

Strålebehandling av skjelettmetastaser

DIAGNOSTIKK OG BEHANDLING

MORTEN BRÆNDENGEN

ØYVIND S. BRULAND

Onkologisk avdeling

DAG RUNE OLSEN

Avdeling for medisinsk fysikk og teknikk

Det Norske Radiumhospital

0310 Oslo

Skjelettmetastaser er den hyppigste enkeltindikasjon for palliativ strålebehandling. Pasienter med kreft i bryst, lunger, prostata og med myelomatose utgjør ca. 80 % av denne gruppen pasienter.

Nyere randomiserte studier gir vitenskapelig grunnlag for å hevde at behandling med stor engangsfraksjon er like effektivt som fraksjonert behandling over to uker mot smertefulle skjelettmetastaser. Flere mener likevel at fraksjonerte regimer med høyere totaldose gir hyppigere og bedre smertelindring av lengre varighet.

Vi gjennomgår aktuell utredning av pasientene, og diskuterer tumorbiologiske aspekter, hvorfor skjelettmetastaser gir smerte og hvordan tumorcellene påvirker beinvevets struktur, blant annet ved osteolyse og osteosklerose. Osteoklastaktiverende cytokiner aktiverer smertereseptorer lokalt, og dette kan være en del av forklaringen på den raskt innsettende smertelindring ved strålebehandling.

Behandlingsmålsettingen må vurderes i forhold til pasientens forventede levetid, det aktuelle behov for smertelindring og forebygging av frakturer. Basert på aktuelle publikasjoner og egne erfaringer foreslår vi behandling med 8 Gy · 1 hos flertallet av pasientene og reserverer 3 Gy · 10 for dem med lengre forventet levetid. Begge disse regimer gir mulighet for rebehandling ved progrediering og smerter i tidligere strålebehandlet område.

Tall fra Kreftregisteret viser at vi i de kommende tiår må forvente en betydelig økning i antall nye krefttilfeller i Norge (1). Dette skyldes særlig at det blir stadig flere mennesker i de eldre aldersgrupper, men også vår livsstil spiller inn. Økningen forventes å bli størst for lunge-, bryst- og prostatakreft, kreftformer som alle hyppig sprer seg til skjelettet. Ved de fleste kreftformer har man ikke lyktes i å utvikle nye kurative behandlingsstrategier, og behovet for lindrende behandling vil derfor bare øke i omfang. Pasienter med skjelettmetastaser som trenger strålebehandling, utgjør en betydelig del av dette scenario.

Autopsimaterialer viser at så mange som 55 – 85 % av pasienter med brystkreft, prostatakreft eller lungekreft har utviklet skjelettmetastaser (2, 3). I Norge tilsvarende dette minst 3 500 pasienter årlig (1). Pasienter med primær kreft i bryst, lunger eller prostata utgjør omtrent tre firedeler av alle pasienter med skjelettmetastaser. Andre tumorformer med beinvev som predileksjonssted for metastaser er karsinomer i thyreoidea, nyrer og urinblære samt myelomatose. Ekstern strålebehandling er meget effektivt for å lindre smerter ved skjelettmetastaser og viktig for å forhindre frakturer i patologisk bein. Palliativ behandling av skjelettmetastaser utgjør ca. 20 % av totalt antall behandlede målvolume ved Radiumhospitalet (tab 1), og er den klart hyppigste enkeltindikasjon for strålebehandling.

Tabell 1

Strålebehandling av skjelettmetastaser utgjorde i størrelsesorden 20 % av det totale antall behandlede målvolume ved Radiumhospitalet i 1995 og 1997

Fraksjonering	Antall målvolume behandlet i	
	1995	1997
Engangsfraksjon	100	106
3 Gy · 10	485	467
4 Gy · 5	43	45
2 Gy · 20 – 25	31	35
Andre	122	129

På tross av tallrike studier er det fortsatt uavklart hvorvidt fraksjonert stråleterapi, vanligvis gitt som 3 Gy · 10, eventuelt få større fraksjoner (4 – 5 Gy · 5 – 4), er mer effektivt enn en enkelt fraksjon på 8 – 10 Gy · 1 mot den aktuelle metastase. Det er utført både retrospektive og prospektive undersøkelser for å avklare dette (4 – 17). I de færreste av disse har man kunnet påvise sikre forskjeller, verken med hensyn til grad av smertelindring eller tid til og varighet av den smertestillende effekt.

I denne artikkelen oppsummerer vi relevant litteratur. Basert på data i helt nye publikasjoner og egne erfaringer presenterer vi her synspunkter og forslag til retningslinjer for valg av behandling.

