



# **Bacheloroppgave i radiografi**

**RAD 3911**

**Av:**

**Heidi Sletten og Tone Lysfoss Kolstad**

## **Radium 223 – en ny behandlingsmetode for pasienter med avansert prostatacancer?**

*Radium 223 - a new treatment option for patients with advanced prostate cancer?*

Høgskolen i Gjøvik  
Avdeling for helse, omsorg og sykepleie  
Seksjon for helse, teknologi og samfunn  
Semester 6

Våren 2013

Antall ord: 8898

## Sammendrag

Tittel:	Behandlingseffekten av radium 223 på metastasert hormonresistent prostatacancer.	Dato : 16/05-13
<hr/> <hr/> <hr/>		
Deltakere:	Heidi Sletten	
	Tone Lysfoss Kolstad	
<hr/> <hr/>		
Veileder:	Eva Nergård	
<hr/>		
Stikkord/nøkkelord	Radium 223, hormonresistent prostatacancer, skjelettmetastaser, stråleterapi	
(3-5 stk)	<hr/>	
Antall sider/ord: 63/8898	Antall vedlegg: 4	Publiseringsavtale inngått: ja/nei
<p><b>Problemstilling:</b> Bruken av radium 223 på skjelettmetastaser fra hormonresistent cancer prostata, en sammenligning av behandlingseffekten ved radium 223 og konvensjonell stråleterapi.</p> <p><b>Hensikt:</b> Hensikten med denne oppgaven er å undersøke om det finnes en behandlingsmetode som bedrer både livskvaliteten og overlevelse hos pasienter med hormonresistent prostatacancer. Er radium 223 en bedre behandling på skjelettmetastaser fra hormonresistent cancer prostata, sammenlignet med konvensjonell stråleterapi?</p> <p><b>Metode:</b> Det er benyttet en kvalitativ litteraturstudie, som analyserer resultater som belyser effekten av de to behandlingsmetodene. Tumorrespons, smertelindring, bivirkninger og overlevelse er effekter som er brukt ved analyse.</p> <p><b>Resultat:</b> Resultatene bygger på flere studier og annen teori som omhandler tumorrespons, bivirkninger, smertelindring og overlevelse. Artiklens forskningsdesign har variert, noe som har påvirket resultatene.</p> <p><b>Konklusjon:</b> Radium 223 har vist gode resultater på effekter som påvirker livskvalitet for pasienter med hormonresistent prostatacancer. Sammenlignet med stråleterapi, bedret radium 223 overlevelsen for denne pasientgruppen. Det trengs mer forskning på området for å trekke en sikker konklusjon.</p>		

## Abstract

Title:	The treatment effect of radium 223 in metastatic hormone-resistant prostate cancer.	Date : 16/05-13
<hr/> <hr/> <hr/>		
Participants:	Heidi Sletten <hr/> Tone Lysfoss Kolstad <hr/> <hr/>	
Supervisor:	Eva Nergård <hr/>	
Keywords	Radium 223, radiation therapy, skeletal metastases, hormone resistant prostate cancer <hr/> (3-5)	
Number of pages/words:	Number of appendix: 4	Availability (open/confidential):
63/8898		
<p><b>Topic/research question:</b> The use of radium 223 in bone metastases from hormone resistant prostate cancer, a comparison of treatment efficacy of radium 223 and conventional radiotherapy.</p> <p><b>Purpose:</b> The purpose of this study is to investigate whether there is a treatment that improves both quality of life and survival in patients with hormone resistant prostate cancer. Is radium 223 a better treatment option for bone metastases from hormone resistant prostate cancer, compared to conventional radiotherapy?</p> <p><b>Method:</b> It has been conducted a literature review, that analyzes the results that illustrate the effect of the two treatment methods. Tumor response, pain relief, side effects and survival effects that are used in the analysis.</p> <p><b>Results:</b> The results are based on several studies and relevant theory related to tumor response, side effects, pain management and survival. Articles research designs have varied, which may have influenced the results.</p> <p><b>Conclusion:</b> Radium 223 has shown good results in effects that affect the quality of life, for patients with hormone resistant prostate cancer. Compared with radiotherapy, radium 223 improved survival in this patient group. Further research is needed in this area to draw a certain conclusion.</p>		

