

Vårdprogram för kirurgisk behandling av skelettmetastaser vid Karolinska universitetssjukhuset

RIKARD WEDIN, GUNNAR SANDERSJÖÖ

Innehåll

1. Bakgrund.....	3
2. Epidemiologi.....	3
3. Symtom4	
3.1 Neuropsykiatriska och muskulära	4
3.2 Kardiovaskulära	4
3.3 Gastrointestinala.....	4
3.4 Renala4	
3.5 Smärta 5	
3.6 Manifesta och hotande frakturer	5
4. Utredning	5
4.1 Radiologisk och morfologisk diagnostik.....	5
4.2 Patologisk-anatomisk diagnostik (PAD).....	6
4.3 Övrig provtagning.....	7
4.4 PATHFx och överlevnad.....	7
4.5 Status 8	
5. Kirurgisk behandling.....	8
5.1 Allmänt 8	
5.2 Preoperativ handläggning vid känd primärtumör	10
5.3 Preoperativ handläggning vid okänd primärtumör	10
5.4 Behandling av hotande fraktur	10
5.5 Behandling vid ryggmärgskompression	11
5.5.1 Allmänt	11
5.5.2 Symtom.....	12
5.5.3 Utredning	12
5.5.4 Principer för behandling	12
5.5.5 Akut behandling	13
5.5.6 Kirurgisk behandling	13
5.6 Specifika metastaslokalisationer vid skelettmetastaserings.....	14
5.6.1 Halsryggraden.....	14
5.6.2 Bröst- och ländryggraden	14
5.6.3 Bäckenet	14
5.6.4 Humerus.....	15
5.6.5 Cervikal femurfraktur	15
5.6.6 Trochantär och subtrochantär femurfraktur.....	15
5.6.7 Femurdiapfysen	16
5.6.8 Distal femurfraktur	16
5.6.9 Tibia.....	16
5.6.10 Reoperation.....	16
5.7 Postoperativ vård	17
5.8 Komplikationer.....	18
5.8.1 Blödningsrisk.....	18
5.8.2 Tromboser-lungemboli	18
5.8.3 Recidiv och refraktur	18



6. Strålbehandling	19
6.1 Allmänt	19
6.2 Radioterapi vid smärtbehandling	19
6.3 Radioterapi som postoperativ behandling	19
6.4 Kontraindikationer till strålbehandling.....	19
7. Övrigt avseende peroperativ behandling av skelettmetastaser	20
7.1. Preoperativ anesthesiologisk bedömning	20
7.2 Postoperativ smärtlindring	20
7.3 Behandling av hyperkalcemi.....	20
Åtgärdskort för patologisk fraktur och metastasorsakad ryggmärgskompression	22
Provtagning (med akutsvar)	22
Radiologi	22
Läkemedel	22
Övrigt preoperativt	23

1. Bakgrund

Skelettet är, efter lunga och lever, den tredje vanligaste lokaliseringen för metastaser.

Metastaseringen sker hematogent och lokaliseringen motsvarar i stort förekomsten av röd benmärg i vuxen ålder, varför skelettmetastaser i första hand engagerar ryggrad, bäcken och revben. Andra vanliga lokaliseringer är skallben, femur och humerus, medan metastaser distalt om armbåge och knäled är ovanliga. Patologisk skelettfraktur i extremitet är vanligare bland kvinnor än män, sannolikt beroende på att prostatacancer i motsats till bröstcancer ofta ger sklerotiska metastaser, som inte försämrar benets hållfasthet i samma utsträckning som lytiska.

En ökande medelålder och en allt mer förbättrad överlevnad efter cancerdiagnos leder till att denna komplikationstungda och behandlingskrävande patientgrupp ökar i omfattning. Även om skelettmetastaser sällan är den direkta dödsorsaken ger de ofta upphov till en omfattande morbiditet som försämrar livskvaliteten i livets slutskede.

Vanliga komplikationer till skelettmetastaser är framför allt smärta, frakturer eller förlamning orsakad av kotmetastasers tryck på ryggmärgen. Förutom det mänskliga lidandet innebär skelettmetastaser också en enorm ekonomisk påfrestning för världens sjukvårdssystem. En amerikansk uppskattning visar att de 5,3 % av cancerpatienterna som har skelettmetastaser behöver hela 17 % av de ca 100 miljarder dollar National Institutes of Health spenderar på den amerikanska cancer vården varje år. Dessa kostnader beräknas fördubblas vart tionde år, bland annat för att vi blir allt fler äldre i befolkningen^{1 2}

2. Epidemiologi

Den sanna incidensen av skelettmetastaser är okänd. Varannan man och var tredje kvinna kommer någon gång under sin livstid att drabbas av invasiv cancer och hälften av dessa utgörs av cancerformer som ofta sprider sig till skelettet. Metastaser från de två vanligaste cancerformerna hos kvinnor och män, bröst- respektive prostatacancer, har en predilektion till skelettet men alla cancerformer kan sprida sig till skelettet^{3 4 5 6}. Dock får inte alla patienter med skelettmetastaser behandlingskrävande besvär. Risken för t.ex. en bröstcancerpatient att utveckla behandlingskrävande skelettmetastaser är 10–15 %, vilket idag motsvarar 100-200 patienter årligen i Stockholmsregionen⁷. Av dessa kommer omkring 20 % att opereras för antingen benbrott i extremitet eller förlamning orsakad av kotmetastaser. Totalt opereras varje år 100-200 patienter för cancerorsakad fraktur eller förlamning i Stockholms län. Ytterligare 250-350 patienter erhåller radioterapi på grund av smärtor utan pares orsakade av metastaser i kotpelaren.

¹ The health care burden of skeletal related events in patients with renal cell carcinoma and bone metastasis. Antczak C¹, J Urol. 2014 Jun;191(6):1678-84. doi: 10.1016/j.juro.2013.12.042.

² Health resource utilization associated with skeletal-related events: results from a retrospective European study. Body JJ, Eur J Health Econ. 2016 Jul;17(6):711-21. doi: 10.1007/s10198-015-0716-7. PMID:26253584

³ Skeletal metastases in 301 breast cancer patients: patient survival and complications after surgery. Weiss RJ, Tullberg E, Forsberg JA, Bauer HC, Wedin R. Breast. 2014 Jun;23(3):286-90

⁴ Surgery of skeletal metastases in 306 patients with prostate cancer. Weiss RJ, Forsberg JA, Wedin R. Acta Orthop. 2012 Feb;83(1):74-9

⁵ Surgery for skeletal metastases in lung cancer. Weiss RJ, Wedin R. Acta Orthop. 2011 Feb;82(1):96-101

⁶ Surgical treatment of skeletal metastases in 31 melanoma patients. Wedin R, Falkenius J, Weiss RJ, Hansson J. Acta Orthop Belg. 2012 Apr;78(2):246-53.

⁷ Surgical treatment for skeletal breast cancer metastases: a population-based study of 641 patients. Wedin R, Bauer HC, Rutqvist LE. Cancer. 2001 Jul 15;92(2):257-62

Tiden mellan diagnostik av primärtumör och uppkomst av patologisk fraktur är i genomsnitt 3 år med mycket stor variation⁸. Vissa tumörformer såsom njur- och prostatacancer diagnostiseras ofta i samband med upptäckt av en skelettmetastas⁹. Vid till exempel bröstcancer uppträder ibland skelettmetastaser mer än 10 år efter behandling av primärtumören¹⁰.

Kompression av medulla spinalis eller cauda equina har i ett obduktionsmaterial påvisats hos fem % av patienter med generaliserad malign tumör. I Sverige beräknas cirka 1 000 patienter insjukna årligen med symtom på epiduralkompression. Vanligaste primärtumörer är bröst-, lung- och prostatacancer, men också lymfom, myelom och njurcancer. Varje cancerform kan ge metastaser till ryggraden med risk för ryggmärgsskada. Nivån för kompressionen har visats vara cervical i 10 %, thorakal i 70 % och lumbal i 20 %¹¹.

Patienter med skelettmetastaser är oftast en terminalt sjuk patientgrupp. Efter kirurgisk behandling av skelettmetastas har överlevnaden efter ett år generellt visats vara ca: 29 % och efter två år 16 %. Överlevnaden är lika lång för patienter opererade för metastas till kotpelaren som för metastas i extremitet. Längst överlevnad hade patienter med myelom eller lymfom och kortast patienter med lungcancer¹². Överlevnaden efter operation för skelettmetastas var också kortast vid samtidig förekomst av lung- eller levermetastaser. I en studie av 765 patienter som strålbehandlats för smärtande skelettmetastaser var överlevnaden efter ett år för hela den strålbehandlade gruppen cirka 45 %¹³.

3. Symtom

3.1 Neuropsykiatriska och muskulära

Konfusion, stupor, koma, nedsatt minne, depression, hallucinationer, kramper, proximal muskelsvaghet, hypotoni och sänkt smärtröskel.

3.2 Kardiovaskulära

Arytmier, asystoli, ökad digitaliskänslighet.

3.3 Gastrointestinala

Illamående, kräkningar, anorexi, obstipation, akut pankreatit.