Tumorbiologi

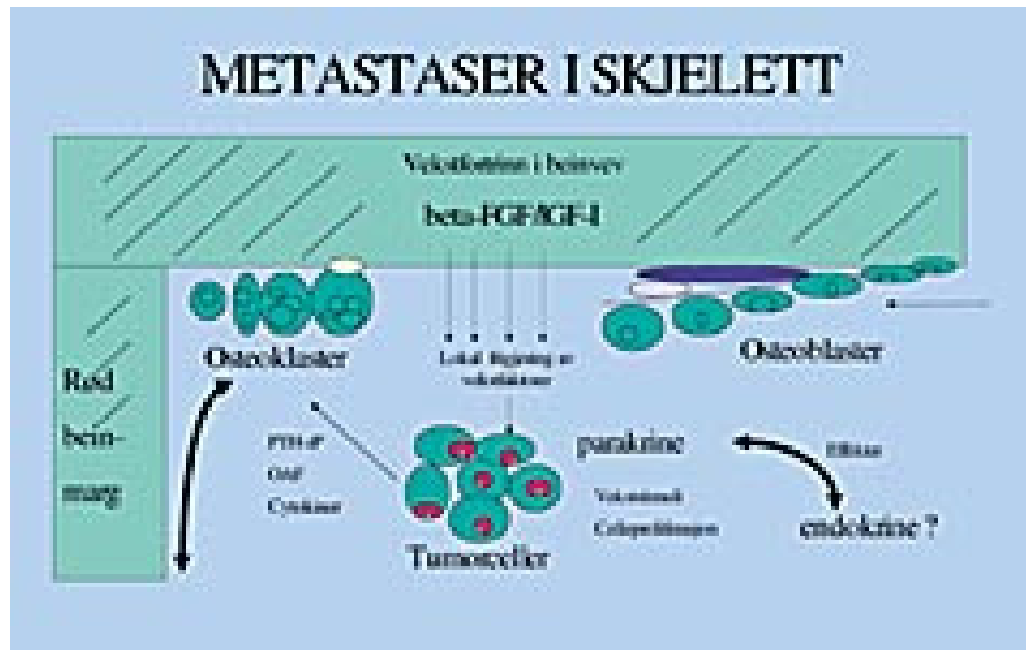
Mekanismene for hvordan skjelettmetastaser gir smerte er komplekse (18). En rekke osteoklastaktiverende cytokiner (TNF, PgE₂, OAF, TGF α , PTHrP, IL2) aktiverer smertereseptorer lokalt (19). Påvirkning av disse kan være en del av forklaringen på den raskt innsettende smertelindring ved strålebehandling. I tillegg synes påvirkning av frie nerveender og reflektoriske muskelspasmer å spille en rolle (20). Andre mekanismer som kan ha betydning er økt trykk i beinstrukturen, mikrofrakturer, strekk i periost, infiltrasjon av nerverøtter og kompresjon av nerver ved sammenfall av virvelcorpora (18 – 21).

Ved osteolyse skiller tumorcellene ut cytokiner og vekstfaktorer, som via osteoklaststimulering fører til økt beinresorpsjon. Det skjer også en viss nedbrytning av bein ved direkte kontakt med de maligne cellene, f.eks. via proteolytiske enzymer. Et diagnostisk problem med lytiske metastaser er at de fremstilles dårlig på skjelettscintigrafi. Lytiske lesjoner på mindre enn 1 – 1 cm er også vanskelige å se på røntgen, og en generell regel er at ca. 30 – 50 % av beinets mineralinnhold må være tapt før dette vises på et røntgenbilde (21). Osteolytiske lesjoner alene sees oftest ved myelomatose og metastaser fra kreft i lunge, thyreoidea, nyrer og uterus/cervix.

Osteosklerose dominerer der det skjer en økt produksjon av osteoblaststimulerende faktorer lokalt rundt metastasen. Dette medfører syntese av ny beinmatriks, med påfølgende deponering av kalsium og nydanning av bein i form av ikke-remodellert beinsubstans. Sklerotiske metastaser sees hyppigst ved prostatakreft, men også hos pasienter med brystkreft, da ofte i kombinasjon med osteolytiske metastaser. Andre kreftformer som kan gi sklerotiske skjelettmetastaser er lungekreft, urinblærekreft og enkelte karsinomer i gastrointestinalkanalen. Det er viktig å være oppmerksom på at økt reparativ osteoblastaktivitet i den tidlige tilhelingsfase etter stråleterapi eller kjemo-/hormonterapi lett kan oppfattes som sykdomsprogrediering.

Den vanligste spredningsvei for tumorceller til bein er via blod, men det kan også forekomme direkte innvekst i skjelett fra primærtumor. Predileksjonsstedene for skjelettmetastaser fra prostatakreft og brystkreft er først og fremst columna, bekken og ribbein (det aksiale skjelett). I tillegg sees også metastaser relativt ofte i proksimale underekstremiteter, sjeldnere i overekstremiteter og caput. En forklaring på dette spredningsmønsteret ble lansert av Batson i 1940 og 1942 (22, 23). Han tilskrev dette den spesielle blodgjennomstrømning i nettverket av klaffeløse vener i plexus vertebralis, som blant annet innbefatter vener interkostalt, i bekkenet, epiduralt og paravertebralt. Dette medfører langsom og periodevis retrograd blodstrøm, noe som fremmer adhesjon av metastatiske celler. Flere år tidligere hadde Paget, basert på obduksjonsfunn hos kvinner som døde av brystkreft, lansert sin hypotese om tumorcellers vekstfortrinn i beinvev, publisert i *Lancet* i 1889 (24). Han hevdet at den hyppige forekomst av skjelettmetastaser og fordelingen til det aksiale skjelett ikke var tilfeldig. Lenger ut i artikkelen forklarer han at

