

Tumorrettet palliativ behandling

Sammendrag

Hos pasienter med langtkommet kreftsykdom og kort forventet levetid kan strålebehandling og systemisk tumorrettet behandling (hormonbehandling og cytostatika) ha både symptomlindrende og symptomforebyggende effekt. Noen ganger vil behandlingen også være livsforlengende. Denne kunnskapen bygger i stor grad på klinisk erfaring og i mindre grad på vitenskapelig dokumentasjon.

For disse pasientene er det spesielt viktig at de akutte bivirkningene er færrest mulig og av kort varighet. Strålebehandlingen kan ofte gis med en eller få store fraksjoner med god effekt og lite bivirkninger. Den systemiske behandlingen må evalueres regelmessig og avsluttes ved manglende effekt eller uttalt toksisitet. Bisfosfonater inngår i standardbehandlingen av hyperkalsemi. Hos pasienter med skjelettmetastaser fra en rekke primærsvulster og forventet levetid over seks måneder kan disse medikamentene dessuten redusere skjelettrelatert morbiditet.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Nina Aass

nina.aass@radiumhospitalet.no

Kristin Bjordal

Regionalt kompetansesenter for lindrende behandling, Helse Sør
Rikshospitalet – Radiumhospitalet HF
Montebello
0310 Oslo

Kjell Magne Tveit

Onkologisk avdeling
Ullevål universitetssykehus

Tone Nordøy

Regionalt kompetansesenter for lindrende behandling, Helse Nord
Universitetssykehuset Nord-Norge

Halvparten av norske kreftpasienter dør av sin maligne sykdom. For disse pasientene vil forløpet variere betydelig. Noen har en relativt fredelig sykdom som strekker seg over flere år, mens andre kun lever kort tid etter påvisning av primær sykdom eller residiv/progrediering. I denne artikkelen er det primært behandling av pasienter med forventet levetid på maksimalt 9–12 måneder vi vil omtale.

Behandlingen som gis til pasienter i en palliativ situasjon påvirker ofte ikke selve sykdomsprosessen, men har kun effekt på symptomene. Det er viktig å være klar over at tumorrettet behandling i mange situasjoner kan gi god symptomlindring eller være symptomforebyggende. Ofte kombineres tumorrettet behandling med annen symptomlindrende terapi, mens andre ganger kan det være aktuelt å kombinere flere ulike modaliteter av tumorrettet behandling, f.eks. stråleterapi og hormonbehandling. Kunnskap om den symptomlindrende effekt av tumorrettet behandling bygger i stor grad på klinisk erfaring og dessverre i liten grad på vitenskapelig dokumentasjon. Tumorrettet behandling vil være livsforlengende hos en del pasienter, men det er ikke den primære behandlingsindikasjon for pasientene som omtales i denne artikkelen.

I en palliativ situasjon er det viktig å vurdere mulig behandlingsrelatert toksisitet opp mot forventet effekt av behandlingen. De akutte bivirkningene må holdes på et lavest mulig nivå og må ikke være verre enn sykdommen selv. Langtidstoksisitet kan man vanligvis se bort fra. Mange kreftpasienter er gamle og har andre sykdommer i tillegg til sin kreftsykdom. Dette må tas med i betraktningen når man skal avgjøre om pasienter er tjent med tumorrettet behandling. I den totale vurderingen er det også vesentlig å ta hensyn til pasientenes tidsbruk. Det er neppe forsvarlig at pasientene blir bundet til sykehus over lang tid eller får lange perioder med behandlingsrelaterte bivirkninger som begrenser deres aktivitet. Geografiske og transportmessige forhold må dessuten vurderes. Gevinsten av palliativ kjemoterapi eller strålebehandling kan noen ganger være for liten i forhold til belastningen ved lang og slitsom transport.

Vi vil her omtale palliativ stråleterapi og de viktigste former for palliativ systemisk behandling, og i liten grad gå inn på behandling av spesifikke kreftformer. Palliativ kirurgi, inkludert stenting og laserbehandling, er en viktig tumorrettet behandlingsmodalitet, men vil ikke bli omtalt. Vi kommer heller

ikke til å diskutere fordeler og ulemper ved ulike behandlingsmåter relatert til spesifikke symptomer eller kliniske problemstillinger. Generelt er det viktig å benytte stråleterapi ved tumorformer som er lite følsomme for hormonbehandling eller kjemoterapi, eller når pasienten ikke har respondert på tidligere systemisk behandling. Ofte vil problemer med lokal tumorvekst og truende lokale katastrofer behandles best med stråleterapi.