3.4 Renala

Polyuri, dehydrering, törst, polydipsi, nefrokalcinos, nedsatt GFR

Samtliga ovanstående är alla symptom till den sekundära hyperkalcemi som kan ses vid skelettmetastaser. Denna hyperkalcemi är ett av de vanligaste paraneoplastiska syndromen och

⁸ Bauer HCF, Wedin R. Survival after surgery for spinal and extremity metastases. Prognostication in 241 patients. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 66:143–6, 1995

⁹ Henriksson C, Haraldsson G, Aldenborg F, Lindberg S, Pettersson S. Skeletal metastases in 102 patients evaluated before surgery for renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 26:363–6, 1992

¹⁰ Coleman RE, Rubens RD. The clinical course of bone metastases from breast cancer. *Br J Cancer* 55:61–66, 1987

¹¹ Rompe JD, Eysel P, Hopf C, Heine J. Decompression/stabilization of the metastatic spine: Cotrel-Dubousset-Instrumentation in 50 patients. *Acta Orthop Scand* 64:3–8, 1993

¹² Surgical treatment for pathologic fracture. Wedin R. *Acta Orthop Scand Suppl.* 2001 Jun;72(302):2p., 1-29

¹³ The Bone Pain Trial Working Party. 8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: randomised comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow-up. *Radiotherapy and Oncology* 52, 111-121, 1999

bidrar i hög grad till morbiditeten vid cancer. Orsakerna kan vara en ökad benresorption till följd av osteolytisk metastasering, eller pga. tumörproducerande humoral faktorer.

Hyperkalcemi sekundär till cancer har ett progressivt förlopp och ger ofta symtom redan vid måttlig höjning. Symptomgivande hyperkalcemi vid malignitet kan utvecklas mycket snabbt, ibland inom dagar. Initialt kan symtomen många gånger vara mycket diffusa och beror dels på S-Ca-nivån, dels på hur snabbt förhöjningen har utvecklats. Symtomen uppträder ofta successivt vid korrigerade S-Ca-nivåer $>3\text{mmol/L}$. Vid måttlig hyperkalcemi S-Ca $3,0\text{--}3,5\text{ mmol/L}$ förekommer polyuri, polydipsi, obstipation, illamående, kräkning, muskelsvaghet. Vid allvarlig hyperkalcemi (S-Ca $\geq 3,5\text{ mmol/L}$) tillkommer CNS-symtom som slöhet och förvirring. S-Ca $>4\text{mmol/L}$ benämns hyperkalcemisk kris och kan vara förenat med grav hjärtpåverkan med hypertoni, koma och död.

3.5 Smärta

Det vanligaste symtomet vid skelettmetastasering är värk och belastningssmärta och ses hos minst 75 % av patienterna. Smärtan kan vara lokaliserad men det är inte ovanligt med smärtor från flera lokaler.

Belastningssmärta innebär en mekanisk instabilitet i skelettet och att en ökad risk för fraktur föreligger¹⁴. Inte sällan har en patient med patologisk fraktur under en tid haft ökande symtom med belastningssmärta vid allt mindre belastning, innan fraktur uppkommer.

3.6 Manifesta och hotande frakturer

Metastasorsakade frakturer drabbar 8-12 % av patienter med skelettmetastaser och kompression av ryggmärgen med pares, till följd av kotpelarmetastaser, är ungefär hälften så vanligt.

Patologisk fraktur i extremitet drabbar vanligtvis femur och humerus och sker oftast genom lytiska metastaser (övervägande bennedbrytning), såsom vid njur-, bröst- och lungcancer. Fraktur genom helt osteoblastiska metastaser (övervägande bennybildning), dominerande vid prostatacancer, sker inte i samma omfattning. Många skelettmetastaser är varken blastiska eller välavgränsat lytiska, utan i stället diffusa och dåligt avgränsade, så kallade permeativa.

Ytterligare faktorer som anses innebära en ökad risk för fraktur är lokalisering subtrochantärt, i collum femoris, speciellt vid avlösning av trochanter minor, då största belastningen genom proximala femur går genom mediala cortex.

4. Utredning

4.1 Radiologisk och morfologisk diagnostik

- *Skelettscintigrafi*

Skelettscintigrafi är förstahandsmetod för att påvisa förekomst av skelettmetastaser¹⁵. Detta gäller såväl patienter med lokala symtom, som asymtomatiska cancerpatienter, för stadiindelning, ställningstagande till behandling eller uppföljning. Vid en nypptäckt skelettdestruktion hos patient med känd cancer bör en skelettscintigrafi genomföras för att avgöra om lokal eller systemisk behandling är lämplig.

En metastas ger vanligen upphov till ökat upptag vid skelettscintigrafi. Rent lytiska destruktioner, såsom vid myelom och njur- och lungcancermetastaser, ger inte alltid ökat isotopupptag. En förändring av upptag ska dock ses som ett ospecifikt fynd och kan orsakas

¹⁴ Harrington KD. Impending pathologic fractures from metastatic malignancy: evaluation and management. Instructional Course Lectures. 1986; 35:357–381

¹⁵ Jacobsson H, Göransson H. Radiological detection of bone and bone marrow metastases. Med Oncol Tumor Pharmacother 8: 253–60, 1992

av alla slags skelettprocesser, till exempel fraktur, artros, infektion, inflammation, osteonekros.

- *Slätröntgen*

För utredning av en patologisk fraktur är slätröntgen oftast tillräckligt. Hela det engagerade benet ska röntgas då det annars finns risk för att ytterligare destruktions i benet förbises. Likaledes är röntgenundersökning nödvändig för ställningstagande till frakturrisik vid hotande fraktur.

Slätröntgen anses vara av mindre värde för detektion av asymtomatiska metastaser, då positiva fynd fordrar en förändring av benmineralhalten på 30–50 %, för att en förändring skall kunna påvisas

Ofta utförs även röntgenundersökning för att ge ett utgångsstatus inför framtida terapikontroller. Eftersom skelettscintigrafi är känsligare för att påvisa metastas än röntgenundersökning, är ett patologiskt fynd vid skelettscintigrafi i kombination med negativ röntgenundersökning inte ovanligt. Sannolikheten för skelettmetastaser är då dock stor.

- *Datortomografi*

Undersökningen har ett stort värde vid planering av metastaskirurgi i bäcken och rygg och även för detektion i revben. Likaså har undersökningen ett värde i att kontrollera graden av skelettdestruktion vid hotande frakturer och utbredning av både lytiska och sklerotiska metastaser. CT används även för att styra nålen vid cytologi av misstänkta eller manifesterade metastaser.

Slutligen ingår CT thorax och buk som standardutredning i utredningen av metastaser med okänd primärtumör.

- *Magnetresonanstomografi (MRT)*

MRT är särskilt värdefull vid misstanke om kotmetastaser och vid utredning av symptom orsakad av ryggmärgs- eller cauda equina-kompression. Likaså är MR av värde för att ge upplysning om tumörväxt i bäckenet vid differentialdiagnostik av ursprung om t.ex. genes till neurogen smärta.

Hos patienter med skelettsmärta utan känd cancer, speciellt hos äldre, är metastatisk sjukdom alltid en viktig differentialdiagnos. Vid negativt röntgenfynd men med bestående besvär finns det anledning att göra om undersökningen efter en tid, eller att gå vidare med skelettscintigrafi eller MRT.

- *PET-CT*

Även PET-CT är en utmärkt metod för att påvisa förekomst, men jämfört med skelettscintigrafi tillförs en överlägsen spatial detektion av skelettmetastaser. För skelettmetastaser används vanligen ¹⁸F NaF eller ¹⁸F FDG nukleotider. Skelettscintigrafi är däremot fortfarande förstahandsmetod för att påvisa skelettmetastaser.

4.2 Patologisk-anatomisk diagnostik (PAD)

Det är ett absolut krav att morfologiskt diagnostisera nyupptäckta skelettläsioner. Patienter med en solitär skelettdestruktion utan känd cancer måste misstänkas ha en primär skelettumör och ska utredas preoperativt när det är möjligt. Möjligt undantag är om patienten har en känd cancer och den radiologiska bilden är förenlig med metastas. Övriga, dvs. patienter med multipla skelettförändringar utan känd cancer, samt patienter med känd cancer och nyupptäckt(a)

skelettförändring(ar) utreds med finnålspunktion i genomlysning eller datortomografi¹⁶. Den cytologiska diagnosen bör förutom morfologi även baseras på immunocytochemisk analys. Detta medger ofta att primärtumörens ursprung kan identifieras och ger därtill ibland även information om behandlingsprediktiva faktorer som ex. hormonreceptor innehåll.

I situationer där cytologi inte ger entydig diagnos måste utredningen fortsätta. I första hand utförs ompunktion och i andra hand öppen biopsi.

I samband med operation bör peroperativt erhållen vävnad om möjligt alltid skickas till PAD. Även om de flesta patienter med patologisk fraktur har en känd tumörsjukdom förekommer inte sällan oförutsedda oklarheter vad gäller diagnosen. En patologisk fraktur kan, förutom av metastas, ha uppkommit som följd av osteopati orsakad av strålbehandling, av kortisonbehandling, malnutrition, infektion, etc. Vidare kan en destruktion vara orsakad av en ny malignitet, primär eller sekundär. I synnerhet om den patologiska frakturen är första tecknet till spridd tumörsjukdom bör diagnosen bekräftas med PAD. Provet skickas till patologen i plastburk med formalin när det passar under arbetsdagen. Om hematologisk malignitet (myelom/lymfom) skickas preparatet färskt.