dette måtte skyldes at "seeds are falling on soils of varying degree of fertility". De senere års forskning har identifisert flere mulig forklaringer på dette. Særlig er det lagt vekt på tumorcellenes evne til å stimulere beinnyddbrytning mediert via osteoklaster. Dette resulterer i at det lokalt frigjøres vekstfaktorer som virker parakrint og gir tumorcellene et vekstfortrinn (25) (fig 1). Mye er imidlertid fremdeles uavklart når det gjelder forståelsen av hvordan tumorceller påvirker beinvevets struktur.



Figur 1 Skjelettmetastaser og lokale vekstfortrinn i beinvev

Utredning

Lokalisert smerte hos pasienter med tidligere kreftdiagnose bør alltid føre til mistanke om mulige skjelettmetastaser. Smerter er oftest det første symptom på dette, og anamnesen er derfor viktig. Intensiteten kan være varierende, og smerten beskrives ofte som gnagende, også til stede i hvile og om natten. Forverring ved belastning kan være et tegn på truende fraktur.

Den primære bildediagnostiske utredning ved mistanke om skjelettmetastaser innbefatter konvensjonell røntgen og skjelettscintigrafi. Registrerbart patologisk opptak ved skjelettscintigrafi er avhengig av økt osteoblastaktivitet i det metastatiske området. En sklerotisk metastase vil derfor gi betydelig opptak, mens en lytisk metastase vil være vanskelig å oppdage. Benigne tilstander, degenerative lidelser, osteomyelitt eller frakturer kan være vanskelig å skille fra metastaser ved skjelettscintigrafi. Konvensjonell røntgenundersøkelse av det samme området blir derfor et nødvendig supplement og skal alltid utføres ved mistanke om skjelettmetastaser. Ytterligere utredning med CT og/eller MR er viktig dersom man har sterk klinisk mistanke om skjelettmetastaser og dette ikke kan bekreftes ved de to ovennevnte undersøkelser. Særlig har MR vist seg å være verdifullt i undersøkelser av columna. I samme bildesekvens kan man få oversikt over mange virvelcorpora. Spesielt viktig kan dette være ved mistanke om truende

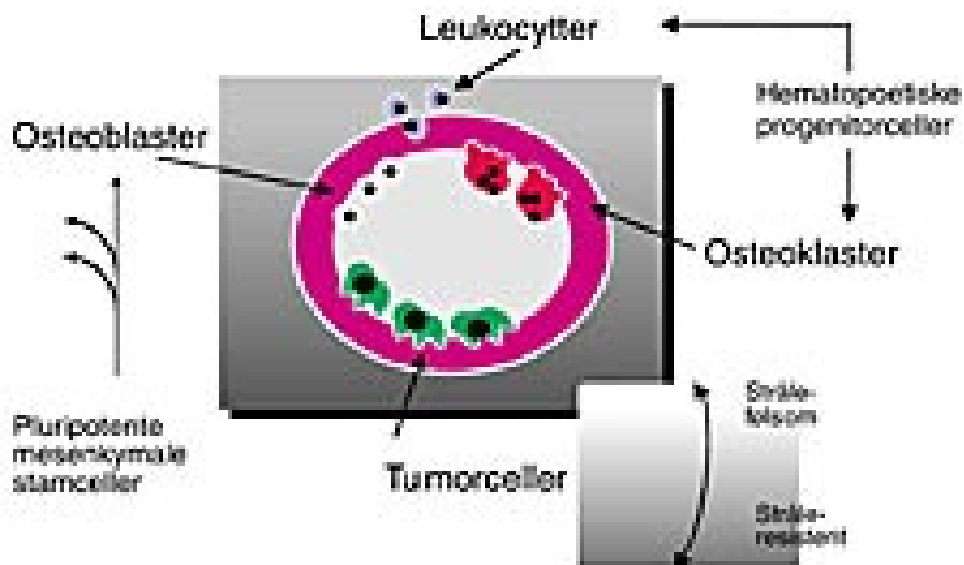
tverrsnittlesjon eller utviklet parese, da det ikke sjelden kan være flere nivåer med medullakompresjon. Dette har i dag i noen grad erstattet indikasjonen for invasive undersøkelser som myelografi.

Strålebehandling av skjelettmetastaser i praksis

Kurativ strålebehandling er oftest en balanse mellom tilstrekkelig høy stråledose for maksimal tumorkontroll og toleransegrensen for de omkringliggende friske vev. Ved palliativ strålebehandling av skjelettmetastaser er forholdet langt mer sammensatt. Målsettingen må vurderes i forhold til pasientens forventede levetid, det aktuelle behovet for smertelindring og forebygging av frakturer. Dette må veies opp mot ønsket om reduksjon av svulstens volum og langsiktig lokal tumorkontroll.

