

# Knoglemetastaser

Overlæge Anders Bonde Jensen, overlæge Claus Kamby, overlæge Bjarne Hansen & overlæge Johnny Keller

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Onkologisk Afdeling og Ortopædkirurgisk Afdeling, og Herlev Hospital, Onkologisk Afdeling

Knoglemetastaser ses hos over halvdelen af patienter med dissemineret cancer, særligt mamma-, lunge-, prostata- og thyroideacancer. Metastaserne er hyppigst lokaliseret i columna, pelvis eller den proksimale del af femur og humerus. Knoglemetastaser kan medføre en række komplikationer: smerter, frakturer, medullært tværsnitssyndrom (MTS) og hyperkalcæmi; tilstande, der kan nødvendiggøre hospitalsindlæggelser og væsentlig forringe patientens funktionsniveau og livskvalitet. I overvejelserne om behandlingsstrategi indgår der dels behandling af grundsygdommen, dels behandling rettet mod knoglemetastaserne. Behandling af grundsygdommen kan være kemoterapi (lymfomer og myelomatose), eller endokrin behandling (mamma- og prostatacancer). Derudover vil en sufficient smertebehandling være en af hovedhjørnestenene. I denne artikel vil specifikke behandlinger af knoglemetastaser og komplikationer i forbin-

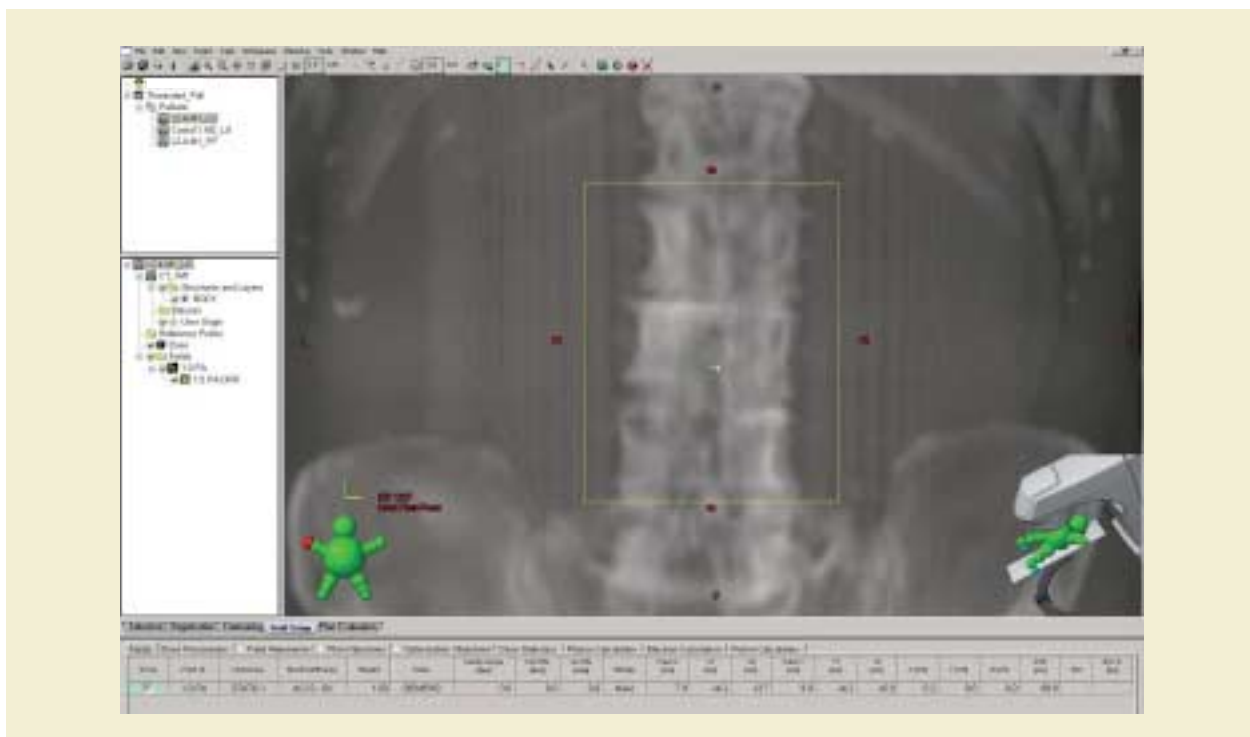
delse hermed blive gennemgået. Det drejer sig om strålebehandling, bisfosfonatbehandling og kirurgisk intervention.