4.3 Övrig provtagning

Preoperativa prover (akutmärk):

I TC under provtagning finns rubriken "Intagningsprover skelettmetastas":

B-EVF, Hemoglobin, Trombocyter, Celler (diff), P-Albumin, ALP, Amylas, Calcium, CRP, Kalium, Kreatinin, Natrium, ASAT, ALAT, Bilirubin, Bilirubin konj, GT, LD, Lipas, P-APT-tid, PK(INR)
Blodgrupp, Bastest i förekommande fall

4.4 PATHFx och överlevnad

Vid valet av behandlingsform, till exempel strålbehandling eller profylaktisk kirurgisk stabilisering finns en osäkerhet, delvis orsakad av svårigheten att bedöma patientens återstående livslängd. I grundutredningen av patienter med patologisk fraktur eller metastasorsakad ryggmärgskompression är uppskattningen av patientens återstående livslängd både fundamental och samtidigt mycket svår. PATHFx (www.pathfx.org) är ett internetbaserat kliniskt beslutstöd, utvecklat inom ramen för en KI-avhandling¹⁷, som prognostiserar överlevnad hos patienter med symptomgivande skelettmetastas. PATHFx är baserat på Machine Learning och genererar en patientspecifik sannolikhet för överlevnad i

¹⁶ Wedin R, Bauer HCF, Skoog L, Söderlund V, Tani E. Cytological diagnosis of skeletal lesions: analysis based on fine needle aspiration biopsy in 110 tumor patients. *J Bone Joint Surg [Br]* 2000;82-B:673–8

¹⁷ Forsberg Jonathan. Thesis for doctoral degree (PhD) 2015. Turning Data Into Decisions – Clinical Decision Support in Orthopaedic Oncology

procent i 1, 3, 6, 12, 18 och 24 månader^{18 19 20 21 22 23}. Prognosen är bland annat avsedd att stödja läkaren i besluten 1) vilka patienter som lämpar sig för kirurgi och 2) om ett mera hållbart implantat krävs för att minska komplikationsrisken (appendix).

För att använda PATHFx ansök om konto med valfri mailadress, svarsmail erhålls vanligtvis inom minuter/timmar.

För användare: Vid användning besvaras ett antal frågor. Om du inte har svar på någon av de 10 frågorna, lämna tomt. Prognosen tappar i precision ju fler frågor som lämnas obesvarade.

Frågan om lymfocyter ska inte förväxlas med leukocyter, för lymfocyter krävs B-Celler (diff).

Frågan om "läkarens uppskattning av överlevnaden" bör i regel lämnas tom om inte användaren är van bedömare.

4.5 Status

I status ingår förstås somatiskt status, som vid all kirurgisk undersökning preoperativt. Hudkostymen är av större vikt med tanke på strålbehandling i planerat område för kirurgi. Tänk således på eventuella strålskadorna inför snittföring och suturering.

Vid ryggmärgskompression pga. metastas bedöms och dokumenteras neurologstatus enligt Frankel pre- och även postoperativt.

Frankels indelning av neurologisk funktion vid epiduralkompression.

- A) Ingen motorisk eller sensorisk funktion nedanför skadenivån.
- B) Viss kvarstående sensibilitet nedanför skadenivån, men oförmåga att röra extremitet.
- C) Kan röra extremitet, men kan inte gå.
- D Kan i liggande lyfta benen från underlaget och kan gå med eller utan stöd.
- E) Normal neurologisk funktion. Rhizopati kan förekomma.

5. Kirurgisk behandling

5.1 Allmänt

Indikationen för kirurgiska åtgärder för att lindra besvär från skelettet har inte som primär målsättning att förlänga livet. I enskilda fall kan dock risken för livshotande komplikationer minskas

¹⁸ Anderson AB, Wedin R, Fabbri N, Boland P, Healey J, Forsberg JA. External Validation of PATHFx Version 3.0 in Patients Treated Surgically and Non-surgically for Symptomatic Skeletal Metastases. *Clin Orthop Relat R.* 2019;1

¹⁹ Ogura K, Gokita T, Shinoda Y, Kawano H, Takagi T, Ae K, Kawai A, Wedin R, Forsberg JA. Can A Multivariate Model for Survival Estimation in Skeletal Metastases (PATHFx) Be Externally Validated Using Japanese Patients? *Clin Orthop Relat Res.* 2017;475(9):2263-2270

²⁰ Piccioli A, Spinelli SM, Forsberg JA, Wedin R et al. How do we estimate survival? External validation of a tool for survival estimation in patients with metastatic bone disease-decision analysis and comparison of three international patient populations. 15(1)

²¹ Forsberg J, Wedin R, Bauer HC, Hansen BH, Laitinen M, Trovik CS, Keller J, Boland PJ, Healey JH. External validation of the Bayesian Estimated Tools for Survival (BETS) models in patients with surgically treated skeletal metastases. 2012;12(1)

²² Forsberg JA, Eberhardt J, Boland PJ, Wedin R, Healey JH. Estimating Survival in Patients with Operable Skeletal Metastases: An Application of a Bayesian Belief Network. *Plos One.* 2011;6(5):e19956.

²³ Meares DC, Badran DA, Dewar DD. Prediction of survival after surgical management of femoral metastatic bone disease – a comparison of prognostic models. *J Bone Oncol.* 2019;15:100225

om patienten kan behålla sin rörlighet i stället för att bli immobiliserad av en ryggmärgskompression eller en oläkt fraktur.

En betydande andel av patienter med skelettmetastaser har flera år av aktivt liv framför sig, varför det är väl värt att satsa på en aktiv palliativ vård. Även hos patienter med kort återstående livslängd leder adekvat palliering till betydande förbättringar av livssituationen med bevarad självständighet.

De huvudsakliga terapeutiska valen, strålbehandling eller operation, styrs av förväntad livslängd, allmäntillstånd, symtom, tumörtyp och manifest fraktur eller risk för fraktur^{24 25}.

Beslutet att operera patienter med skelettmetastaser och att därefter välja operationsmetod baseras bl.a. på förväntad patientöverlevnad relaterat till konvalescens. Vissa operationsmetoder möjliggör en kortare sjukhusvistelse och rehabilitering, men har en sämre hållbarhet på sikt och lämpar sig därför inte för patienter med en lång förväntad överlevnad. Patienter med en mycket kort förväntad överlevnad bör inte opereras alls då nyttan med kirurgi inte överstiger riskerna för komplikationer. En individuellt anpassad behandling minskar frekvensen reoperationer som vanligtvis är minst 5-15 %. Denna höga frekvens av misslyckanden innebär onödigt lidande och är en katastrof för den som befinner sig i livets slutskede där varje dag räknas. Bl.a. av det skälet ska patienter med patologiska frakturer bedömas av läkare med stor kunskap om dessa, samt opereras av kollega med mycket hög kompetens.

Målsättningen med behandlingen av en patologisk fraktur är att omedelbart återställa en smärtfri funktion. Av detta skäl bör icke-kirurgisk behandling som ortos eller gips som regel inte användas såvida patienten inte befinner sig i ett terminalt stadium. Även om patologiska frakturer i vissa fall kan läka med hjälp av ortos och strålbehandling uppnås sällan tillräcklig stabilitet för adekvat smärtlindring. Det är vidare svårt att ge strålbehandling till en patient med en smärtsam ostabiliserad fraktur. I princip gäller att den skelettrekonstruktion som används skall hålla patientens återstående liv, oavsett om frakturen läker eller inte.

De kirurgiska behandlingsprinciperna skiljer sig vid patologisk och traumatisk fraktur. Frakturer orsakade av tumör ställer större krav på den kirurgiska behandlingen eftersom en normal frakturläkning inte kan förväntas²⁶. Vidare kan omgivande skelett inte förväntas ha en normal hållfasthet även vid normalt röntgenfynd.

Proteser är konstruerade att ersätta ben och leder ("load-bearing") emedan osteosyntesmaterial som bäst är "load-sharing" och drabbas av utmattningsbrott förr eller senare vid utebliven frakturläkning. Följaktligen anses rekonstruktioner baserade på proteser säkrare än de som är baserade på osteosyntes^{27 28 29}. I de fall där platt- eller annan osteosyntes ändå måste användas bör

²⁴ Insight opinion to surgically treated metastatic bone disease: Scandinavian Sarcoma Group Skeletal Metastasis Registry report of 1195 operated skeletal metastasis. Ratasvuori M, Wedin R, Keller J, Nottrott M, Zaikova O, Bergh P, Kalén A, Nilsson J, Jonsson H, Laitinen M. Surg Oncol. 2013 Jun;22(2):132-8

²⁵ The Scandinavian Sarcoma Group Skeletal Metastasis Register. Survival after surgery for bone metastases in the pelvis and extremities. Hansen BH, Keller J, Laitinen M, Berg P, Skjeldal S, Trovik C, Nilsson J, Walloe A, Kalén A, Wedin R. Acta Orthop Scand Suppl. 2004 Apr;75(311):11-5

²⁶ Gainor BJ, Buchert P: Fracture Healing in Metastatic Bone Disease. Clin Orthop 178:297–302. 1983

²⁷ Yazawa Y, Frassica FJ, Chao EYS, et al. Metastatic bone disease: a study of the surgical treatment of 166 pathologic humeral and femoral fractures. Clin Orthop 251:213–9, 1990

²⁸ Wedin R, Bauer HCF, Wersäll P: Failures After Operations for Skeletal Metastatic Lesions of Long Bones; Clin Orthop 358, pp 128–139, 1999

²⁹ Endoprosthetic treatment is more durable for pathologic proximal femur fractures. Steensma M, Boland PJ, Morris CD, Athanasian E, Healey JH. Clin Orthop Relat Res. 2012 Mar;470(3):920-6

tumören oftast skrapas ur och kaviteten fyllas med bencement³⁰. Även vid mägspikning bör curettage och cementering övervägas om bendestruktionen är betydande³¹.