Fraksjonert strålebehandling med totaldose over 30 Gy vil som regel gi større celledrap og tumorvolumreduksjon enn hypofraksjonert behandling. Minsket trykk mot sentrale strukturer medfører en smertestillende virkning av lengre varighet. Stråledosen til risikoorganer som medulla spinalis og lunge må vurderes nøye ved de ulike indikasjoner.

Som illustrert i figur 2 vil det være flere cellepopulasjoner som er involvert og som affiseres av strålebehandling mot en skjelettmetastase. Tumorcellenes strålefølsomhet vil naturligvis spille inn. Lymfomer kan være svært strålefølsomme, mens andre, for eksempel melanomer og nyrekreft, regnes for å være langt mer resistente. Andre forhold, som hypoksi og liten vekstfraksjon, har også betydning (26, 27). Leukocytter, særlig lymfocytter, er blant kroppens aller mest strålefølsomme celler, og ...en enkelt strålefraksjon på 6 – 10 Gy vil gi et betydelig cellehenfall. Videre stammer også osteoklaster fra den hematopoetiske utviklingslinje og antas å være strålefølsomme. Osteoblaster og stromaceller utvikles fra pluripotente mesenkymale celler. Disse regnes for å være mer stråleresistente.



Figur 2 Skjelettmetastaser på cellulært nivå

Fraksjonering

Det har vært benyttet en rekke ulike fraksjoneringsregimer ved behandling av skjelettmetastaser. Enkeltfraksjoner på 6 – 12 Gy har særlig i England vært standardbehandling. I amerikansk, tysk og skandinavisk tradisjon har man anvendt fraksjonerte regimer på 4 – 5 Gy · 5 – 4 og kanskje hyppigst 3 Gy · 10 gitt over to uker. Ved sammenlikning av enkeltfraksjonsregimer (6 – 10 Gy) med multifraksjonerte regimer (f.eks. 3 Gy · 10) har man internasjonalt ikke kunnet vise signifikante forskjeller i responsrate, verken i form av raskt innsettende smertelindring eller varighet (13, 19, 28, 29). Kun i to kliniske studier er det vist en sammenheng mellom total stråledose og effekt i form av smertelindring (11, 13).

I en nylig publisert oversiktsartikkel (30) har forfatterne reanalysert data fra 13 tidligere studier angående stråleterapi ved skjelettmetastaser. Det var stor variasjon blant de inkluderte pasienter med tanke på primærtumor, størrelse og lokalisasjon av metastasene, inklusjon/eksklusjon av patologisk fraktur og medullakompresjon, smerteintensitet, varighet av symptomer og median overlevelse. Forfatterene dokumenterer at man ikke oppnår god nok smertelindring, og at varigheten av smertelindringen hos mange av pasientene var betydelig kortere enn gjenværende levetid. Fraksjonerte regimer med høyere totaldose medførte hyppigere og bedre smertelindring av lengre varighet.

Senere er det publisert ytterligere to studier som konkluderer med at engangsfraksjon med 8 Gy gir like raskt innsettende og god smertelindring som regimer med flere fraksjoner (31, 32). Dette er også omtalt i en lederartikkel i samme tidsskrift (33), hvor Ole Steen Nielsen skriver at det nå er vitenskapelig grunnlag for å benytte engangsbehandling ved ukompliserte smertefulle skjelettmetastaser.

Det bør gjennomføres flere prospektive randomiserte studier hvor man legger større vekt på inklusjon av sammenliknbare pasienter med tanke på utgangspunkt for primærtumor og metastaseutbredelse. Nøye oppfølging etter behandling, med smertere registrering og evaluering av livskvalitet gjennom bruk av dagens standardiserte skjemaer, bør stå sentralt ved vurdering av den palliative gevinst. Det synes å ligge til rette for hyppigere bruk av engangsfraksjoner ved palliasjon av skjelettmetastaser enn det som er tilfellet i Norge i dag, men utvelgelsen av de rette pasientene for slik behandling vil være viktig.

Ved Radiumhospitalet har vi oftest anvent behandling med 3 Gy · 10 mot smertefulle skjelettmetastaser. Enkeltfraksjonsbehandling har først og fremst vært gitt som halvkroppsbestråling (6 Gy/8 Gy) eller som små elektronfelter, f.eks. mot costae (10 Gy · 1). Det har også vært benyttet en rekke andre fraksjoneringsmønstre.

For tiden inkluderer vi pasienter i en randomisert multisenterstudie ledet av Seksjon lindrende behandling, Kreftavdelingen, Regionsykehuset i Trondheim. Man sammenlikner her 8 Gy · 1 og 3 Gy · 10. I tillegg til vanlige

sykdomsrelaterte parametere er det lagt stor vekt på pasientens egen rapportering av smerte og analgetikaforbruk, samt livskvalitetsskjema. Studien forventes å være ferdig i år 2000 etter å ha omfattet nesten 1 000 pasienter stratifisert på de ulike diagnosegrupper.

