågan om man profylaktiskt skall operera en på röntgen synlig destruktion utan fraktur är olöst; avsaknaden av säkra metoder att förutsäga fraktur är påtaglig. Det har anförts att om destruktionen är större än 2,5 cm eller omfattar mer än halva cirkumferensen, eller är belägen i anslutning till trokanter minor, är frakturrisken ökad. Dessa kriterier är dock dåligt underbyggda och fungerar i praktiken dåligt [7]. En praktiskt användbar regel är att om patienten har belastnings- eller rörelsesmärta där symtomen kan stämma med en på röntgen synlig metastas föreligger indikation för profylaktisk operation, även om fraktur inte ses. Det kan vara värt att notera att minst 50 procent av den trabekulära benstrukturen måste vara försvunnen innan metastasen kan ses på vanlig röntgen. I tevsamma fall kan en datortomografi (DT) av det misstänkta området vara värdefull. Magnetkameraundersökning (MR) är av stort värde vid misstänkt medullakompression till följd av metastaser i kotkroppar, men är sällan av värde vid utredning av skelettmetastaser i bäcken eller rörben.

Preoperativt skall också hela den aktuella skelettdelen röntgas så att eventu-

ella ytterligare destruktioner kan åtgärdas i samma seans. Föreligger misstanke om primär skelettumör (isolerad metastas eller metastas i ovanligt sent skede efter behandling av primärtumören eller radiologisk bild som ger misstanke om skelettsarkom) måste mer omfattande utredning genomföras före operation.

Råder under operation minsta tvivel om destruktionens genes skall preparat till PAD tas. Diagnosalternativ kan finnas; förutom annan primärtumör än den förväntade kan tillstånd som osteonekros, infektion i skelettet och omgivande strukturer, strålningsosteit och primär eller posttraumatisk osteoporos ge metastasliknande bild.

Speciella krav vid metastaskirurgi

Metastaskirurgi skiljer sig delvis från traditionell frakturkirurgi. Vid en patologisk fraktur kan normal benläkning i princip inte förväntas, i varje fall inte inom normal tid. Vidare kan omgivande skelett, även om det ser normalt ut på röntgen, inte förväntas ha normal hållfasthet; det måste förutsättas att metastasväxt finns i hela den afficerade skelettdelen. Implantatet kommer därför att belastas förhållandevis hårdare under längre tid, och måste därför vara mekaniskt starkare än vad som krävs för motsvarande icke-patologiska fraktur. Patienten har begränsad överlevnad, varför smärtfrihet och återställande av funktion måste nås omgående; rekonstruktionen skall tåla full belastning omedelbart postoperativt. Smärtfrihet har prioritet före återställande av funktion om båda dessa mål inte kan uppnås. Kirurgisk radikalitet är normalt inte behövlig, utan utskrapning kompletterad med strålbehandling och övrig onkologisk behandling räcker för lokal tumörkontroll. Är dock den förväntade livslängden lång och det endast rör sig om en solitär metastas kan radikal excision övervägas. Vi har god erfarenhet av att åtgärda flera metastaser i samma seans, men det har rapporterats ökad dödlighet i dessa situationer [8]. Även med optimal rekonstruktion är risken för refraktur eller lossning stor, särskilt hos de patienter som lever mer än två år efter operation [6].

Operation bör följas av strålning

Såvida inte den afficerade kroppsdelen redan är strålbehandlad bör postoperativ strålning ges mot så stor del av den afficerade skelettdelen som möjligt. Optimal dos och antalet fraktioner är inte klarlagda, men ett ofta använt schema är 3 Gy \times 10. Det är närmast överflödigt att nämna att övrig onkologisk behandling skall optimeras, liksom

även smärtbehandling, gärna med hjälp av smärtgrupp.

Vårdprogram för skelettmetastaser

Onkologiskt centrum, Södra sjukvårdsregionen gav våren 1998 ut ett vårdprogram för vuxna patienter med skelettmetastaser. Detta vårdprogram (ISBN 91-85738-46-8) kan rekvideras utan kostnad under adress Onkologiskt centrum, Universitetssjukhuset, 221 85 Lund. Det finns också publicerat på Internet (www.cancerepid.lu.se/ocsyd).

Referenser

1. Hoskin PJ. Scientific and clinical aspects of radiotherapy in the relief of bone pain. *Cancer Surv* 1988; 7: 69-86.
2. SBU. Strålbehandling vid cancer. SBU-rapport 1996, Nr 129/1-2.
3. Galasko CSB. Diagnosis of skeletal metastases and assessment of response to treatment. *Clin Orthop* 1995; 312: 64-75.
4. Sjöström L, Jonsson H, Karlström G, Olerud C, Ordeberg G. Framsteg inom ryggkirurgin gör det möjligt hjälpa patienter med metastaser i kotpelaren. *Läkartidningen* 1991; 88: 3072-5.
5. Harrington KD. Orthopaedic management of extremity and pelvic lesions. *Clin Orthop* 1995; 312: 136-47.
6. Bauer HCF, Wedin R. Survival after surgery for spinal and extremity metastases. Prognostication in 241 patients. *Acta Orthop Scand* 1995; 66: 143-6.
7. Hipp JA, Springfield DS, Hayes WC. Predicting pathologic fracture risk in the management of metastatic bone defects. *Clin Orthop* 1995; 312: 120-35.
8. Tan JL, Lo NN, Tan SK. Surgical treatment of metastatic long bone disease. *Singapore Med J* 1992; 33: 355-8.