Stora krav ställs på rekonstruktionen av en patologisk fraktur och därför bör patienten opereras dagtid efter optimala förberedelser än akut nattetid. En studie från 2019 visade ingen förhöjd komplikationsrisk med att vänta med operation av en patologisk fraktur tills optimala betingelser föreligger³². Målsättning med operation diskuteras med patienten och anhöriga.

För prognostik av patientöverlevnad används PATHFx, vilken trots att den inte är exakt ger en fingervisning och sannolikt är den bästa prediktorn som existerar i nuläget¹³⁻¹⁹. PATHFx är kopplat till International Bone Metastasis Registry som drivs tillsammans med Regionalt Cancercentrum. Registret ger fördelen att PATHFx algoritmer kontinuerligt kan uppdateras i takt med att nya cancerbehandlingar införs som påverkar patientöverlevnaden.

5.2 Preoperativ handläggning vid känd primärtumör

- Lab: Använd lab-rubriken "Intagningsprover skelettmetastas", se 4.3 ovan. Akutmärk.
- Dokumentera primärtumör, ungefärligt diagnosdatum, spridning i skelett och viscera samt ECOG (appendix).
- Ordinera antikoagulantia. Om patienten har varit sängbunden flera dagar kan DT thorax/cavafilter övervägas. Vid känd DVT rekommenderas cavafilter starkt inför kirurgi.
- PATHFx (www.pathfx.org) när provsvar anlänt (appendix).
- Radiologi: Säkerställ att hela affekterade benet är röntgat för att kontrollera eventuell distal metastasering
- MRT helrygg vid metastas orsakande spinal kompression
- Neurologstatus; enligt Frankel (appendix) vid spinala metastaser

5.3 Preoperativ handläggning vid okänd primärtumör

Vid solitär skelettdestruktion utan känd primärtumör måste diagnos erhållas innan operation för att utesluta bland annat sarkom.

- Status: Palpera prostata, bröst, buk...
- DT thorax/buk (i ett senare skede ev. MRT av skelettumören).
- Laboratorieprov: PSA, el-fores, "inkomstprover skelettmetastas"
- Finnnålspunktion (senare ev. öppen biopsi).

5.4 Behandling av hotande fraktur

Indikation för operativ behandling av hotande fraktur finns där fraktur förefaller oundviklig även om strålbehandling ges. I dessa fall finns mycket att vinna på att kirurgiskt stabilisera frakturen innan benet går av. Hänsyn tas fr.a. till smärta, primärtumörens typ och strålkänslighet, samt radiologiska fynd såsom destruktionens storlek och lokalisation. I vissa länder används Mirels score som ett hjälpmedel³³. Patienter med en förväntad livslängd kortare än två månader är sällan kandidater för

³⁰ Harrington KD, Sim FH, Enis JE, et al. Methylmethacrylate as an adjunct in internal fixation of pathologic fractures: experience with 375 cases. *J Bone Joint Surg* 58A:1047–55, 1976

³¹ What Factors Are Associated With Implant Breakage and Revision After Intramedullary Nailing for Femoral Metastases? Willeumier JJ, Kaynak M, van der Zwaal P, Meylaerts SAG, Mathijssen NMC, Jutte PC, Tsagozis P, Wedin R, van de Sande MAJ, Fiocco M, Dijkstra PDS. *Clin Orthop Relat Res*. 2018 Sep;476(9):1823-1833.

³² Is Delayed Time to Surgery Associated with Increased Short-term Complications in Patients with Pathologic Hip Fractures? Varady NH, Ameen BT, Chen AF. *Clin Orthop Relat Res*. 2020 Mar;478(3):607-615.

³³ Mirels H. Metastatic disease in long bones: a proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. *Clin Orthop*. 1989; 249:256–264

profylaktisk stabilisering utan bör i första hand få strålbehandling. Ett undantag kan utgöras av patienter med svår belastningssmärta där kirurgi blir palliativt smärtlindrade.

Indikation för stabilisering ökar ju längre förväntad livslängd patienten har och ju mindre strålkänslig tumören är. Njurcancermetastaser anses t.ex. ha en låg strålkänslighet, vilket stärker indikationen för operation, medan destruktioner av lymfom samt myelom har en hög strålkänslighet vilket minskar indikationen. Strålbehandling kan dock ibland även ge god smärtlindring utan att förhindra senare uppkomst av frakturer³⁴.

Indikationer för profylaktisk stabilisering av hotande benbrott

1. Destruktion där fraktur förefaller oundviklig trots strålbehandling
 - a. Lytisk destruktion som omfattar minst 50 % av det kortikala benets omkrets eller är mer än 2,5 cm i största diameter^{35 36}. Den kortikala destruktionens omfattning kan dock vara svår att avgöra även med hjälp av datortomografi och en 2,5 cm stor destruktion har olika betydelse för stabiliteten om den är lokaliserad i ett litet eller i ett stort rörben.
 - b. Destruktion i anslutning till trochanter minor eller subtrokantärt i femur³⁷.
2. Kvarvarande belastningssmärta efter strålbehandling är ett viktigt observandum och är gissningsvis den vanligaste indikationen.

Praktiskt kliniskt bör bedömning av frakturrisik och eventuell indikation för stabiliserande åtgärd och/eller strålbehandling göras i samråd mellan patient, patientansvarig läkare, onkolog och ortoped. En viktig faktor att ta i beaktande är patientens funktionsstatus och krav på autonomi där behandlande sjukgymnast kan ge viktig information. Vårdpersonal har stor respekt för frakturrisik, varför ordinationer beträffande mobilisering och grad av tillåten belastning bör vara tydliga³⁸.

5.5 Behandling vid ryggmärgskompression

5.5.1 Allmänt

De flesta kotmetastaser är epiduralt belägna och med *epiduralkompression* avses här kompression av ryggmärg eller cauda equina, oftast beroende på en metastas lokaliserad i kotkroppen, komprimerande ryggmärgen framifrån³⁹. Kompressionen framifrån ökar ytterligare om en spontan kotkompressionsfraktur tillstöter. Oftast är det själva den patologiska frakturen och inte tumörvävnad som orsakar kompressionen, varför strålbehandling ofta är ineffektiv⁴⁰.

Vid akut traumatisk ryggmärgsskada nås som regel ingen restitution av en komplett pares som varat i 8–12 timmar. Vid en successivt ökande kompression är latenstiden för irreversibel skada med komplett pares cirka 24–36 timmar. Emellertid måste prognosen också bedömas utifrån om patienten har bevarad sensibilitet eller inte, då en patient med bevarad sensibilitet har bättre

³⁴ Letters to the editor: Fractionated radiotherapy for metastatic bone pain: evidence-based medicine or...? Int J Radiation Oncology Biol Phys, vol 46, no 3, 681–685, 2000

³⁵ Harrington KD. New trends in the management of lower extremity metastases. Clin Orthop 1982; 169:53–61

³⁶ Healey JH, Brown HK: Complications of Bone Metastases; Surgical Management. Cancer suppl June 2000, vol88, #12.

³⁷ The Breast Speciality Group of the British Association of Surgical Oncology; The Management of Metastatic Bone Disease in the United Kingdom. European J of Surg Oncol 1999; 25; 3–23

³⁸ Bunting R W, Shea B. Bone metastasis and Rehabilitation. Cancer 2001;92:1020-8

³⁹ Byrne TN. Spinal cord compression from epidural metastases. N Engl J Med 327:614–9, 1992

⁴⁰ Asourian PL, Mardjetko S, Rauschnig W, Jónsson H Jr, Hammerberg KW, Dewald RL. An evaluation of spinal deformity in metastatic breast cancer. J Spinal Disorders 3:119–34, 1990

prognos beträffande motorisk funktion. Det är nödvändigt att patienter med symtom på epiduralkompression handläggs omedelbart, för att akut kunna dekomprimera ryggmärgen vid försämring av den neurologiska funktionen.

5.5.2 Symtom

Det vanligaste debutsymtomet är svåra smärtor lokalt i ryggen. Vid kompression i bröstryggen har patienten ofta bandformade smärtor över bröstkorgen eller buken och vid kompression i ländryggen radierande smärtor till nedre extremitet. I en studie av 130 cancerpatienter med epiduralkompression hade 96 % smärta som debutsymtom⁴¹. Vanliga symtom är också spinal ataxi och kraftnedsättning samt sensibilitetsbortfall. Blås-, tarm- och analsfinkter pares är ovanliga som debutsymtom, men är vanligt förekommande då patienten till sist kommer till behandling. Kompression av ryggmärgen ger spastisk pares medan kompression av cauda equina ger en slapp pares. I det tidiga skedet kan dock också ryggmärgskompressionen ge en slapp pares.