Valg av behandlingsstrategi

Nedsatt allmenntilstand og kort forventet levetid er faktorer som taler for bruk av et hypofraksjonert stråleregime mot smertefulle skjelettmetastaser.

Komplett eller delvis smertelindring kan forventes hos 80 – 90 % av pasientene fire uker etter en fraksjon $\pm$ 8 Gy (6 – 8). Pasienter med brystkreft med beinvev som første metastaselokalisasjon har en betydelig lengre forventet levetid enn f.eks. pasienter med lungekreft (median overlevelse ca. 20 md. versus 6 – 8 md.) (34). Målsettingen med strålebehandlingen bør derfor avpasses deretter. Hos en brystkreftpasient hvor adekvat utredning kun viser solitær skjelettmetastase, vil det være ønskelig med tilstrekkelig høy stråledose mot tumor, da leveutsiktene for enkelte av pasientene kan være flere år. 2 Gy $\cdot$ 20 – 25 kan da være aktuell fraksjonering. Er det derimot mer utbredte skjelettmetastaser, vil 3 Gy $\cdot$ 10 ofte være å foretrekke. Ved langtkommet sykdom og dårlig prognose vil engangsfraksjon med 8 – 10 Gy i de fleste tilfeller ha like god smertestillende effekt som fraksjonerte regimer. Dette krever mindre ressurser og betydelig kortere tid i sykehus (5 – 8, 14, 15).

Ved diffust utbredte skjelettmetastaser, f.eks. ved langtkommet prostatakreft, kan det være aktuelt å gi halvkroppsstråling. Vanlig dosering ved nedre halvkropp (fra navlenivå til kne, ev. ankelledd) er 8 Gy $\cdot$ 1, og ved øvre halvkropp (fra skallebasis til navlenivå) 6 Gy $\cdot$ 1. I flere studier har man vist tilfredsstillende smertelindring hos 75 – 80 % av pasientene (19, 35 – 37), og dette samsvarer med våre erfaringer. Ulempen er en del akutte bivirkninger, spesielt kvalme og diaré, og det bør gis profylaktisk behandling (f.eks. i to døgn med start behandlingsdag) med steroider (deksametason 4 mg $\cdot$ 4), antiemetika (f.eks. metoklopramid 10 mg $\cdot$ 4) og væske (2 l intravenøst per døgn). Ved behov for både øvre og nedre halvkroppsstråling bør det være et intervall på 6 – 8 uker, for å restituere beinmargsfunksjonen.

Ulike behandlingsteknikker

Strålebehandling mot columna (vertebrae) gis som høyenergetisk fotonstråling med ett felt bakfra, dosert etter et fastsatt dyp. I flere studier er et doseringsdyp på 5 cm benyttet uansett nivå i columna (6 – 8), mens man i en annen studie har dosert på dyp 5 cm torakalt og 7 cm lumbalt (12).

Ved Radiumhospitalet fastsettes doseringsdypet ut fra midtpunktet mellom fremre og bakre kant av aktuelle målvolum. De mest vanlige doseringsdyp er 4 – 5 cm i cervikalcolumna, 5 cm i torakalcolumna og 5 – 7 cm lumbosakralt. Mengden overliggende bløtvev vil spille en rolle med hensyn til doseringsdyp. Dette kan ved behov måles nøyaktig på CT- eller MR-bildene. Mot bekken,

hofter, skuldrer og ekstremiteter anvendes to motgående strålefelter. Ved metastaser i sacrum kan det på grunn av de anatomiske forhold være vanskelig å få god dosedekning med ett felt bakfra. Et alternativ kan da være gjennombestråling, vektet en del forfra og to deler bakfra, for å begrense dosen til og dermed bivirkninger fra tarm. Det finnes ulike synspunkter på hvor god margin man bør ha rundt kjent tumorvev. I columna er en vanlig regel å legge de kraniokaudale feltgrenser i mellomvirvelskiven, henholdsvis en virvel over og en under den/de med metastaser. De laterale grenser bør være minst 1 cm ut for tverrtaggene, noe mer dersom pasienten vanskelig lar seg immobilisere. I bekken, hofter/skuldrer og de lange rørknokler bør man ha en margin på minst 3 cm, eller helst til og med nærmeste ledd. Hvis det er mye normalvev i feltet, bør dette skjermes med blokker.

Elektroner er egnet ved behandling av metastaser i costae pga. raskt dybdedosefall. Slik unngås for stor stråledose til underliggende strukturer som f.eks. hjerte og lunge. Elektroner gis også mot sternum, clavícula og scapula.