## Strålebehandling

Pallierende strålebehandling gives som lokal- eller halvkropsbestråling eller med radioaktive isotoper. Der er to hovedindikationer: 1) lokal tumorreduktion mhp. forebyggelse af (truende) patologisk fraktur og sikring af et rimeligt funktionsniveau og 2) smertelindring ved ukomplicerede knoglemetastaser.

## Knoglemetastaser med komplikationer (patologiske fraktur, tryk på medulla spinalis og nerverødder og hyperkalcæmi)

Effekten af palliativ strålebehandling på (truende) komplikationer i forbindelse med knoglemetastaser er afhængig af, at der gives en tumoricid stråledosis. Mest anvendt er behandling på afgrænsede strålefelter omfattende en anatomisk region, f.eks. MTS eller (truende) patologisk fraktur. Strålefelter mod columna gives sædvanligvis således, at der inkluderes en uafficeret hvirvel på hver side af det metastatiske område (**Figur 1**). Der behandles med få store fraktioner; f.eks. 30 Gy på ti fraktioner eller 25-28 Gy på 5-7 fraktioner [1].



Figur 1. Planlægning af strålebehandling mod columna.

### Smertepallierende strålebehandling ved ukomplicerede knoglemetastaser

Lokal strålebehandling er en effektiv smertelindrende behandling. Tidligere blev behandlingen givet i form af daglige behandlinger over et par uger. I 1986 publiceredes resultater fra et randomiseret forsøg, hvori man påviste, at den smertelindrende effekt af en enkelt strålefraktion på 8 Gy var lige så stor som effekten af ti fraktioner a 3 Gy (to ugers behandling). Efterfølgende har talrige forsøg underbygget den smertelindrende effekt af en enkelt strålebehandling, men det er uafklaret, om effekten af en fraktion holder lige så længe som effekten af behandling med flere fraktioner.

I dag gives behandlingen oftest som en fraktion på 8 Gy mod afgrænsede områder, hvor smerterne er mest udtalte, og passende billeddiagnostik viser metastaser. Omkring 80% af patienterne oplever smertelindring, og mere end halvdelen bliver smertefrie. Virkningen indtræder i løbet af dage og er maksimal efter et par uger. Ved fornyede smerter kan behandlingen gentages 2-3 gange afhængigt af lokaliseringen. Den biologiske baggrund for smertelindringen er uafklaret. Effekten er ikke kun relateret til drab af tumorceller, men skyldes måske en cytotoxisk virkning på normale knogleceller, hvorved frigørelsen af smertemediatorer hæmmes [2].

Ved smerter fra mange områder, kan behandlingen gives som halvkropsbestråling. Der kan behandles med nogenlunde samme dosis som beskrevet ovenfor, idet der ofte gives en fraktion på 6-7 Gy til overkroppen eller 7-8 Gy til underkroppen. Behandlingen gives enten på en kropshalvdel alene eller på øvre og nedre halvdel sekventielt med et interval på 2-4 uger. I flere forsøg har man påvist god effekt af halvkropsbestråling med smertelindring hos næsten alle patienter og komplet lindring hos ca. halvdelen. Virkningen indtræder inden for de første par døgn, og hos mere end halvdelen varer lindringen livet ud. Halvkropsbehandling er forbundet med betydelige bivirkninger, specielt gastrointestinale, hæmatologiske og pulmonale, men de kan reduceres noget med præmedicin (væske, antiemetika og prednisolon).

Intravenøst administrerede radioisotoper anvendes også til behandling af smerter fra knoglemetastaser. Ekstern strålebehandling og behandling med radionuklider synes at være ligeværdige til smertelindring af knoglemetastaser, og de to behandlingsformer kan kombineres. I randomiserede forsøg (ekstern strålebehandling versus ekstern strålebehandling plus radioisotop) er der fundet færre nyttilkomne smertegivende knoglefoci efter behandling med radionuklider, hvilket formentlig skyldes isotopernes systemiske effekt. Det er muligt, at nuklider kan reducere behovet for gentaget ekstern strålebehandling. Trods radiobiologiske forskelle har man i flere kliniske studier ikke kunnet påvise betydende forskelle mellem de forskellige radionuklider. Bedst undersøgt er strontium ( $^{89}\text{Sr}$ ) og samarium ( $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ ) [3].