Stråleterapi

Det er anslått at ca. 50 % av alle kreftpasienter vil trenge strålebehandling en eller flere ganger i løpet av sykdomsperioden. Det er i dag et underforbruk av palliativ strålebehandling i Norge, og årsaken til dette er sannsynligvis sammensatt. Delvis er det relatert til at det lenge har vært manglende stråleterapikapasitet. I en slik situasjon har man måttet prioritere kurativ behandling. Etter gjentatte avslag på søknad om palliativ strålebehandling, er det forståelig at leger slutter å henvise pasienter til denne typen terapi. I løpet av kort tid vil dette endre seg, idet nye strålemaskiner nå installeres ved flere sykehus. En annen medvirkende årsak til det lave forbruket av palliativ strålebehandling er sannsynligvis manglende kunnskap blant helsepersonell om at strålebehandling gir god symptomlindring og bedre livskvalitet for mange pasienter.

Moderne stråleterapi gis vanligvis fraksjonert, dvs. med lave doser gjentatte ganger fordi normalvev har større evne til reparasjon mellom de enkelte fraksjoner sammenliknet med svulstvev. På den måten kan man gi høy total dose mot svulstvevet og likevel begrense skaden på friskt vev. Ved kurativ behandling er store enkeltfraksjoner ugunstige pga. økt risiko for sene stråleskader. Fordi langtidsbivirkningene er av underordnet be-



Hovedbudskap

- Stråleterapi og tumorrettet systemisk behandling kan ha både symptomlindrende og symptomforebyggende virkning
- Effekt av behandlingen må nøye vurderes opp mot behandlingsrelaterte bivirkninger
- Vitenskapelig dokumentasjon av symptomlindrende effekt ved palliativ tumorrettet behandling er mangelfull

tydning hos pasienter med kort forventet levetid, kan man tillate seg å gi høyere dagsdoser over kortere tid. Biologisk effekt på tumor blir da omtrent som ved standard behandling. De akutte bivirkningene relatert til behandlingen er vanligvis beskjedne og av kort varighet. På denne måten kan man oppnå raskere effekt og pasientene tilbringer kortere tid i sykehus. Samfunnsmessig er det også gunstig, fordi flere pasienter kan behandles med de samme ressursene. Et vanlig fraksjoneringsregime ved palliativ behandling intensjon er ti fraksjoner à 3 Gy (3 Gy × 10). Dette innebærer at pasienten får en behandling daglig i ukens fem første dager, total behandlingstid to uker. I løpet av de siste 20 årene er det i økende grad tatt i bruk regimer med færre fraksjoner. En rekke randomiserte studier har verifisert at slik hypofraksjonert behandling kan ha tilsvarende symptomlindrende effekt i en palliativ situasjon. Behandlingsopplegget må vurderes individuelt avhengig av primærdiagnose, sykdomsutbredelse, allmenntilstand, alder, forventet levetid osv. For noen pasienter med gunstige prognostiske faktorer og forventet lang levetid vil det være riktig å gi mer fraksjonert behandling over noe lengre tid, selv om kurasjon ikke er målet. Doseplanlagt stråleterapi («skreddersydd» behandling) brukes nå mer og mer hos utvalgte pasientgrupper ved palliativ behandling. På den måten kan de akutte bivirkningene reduseres.

Palliativ stråleterapi brukes i behandlingen av både primærsvulster, lokale residiv og metastaser. Den mest benyttede form for strålebehandling er ekstern behandling hvor strålekilden er lokalisert utenfor pasienten. Av og til benyttes intern behandling (brakyterapi). Strålekilden appliseres da inne i pasienten, enten i et hulrom i kroppen (endokavitær behandling), vanligst i sentrale luftveier, spiserør eller skjede, eller ved at kildene stikkes inn i vev, f.eks. i tunge (interstitiell strålebehandling). Brakyterapi kan av og til benyttes ved rebestråling fordi dosen til friskvev lettere begrenses pga. kort rekkevidde. Stråleterapi kan også gis i form av radioisotoper. Vi vil omtale de vanligste symptomer hos pasienter i en palliativ situasjon hvor strålebehandling kan gi god symptomlindring (tab 1) (1).