Innstilling av strålefelt direkte etter kliniske observasjoner (smerter som pasienten oppgir og/eller som utløses ved palpasjon) kan være aktuelt. Dette gjelder spesielt ved metastaser i costae, scapulae, sternum og i calvaria. Lesjonen kan da eventuell på forhånd avmerkes med markør under forutgående røntgenundersøkelse eller nuklærmedisinsk undersøkelse.

Rebehandling

Palliativ strålebehandling utføres ofte med totaldoser som ligger til dels betydelig under toleransegrensen for normalvev. Rebehandling vil dermed i en viss grad alltid være mulig. Toleransedoser for beinvev befinner seg i området 50 – 70 Gy, standardfraksjonert. Beinvevet isolert sett vil i liten grad bli kompromittert dersom 3 Gy · 10 etterfølges av ytterligere 30 Gy, gitt med lavere fraksjonsdose (f.eks. 2 Gy per fraksjon), alternativt enkeltfraksjon ved smerter og kort forventet levetid (38).

Ved ønske om å rebehandle pasienten med tilsvarende høye stråledoser som ble gitt initialt, vil toleransedosen for flere normalvev imidlertid lett kunne overskrides. Alt vev som har vært utsatt for strålebehandling, vil over tid gjennomgå ulike restitusjonsprosesser. Vev som er bygd opp av hurtig prolifererende celler, restitueres raskt og kan dermed gjenvinne samme toleransedose etter kun få måneder. Hud og tarmepitel er typiske eksempler på effektivt restituerende vev. Etter 1 – 3 md. vil rebehandling til samme toleransedose som initialt kunne finne sted. Vev som i betydelig grad er bygd opp av sent prolifererende celler, som f.eks. lunge og medulla spinalis, har en langt mer beskjeden og langsom restitusjon. I motsetning til tidligere viser nyere data at også medulla spinalis i noen grad kan restitueres etter bestråling og dermed oppnå høyere partiell toleransedose for rebehandling (39, 40). Dette vil særlig være av interesse ved rebehandling av columnametastaser.

I hvor stor grad medulla spinalis restitueres og hvilken partiell toleransedose som kan oppnås for rebehandling, er influert av en rekke faktorer. I første rekke vil det være bestemt av hvor stor dosebelastning medulla ble utsatt for

initialt. Tid til restitusjon er en annen meget viktig faktor. Utover dette vil også fraksjonsstørrelse og individuell strålefølsomhet være av betydning.

Det foreligger fortsatt for få kliniske data til at sikre retningslinjer for restitusjon etter strålebehandling av medulla spinalis kan gis. For palliativ rebehandling hvor medulla spinalis er involvert, vil det derfor måtte legges til grunn en klinisk avveining mellom forventet levetid og tid for utvikling av medullaskade. Det må understrekes at toleransen for rebehandling av alle typer vev er avhengig av bestrålt volum. Området som rebehandles bør derfor minimaliseres for ikke å kompromittere normalvevstoleransen ytterligere.

Kirurgisk vurdering

Ved truende og/eller patologisk fraktur i vekt bærende knokkel bør pasienten vurderes av ortopedisk kirurg (41). Ofte vil det være indikasjon for kirurgisk behandling, og strålebehandlingen startes da 2 – 3 uker postoperativt. Dette fordi det kun unntaksvis kan påregnes at stråleterapi alene vil gi tilheling av en patologisk fraktur. Videre vil smertelindringen etter stråleterapi lette mobiliseringen av pasienten og ytterligere øke faren for fraktur i en ikke-stabilisert ekstremitet.

Ved patologisk fraktur på grunn av skjelettmetastaser i proksimale femur kan innsetting av hofteprotese være den beste løsningen (41, 42).

Kirurgi er også indisert ved solitær tumor med ukjent utgangspunkt, idet vev til histologisk undersøkelse vil kunne være avgjørende for valg av behandling.

Behandling av tverrsnittslesjon

Ved mistanke om medullakompresjon forårsaket av malign sykdom kreves utredning og behandling som øyeblikkelig hjelp (43 – 45). Nøye anamnese og klinisk vurdering, gjerne også av nevrolog, gjøres umiddelbart. Deretter bør det gjøres MR av columna, dersom slikt utstyr er tilgjengelig. En eventuell medullakompresjon kan da bekreftes eller avkreftes. Hvis det foreligger multiple manifestasjoner i columna, vil man få en oversikt over disse, og spesielt viktig er det da å kartlegge om medulla komprimeres i flere nivåer. Dersom det ikke kan gjøres MR, vil røntgen av columna totalis kunne gi indikasjon på metastaselokalisasjon, og en supplerende CT av området, eventuelt myelografi, vil kunne bekrefte diagnosen. Raskt innsettende behandling er av avgjørende betydning. Antiødembehandling med deksametason bør gis til alle pasienter med påvist medullakompresjon. Startdose 8 – 10 mg intravenøst, deretter 16 mg per døgnet peroralt fordelt på 2 – 4 doser.