Lokal tumör-växt i lilla bäckenet med överväxt på de presakrala nerverna kan också ge rotsmärter och pares i nedre extremitet. Ytterligare differentialdiagnos kan vara patologisk fraktur i bäcken eller femur, vilket också kan ge smärtor och funktionsbortfall liknande epiduralkompression.

5.5.3 Utredning

Utredning och behandling av patienter med epiduralkompression skall ske akut på onkologisk klinik. Ortoped konsulteras om kirurgisk behandling bedöms tänkbar och om operation utförs övertas vårdnaden lämpligen av ortopedkliniken postoperativt om inget annat överenskommit.

1. Anamnes med angivande av duration av neurologiska bortfallssymtom.
2. Neurologisk nivådiagnostik med utvärdering av paresgrad och utbredning av sensibilitetsnedsättning. Den neurologiska funktionen graderas enligt Frankel (appendix) och utvärdering av sfinkterpåverkan görs.
3. MRT av hela kotpelaren utförs preoperativt beroende på Frankels funktionsgrad:
 - Frankel A+B Utförs akut, även nattetid om operation planeras
 - Frankel C Inom 12 timmar
 - Frankel D+E Dagtid inom 3-4 dagar
4. Vid kontraindikation till MRT görs i stället myelografi med efterföljande DT av områden med förträngning av ryggmärgskanalen.
5. Vid okänd primärsjukdom görs finnålspunktion av den engagerade kotan preoperativt om tid finns för detta.
6. Provtagning inför kirurgi, se 4.3

5.5.4 Principer för behandling

Målsättningen är att förbättra omhändertagandet av patienter med medullapåverkan, så att en större andel kan behandlas i ett tidigt skede innan pareser hunnit utvecklas, samt att optimera behandlingen av patienter som utvecklat motoriska och sensoriska bortfallssymtom. Även om överlevnaden för patienter med generaliserad malign sjukdom är begränsad, är det av stort värde för

⁴¹ Deforges JF. Spinal cord compression from epidural metastases. NEJM 327:614–619, 1992

patienterna att undgå parapares, samt blås- och tarmpares. Varje ökning av patienternas motoriska funktion förbättrar livskvaliteten och minskar behovet av vård.

Ställningstagande till behandling görs tillsammans med patienten efter gemensam bedömning av onkolog och neurokirurg/ortoped i samband med demonstration av utförd MRT. Onkolog, eventuellt i samråd med operatör, bör dock innan remiss skickas för MRT ha tagit ställning till om patienten är behandlingsbar/operabel.

Behandlingen differentieras utifrån grad av neurologiskt bortfall, tumörens strålkänslighet och förekomst av patologisk fraktur. Till det kan adderas durationen av bortfallssymptomen och sannolikheten för överlevnad definierad enligt PATHFx (appendix).

För patienter med intakt funktion ges radioterapi. För de med uttalade neurologiska bortfallssymtom är kirurgisk dekompression och stabilisering förstahandsalternativ. Vid hög strålkänslighet ges radioterapi, såvida epiduralkompressionen inte beror på patologisk fraktur som ofta kräver kirurgisk behandling. För patienter som primärt ges strålbehandling skall förnyat ställningstagande till operation göras vid utebliven förbättring eller vid tecken på progredierande neurologiska bortfallssymtom.

Endast patienter med en förväntad överlevnad om mer än två månader är kandidater för kirurgisk behandling. PATHFx är en god vägledare före dessa patienter. Patienterna bör ha varit gångare före tillkomst av epiduralkompression.

5.5.5 Akut behandling

1. Högdos steroider: Förslagsvis intravenös injektion betametason eller dexametason 32 mg dygn 1, därefter 8 mg två gånger per dygn intravenöst eller per oralt. Överväg ulcusprofylax och kontrollera p-glukos.
2. Ställningstagande till KAD.
3. Patienten hålls fastande om Frankel A–C.
4. Adekvat smärtstillning. Om MR ska utföras behöver patienten kunna ligga stilla i minst 30 min.
5. Ställningstagande till trombosprofylax. NSAID undviks.

5.5.6 Kirurgisk behandling

Kirurgisk behandling innebär att trycket emot medulla och ofta att ryggradens stabilitet återskapas med stabiliserande stag och ibland bencement. Detta kan åstadkommas antingen genom bakre tillgång med laminektomi eller genom främre tillgång, varvid den engagerade kotkroppen skrapas ur eller tas bort^{42 43 44 45 46}. Båda metoderna ger oftast smärtfrihet och restitution av den neurologiska funktionen.

⁴² Eur Spine J. 2006 Feb;15(2):196-202. Epub 2005 Mar 3. Survival, complications and outcome in 282 patients operated for neurological deficit due to thoracic or lumbar spinal metastases. Jansson KA¹, Bauer HC.

⁴³ Bauer HCF. Posterior decompression and stabilization for thoracolumbar metastases: analysis of 69 consecutive patients. J Bone Joint Surg (Am) 79–A 514–522, 1997

⁴⁴ Harrington K. Anterior decompression and stabilization of the spine as a treatment for vertebral collapse and spinal cord compression from metastatic malignancy. Clin Orthop 233:177–97, 1988

⁴⁵ Sundaesan N, Galich J, Lane J, Bains MS, McCormack P. Treatment of neoplastic epidural cord compression by vertebral body resection and stabilization. J Neurosurgery 63:676–84, 1985

⁴⁶ Kocialewski A, Webb J. Metastatic spinal tumors: survival after surgery. Eur Spine J 1:43–48, 1992

Även om patienter med epiduralkompression måste handläggas snabbt och utredas på specialklinik är de neurologiska symtomen inte alltid sådana att kirurgisk dekompression behöver ske akut. Vid epiduralkompression med Frankels funktionsgrad D–E utan snabb progress kan operation ske inom 3–4 dagar. Vid funktionsgrad C är det rimligt att vänta med operation till påföljande morgon. Vid funktionsgrad A–B bör dekompression övervägas att, trots bristen på klara evidens, ske akut för att man skall kunna hoppas på någon som helst förbättring av den motoriska funktionen. Akut steroidbehandling kan många gånger ge minskade symtom och därigenom lite mer tid. Samtliga patienter remitteras postoperativt till onkologisk klinik för ställningstagande till strålbehandling.

5.6 Specifika metastaslokalisationer vid skelettmetastasering

5.6.1 Halsryggraden

Metastaser till halsryggraden är relativt vanligt förekommande⁴⁷ men ger mer sällan ryggmärgspåverkan, däremot kan de förorsaka instabilitet och smärtor. Kirurgisk indikation föreligger om strålbehandling inte gett tillräcklig smärtlindring eller om uppenbar instabilitet föreligger. För metastaser till C1 till C2 är bakre stabilisering utan dekompression förstahandsalternativ, även om det går att nå Atlas och Axis framifrån. Från C3 till C7 tillgrips vanligen främre dekompression och stabilisering med platta i kombination med plast/titanbur alternativt cement.

5.6.2 Bröst- och ländryggraden

Ryggmärgskanalens tvärsnittsytta är minst i bröstryggraden varför ryggmärgspåverkan inträffar även vid mindre volyminskränkningar. Metastaser till ländryggraden kan ge kompression av cauda equina som oftast kräver dekompression och stabilisering. Svåra smärttillstånd på grund av rotpåverkan utan omedelbar risk för pares är också vanliga.

Sklerotiska metastaser från prostatacancer kan ge en långsamt fortskridande förträngning av ryggmärgskanalen. Detta ger neurologisk påverkan med svåra smärtor i nedre extremitet och gångsvårigheter liknande spinal stenosis.

Det finns inga klara riktlinjer i valet mellan främre och bakre dekompression. För de flesta patienter är bakre dekompression och stabilisering förstahandsalternativet. Även om stabiliteten inte primärt förefaller äventyrad är instrumenterad stabilisering i princip alltid indicerad, fr.a. vid patologiska frakturer. För patienter med solitär destruktions lokaliserad till en eller två kotkroppar och som är i gott allmäntillstånd kan utrymning av kotkroppen och främre rekonstruktion övervägas.

Preoperativ embolisering vid njurcancermetastas kan många gånger övervägas pga. neoangiogenes och stor blödningsrisk⁴⁸.

5.6.3 Bäckenet

Patologiska benbrott i bäckenet är vanliga men svårbehandlade och bör remitteras till center med kunskap om onkologi och bäckentraumatologi. Acetabulära destruktions kan ge mycket svåra smärtor från höften och upphävd gångförmåga. Preoperativ strålbehandling och i vissa fall embolisering kan övervägas för att minska den peroperativa blodförlusten.

⁴⁷ Management of metastatic cervical spine tumors. Mesfin A, Buchowski JM, Gokaslan ZL, Bird JE. J Am Acad Orthop Surg. 2015 Jan;23(1):38-46. doi: 10.5435/JAAOS-23-01-38. Review.