Skjelettrelaterte smerter

Smertefulle skjelettmetastaser er den hyppigste indikasjon for palliativ strålebehandling. I tillegg til smertelindring brukes også strålebehandling for å behandle/forebygge patologisk fraktur eller tverrsnittslesjon. Det er spesielt viktig å være oppmerksom på at ryggsmerte vanligvis er første symptom på den sistnevnte tilstanden, og smertene kommer ofte lenge før nevrologiske utfall. I en metaanalyse som inkluderte nesten 3 500 pasienter med smertefulle skjelettmetastaser, ble fraksjonert behandling og behandling med engangsfraksjon sammenliknet (2). 60% av pasientene oppnådde smertelindring, og vel

Tabell 1 Symptomer hvor palliativ strålebehandling kan ha effekt

Symptom	Årsak
Smerter	Skjelettmetastaser, bløtdelsmetastaser
Dyspné	Primærsvulst i bronkier, metastaser til lymfeknuter i mediastinum
Vena cava superior-syndrom	Primære mediastinale svulster, sentrale bronkiale svulster, metastaser til lymfeknuter i mediastinum
Hoste	Primærsvulst eller metastaser til luftveier
Hemoptyse	Primærsvulst eller metastaser til luftveier
Dysfagi	Svulster i munnhule/svelg, spiserør, luftveier, mediastinum
Gastrointestinal blødning	Primærsvulst eller metastaser i mage-tarm-kanalen
Hematuri	Svulster i nyre, ureter, blære, prostata, urethra
Vaginal blødning	Svulster i livmor, livmorhals, vagina
Nevrologiske utfall	Primære hjernesvulster, hjernemetastaser, skjelettmetastaser på skallebasis, tverrsnittslesjoner, innvekst i nerveplexus/perifere nerver
Symptomer på økt intrakranielt trykk	Primære hjernesvulster, hjernemetastaser
Lymfødem	Metastaser til lymfeknuter
Ulcerasjoner, sår	Lokale regionale residiv, bløtdelsmetastaser

30% ble smertefrie med strålebehandling uavhengig av fraksjoneringen. Antall pasienter som trengte rebestråling var noe høyere blant dem som kun fikk én fraksjon. Det er mulig å bestråle samme område på nytt for de få pasientene som trenger det, og effektiv palliasjon av symptomer kan oppnås igjen (3). I gruppen som fikk en engangsdose, var det noen flere pasienter som utviklet patologisk fraktur, men ingen forskjell i forekomst av tverrsnittslesjoner. For flertallet av pasientene med skjelettmetastaser vil behandling med en enkelt fraksjon være adekvat (vanligvis 8 Gy × 1). Denne behandlingen gir også lite bivirkninger. Imidlertid vil noen spesielle diagnosegrupper hvor pasientene har lang forventet levetid, bl.a. brystkreftpasienter som kun har spredning til skjelettet, profitte på fraksjonert strålebehandling som 3 Gy × 10. Ved fare for eller ved etablerte patologiske frakturer gis vanligvis 3 Gy × 10 på indikasjonen beintilheling. Samme fraksjonering brukes ved tverrsnittslesjoner.

Pasienter som har utbredte, smertefulle skjelettmetastaser, kan ha nytte av såkalt halvkroppsbestråling, spesielt gjelder dette pasienter med langtkomet prostatakrefte (4). Ved nedre halvkroppsbestråling gis behandling fra navlen og til kne- eller ankelledd, og ved øvre halvkroppsbestråling vanligvis fra skallebasis og til navlen. Behandlingen gis som engangsfraksjon eller som få fraksjoner og gir rask smertelindring hos ca. 80% av pasientene. Pga. det store målvolumet kan behandlingen gi en del bivirkninger fra normalvev, spesielt den første uken etterpå. Hvis det er indikasjon for behandling mot både øvre og nedre halvkropp, bør det gå 6–8 uker mellom behandlingene, slik at beinmargen blir restituert.