### Bisfosfonatbehandling

Gruppen af bisfosfonater udgøres af en række stoffer til såvel

intravenøs som peroral brug. Stofferne ligner pyrofosfater, en væsentlig komponent i knoglestrukturen. Stofferne virker ved at hæmme modningen af osteoklasterne. Derved opnås en mindsket knogledbrydning eller ligefrem genopbygning af knoglen. Samtidig medfører stoffernes høje affinitet for calciumfosfat og hydroxyapatit, at de indbygges i knoglerne og beskytter mod fremtidigt knogletab. Eksperimentelle data tyder på, at bisfosfonater kan have en antitumoreffekt. Hvorvidt disse fund har klinisk betydning, er usikkert. De fleste kliniske forsøg har været gennemført med patienter med dissemineret mammacancer.

I et *Cochrane-review* fra 2006 omfattende 21 randomiserede, kliniske forsøg med flere end 7.000 kvinder fandt man, at hos kvinder med klinisk erkendte knoglemetastaser udsatte behandlingen med bisfosfonater tiden til nye knoglerelateret komplikationer (fraktur, MTS, hyperkalcæmi, behov for kirurgi eller strålebehandling), sammenlignet med placebo. Ligeledes tydede resultaterne af flere studier på, at behandling med bisfosfonat kunne reducere smerter fra knoglemetastaser. Der forelå ikke data, der kan vejlede i valg af bisfosfonat, ligesom der ikke var sikre data med henblik på effekten af intravenøs versus peroral behandling [4].

Behandling med bisfosfonater giver beskedne gener, men der er fremkommet rapporter om knoglenekroser i kæberne, primært i mandibula, i relation til behandlingen [5].

Genesen er ukendt, men behandlingen med bisfosfonater bør betragtes som relativt kontraindiceret hos patienter, der har dårlig tandstatus, eller som skal gennemgå invasive procedurer i munden.

Brugen af bisfosfonater i behandlingen af knoglemetastaser ved andre cancerformer end mammacancer er undersøgt i mindre grad. Resultaterne af studier med patienter, der har lunge- og prostatacancer, tyder på en lignende effekt [6].

### Kirurgisk behandling

Formålet med operativ behandling er bedring af livskvaliteten ved at fjerne eller reducere smerte og fastholde eller bedre det funktionelle niveau. Patienter, der har en enkelt malignitetssuspekt knogleforandring og ingen kendt kræftsygdom, bør udredes for at sikre en diagnose både mhp. mulighed for kurativ intervention ved for eksempel sarkom, myelomatose og lymfom og mulighed for livsforlængende og lindrende behandling ved for eksempel mamma- og prostatacancer.

Udviklingen af bedre teknikker inden for ekstremitetsbevarende tumorkirurgi, protesekirurgi, traumekirurgi og degenerative ryglidelser har kunnet overføres til metastasekirurgi [7]. Dette har sammen med tiltagende brug af præoperativ tumorembolisering og bedre anæstesimetoder øget mulighederne for rekonstruktiv kirurgi ved patologiske frakturer og behandling af truende paraplegi og inkontinens fra spinal-kompression pga. knoglemetastaser. For at sikre stabiliteten bruges der i stigende omfang proteser ved lednære metastaser og marvsøm i rørkogler (**Figur 2**). Opfyldning af metastase-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Figur 2. Metastasekirurgi.



kaviteten med knoglecement kan øge stabiliteten. Skinneosteosyntese må betragtes som obsolet. Inden for ryggkirurgien er der tendens til mere radikal tumorfjernelse og stabilisering end tidligere.

### Patientgrupper og indikation

Operation foretages hos patienter med truende eller manifest fraktur eller truende spinalkompression pga. metastaser. Hos patienter med en forventet lang overlevelse bør der vælges operative procedurer med lav risiko for langtidskomplikationer, og hos patienter med dårlig prognose bør der vælges så simple procedurer som muligt med hurtig rehabilitering [8]. I et prospektivt studie med 460 patienter var patologisk fraktur, viscerale metastaser, hæmoglobin <7 mmol/l og lungecancer uafhængige negative prognostiske faktorer for etårs-overlevelse efter metastaseoperation, mens myelomatose var eneste positive faktor. Disse variable kan konverteres til at påvise patienter med meget kort eller lang overlevelse [7, 8].