⁴⁸ Olerud C, Jónsson Jr H, Löfberg A-M, Lörelus L-E, Sjöström L. Embolization of spinal metastases reduces peroperative blood loss: 21 patients operated on for renal cell carcinoma. Acta Orthop Scand 64:9–12, 1993

Rekonstruktion av acetabulum med endoprotos förstärkt med protrusioring ger oftast en god funktion^{49 50}. I fall av en mycket utbredd destruktions kan man till ovanstående metod även addera Steinman-pinnar i os ileum enligt Harrington^{51 52}, alt en bäckenprotos för avetabulum. Destruktioner i icke vikt bärande delar av bäckenet behöver sällan opereras.

5.6.4 Humerus

Vid proximala frakturer är oftast en endoprotos att föredra framför märgspik och cement⁵³. Vid kort förväntad överlevnad (< 6 mån) kan en hemiprotos vara adekvat. Vid längre förväntad överlevnad ger en omvänd axelprotos oftast bättre funktion då inläkning av tuberkelerna är osannolik vid patologisk fraktur och kranial migration av hemiprotosen undviks. Vid mer utbredda destruktions proximalt kan en tumörprotos övervägas. Frakturer av humerusdiaphysen behandlas med tvärlåst märgspik. Distala humerusfrakturer har en mycket hög reoperationsfrekvens och bör vårdas inom ortopedin i Solna. Om möjlighet finns för gott fäste i distala fragmentet kan långa, dubbla plattor vara indicerat i kombination med curettage och cement. Ibland kan det också vara lämpligt att via osteotomi avlägsna destruerat ben och korta humerus för att åstadkomma en stabil rekonstruktion. Om man inte förväntar sig en stabil plattrekonstruktion är en modulär tumörprotos förstahandsval.

5.6.5 Cervikal femurfraktur

Vid lårbenshalsbrott orsakat av metastas bör cementerad endoprotos användas då traditionell osteosyntes ofelbart slutar med revision på grund av utebliven frakturläkning²². Protos med lång stam bör inte användas rutinmässigt då fördelen av en stabilisering av en större del av femurdiaphysen inte uppväger den ökade risken för emboli/trombos. I en studie av 96 patienter med långstammad protos förebyggde man ev. en fraktur i femurdiaphysen men dubblerade samtidigt risken för Bone Cement Implantation Syndrome⁵⁴.

Cementerad hemiprotos är förstahandsval då den visat sig ha betydligt lägre luxationsfrekvens än totalplastik. Vid samtidig destruktions av acetabulum används totalprotos med förstärkning av acetabulumdelen.

5.6.6 Trochantär och subtrocantär femurfraktur

Vid metastaser till femurs trochanterområde kan man välja mellan endoprotos och märgspik av så kallad rekonstruktionstyp, med låsning till caput femoris. Endoprotoser ger lägst risk för reoperation, speciellt vid förväntad överlevnad > 9 månader^{23 55 56}. Osteosyntes med glidskruvplatta är förenad

⁴⁹ Reconstruction of metastatic acetabular defects using a modified Harrington procedure. Tsagozis P, Wedin R, Brosjö O, Bauer H. Acta Orthop. 2015;86(6):690-4. doi: 10.3109/17453674.2015.1077308

⁵⁰ Stark A, Bauer HCF: Reconstruction in metastatic destruction of the acetabulum. Support rings and arthroplasty in 12 patients. Acta Orthop Scand; 67 (5): 435-438. 1996

⁵¹ Harrington KD. The management of acetabular insufficiency secondary to metastatic malignant disease. J Bone Joint Surg 63 A:653-64, 1981

⁵² Nilsson J, Gustafson P, Fornander P, Ornstein E. The Harrington reconstruction for advanced periacetabular metastatic destruction. Acta Orthop Scand 2000;71 (6):591-596

⁵³ Complications and survival after surgical treatment of 214 metastatic lesions of the humerus.

Wedin R, Hansen BH, Laitinen M, Trovik C, Zaikova O, Bergh P, Kalén A, Schwarz-Lausten G, Vult von Steyern F, Walloe A, Keller J, Weiss RJ. J Shoulder Elbow Surg. 2012 Aug;21(8):1049-55

⁵⁴ Prophylactic stabilization for bone metastases, myeloma, or lymphoma: do we need to protect the entire bone? Alvi HM, Damron TA. Clin Orthop Relat Res. 2013 Mar;471(3):706-14

⁵⁵ Surgical treatment of skeletal metastatic lesions of the proximal femur: endoprosthesis or reconstruction nail? Wedin R, Bauer HC. J Bone Joint Surg Br. 2005 Dec;87(12):1653-7

⁵⁶ Pathological subtrocantär fractures in 194 patients: a comparison of outcome after surgical treatment of pathological and non-pathological fractures. Weiss RJ, Ekström W, Hansen BH, Keller J, Laitinen M, Trovik C, Zaikova O, Wedin R. J Surg Oncol. 2013 Apr;107(5):498-504

med en mycket hög reoperationsfrekvens och bör undvikas²². Vid omfattande skelettdestruktion kan en modulär tumörprotes vara det bästa alternativet.

5.6.7 Femurdiafysen

Sluten mörghspikning med låsning proximalt och distalt ger oftast en omedelbart belastningsbar fraktur. En mörghspik med tjockast möjliga gods och diameter rekommenderas för att minska risken för spikbrott då frakturen sällan läker. Det finns inget vetenskapligt stöd men vid betydande lytiska destruktioner bör man överväga att först skrapa ur metastasen och efter mörghspikens införande avsluta med injektion av cement i destruktionen²⁵. Vid profylaktisk mörghspikning, insättande av femurproteser med lång stam eller vid omfattande cementering i femur har rapporterats plötsligt och fatalt blodtrycksfall^{57 58}. Detta kan bero på att benmärg, tumörvävnad och cement pressas ut i cirkulationen, varför det kan vara lämpligt att först skrapa ut metastasen eller göra ett hål till mörghrummet i distala metafysen.

Vid solitära metastaser i femurdiafysen hos patienter med lång förväntad överlevnad kan man i utvalda fall överväga att excidera tumören med marginal⁵⁹ och rekonstruera med en intercalär protes⁶⁰.

5.6.8 Distal femurfraktur

Distal femurfraktur är tillsammans med subtrochantär femurfraktur och distal humerusfraktur lokaliseringar som är speciellt associerade med misslyckat resultat. Urskrapning och cementering av destruktionen bör övervägas följt av retrograd mörghspik, alternativt dubbla plattor. Vid omfattande skelettdestruktion eller lång förväntad överlevnad är oftast en modulär tumörprotes det bästa alternativet⁶¹.

5.6.9 Tibia

Vid epi- eller metafysära tibiametastaser samt i distala tibia används ofta dubbla plattor i kombination med curettage och cement. Vid omfattande skelettdestruktion i proximala tibia kan en modulär tumörprotes vara det bästa alternativet. I tibiadiafysen används oftast låst mörghspikar på samma sätt som i femur. I vissa fall med dålig prognos kan en artrodesspik genom fotleden användas vid distala tibiametastaser.

5.6.10 Reoperation

Reoperationer bör i stort sett undantagslöst centraliseras till tumörcentra. Den vanligaste rekonstruktionsmetoden i dessa fall är modulär tumörprotes⁶².

⁵⁷ Persson EV, Bauer HCF. Sudden hypotension and profuse bleeding during intramedullary nailing of the femur in cancer patients. A report of two cases. *Acta Orthop Scand*, 65:564–7, 1994

⁵⁸ Understanding Bone Cement Implantation Syndrome. Hines CB. *AANA J*. 2018 Dec;86(6):433441. Review

⁵⁹ Prognostic role of en-bloc resection and late onset of bone metastasis in patients with bone-seeking carcinomas of the kidney, breast, lung, and prostate: SSG study on 672 operated skeletal metastases. Ratasvuori M, Wedin R, Hansen BH, Keller J, Trovik C, Zaikova O, Bergh P, Kalen A, Laitinen M. *J Surg Oncol*. 2014 Sep;110(4):360-5

⁶⁰ Intercalary reconstructions after bone tumor resections: a review of treatments. Panagopoulos GN et al. *Eur J Orthop Surg Traumatol* (2017)

⁶¹ Pathologic fractures of the distal femur: Current concepts and treatment options.

Willeumier JJ, van der Wal CWPG, Schoones JW, van der Wal RJ, Dijkstra PDS. *J Surg Oncol*. 2018 Nov;118(6):883-890. Review

⁶² Which implant is best after failed treatment for pathologic femur fractures?

Forsberg JA, Wedin R, Bauer H. *Clin Orthop Relat Res*. 2013 Mar;471(3):735-40. doi: 10.1007/s11999-012-2558-2.

5.7 Postoperativ vård

Ibland erhåller patienten sårdränage som får sitta kvar en till ett par dagar beroende på den mängd blod som evakueras. Dagen efter operation kontrolleras blodvärdet, postoperativ röntgen utförs och den postoperativa mobiliseringen påbörjas (6.7, 7.12).

Vid omhändertagandet av patienter med ryggmärgskompression är det viktigt att sjukgymnast och arbetsterapeut på ett tidigt stadium påbörjar behandlingen. Decubitusprofylax, trombosprofylax och åtgärder när det gäller andning bör om möjligt påbörjas preoperativt. Rehabiliteringen planeras och genomförs enligt liknande principer som för andra typer av ryggmärgsskador⁶³ men med hänsyn tagen till symtom som beror på cancersjukdomen eller behandlingen.

Avgörande för mobiliseringstakten är neurologiska symtom, smärta och ortostatism.