En annen metode for å behandle pasienter med diffust utbredte skjelettmetastaser, er bruk av beinsøkende radiofarmaka, hyppigst

89-strontium, men også 153-samarium og 186-rhenium (5). Disse isotopene gis som intravenøs infusjon og konsentreres i skjelettmetastaser hvor de frigjør betastråling med rekkevidde på 1–2 mm. På den måten oppnås en høy stråledose i det affiserte vevet og samtidig liten skade av friskt vev. Denne behandlingen er benyttet spesielt hos pasienter med prostatakrefte og gir smertelindring hos over 50%. Isotopbehandling kan noen ganger gi langvarig beinmargshemming. Dersom palliativ kjemoterapi også er aktuelt, bør dette vanligvis forsøkes før isotopbehandling. Generelt bør sannsynligvis isotopbehandling gis relativt tidlig i sykdomsforløpet.

Smertefulle av andre årsaker

Bløtdelsmetastaser, bl.a. hudmetastaser eller metastaser til brystvegg, kan være svært smertefulle. Slike metastaser kan behandles med små strålefelt og få fraksjoner, f.eks. 4 Gy × 5 eller 6 Gy × 1. Store primærsvulster og lymfeknutemetastaser kan også gi smerter, bl.a. pga. avklemming/forskyvning av andre strukturer eller pga. innvekst i nerveplexus eller perifere nerver. Slike lesjoner behandles vanligvis med fraksjonert behandling 3 Gy × 10.

Dyspné, hoste, hemoptyse

Ved dyspné som skyldes bronkial obstruksjon pga. avansert ikke-småcellet lungekreft kan god lindring oppnås med stråleterapi, gjerne hypofraksjonert med 8,5 Gy × 2 med sju dager mellom behandlingene. Ved god allmenntilstand og lite sykdom for øvrig hvor forventet levetid er noe lengre, kan fraksjonert behandling 3 Gy × 10 gi en marginal overlevelsesgevinst sammenliknet med hypofraksjonert behandling (6). Hos pasienter med vena cava superior-syndrom uavhengig av



Figur 1 Innstilling av strålefelt. Illustrasjonsfoto Thea Tønnessen, Radiumhospitalets fotoavdeling

hvilken kreftdiagnose som foreligger, gis vanligvis 3 Gy × 10. Slik behandling skal startes som øyeblikkelig hjelp.

Ved palliativ strålebehandling av lesjoner i thorax er det vesentlig at feltene blir så små som mulig, og at bestrålingen begrenses til lesjoner man forventer er eller vil bli symptomgivende. Ved affeksjon av sentrale luftveier eller store bronkialgrener kan endokavitær strålebehandling være en skånsom behandling som beskytter omgivende normalvev og derfor kan benyttes ved rebestråling (7). Lungemetastaser som ikke klemmer av sentrale luftveier, vil vanligvis ikke bestråles.

Dysfagi

Tumorrelatert dysfagi kan skyldes både affeksjon av munnhule/svelg og av sykdom i eller avklemming av spiserøret utenfra (lungetur, malignt lymfom eller lymfeknutemetastaser). Hos pasienter med langt kommet hode-hals-kreft er det nødvendig med høye stråledoser for å oppnå symptomlindring på grunnlag av tumorreduksjon. Ved redusert allmenntilstand kan hyperfraksjonert behandling (flere daglige fraksjoner) redusere oppholdstiden i sykehus. Kreft i spiserøret er den vanligste årsak til malign dysfagi. Vanlig fraksjonering ved palliativ behandling er 3 Gy × 10 mot hele tumors lengde, ev. kombinert med eller erstattet av endokavitær strålebehandling. Behandlingen kan gi rask effekt på svelgproblemerkene (8).

Neurologiske symptomer

Både primære hjernesvulster og hjernemetastaser kan gi symptomer i form av økt intrakranielt trykk, neurologiske utfall og epilepsi. Mange pasienter med primære hjernesvulster kan ikke kureres, og strålebehandling inngår ofte som en del av livsforlengende og symptomlindrende multimodal be-