## Forord

Dette er vår avsluttende bacheloroppgave ved Høgskolen i Gjøvik. Vårt arbeid med denne oppgaven startet høsten 2012 og avsluttes våren 2013. Gjennom arbeid med oppgaven har vi tilegnet oss ny og interessant kunnskap på valgt tema. Oppgaven er rettet mot radiografer, stråleterapeuter, bioingeniører og andre interesserte fagpersonell.

Vi vil rette en takk til vår veileder Eva Nergård for god veiledning og konstruktive tilbakemeldinger. Det rettes også en takk til de ulike aktørene benyttet i denne oppgaven for god tilbakemelding og informasjon ved henvendelser. Vi vil også takke hverandre for et godt og lærerikt samarbeid.

Håper at flere fatter oppmerksomhet for nytenkende behandlingsmetoder, da spesielt rettet mot behandling med radioaktivitet.

Gjøvik 14.05.13

Heidi Sletten og Tone Kolstad

10HBRAD, Høgskolen i Gjøvik

## Innhold

Sammendrag .....	1
Abstract .....	2
1.0 Innledning.....	6
<b>1.1 Problemstilling.....</b>	<b>6</b>
<b>1.2 Radiograffaglig relevans .....</b>	<b>7</b>
2.0 Metode .....	8
<b>2.1 Litteraturstudie.....</b>	<b>8</b>
<b>2.2 Inkluderings- og ekskluderingskriterier .....</b>	<b>10</b>
2.2.1 Radium 223.....	11
2.2.2 Stråleterapi.....	11
<b>2.3 Forkortelser .....</b>	<b>11</b>
<b>2.4 Metodekritikk.....</b>	<b>12</b>
3.0 Teori.....	13
<b>3.1 Hormonresistent prostatacancer .....</b>	<b>13</b>
<b>3.2 Alfapartikler.....</b>	<b>13</b>
3.2.1 Radium 223.....	13
<b>3.3 Utprøvningsfaser .....</b>	<b>14</b>
3.3.1 Fase 2.....	14
3.3.2 Fase 3.....	14
3.3.3 Fase 4.....	14
<b>3.4 Palliativ Strålebehandling.....</b>	<b>15</b>
3.4.1 Strålebiologi.....	15
<b>3.5 Skjelettmetastaser .....</b>	<b>16</b>
<b>3.6 Prostata spesifikt antigen (PSA).....</b>	<b>16</b>
<b>3.7 Alkaliske fosfataser (ALP) .....</b>	<b>17</b>
4.0 Resultat.....	18
<b>4.1 Artiklenes forskningsdesign .....</b>	<b>18</b>
4.1.1 Alpharadin .....	18
4.1.2 Stråleterapi .....	21
<b>4.2 Tumorrespons.....</b>	<b>21</b>
4.2.1 Fase 2.....	22
4.2.2 Fase 3.....	23
<b>4.3 Smertelindring .....</b>	<b>23</b>