Mobiliseringen sker i samarbete mellan läkare, sjukgymnast, arbetsterapeut och vårdpersonal. Det är viktigt att patienten får smärtlindring som tillåter förflyttning från säng till tippbräda, stående i gåbord eller direkt till rullstol. Farmakologisk smärtlindring kan kompletteras med till exempel TENS eller akupunktur.

Kompressionsstrumpor kan vara till god hjälp för att undvika bensvullnad och trombos, liksom vadvampar. Vid kvarstående pareser utprovas rullstol och patienten får träna rullstolsteknik. Balansträning framför allt med inriktning på bålstabilitet och förflyttningsteknik är viktigt för att patienten ska bli så rörlig som möjligt. ADL-träning bör sättas in tidigt för att främja patientens självständighet. Inför hemgång görs hembesök och ny bedömning av patientens funktionsnivå och hjälpmedelsbehov. Hjälpmedel som ofta är aktuella är rullstol, rollator, griptång, elryggstöd och olika typer av förhöjningar.

Eftersom patienter med ryggmärgskompression ofta är i ett sent skede av sin sjukdom är det viktigt att sätta upp realistiska mål avseende rehabiliteringen. Nedsatt rörelseförmåga och smärta gör att en del patienter har svårigheter att återgå till eget boende.⁶⁴

När patienten skrivs ut från sjukhuset skickas epikriskopia även till behandlande onkolog för kännedom och vanligen remiss för ställningstagande till postoperativ strålbehandling. Patienten får med sig ett behandlingsmeddelande som innehåller uppgifter om utförd behandling, ev. omläggningar/sårkontroller, upplysning om när suturerna skall tas bort och information om vart patienten/anhöriga eller annan vårdpersonal kan vända sig med frågor.

Sårkontroll är särskilt viktig då många av dessa patienter har genomgått preoperativ strålbehandling vilket ökar risken för sår-läkningsproblem. Kontroll av såret bör om möjligt ske på sköterskemottagning 2 veckor postoperativt då begynnande sårinfektioner identifieras. Läkare tillkallas vid behov och suturer på den övre extremiteten kan då oftast avlägsnas. Suturetagning på den nedre extremiteten sker i regel 3-4 veckor postoperativt och kan utföras på vårdcentralen om 2-veckorskontrollen visat normalt sår-läkningsförlopp.

Tid ges för återbesök sex veckor postoperativt till kollega med erfarenhet av metastaskirurgi för klinisk kontroll och komplettering av forskningsprotokoll. Samtidigt kontrolleras att ställning har tagits till en eventuell postoperativ strålbehandling av behandlande onkolog. Härefter kontrolleras ryggopererade patienter endast vid behov medans patienter opererade för extremitetsfraktur kontrolleras även 6 och 12 månader postoperativt och då vanligtvis även med slätröntgen av det

⁶³ Dallöf A-G, Höök O, Levi R, Stjernberg L. Ryggmärgsskador. I: Höök O. Rehabiliteringsmedicin. Falköping: Elanders Gummessons; 2001. p. 375-384.

⁶⁴ Conway R et al. What happens to people after malignant cord compression? Survival, function, quality of life, emotional well-being and place of care 1 month after diagnosis. *Clinical Oncology* 2007;19:56-62.

opererade området. Många gånger kan patienten i slutet av sin sjukdom vara för sjuk för att komma på återbesök.

5.8 Komplikationer

5.8.1 Blödningsrisk

De flesta skelettmetastaser ger vid kirurgisk behandling inte upphov till någon speciellt stor blödning om patientens koagulationsstatus är normalt. Framför allt njurcancermetastaser⁶⁵ men även myelomdestruktioner är däremot som regel kraftigt vaskulära och kan ge upphov till livshotande blödningar. Risker för profus blödning är mindre om skelettdestruktionen är strålbehandlad inom de senaste månaderna. Vid framför allt stora obestrålade njurcancerdestruktioner kan preoperativ embolisering övervägas. Vid operation gör man en mjukdelsfriläggning innan man brett öppnar destruktionen. Försök att med diatermi eller ligatur stilla blödningen är utsiktslösa och bidrar enbart till mer omfattande blodförlust. Blödningen kontrolleras i stället genom utrymning av tumörkaviteten med slevar följt av kompression med hjälp av operationsdukar som i sällsynta fall kan behövas lämnas kvar i 1-2 dygn. Därefter kan benkontinuiteten återskapas med protes eller osteosyntes och defekten fyllas med bencement. Per- och postoperativt given tranexamsyra (Cyklokapon) och/eller desmopressin (Octostim) bör övervägas.

5.8.2 Tromboser-lungemboli

Risken för venös tromboembolism i samband med operation av patologisk fraktur i långa rörben är hög⁶⁶. I en studie med 306 opererade patologiska frakturer hade 10 % symptomatiska djupa ventromboser och 3,3 % drabbades av fatal lungemboli, alla i gruppen profylaktiskt opererade femurmetastaser. De oberoende riskfaktorerna som identifierades var lungmetastaser, mörkspik som rekonstruktionsmetod samt saturationsfall i samband med mörkspikning eller cementering. Vidare sågs att lågmolekylärt heparin sänkte risken för trombos men eliminerade den inte helt⁶⁷. Då en del patienter har DVT redan innan sin patologiska fraktur för dom till sjukhuset är det viktigt att snabbt ordinera antikoagulan. Man bör också vara liberal med att utreda för misstänkta lungemboli och remittera för ställningstagande till cavafilter, speciellt i de fall patienten varit immobiliserad i mer än ett dygn innan fraktur och nästan regelmässigt vid konstaterad DVT^{68 69}.

5.8.3 Recidiv och refraktur

Reoperationer beroende på havererade rekonstruktioner är vanliga vid tumörorsakat benbrott. Om en re-operation är en besvikelse för en för övrigt frisk patient är konsekvenserna långt mer omfattande för en patient som har kort tid kvar att leva. Vanligaste orsaken till reoperation är att

⁶⁵ Survival and complications of skeletal reconstructions after surgical treatment of bony metastatic renal cell carcinoma. Laitinen M, Parry M, Ratasvuori M, Wedin R, Albergo JI, Jeys L, Abudu A, Carter S, Gaston L, Tillman R, Grimer R. *Eur J Surg Oncol*. 2015 Jul;41(7):886-92

⁶⁶ High Risk of Venous Thromboembolism After Surgery for Long Bone Metastases: A Retrospective Study of 682 Patients. Groot OQ¹, Ogink PT, Janssen SJ, Paulino Pereira NR, Lozano-Calderon S, Raskin K, Hornicek F, Schwab JH. *Clin Orthop Relat Res*. 2018 Oct;476(10):2052-2061

⁶⁷ Venous thromboembolism after surgical treatment of non-spinal skeletal metastases - An underdiagnosed complication. Ratasvuori M, Lassila R, Laitinen M. *Thromb Res*. 2016 May;141:124-8. doi: 10.1016/j.thromres.2016.03.013.

⁶⁸ Inferior vena cava filters prevent pulmonary emboli in patients with metastatic pathologic fractures of the lower extremity. Benevenia J, Bibbo C, Patel DV, Grossman MG, Bahramipour PF, Pappas PJ. *Clin Orthop Relat Res*. 2004 Sep;(426):87-91

⁶⁹ IVC filters may prevent fatal pulmonary embolism in musculoskeletal tumor surgery. Tuy B, Bhate C, Beebe K, Patterson F, Benevenia J. *Clin Orthop Relat Res*. 2009 Jan;467(1):239-45. doi: 10.1007/s11999-008-0607-7.

frakturen inte läker eller att tumördestruktionen progredierar, vilket leder till att osteosyntesmaterialen drabbas av utmattningsbrott. För att förhindra fortsatt tumördestruktion bör samtliga patienter remitteras till onkolog för ställningstagande till postoperativ strålbehandling utom möjligtvis vissa patienter opererade med höftprotes. Rapporterade reoperationsfrekvenser ligger ofta mellan 5-15 % och att den inte är högre beror på att de flesta patienter hinner avlida innan tumören recidiverat eller implantaten lossnat. Av de tumörformer som kräver reoperation är njurcancer ofta vanligast, sannolikt på grund av den låga strålkänsligheten. Reoperationsrisken ökar påtagligt ju längre patienten lever⁸.

6. Strålbehandling

6.1 Allmänt

Strålbehandling av skelettmetastaser har till syfte att lindra smärtor, förebygga patologiska frakturer och kotkompression, samt förebygga och/eller minska kompression av medulla spinalis/cauda equina, så att rörlighet, funktion och livskvalitet kan upprätthållas.

Postoperativ strålbehandling bör oftast övervägas postoperativt.

För den enskilda patienten måste överväganden beträffande indikationen för radioterapi baseras på typ av primärtumör, sjukdomens prognos och spridningsmönster, patientens funktionella status och möjligheten av att nå effekt med systemisk behandling.

Stråldoser differentieras beroende på strålkänslighet och förväntad överlevnad och begränsas av ryggmärgens stråltolerans. Standardbehandling vid smärtande skelettmetastas är 8 Gy engångsdos. Vid ryggmärgskompression, vid profylax mot patologisk fraktur eller vid behandling efter frakturkirurgi är stråldosen ofta 20 Gy (4 Gy x 5) eller 30 Gy (3 Gy x 10).