handling (9). Ca. 10 % av alle kreftpasienter utvikler hjernemetastaser, hyppigst pasienter med bryst- eller lungekreft. Median levetid fra diagnose av hjernemetastaser er 3–6 måneder. Siden prognosen er så alvorlig, vil mange pasienter være best tjent med symptomlindrende behandling i form av kortikosteroider, antiepileptika, analgetika o.l. Det er viktig å selektere de pasientene som vil kunne ha nytte av strålebehandling. God allmenntilstand, langt sykdomsfritt intervall mellom primærdiagnose og diagnose av hjernemetastaser, ingen aktiv ekstrakraniell sykdom og alder under 60 år er alle gunstige prognostiske kriterier (10). Ved multiple metastaser gis behandlingen mot total hjerne, vanligvis 3 Gy × 10. Dersom pasienten har en solitær metastase, kan kirurgi etterfulgt av postoperativ strålebehandling, stereotaktisk ekstern strålebehandling eller bruk av den såkalte strålekniven være aktuelt. Primært ønsker man å stabilisere situasjonen/forebygge progrediering ved hjelp av strålebehandling. Neurologiske utfall reverseres sjelden. Behandlingen kan også bidra til at man kan redusere annen systemisk behandling, spesielt høydose steroider og analgetika.

Tverrsnittlesjoner representerer en øyeblikkelig hjelp-situasjon. Behandlingen bør ideelt sett starte før pasientene har utviklet neurologiske utfall. Selv når slike foreligger, kan de i en del tilfeller reduseres, eventuelt gå fullstendig tilbake etter strålebehandling. Det samme gjelder neurologiske utfall og følgetilstander av innvekst i eller avklemming av nerveplexus/nerverøtter hvis ikke tilstanden har stått for lenge. Vanlig fraksjonering i disse situasjonene er 3 Gy × 10.

Hematuri

Primære svulster i urinblæren er den hyppigste årsak til hematuri. I en randomisert stu-

die på pasienter med uhelbredelig, lokalavansert blærekreft fant man at strålebehandling med 7 Gy × 3 over en uke hadde samme symptomlindrende effekt uten økning i toksisitet som 3,5 Gy × 10 gitt over to uker (11). Ved avslutning av behandlingen var hematuri redusert hos ca. 50 % av pasientene. Hos pasienter i redusert allmenntilstand med lokalavanserte svulster i blære eller prostata kan strålebehandling med engangsfraksjoner på 8–10 Gy, eventuelt kortvarig fraksjonert behandling til totaldose 17–21 Gy, forsøkes ved invalidiserende hematuri (1). Strålebehandling av lokalavanserte inoperable svulster i nyren brukes også av og til, men effekten er usikker (1).

Vaginal blødning

Primærsvulster i livmor og livmorhals samt infiltrerende svulster som utgår fra blære eller rectum, kan gi vaginal blødning. Hos slike pasienter med langt kommet sykdom og anemiserende blødning kan lokal ekstern bestråling mot små felt være hensiktsmessig (3 Gy × 10, 7 Gy × 3 eller 8 Gy × 1) (1). Ved lokaliserte overflatiske blødningsfoci i livmor, livmorhals eller skjede kan endokavitær strålebehandling benyttes (1).

Gastrointestinale blødninger

Hyppigst forekommer blødning fra svulster i tykktarm eller endetarm. Strålebehandling mot begrensede felt med 3–3,5 Gy × 10 er rapportert å stoppe blødningene hos ca. 60 % av pasientene (12). Blødning fra svulster i magesekken er vanskelig å behandle med stråleterapi.

Ulcererende hudlesjoner

Hvis kirurgisk reseksjon ikke er hensiktsmessig eller mulig, vil bestråling mot lokaliserte felt kunne gi god lindring (1). Ved rebestråling vil teoretisk risiko for hudnekrose ikke ha noen betydning. Fraksjonering vil vanligvis være 3 Gy × 10, eventuelt 8 Gy × 1 avhengig av funksjonsstatus og sykdomsstatus for øvrig. Ved malignt melanom er 5 Gy × 6 med to behandlinger i uken et alternativ (1).

Lymfødem

Lymfeknutemetastaser i aksiller, bekken og lysker kan medføre kraftig lymfødem i over- og underekstremiteter. For om mulig å reversere dette er det viktig å behandle metastasene raskt. Vanlig fraksjonering er 3 Gy × 10.