4.3.1 Fase 2.....	23
4.3.2 Fase 3.....	24
4.3.3 Stråleterapi.....	24
<b>4.4 Bivirkninger/toxicitet .....</b>	<b>24</b>
4.4.1 Fase 2.....	25
4.4.2 Fase 3.....	25
4.4.3 Stråleterapi.....	27
<b>4.5 Overlevelse.....</b>	<b>28</b>
4.5.1 Fase 2.....	29
4.5.2 Fase 3.....	29
4.5.3 Stråleterapi.....	30
5.0 Diskusjon .....	31
<b>5.1 Tumorrespons.....</b>	<b>31</b>
<b>5.2 Smertelindring .....</b>	<b>32</b>
<b>5.3 Bivirkninger .....</b>	<b>33</b>
<b>5.4 Overlevelse.....</b>	<b>36</b>
<b>5.5 Drøfting av metodekritikk .....</b>	<b>36</b>
6.0 Konklusjon .....	38
Litteraturliste.....	40
Vedlegg 1.....	43
Vedlegg 2.....	44
Vedlegg 3.....	57
Vedlegg 4.....	59
Figur 1 Spesifikke bivirkninger fra Algeta 2012, Algeta 2013 og Parker m.fl. (2013).....	27
Tabell 1 Forskningsdesign på artiklene med Radium 223 som forskningstema. ....	20
Tabell 2 Forskningsdesign på artikler med ståleterapi som forskningsdesign. ....	21
Tabell 3 Tumorrespons forklart ved forandring i PSA verdi ved radium 223 og placebo. ....	22
Tabell 4 Oversikt over tumorrespons i ALP verdi ved fase 3. ....	23
Tabell 5 Oversikt over smertelindring ved forskningsstudier med ulike doser.....	23
Tabell 6 Oversikt over smertelindring ved strålebehandling ved 8Gy og 10*3Gy. ....	24
Tabell 8 Generelle og alvorlige hematologiske bivirkninger. ....	26
Tabell 9 Oversikt over rebehandling og andre bivirkninger ved strålebehandling. ....	28
Tabell 10 Oversikt over median overlevelse og overlevelse etter 24 måneder i fase 2.....	29

Antall ord:8898

## 1.0 Innledning

I følge kreftrregisteret (2010) er prostatacancer den mest utbredte kreftformen blant menn i Norge, omtrentlig 1 av 8 menn vil kunne utvikle prostatacancer i løpet av livet.

Hormonresistent prostatacancer (HRPC) er en type prostatacancer som ikke lenger er mottakelig for ordinær hormonbehandling. HRPC metastaserer seg oftere til skjelettet enn standard prostatacancer. Metastasene påvirker pasientens levetid og livskvalitet, da disse kan gi komplikasjoner som store smerter, frakturer og spinalkanalkompresjon. (Goyal og Antonarakis 2012)

Stråleterapi er den modaliteten som primært brukes for smertelindring av smertefulle skjelettmetastaser, for å bedre pasientens livskvalitet. Det er derimot ikke sett noen sammenheng mellom effekten av stråleterapi og overlevelse hos pasienter med HRPC. (Nilsson m.fl. 2013)

Radium 223 klorid (radium 223) er en målsøkende alfa-emitter, som er under klinisk utprøving for behandling av skjelettmetastaser fra HRPC. Medikamentet som har fått produktnavnet Alpharadin, har nå passert fase 3 i utprøvingen med meget gode resultater. (Algeta 2013)

Formålet med denne oppgaven er å undersøke om det finnes en behandlingsmetode som både bedrer livskvaliteten, og overlevelsen hos pasienter med HRPC.

Radium 223 er et relativt nytt medikament og med dette mener vi at vi ikke har opparbeidet noe forforståelse rundt temaet. Med bakgrunn i dette, mener vi at vi har klart å forholde oss relativt nøytrale i vårt arbeid med oppgaven, selv om vi er klar over at stråleterapi er en behandlingsmetode som ofte brukes på skjelettmetastaser.

## 1.1 Problemstilling

Vårt tema er: Bruken av radium 223 på skjelettmetastaser fra hormonresistent cancer prostata, en sammenligning av behandlingseffekten ved radium 223 og konvensjonell stråleterapi.

Vårt forskningsspørsmål blir da, er radium 223 en bedre behandling på skjelettmetastaser fra hormonresistent cancer prostata, sammenlignet med konvensjonell stråleterapi?

Behandlingseffekten har vi valgt å avgrense til effekter som påvirker livskvaliteten til pasienter med HRPC. Det er flere ulike måter å måle effekter av behandling, vi mener smertelindring, overlevelse, tumorrespons og bivirkninger i de 2 behandlingsmetodene representerer mål på livskvalitet. Vi har også valgt å begrense stråleterapi på skjelettmetastaser til fraksjoneringsregimene 8Gy\*1 og 3Gy\*10.