Om tumören fortsätter växa kan re-bestrålning ges, vanligen mellan 4 Gy upp till 8 Gy som engångsdos.

6.2 Radioterapi vid smärtbehandling

Det tar ofta 2–4 veckor för att uppnå full effekt smärteffekt vid radioterapi. "Smärtflare" är en reaktion som ses under de första dyggen hos cirka 10 % av behandlade patienter, innebärande en temporär förvärring av smärtan. Den förebyggs med analgetika och information bör ges till patienten. Omkring 40 % av patienter med prostatacancer erhåller god smärtpalliation, 40 % får en viss förbättring och cirka 20 % har ingen nytta av behandlingen. Liknande resultat har rapporterats i selekterade grupper av bröstcancerpatienter. Responsdurationstiden är i medeltal 4 månader, i vissa studier 6 månader. Det finns inte något samband mellan tumörtyp och effekt på smärta vid radioterapi. Man får sannolikt en lika god smärtestillande effekt på patienter med tumörer som anses resistenta mot strålbehandling som de med strålkänsliga tumörer.

6.3 Radioterapi som postoperativ behandling

Postoperativt efter stabiliserande kirurgi av patologisk spontanfraktur kan strålbehandling påbörjas efter ca 2 veckor. Syftet med strålbehandling är att hämma bendestruktion, även om själva läkningen kan påverkas negativt. Om radioterapi startas är patienten betjänt av en senarelagd suturtagning, kanske efter 4 veckor, då strålbehandlingen ofta ger lokal läkningsstörning av bl.a. operationssåret.

6.4 Kontraindikationer till strålbehandling

- Trombocyter <100 på grund av erhållen cytostatikabehandling eller på grund av benmärgskarcinos
- Extern strålbehandling mot stora delar av benmärgsrikt skelett

- Uppvisande av "superscan" (när hela benet lyser av generaliserad tumörväxt) vid skelettscintigrafi.
- Relativa kontraindikationer är njurinsufficiens samt inkontinens, då utsöndring sker via urinen

Toxiciteten i övrigt innebär risk för myelosuppression i form av trombocytopeni som är mest uttalad efter 4–6 veckor.

7. Övrigt avseende peroperativ behandling av skelettmetastaser

7.1. Preoperativ anesthesiologisk bedömning

Försämrad koagulationsförmåga förekommer relativt ofta vid metastaserande tumörsjukdom. I samband med kirurgi föreligger frekvent en ökad risk för såväl komplicerande blödning som tromboembolism. Utredning och eventuell behandling av koagulations- och/eller blödningsrubbning inför operation bör övervägas frikostigt. Även anemi är vanligt förekommande hos patienter med avancerad tumörsjukdom. Speciellt njurcancermetastaser och myelom är även förenade med stor risk för kraftig peroperativ blödning. Överväganden kring förväntat/möjligt pre, per och postoperativt transfusionsbehov ingår i den preoperativa bedömningen. Elektrolytrubbningar som exempelvis hyperkalcemi (se relevant kapitel) är vanliga hos patienter med avancerad tumörsjukdom. Elektrolytrubbningar bör korrigeras preoperativt. Det finns flera olika orsaker till nedsatt lungfunktion hos patienter med metastaserande cancer, till exempel lungmetastaser, pleuraexsudat, hjärtinkompensation, smärtsamma revbensmetastaser och pneumoni. Sådana tillstånd bör vara diagnostiserade och adekvat behandlade så långt detta är möjligt inför anestesi och operation.

Många patienter har ett individuellt schema för smärtbehandling med en mycket hög dos av opioider. Det är klokt att fortsätta med en analgetikaterapi som visat sig fungera. Därför bör patienten inför operation om inte något specifikt starkt talar däremot, behålla till exempel sin infusor med opioid, intratekala kateter och liknande.

7.2 Postoperativ smärtlindring

Kirurgisk behandling av patologiska frakturer leder i sig till smärtlindring genom stabilisering av frakturen. Möjligheten att använda en perifer eller central regional blockad med intermittent eller kontinuerlig infusion av lokalanestetika, eventuellt kombinerat med exempelvis opioid vid epidural analgesi ger ofta tillräcklig analgesi under de första postoperativa dagarna och bör användas när så är möjligt. I de fall regional blockad saknas eller är otillräcklig mot den akuta postoperativa smärtan ges tillägg av analgetika enligt gängse rutiner för postoperativ smärtbehandling. Kontroll och uppföljning av postoperativ smärtbehandling för dessa patienter måste ta hänsyn till att cancerpatienten med smärta ofta redan har ett sensitiserat smärtsinne, vilket innebär att det jämfört med en "normal" postoperativ situation kan finnas ett ökat dosbehov.

7.3 Behandling av hyperkalcemi

Patienter med cancerassocierad hyperkalcemi är ofta dehydrerade och den viktigaste vid behandling av hyperkalcemi är att hydrera patienten och öka den renala kalciumutsöndringen. Vid lätt till måttlig hyperkalcemi rekommenderas 2–4 liter fysiologisk natriumkloridlösning iv per dygn samt mobilisering. Vid svår hyperkalcemi rekommenderas att man under första dygnet ger 4–5 liter fysiologisk koksaltlösning (intensivvårdsfall)⁷⁰.

⁷⁰ CA Cancer J Clin 2018 Sep;68(5):377-386. Hypercalcemia and Cancer: Differential Diagnosis and Treatment. Zagzag, Hu, Fisher, Perrier



Diuretika bör endast användas för att förhindra inkompensation vid hjärtsjukdom och hos äldre. I sådana situationer är det rimligt att ge 10–20 mg furosemid iv var 6:e till var 12:e timme. Tiazider nedsätter den renala exkretionen av kalcium och bör undvikas vid hyperkalcemi.

Bifosfonater för närvarande är *the drug of choice* vid behandling av cancerassocierad hyperkalcemi. I regel börjar S-Ca sjunka inom 2–3 dagar och når sin lägsta nivå 5–10:e dagen efter infusionsstart. Effekten varar ofta upp till 4 veckor. Vid svår hyperkalcemi där man snabbt vill sänka S-Ca-nivåerna under första dygnet är kalcitonin förstahandsmedel och har en god effekt cirka tre dagar, därefter avklingar effekten snabbt. Under vissa omständigheter kan glukokortikoider vara effektiva för att sänka serumkalciumnivån.

Åtgärds kort för patologisk fraktur och metastasorsakad ryggmärgskompression

Provtagning (med akutsvar)

- Blodgrupp, bastest
- I TC under provtagning finns rubriken "Intagningsprover skelettmetastas": ALB, ALP, Amylas, APT-t, Ca, CRP, EVF, Hb, K, Krea, Na, PK, TPK, B-Celler (diff), ASAT, ALAT, Bili-P, Bili konj-P, GT, LD, Lipas

Radiologi

- Vid extremitetsfraktur säkerställ att hela benet är röntgat inför ev kirurgi
- Överväg CT: Thorax/buk, fr.a. vid okänd primärtumör
- MR helrygg vid epidural kompression

Läkemedel

- Ordinera smärtlindring. Tänk på att patienterna kan ha stått på opioidanalgetika under längre tid och ha utvecklat en tolerans med risk för underbehandling
- Trombosprofylax
- Högdos steroidbehandling vid ryggmetastasering:
 1. Intravenös injektion betametason eller dexametason 32 mg dygn 1,
 2. Därefter 8 mg betametason två gånger per dygn intravenöst eller per oralt. Om behandling pågått mindre än en vecka kan den avslutas utan nedtrappning.
 3. Överväg ulcusprofylax
 4. Följ P-glukos.

Dokumentera

- Primärtumör, om den är känd
- Diagnosdatum för primärtumör
- Metastasutbredning i skelett och viscera
- Funktionsscore: ECOG
 0. Fullt aktiv, klarar av alla funktionskrav precis som innan sjukdomsdebut
 1. Klarar inte fysiskt tungt arbete men rör sig fritt och klarar fysiskt lätt arbete som lättare hemsysslor eller kontorsarbete
 2. Rör sig fritt och klarar all egenvård/hygien men klarar inga arbetsuppgifter. Uppegående mer än hälften av dygnets vakna tid
 3. Klarar endast begränsad egenvård/hygien. Är stol eller sängbunden mer än hälften av dygnets vakna tid
 4. Behöver fullständigt omhändertagande. Oförmögen till någon form av egenvård/hygien. Helt beroende av stol eller sängläge.
- Vid epidural kompression anges eventuella bortfall enligt Frankelskalan:
 - A. Ingen motorisk eller sensorisk funktion nedanför skadenivån
 - B. Viss kvarstående sensibilitet nedanför skadenivån, men oförmåga att röra extremitet
 - C. Kan röra extremitet, men kan inte gå
 - D. Kan i liggande lyfta benen från underlaget och kan gå med eller utan stöd
 - E. Normal neurologisk funktion. Rhizopati kan förekomma

Övrigt preoperativt

- Bestäm operationsmetod med hjälp av PathFx
 - Är patienten betjänt av op (1 & 3 mån. prognos)?
 - Är en mera hållbar metod indicerad (6-24 mån. prognos)?
 - Op.-anmäl med preliminär metod
- Överväg cavafilter vid kända trombosor i nedre extremitet/bäcken