Den videre vurdering vil avhenge av primærtumor (ev. ukjent) og utbredelse/varighet av symptomer og funn. Indikasjonen for kirurgisk intervensjon ved metastase til columna med truende eller manifest tverrsnittslesjon har vært gjenstand for mye diskusjon. Det vanligste er at man

har en etablert kreftdiagnose på forhånd, likeledes at metastasen sitter i virvelcorpus, eventuelt også omfatter bueapparatet. Hvis det i slike tilfeller kun utføres laminektomi for avlastning, vil biomekanisk stabilitet ytterligere forverres. Det er derfor viktig med operativ fiksasjon i tillegg til avlastning av medulla. Dersom det kun foreligger affeksjon av bueapparatet eller vekst intraspinalt, kan laminektomi alene være det riktige valg. Basert på det ovennevnte bør man konsultere ortopedisk kirurgisk avdeling med spesiell kompetanse eller nevrokirurgisk avdeling.

Dersom det foreligger medullakompresjon ved metastaserende cancer prostatae, skal det før strålebehandling gjøres bilateral orkiektomi dersom pasienten ikke tidligere har fått medisinsk eller kirurgisk kastrasjonsbehandling. Dette gjelder også pasienter som har startet opp med LH-RH-agonister mindre enn to måneder før utvikling av tverrsnittssyndromet eller som ikke har fått LH-RH-agonister regelmessig.

Forslag til retningslinjer

Rasjonalet for strålebehandling av skjelettmetastaser bør være begrunnet ut fra følgende punkter:

- – Allmenntilstand og WHO-funksjonsstatus
- – Forventet levetid
- – Primærtumors histologi
- – Tid mellom primærtumor og metastase
- – Solitære versus multiple metastaser
- – Metastaser til andre organer (samlet prognose)
- – Tumorvolum og lokalisasjon
- – Aktuell feltstørrelse
- – Patologisk fraktur/frakturfare
- – Tidligere strålebehandlet område

Basert på ovennevnte punkter anbefales ett av følgende fraksjoneringsmønstre som palliativ strålebehandling av skjelettmetastaser:

- – 8 – 10 Gy · 1
- – 3 Gy · 10
- – 2 Gy · 20 – 25
- – Halvkroppsbestråling 6 Gy/8 Gy · 1

LITTERATUR

1. Cancer in Norway 1996. Oslo: Kreftregisteret, 1996.
2. Stoll BA. Natural history, prognosis and staging of bone metastases. I: Stoll BA, Parbhoo S, red. Bone metastases. Monitoring and treatment. New York: Raven Press, 1983: 1 – 20.

3. Galasko CS. The anatomy and pathways of skeletal metastases. I: Weiss L, Gilbert AH, red. Bone metastases. London: GK Hall, 1981: 49 – 63.
4. Allen KL, Johnson TW, Hibbs GG. Effective bone palliation as related to various treatment regimens. *Cancer* 1976; 37: 984 – 7.
5. Penn CRH. Single dose and fractionated palliative irradiation for osseous metastases. *Clin Radiol* 1976; 27: 405 – 8.
6. Price P, Hoskin PJ, Easton D, Austin D, Palmer SGG, Yarnold JR. Prospective randomized trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases. *Radiother Oncol* 1986; 6: 247 – 55.
7. Price P, Hoskin PJ, Austin D, Palmer S, Yarnold JR. Low dose single fraction radiotherapy in the treatment of metastatic bone pain: a pilot study. *Radiother Oncol* 1988; 12: 297 – 300.
8. Hoskin PJ, Price P, Easton D, Regan J, Austin D, Palmer S et al. A prospective randomised trial of 4 Gy or 8 Gy single doses in the treatment of metastatic bone pain. *Radiother Oncol* 1992; 23: 74 – 8.
9. Okawa T, Kita M, Goto M, Nishijima H, Miyaji N. Randomized prospective clinical study of small, large and twice-a-day fraction radiotherapy for painful bone metastases. *Radiother Oncol* 1988; 13: 99 – 104.
10. Tong D, Gillick L, Hendrickson FR. The palliation of symptomatic osseous metastases. Final results of the study by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1982; 50: 893 – 9.
11. Blitzer PH. Reanalysis of the RTOG study of the palliation of symptomatic osseous metastasis. *Cancer* 1985; 55: 1468 – 72.
12. Madsen EL. Painful bone metastases: efficacy of radiotherapy assessed by the patients: a randomized trial comparing 4 GY · 6 versus 10 Gy · 2. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9: 1775 – 9.
13. Arcangeli G, Micheli A, Arcangeli G, Gianarelli D, La Pasta O, Tollis A et al. The responsiveness of bone metastases to radiotherapy: the effect of site, histology and radiation dose on pain relief. *Radiother Oncol* 1989; 14: 95 – 101.
14. Cole DJ. A randomized trial of a single treatment versus conventional fractionation in the palliative radiotherapy of painful bone metastases. *Clin Oncol R Coll Radiol* 1989; 1: 59 – 62.
15. Gaze MN, Kelly CG, Kerr GR, Cull A, Cowie VJ, Gregor A et al. Pain relief and quality of life following radiotherapy for bone metastases: a randomised trial of two fractionation schedules. *Radiother Oncol* 1997; 45: 109 – 16.
16. Rasmusson B, Vejborg I, Jensen AB, Andersson M, Banning AM, Hoffmann T et al. Irradiation of bone metastases in breast cancer patients: a randomized study with 1 year follow up. *Radiother Oncol* 1995; 34: 179 – 84.