Summary

Surgery provides relief in cases of skeletal metastasis

Johan Nilsson, Pelle Gustavson

Läkartidningen 1999; 96: 1000-05

The skeleton is the third most common site of metastasis, after the lungs and the liver. Although metastasis to bone is associated with considerable morbidity, it is seldom the direct cause of death. Orthopaedic treatment of imminent or existing pathological fractures has been associated with a dismal outcome until recently, when the treatment principles of trauma surgery and arthroplasty began to be applied in cases of skeletal metastasis. The article consists in a report of 141 patients with symptoms of skeletal metastasis to the pelvis or extremities, where the indication for surgery was pathological fracture in 85 per cent of cases, the femur being the commonest site, followed by the humerus. A third of the patients had breast cancer. Median survival was six months in the series as a whole. At follow-up after one week, four months, and one year, outcome was rated as good or very good by 98, 99 and 100 per cent of the patients, respectively.

Correspondence: Dr Johan Nilsson, Dept of Orthopaedics, Lund University, Universitets-sjukhuset i Lund, SE-221 95 Lund, Sweden.

Rohypnol bör klassas som tung narkotika

Iakttagelser, främst av kriminella män, visar att vissa reagerar med kraftigt våld och förlust av hämningar på överdos av flunitrazepam. Det är troligt att detta beror på sjunkande serotoninivå i hjärnan. Här beskrivs ett fall med en Rohypnol-missbrukare, dömd för våldsbrott. För att flunitrazepam-preparat inte ska förskrivas som vilken annan lugnande medicin som helst, anser artikelförfattarna att dessa ska klassas som tung narkotika, som i USA.

Flunitrazepam ingår i Rohypnol, Flunitrazepam, Fluscand och Flupam. Dessa preparat är vanliga sömnmedel [1]. Kända biverkningar är minnesförlust, förvirring, excitation, aggressivitet, hallucinationer och mardrömmar. Besvärlig hosta hos missbrukare som röker Rohypnol har nyligen rapporterats av svenska läkare [2].

Flunitrazepam kan användas preoperativt för att minska patientens rädsla inför en operation och framkalla minnesförlust för obehagliga upplevelser.

Rohypnol har sedan 1975 tillverkats och marknadsförts av det schweiziska läkemedelsbolaget Hoffman-La Roche och är godkänt som läkemedel i 64 länder. Flunitrazepam-preparat toppar för-

säljningslistorna i Europa jämfört med andra bensodiazepiner. Rohypnol är inte godkänt vare sig i USA eller i Kanada. Det klassas där som tung narkotika. I USA finns det ingen möjlighet att marknadsföra eller förskriva detta preparat. Svenska läkare måste vara medvetna om att svenskar som för in Rohypnol i USA begår en kriminell handling. Ett sådant fall har redovisats i massmedierna. I Kanada kan man endast använda Rohypnol om det är förskrivet av icke kanadensisk läkare. Flunitrazepam klassas i Sverige som lätt narkotika (förteckning IV). Det innebär att det blir tidsödande för Läkemedelsverket eller Socialstyrelsen att kontrollera bruket, t ex överförskrivningar.

Missbruk av flunitrazepam

Missbruk av Rohypnol rapporterades i Singapore redan 1979 [3] och har beskrivits i såväl Europa som Karibien i över tio år. Det mest missbrukade bensodiazepinpreparatet i Europa är Rohypnol [4, 5]. Missbrukarna använder dessa medel för att höja kvaliteten på »dålig» narkotika (till exempel heroin) eller för att lindra effekterna av avtändning från amfetamin. En femtedel av personer som vårdas med tvång enligt LVM och en sjättedel av ungdomar som tas om hand av Maria Ungdom (Stockholms ungdomsmottagning för unga missbrukare) missbrukar bensodiazepiner, huvudsakligen Rohypnol [6]. Det finns uppgifter om utbredd blandning av Rohypnol och alkohol bland svenska skolungdomar. Rohypnol förekommer vid ett stort antal våldsbrott i Sverige. I dagspress har förekommit rapporter om att de som på uppdrag utför våld, »torpeder», drogats med Rohypnol. Det är troligt att det analytiska tänkandet då kopplas bort och torpeden okritiskt tar emot det uppdragsgivaren säger. Detta är väl känt av polisen.

Samtidigt bruk av flunitrazepam och alkohol

Bruk av Rohypnol kan medföra genombrott av aggressiva impulser, lättretlighet och minnesförlust [3, 7]. Drogens särskilda avhämmande egenskaper medför att den som är under dess verkan är lättpåverkbar för suggestio-

Författare

ANNA DÅDERMAN

fil kand i psykologi, civilekonom, doktorand, sektionen för rättspsykiatri, institutionen för klinisk neurovetenskap, arbetsterapi och äldreomsorgsforskning, Karolinska institutet, Huddinge, samt avdelningen för biologisk psykologi, psykologiska institutionen, Stockholms universitet

LARS LIDBERG

professor i rättspsykiatri, sektionen för rättspsykiatri, institutionen för klinisk neurovetenskap, arbetsterapi och äldreomsorgsforskning, Karolinska institutet, Huddinge.