## 1.2 Radiograffaglig relevans

Stråleterapi har god effekt på metastasene, men strålingen har også en del bivirkninger avhengig av størrelse på dosen som gis, antall fraksjoner og varighet på behandlingen. (Degerfelt, Moegelin og Sharp 2009). Vi mener derfor det er interessant for oss som radiografer å undersøke om det finnes andre behandlingsmetoder som gir bedre overlevelse og økt livskvalitet, enn konvensjonell stråleterapi. Pasienter med ulike kreftdiagnoser er ofte nysgjerrige og spørrende rundt behandlingen de får, med tanke på andre behandlingsformer. I dagens mediesamfunn, er pasienter mer oppdatert på sykdommen sin, og derfor mener vi det er viktig som helsepersonell å holde seg oppdatert for å kunne svare pasienten på best mulig måte. Som helsepersonell mener vi også det er viktig å være åpne til andre muligheter for behandling enn det som konvensjonelt brukes. Men også kunne vurdere forskning kritisk.

Det er gjort søk på forskning og oppgaver fra høyere utdanning som sammenligner radium 223 og stråleterapi. Vi har ikke klart å frembringe tidligere studier som viser at denne sammenligningen har vært utført tidligere, gjennom våre søk. Vi mener derfor denne oppgaven kan være av interesse for radiografer, stråleterapeuter, bioingeniører og andre tilhørende fagfelt.



## 2.0 Metode

Vi har i denne bachelor oppgaven valgt å bruke litteraturstudie som metode.

Spørreundersøkelser og intervju mener vi ikke vil svare på problemstillingen vår, i den grad en litteraturstudie gjør. Grunnen til dette er at Alpharadin er et relativt nytt stoff, som gjør intervjudelen vanskelig. Egen forskning vil ikke være aktuelt for oss som studenter, på grunn av oppgavens omfang og egen kunnskap. Det er blitt gjort forsøk på datainnsamling fra forskjellige aktører som deltar i forskningen. Vi har blant annet kontaktet Bayer og Algeta, uten resultater som kan brukes i oppgaven, da informasjon rundt produktet og forskningen foreløpig er konfidensielt.

Effekten av behandlingen måles ved hjelp av ulike metoder. Vi har valgt å se på overlevelse, smertelindring, tumorrespons og bivirkninger med tanke på livskvalitet. Vi ville se nærmere på disse temaene for å kunne gjøre en grundig sammenligning mellom radium 223 og stråleterapi.

Flere av artiklene som er tatt i bruk i oppgaven, omtaler radium 223 som legemiddelnavnet Alpharadin. Vi forholder oss til preparatnavnet radium 223, for å inkludere all forskning på preparatet og ikke bare legemiddelet utviklet av Algeta.

## 2.1 Litteraturstudie

Det benyttes hovedsaklig kvantitative studier i oppgaven for å oppnå best mulig svar på problemstillingen vår. De kvantitative studiene består av data som kan analyseres og brukes til sammenligning. Ved å bruke en kvalitativ tilnærming på kvantitative data, gir det oss muligheten til å gå mer i dybden på forskningen og se ting i sammenheng med hverandre. (Malterud 2011)