17. Niewald M, Tkocz HJ, Abel U, Scheib T, Walter K, Nieder C et al. Rapid course radiation therapy vs. more standard treatment: a randomized trial for bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 1085 – 9.
18. Mercadante S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. *Pain* 1997; 69: 1 – 18.
19. Hoskin PJ. Scientific and clinical aspects of radiotherapy in the relief of bone pain. *Cancer Surveys* 1988; 7: 69 – 86.
20. Rubens RD, Fogelman I. Bone metastases. Diagnosis and treatment. London: Springer-Verlag, 1991.
21. Body JJ. Metastatic bone disease: clinical and therapeutic aspects. *Bone* 1992; 13: 57 – 62.
22. Batson OV. The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases. *Ann Surg* 1940; 112: 138 – 49.
23. Batson OV. The role of the vertebral veins in metastatic processes. *Ann Intern Med* 1942; 16: 38 – 45.
24. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet* 1889; 1: 571 – 3.
25. Mundy GR, Yoneda T. Bisphosphonates as anticancer drugs. *N Engl J Med* 1998; 339: 398 – 400.
26. Bruland ØS, Olsen DR. Stråleterapi mot år 2000: langs nye veier eller ”paa gjengrodde stier”? *Kreftnytt* 1997; 1: 4 – 8.
27. Pettersen EO, Bruland ØS, Olsen DR. Strålebiologi – forskning vil gi fremskritt for strålebehandlingen. *Kreftnytt* 1997; 1: 9 – 12.
28. McQuay HJ, Carroll D, Moore RA. Radiotherapy for painful bone metastases: a systematic review. *Clin Oncol* 1997; 9: 150 – 4.
29. Poulsen HS, Nielsen OS, Klee M, Rørth M. Palliative irradiation of bone metastases. *Cancer Treat Rev* 1989; 16: 41 – 8.
30. Ratanatharathorn V, Powers W, Moss WT, Perez CA. Bone metastases: review and critical analysis of random allocation trials of local field treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 1 – 18.
31. 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. *Radiother Oncol* 1999; 52: 111 – 21.
32. Steenland E, Leer J, van Houwelingen H, Post WJ, van den Hout WB, Kievit J. The effect of single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastases Study. *Radiother Oncol* 1999; 52: 101 – 9.

33. Nielsen OS. Palliative radiotherapy of bone metastases: there is now evidence for the use of single fractions. *Radiother Oncol* 1999; 52: 95 – 6.
34. Coleman RE, Rubens RD. The clinical course of bone metastases from breast cancer. *Br J Cancer* 1987; 55: 61 – 6.
35. Salazar OM, Rubin P, Hendrickson FR, Komaki R, Poulter C, Newall J et al. Single-dose half-body irradiation for palliation of multiple bone metastases from solid tumors. *Cancer* 1986; 58: 29 – 36.
36. Zelefsky MJ, Scher HI, Forman JD, Linares LA, Curley T et al. Palliative hemiskeletal irradiation for widespread metastatic prostate cancer: a comparison of single dose and fractionated regimens. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 1281 – 5.
37. Schem BC, Mella O, Dahl O. Halvkroppsbestråling: en effektiv lindrende behandling ved utbredte skjelettmetastaser. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1992; 112: 3446 – 9.
38. Jeremic B, Shibamoto Y, Igrutinovic I. Single 4 Gy reirradiation for painful bone metastases following single fraction radiotherapy. *Radiother Oncol* 1999; 52: 123 – 7.
39. van der Kogel AJ. Retreatment tolerance of the spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 715 – 7.
40. Stewart FA, van der Kogel AJ. Retreatment tolerance of normal tissues. *Sem Rad Onc* 1994; 4: 103 – 11.
41. Lote K, Walløe A, Bjersand A. Bone metastases. Prognoses, diagnosis and treatment. *Acta Radiol Oncol* 1986; 25: 227 – 32.
42. Maurer KP, Refior HJ. Alloplastic replacement of the proximal femur – indications, results and experiences. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1996; 134: 21 – 8.
43. Heimdal K, Watne K, Hirschberg H, Slettebø H, Nome O. Behandling av tverrsnittslasjon forårsaket av malign sykdom. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1991; 111: 2840 – 3.
44. Bates T. A review of local radiotherapy in the treatment of bone metastases and cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 23: 217 – 21.
45. Byrne TN. Spinal cord compression from epidural metastases. *N Engl J Med* 1992; 327: 614 – 9.

Publisert: 20. juni 2000. *Tidsskr Nor Lægeforen*.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 25. mars 2026.