Systemisk behandling

Palliativ systemisk tumorrettet behandling omfatter hormonbehandling, tradisjonelle cytostatika og medikamentering med biologisk angrepsvinkel (bl.a. monoklonale antistoffer mot vekstfaktorreseptorer og angiogenesehemmere) (13). Pasienter med langt kommet kreftsykdom har ofte symptomer fra flere organer. Fordelen med systemisk behandling er at den prinsipielt kan påvirke flere sykdomslokalisasjoner samtidig. På den annen

side vil bivirkningene ofte være omfattende og affisere flere organsystemer.

Pasienter med langtkommet kreftsykdom er ofte i en svært vanskelig situasjon, meget behandlingsmotivert og forventer at «noe må gjøres». Et uttalt og sterkt ønske fra pasient og pårørende er i seg selv ingen indikasjon for å starte tumorrettet behandling. Det avgjørende er om aktuell behandling har en dokumentert og stor nok gevinst i relasjon til symptomlindring, livskvalitetsforbedring og livsforlengelse til å kunne anbefales i pasientens situasjon. Uansett hvilken medikamenttype som anvendes, må det stilles krav til effekt ved palliativ tumorrettet behandling på lik linje som ved kurativt rettet behandling. Noe annet er det når pasienten inngår i kliniske studier hvor nye medikamenter eller medikamentkombinasjoner prøves ut. Det har vært foreslått at det ved palliativ livsforlengende behandling skal dokumenteres minst 20 % eller minimum tre måneders økning i median overlevelse (14). Hvis målet med behandlingen er symptomlindring, bør det kunne dokumenteres effekt på aktuelt symptom hos minst 20 % av pasientene (14).

Når palliativ systemisk tumorrettet behandling kan være aktuelt, er det viktig at man har en samtale med pasient og pårørende hvor man går igjennom behandlingsopplegget, sannsynlighet for effekt, evalueringsrutiner osv. Det er vesentlig at alle impliserte parter, dvs. pasienten, pårørende og helsepersonell, er klar over behandlingsintensjonen. Målet er å lindre pasientens symptomer best mulig og så lenge som mulig samt å bedre pasientens livskvalitet med eller uten forventning om forlengelse av levetiden. Før behandlingen startes, må pasienten også få tydelig informasjon om at behandlingen vil bli avsluttet ved utilstrekkelig effekt eller uakseptable bivirkninger. Det er viktig at helsepersonell tar seg god tid i forbindelse med denne generelle informasjonen, slik at pasient og pårørende føler seg ivaretatt og det skapes et tillitsforhold mellom dem og behandlerne.

Til tross for at palliativ behandling gis for å lindre plagsomme symptomer, ser man ofte at effekten kun vurderes ut fra tumorrespons på f.eks. CT-bilder, og at det i palliative kliniske studier kun måles overlevelse eller tid til sykdomsprogrediering. Symptomlindring og livskvalitet er de vesentligste effektmål. Vanligvis, men ikke alltid, vil disse variablene korrelere høyt med objektive målinger av kreftsykdommen. Det er viktig å informere pasienten om at ikke all behandling er av det gode, og at det ikke er et tap å avslutte medikamentell behandling som ikke har effekt på sykdommen. En del pasienter vil kunne oppleve bedring når behandlingen seponeres, fordi bivirkningene forsvinner. Andre ganger kan behandlingen ha effekt, men bivirkningene være uakseptabelt store. Annen form for symptomlindring må da diskuteres. Før behandlingen startes må det avklares hvor-

dan kontrollopplegget skal være, slik at systemisk tumorrettet behandling ikke blir inngangsbillett til annen omsorg.

Hormonbehandling

Både ved brystkreft og prostatakreft er endokrin behandling førstevalget hos majoriteten av pasientene med metastaserende sykdom. Behandlingen har relativt lite bivirkninger sammenliknet med de sykdomsrelaterte symptomene som flertallet av pasientene har. Ca. 80 % av pasientene med metastatisk prostatakreft vil oppnå god symptomlindring av måneders til flere års varighet ved medisinsk eller kirurgisk kastrasjon (15). Ved ny sykdomsprogrediering (hormonresistent prostatakreft) er imidlertid gevinsten av ytterligere hormonbehandling beskjeden, og median forventet overlevelse i pasientgruppen er 8–10 måneder. Respons på hormonbehandling ved brystkreft ses hos 30–50 % av pasientene med metastatisk sykdom. Varighet av respons er gjennomsnittlig ett år. Ved brystkreft har man flere hormonregimer å spille på, bl.a. antiøstrogener, aromatasehemmere og gestagener (16). Har en pasient respondert godt på et behandlingsregime, er det stor sannsynlighet for at hun også vil respondere på et annet. I motsetning til pasienter med prostatakreft er det flere kvinner med brystkreft som kan ha nytte av flere behandlingsskift i løpet av sin sykdomsperiode. Erfaringsmessig vil også en del pasienter med kreft i livmoren oppnå symptomlindring med hormonbehandling (gestagener, antiøstrogener).