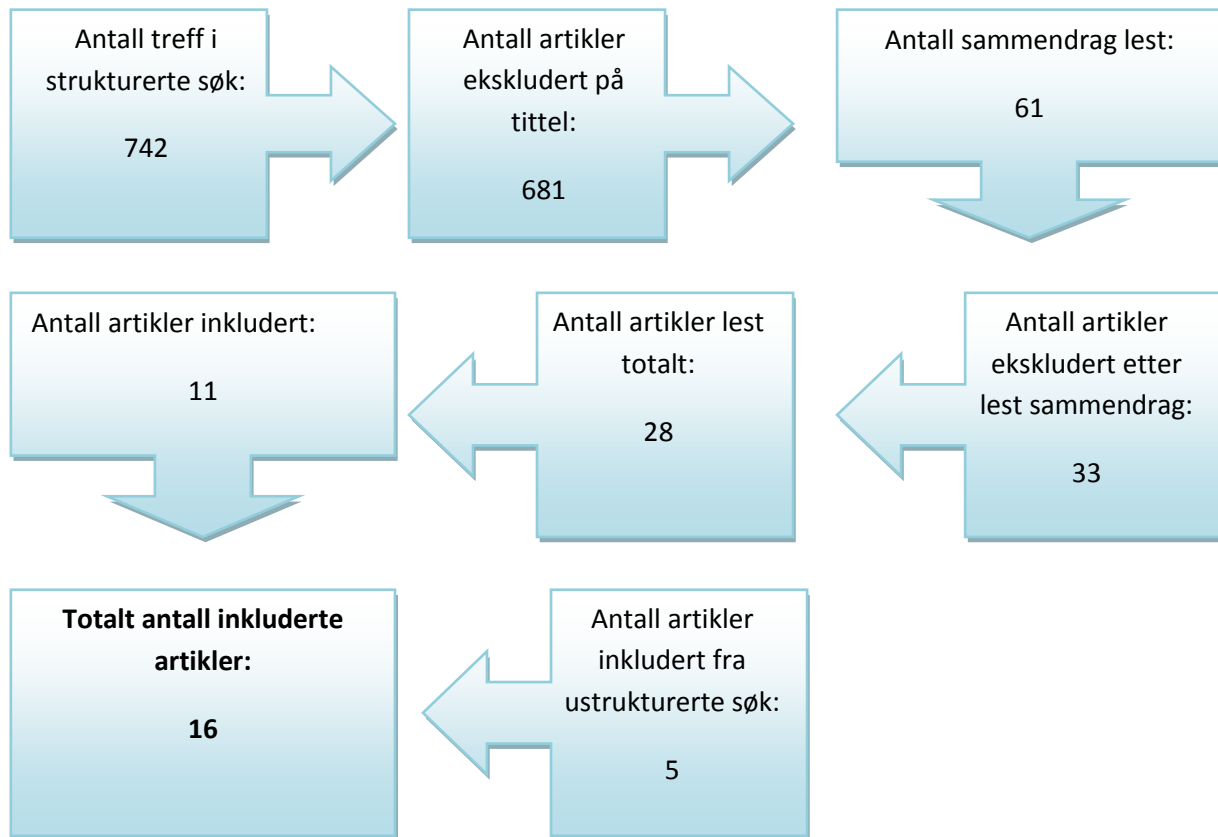
Søkeordene som er brukt er blitt fornet sammen med en bibliotekar ved Høgskolen i Gjøvik. Vi var avhengig av å ha artikler som omhandlet både stråleterapi og radium 223 forskning. Med dette benyttet vi søkeord som kunne kombineres hos begge fagfelt og mer spesifikke for hver enkelt fagfelt. Det er blitt valgt å lage ett søkeskjema for begge fagfelt på grunn av de kombinerte søkeordene som har blitt brukt. Søkeordene ble oversatt til norsk ved søk i Tidsskrift for Den norske legeforeningen. En utfyllende søkehistorikk er lagt som vedlegg 1.

Det er kontinuerlig gjort søk i de overnevnte databasene og søkemotorer etter nyere oppdateringer på radium 223, for ikke å gå glipp av essensiell informasjon. Med dette kan vi si at vi har inkludert den nyeste forskningen på området.

Siste søk på oppdatert informasjon ble gjort 15.05.13. Dette søket ledet oss inn til en kunngjøring fra Algeta ASA. Her bekreftes at radium 223, som nå er kalt Xofigo, er godkjent av U.S. Food and drug administration (de amerikanske legemiddelmyndighetene) 15.mai 2013. Dette betyr at de første pasientene kan behandles innen få uker med Xofigo. Denne kunngjøringen ble offentliggjort i en meget sen fase i arbeidet med oppgaven, og er derfor ikke inkludert videre i resultater og diskusjon.