Etårsoverlevelsen efter operativ behandling varierer i litteraturen mellem 30% og 54%, hvoraf 25% af de opererede patienter er døde inden for de første seks uger efter operation [8]. 9-12% af patienterne har en overlevelse på mere end fem år efter operation. Det drejer sig hovedsagelig om patienter med myelomatose, mamma- og nyrecancer, hvoraf enkelte er radikalt opereret for en solitærmetastase [7].

Operationsindikationen for en metastasefraktur i en overekstremitet er ikke nær så absolut som for en metastasefraktur i bækken eller underekstremitet, idet man kan have et rimeligt funktionsniveau med en ekstern bandage på en arm [9].

Operation ved rygmetastaser er et stort indgreb, og det er derfor vigtigt at disse patienter nøje udvælges under hensyntagen til forventet overlevelse og funktionsniveau.

### Effekt af behandling

Kirurgi påvirker ikke overlevelsen hos den enkelte patient.

Kirurgisk behandling af metastaser i bækken og underekstremiteter medfører, at 90% af patienterne kan gå – med eller uden krykker – efter seks måneder [8]. Brug af protese ved metastaser i den proksimale femur synes at bedre mobiliteten i forhold til intern fiksering. Operation synes at reducere morfikaforbruget seks måneder efter operation [8]. Brug af proteser ved lednære metastaser i overekstremiteter synes at give en bedre smertelindring end brug af intern fiksering [9]. Kirurgisk behandling synes at være mere effektiv end onkologisk behandling af rygmetastaser mht. bedring af smerte, mobilitet og inkontinens [10].

### Komplikationer

Komplikationsfrekvensen i forbindelse med operation angives i litteraturen til at være 10-15% [8], hovedsagelig i form af proteseluksationer, kollaps af implantat og infektioner. Komplikationer, der medfører reoperation, er 5-10% [7]. Den vigtigste risikofaktor for reoperation er lang overlevelse.

### Timing af profylaktisk indgreb

Risikoen for fraktur i en metastase i de lange rørknoget er 5-12% [7]. Profylaktisk behandling bør være forbeholdt patienter med påvirket funktionsniveau og forventet længere overlevelse. Jo mindre følsom en metastase er over for stråle-, kemo- og hormonterapi, jo større vil indikationen for et profylaktisk indgreb være. Der er rapporteret om en større tromboembolisk komplikationsrate ved ikkefraktureret stabilisering end ved stabilisering af metastasefraktur [7].

### Konklusion

Behandlingen af knoglemetastaser afhænger først af mulighederne for at behandle den grundliggende cancersygdom. Dernæst skal mulighederne for lokalbehandling overvejes, her indgår graden af symptomer, patientens almentilstand og den forventede restlevetid. Smerter fra knoglemetastaser kan ofte lindres effektivt med strålebehandling. Komplikationer såsom frakturer og medullært tværnsnitssyndrom kan behandles enten kirurgisk eller med stråler. Hyppigheden af disse komplikationer kan desuden reduceres med bisfosfonatbehandling.

Korrespondance: Anders Bonde Jensen, Onkologisk Afdeling, Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, DK-8000 Århus C. E-mail: abjen@as.aaa.dk

Antaget: 27. september 2007

Interessekonflikter: Ingen angivet

### Litteratur

1. Powers WE, Ratanatharathorn V. Palliation of bone metastases. I: Perez CA, Brady LW. Principles and practice of radiation oncology, 3 ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998:2199-226.
2. WM Sze, M Shelley, I Held et al. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 1. Art. No.: CD004721. DOI: 10.1002/14651858.CD004721.
3. Christensen TB, Petersen PM, Sørensen TH et al. Palliation af smertegivende knoglemetastaser med radioaktive isotoper. Ugeskr Læger 2001;164:3004-8.