Cytostatika

Cytostatika har en viktig plass i palliativ kreftbehandling. Ved noen sykdommer brukes kun ett medikament, i andre situasjoner er det vanlig å kombinere flere medikamenter med ulik virkningsmekanisme i cellesyklus og ulik bivirkningsprofil. Forskjellige kreftformer responderer i ulik grad på behandling med kjemoterapi. Som eksempler kan nevnes myelomatose (17) og småcellet lungekreft (18), hvor man ser en klar gevinst i levetid ved bruk av palliativ kjemoterapi. Hos pasienter med tykk- og endetarmskreft vil 30–80 % av pasientene kunne ha symptomatisk og objektiv effekt av kjemoterapi med dokumentert gjennomsnittlig levetidsgevinst på 6–18 måneder (19). Hos pasienter med kreft i bukspyttkjertelen er den objektive responsraten på kjemoterapi lav, men behandlingen kan gi god symptomlindring for en periode for ca. 25 % av pasientene (20).

Bisfosfonater

Bisfosfonater er pyrofosfat analoger som hemmer osteoklastaktivitet og dermed reduserer beinresorpsjonen. Virkningsmekanismene er ikke fullstendig klarlagt. I kreftbehandling ble disse medikamentene først tatt i bruk i behandling av hyperkalsemi (21). Dette er en potensielt livstruende til-

stand som kan gi en rekke diffuse, men plagsomme symptomer. Over 70 % av pasientene blir normokalsemiske ved behandling med bisfosfonater kombinert med hydrering, og dette anses å være standard behandling i dag (22).

Strålebehandling er som regel den beste behandling av smertefulle skjelettmetastaser. I en oversiktsartikkel ble det konkludert med at det finnes evidens for at bisfosfonater gir en beskjeden analgetisk effekt etter 12 ukers behandling (23). Bruk av bisfosfonater som analgetikum bør bare overveies hos pasienter hvor man ikke oppnår smertelindring med konvensjonell medikamentell smertebehandling, eventuelt kombinert med stråleterapi. Det er vist at bisfosfonater reduserer antall skjelettrelaterte hendelser (patologiske frakturer, behov for ortopedisk kirurgi, behov for strålebehandling, forekomst av hyperkalsemi) og forlenger tid til slike hendelser hos pasienter med skjelettmetastaser fra en rekke forskjellige primærsvulster (22, 24). Det er ikke påvist reduksjon i forekomst av tverrsnittslesjoner. Flere studier har vist at behandlingen med bisfosfonater må vare minst seks måneder for at antallet skjelettrelaterte hendelser skal reduseres (22). Det er derfor viktig at pasientene har relativt lang forventet levetid hvis de starter med bisfosfonater på denne indikasjonen. Det er ikke i noen av studiene funnet at bisfosfonater forlenger levetiden til pasientene. Behandlingen ser ut til å være godt tolerert, men en ulempe har vært at medikamentet inntil nylig kun har foreligget til infusjon. Det er viktig at det utarbeides retningslinjer for bruk av bisfosfonater ved ulike diagnoser.

Avslutning

Tumorrettet behandling kan gi god symptomlindring, eventuelt forebygge symptomer hos pasienter med langtkommet kreftsykdom og kort forventet levetid. Noen ganger kan det være aktuelt å kombinere flere slike modaliteter, eventuelt å kombinere tumorrettet behandling med annen symptomatisk behandling. Regelmessig evaluering av behandlingseffekt samt registrering av bivirkninger er viktig. Ved manglende effekt eller uttalt toksisitet må behandlingen seponeres, og andre symptomlindrende tiltak igangsettes. Dessverre er den symptomlindrende effekt av tumorrettet behandling til dels mangelfullt dokumentert. Dette gjelder både stråleterapi og systemisk behandling.