Det er gjort strukturerte søk i kjente databaser. Databasene som er blitt brukt er valgt på grunnlag av deres helsefaglig innhold og kvalitet. De brukte databasene er blitt anbefalt av biblioteket på Høgskolen i Gjøvik. Databasene som er brukt er Science Direct, PubMed, Proquest, Academic search elite og Google Scholar. For å få et mest mulig nøyaktig resultat, var vi avhengig av å få tak i oppdaterte artikler. Databasene som ble brukt er store medisinske databaser som dekker et stort fagfelt. Artiklene samlet inn ved søkene ble i første omgang valgt ut på grunnlag av overskriftens relevans i forhold til problemstillingen vår, for deretter blitt forkastet eller analysert videre etter å ha lest artikkelens sammendrag. Artiklene ble analysert med fokus på de 4 behandlingseffektene vi ville se nærmere på. Se utvidet artikkelanalyse, vedlegg 2.

Nedenfor har vi laget en tabell som viser inkludering og ekskludering ved artikkelutvalget vi har gjort.



Ved å utføre en kvalitetssikring av artiklene har flere av kildene blitt validert for å ha et godt bakgrunnsinnhold på artiklene. Ut i fra dette har vi valgt å inkludere artikkelen til Nilsson m.fl.(2007) og konferansematerialet fra Parker m.fl. (2013) som er presentert på konferansen til American Society of Clinical Oncology. Det er også blitt gjort ustrukturerte søk i ulike søkemotorer etter oppdatert informasjon rundt radium 223 forskningen, som ikke enda er beskrevet i artikler. Som resultat av disse søkene, inkluderte vi nyhetsbrevene Algeta (2012) og Algeta (2013).

## 2.2 Inkluderings- og ekskluderingskriterier

For å forsikre oss om at vi har et godt artikkelgrunnlag for å analysere denne oppgaven, har vi kun valgt artikler som har oppgitt forfatter og som er fra anerkjente journaler og aktører i fagfeltet. Vi har også valgt å kontrollere noen av kildene artikkelen har brukt for å validere kvaliteten på artikkelen. Artiklene som ikke har alle disse kriteriene er blitt ekskludert.

### 2.2.1 Radium 223

Søkene som ble gjort på radium 223 forskning ble avgrenset fra år 2008 frem til dags dato. Ved å skrive en oppgave om et så relativt nytt medikament, følte vi oss forpliktet til å benytte oss av ny og oppdatert forskning, for å gjøre sammenligningen vår så korrekt som mulig.

Forskningen på radium 223 er nå ferdig med utprøvningsfase 3. Det er kun blitt brukt resultater fra fase 2 og 3 i denne oppgaven. Dette på grunnlag av at prefasen omhandler utprøving av medikamentet på mus og rotter og fase 1 tar for seg en liten gruppe pasienter med skjelettmetastaser fra både bryst- og prostatakreft. Med bakgrunn i dette er prefase og fase 1 ekskludert. I tillegg ønsket vi å inkludere ny og statistisk sikker forskning, som gjorde at utprøvningsfasene 2 og 3 ble inkludert. En utdypende forklaring på utprøvningsfasene blir beskrevet i teorikapittelet.

### 2.2.2 Stråleterapi

Tidsaspektet brukt på søk innen stråleterapi er 2003 til dags dato. Med et tidsaspekt på 10 år får vi et videre søk for å få med hovedforskningen, da vi finner lite av dette i nyere tid. Det er blitt inkludert en artikkel, som er publisert før 2003. Den er anbefalt av Dr. Morten Brændengen, Seksjonsleder og faglig overordnet for bekkenpasienter og prostatadiagnosen ved Oslo Universitetssykehus. Ved søk på artikler på stråleterapi, har vi valgt å bruke i hovedsaklig artikler som sammenligner 8Gy\*1 og 3Gy\*10 fraksjoneringsregimer eller kun tar for seg en av disse, da dette er mest brukt på skjelettmetastaser. For å bekrefte dette, ble det tatt kontakt med flere aktører ved stråleterapienter i Norge og dette ble bekreftet. E-post fra stråleterapienter på Gjøvik og Ullevål er lagt som vedlegg 3 og 4.