4. Pavlakis N, Schmidt RL, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer (Review) Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 3. Art. No.: CD003474. DOI: 10.1002/14651858.CD003474.pub2.
5. Cavanna L, Bertè R, Arcari A et al. Osteonecrosis of the jaw. Eur J Intern Med 2007;18:417-22.
6. Saba N, Khuri F. The role of bisphosphonates in the management of advanced cancer with a focus on non-small-cell lung cancer. Oncology 2005; 68:18-22.
7. Bauer HC. Controversies in the surgical management of skeletal metastases. J Bone Joint Surg Br 2005;87:608-17.
8. Hansen BH, Keller J, Laitinen M et al. The Scandinavian Sarcoma Group Skeletal Metastases Register. Survival after surgery for bone metastases in the pelvis and extremities. Acta Orthop Scand Suppl 2004;75:11-5.
9. Frassica FJ, Frassica DA. Evaluation and treatment of metastases to the humerus. Clin Orthop Relat Res 2003;415:212-8.
10. Klimo P Jr, Thompson CJ, Kestle JR et al. A meta-analysis of surgery versus conventional radiotherapy for treatment of metastatic spinal epidural disease. Neuro Oncol 2005;7:64-76.

## Symptomlindring ved dyspnø

Overlæge Bodil Abild Jespersen,  
fysioterapeut Annemarie Salomonsen &  
overlæge Torben Riis Rasmussen

Århus Sygehus, Århus Universitetshospital,  
Det Palliative Team, Onkologisk Afdeling

Dyspnø/åndenød er en subjektiv oplevelse, som ikke kun drejer sig om forstyrrelser i vejrtrækningen, følelsen af ikke at kunne få luft nok og et anstrengt åndedræt. Det skal forstås som et symptom med et komplekst sammenspil af fysiske, psykologiske, følelsesmæssige, spirituelle og funktionelle faktorer [1]. Symptomet kan ved sin kompleksitet sidestilles med smerte. Dyspnø kan medføre store indskrænkninger i patientens livsførelse på alle områder såvel fysisk og psykisk som socialt.

Mange patienter oplever at få åndenødsanfald og kan komme ind i en ond cirkel med hyperventilation, angst og frygt for kvælning og snarlig død. Udløsende eller forværende faktorer kan være fysisk aktivitet, men også følelser som vrede og angst kan udløse dyspnø [1].

Dyspnø er et almindeligt symptom blandt terminale can-

cerpatienter - afhængig af cancertype og komorbiditet. Blandt patienter med lungecancer er der rapporteret en prævalens på 84%, og generelt blandt terminale cancerpatienter er der rapporteret en prævalens på omkring 50% [2]. Denne artikel omhandler symptomlindring af dyspnø i den sidste fase af livet.

### Målemetoder

Dyspnø er et komplekst subjektivt multidimensionalt symptom, der er vanskeligt at kvantificere. Mange skalaer og registreringsmetoder er udviklet, men ingen metode dækker alle komponenter.

Visuel analog-skalaen (VAS), hvorpå patienten på en skala fra 1 til 10 angiver graden af dyspnø, kan bruges til at følge udviklingen i patientens dyspnø [3]. Et eksempel på en VAS er Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS)-skemaet, som anvendes i palliativ medicin.

Det er vigtigt at bemærke, at blodets iltmætning ikke nødvendigvis er relateret til patientens oplevelse af dyspnø.

### Anamnese

For vurdering og planlægning af behandling af en patient med åndenød er anamnesen et vigtigt udgangspunkt:

- Hvor længe har patienten haft åndenød?
- Hvad forværrer åndenøden, og hvad mindsker den?
- Er der andre konkurrerende sygdomme?
- Er der reversible årsager til åndenød?
- Indikation for palliativ onkologisk behandling (stråle- eller kemoterapi)?
- Hvor stort et problem er angst?
- Har patienten tidligere haft angstprovokerende oplevelser med åndenød (f.eks. pårørende med lignende sygdom med svær åndenød)?
- Hvad er patientens egne forestillinger om forløbet af sygdommen?
- Hvor velinformeret er patienten om sin sygdom?
- Hvordan er forholdet til de nærmeste pårørende?

#### Faktaboks

Dyspnø er et hyppigt symptom hos cancerpatienter i den palliative fase og kan ved sin kompleksitet sidestilles med smerte

Symptomlindringen er en tværfaglig opgave og rummer både nonfarmakologisk og farmakologisk intervention

Indsatsen er rettet mod både patient, familie og professionelle

Itt og morphin har dokumenteret effekt på dyspnø