Manuskriptet ble godkjent 26.10. 2005.

Litteratur

1. Hoskin PJ. Radiotherapy in symptom management. I: Doyle D, Hanks G, Cheryn N et al, red. Oxford textbook of palliative medicine. 3. utg. Oxford: Oxford University Press, 2004: 239–55.
2. Sze WM, Shelley M, Held I et al. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multi-fraction radiotherapy. Cochrane Database Syst Rev 2002; 1: CD004721.

>>>

3. Leigh BR, Kurtts TA, Mack CF et al. Radiation therapy for the palliation of multiple myeloma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25: 801–4.
4. Schem BC, Mella O, Dahl O. Halvkroppsbestråling: en effektiv lindrende behandling ved utbredte skjelettmetastaser. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1992; 112: 3446–9.
5. Serafini AN. Therapy of metastatic bone pain. *J Nucl Med* 2001; 42: 895–906.
6. Sundstrøm S, Bremnes R, Aasebø U et al. Hypofractionated palliative radiotherapy (17 Gy per two fractions) in advanced non-small-cell lung carcinoma is comparable to standard fractionation for symptom control and survival: a national phase III trial. *J Clin Oncol* 2004; 5: 801–10.
7. Stout R, Barber P, Burt P et al. Clinical and quality of life outcomes in the first United Kingdom randomized trial of endobronchial brachytherapy (intraluminal radiotherapy) versus external beam radiotherapy in the palliative treatment of inoperable non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2000; 56: 323–7.
8. Wara WM, Mauch PM, Thomas AN et al. Palliation for carcinoma of the oesophagus. *Radiology* 1976; 121: 717–20.
9. Helseth E, Meling T, Lundar T et al. Intrakranielle svulster hos voksne. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 456–61.
10. Hoskin PJ, Brada M. Radiotherapy for brain metastases. *Clin Oncol* 2001; 13: 91–4.
11. Duchesne GM, Bolger JJ, Griffiths GO et al. A randomized trial of hypofractionated schedules of palliative radiotherapy in the management of bladder carcinoma: results of Medical Research Council trial BA09. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 379–88.
12. Taylor RE, Kerr GR, Arnott SJ. External beam radiotherapy for rectal adenocarcinoma. *Br J Surg* 1987; 74: 455–9.
13. McIlmurray M. Palliative medicine and the treatment of cancer. I: Doyle D, Hanks G, Cherny N et al, red. *Oxford textbook of palliative medicine*. 3. utg. Oxford: Oxford University Press, 2004: 229–39.
14. Generelt om effektmål i kreftbehandlingen. I: Norges offentlige utredninger. Omsorg og kunnskap: norsk kreftplan. NOU 1997: 20: 156–61.
15. Statens legemiddelverk. Terapianbefaling: behandling av prostatakreft. Nytt om legemidler 2004; 27: 14–22. www.legemiddelverket.no/templates/interpage_16949.aspx (22.9.2005).
16. Winer EP, Morrow M, Osborne CK et al. Malignant tumors of the breast. I: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg RA, red. *Cancer: principles and practice of oncology*. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams and Wilkins, 2004: 1458–61.
17. Gregory WM, Richards MA, Malpas JS. Combination chemotherapy versus melphalan and prednisolone in the treatment of multiple myeloma: an overview of published trials. *J Clin Oncol* 1992; 10: 334–42.
18. Hansen HH. Management of small-cell cancer of the lung. *Lancet* 1992; 339: 846–9.
19. Ragnhammar P, Hafstrøm LO, Nygren P et al. A systematic overview of chemotherapy effects in colorectal cancer. *Acta Oncol* 2001; 40: 282–308.
20. Burris HA, Moore MJ, Andersen J et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2403–13.
21. Fleisch H. Bisphosphonate: pharmacology and use in the treatment of tumour-induced hypercalcaemic and metastatic bone disease. *Drugs* 1991; 42: 919–44.
22. Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM et al. A systematic review of the role of bisphosphonates in metastatic disease. *Health Technol Assess* 2004; 8: 4.
23. Wong R, Wiffen PJ. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 2: CD002068.
24. Saad F, Gleason DM, Murray R et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 879–82.