Artikler som omhandlet kun skjelettmetastaser med spinalkanalkompresjon er ekskludert for videre analyse, på grunnlag av at artikler på radium 223 kun inkluderer pasienter med ukompliserte skjelettmetastaser.

## 2.3 Forkortelser

Det er brukt en del forkortelser i løpende tekst. Forkortelsene er forklart i teksten, men her er en tabell som fremviser de forkortelsene som er brukt for å gjøre det mer oversiktlig.

SRH	Skjelettrelaterte hendelser
PSA	Prostata spesifikk antigen
ALP	Alkaliske fosfataser

HRPC	Hormonresistant prostatacancer
Radium 223	Radium 223 klorid eller Alpharadin
LET	Linear energy transfer
DNA	Deoksyribonukleinsyre
FDA	Food and drug administration

## 2.4 Metodekritikk

Ved å bruke kvantitativ data på oppgaven gir det tall og målbare data som lett kan analyseres og beskrives, og har dermed relativt høy troverdighet. Dette kan også mistolkes og gi feilaktig informasjon, hvis statistikken blir tolket feil. De fleste utgivelsene på temaet vårt er utgitt på engelsk. Dette kan gi noen språkproblemer, da noen av artiklene inneholder et tungt medisinsk faglig engelsk språk. Derfor er det blitt benyttet ordbøker og oversettelsesprogrammer på nett for å forsøke å unngå dette.

Ved å bruke databasesøk som en metode for datainnsamling, kan vi ha gått glipp av annen viktig informasjon. Det finnes flere feilkilder i en slik metode. Søkene kan ha vært for begrenset, og dermed ikke fått med relevante artikler. Søkeresultatene kan også ha vært for store til at det er praktisk mulig å gå igjennom alt, på grunn av oppgavens omfang. Dette er i tilfeller hvor vi ikke har følt vi kan begrense søket med flere søkeord eller eksklusjonskriterier, i fare for og nettopp miste verdifull informasjon.

Flere forfattere i artiklene inkludert i oppgaven har en tilhørighet til Algeta eller Bayer. Dermed kan de ha hatt en kommersiell interesse i produktet og dermed glorifisert resultatene. For å prøve å unngå dette har vi valgt å bruke flere artikler fra forskjellige forfattere. Flere av artiklene viser direkte til primærforskningen på de ulike fasene.

En svakhet på oppgaven er at radium 223 fortsatt er i en klinisk utprøvningsfase. Dermed vil informasjon rundt langtidseffektene av medikamentet være begrenset. Noe som gjør at det kan bli vanskelig å konkludere med sikkerhet rundt langtidseffektene.

## 3.0 Teori

Her vil teori relatert til oppgavens tema og omfang bli presentert for å gi en forståelse av oppgavens innhold.

### 3.1 Hormonresistent prostatacancer

Androgener er en fellesbetegnelse for de mannlige kjønnshormonene. (Øye og Svendsen). De fleste pasienter med påvist prostatacancer behandles effektivt hormonelt, ved å senke nivået av androgener i kroppen, enten medikamentelt eller ved kirurgisk fjerning av testikler. Pasienter med fjernspredning har en god effekt av denne behandlingen i median 2-3 år. Sykdomsprogresjon kan etter hvert gjøre at prostatacellene fortsetter å utvikle seg, uten hormonell påvirkning og dermed gjøre denne behandlingen ineffektiv. Dette oppdages gjennom stigende PSA verdi, økt primærtumorvekst eller symptomgivende metastaser. Når dette skjer, klassifiseres sykdommen som hormonresistent prostatacancer. Pasienter som får denne diagnosen har en median overlevelsestid på 8-12 måneder. Symptomer på lokal vekst av prostata er hematuri, treg avføring, vannlatningsproblemer, lymfeødem og smerte. (Lilleby m.fl. 2006)

### 3.2 Alfapartikler

Alfapartikler består av to protoner og to nøytroner, også kalt et helium ion. På grunn av sin store masse, har den mulighet til å overføre sin kinetiske energi til elektroner i andre atomer. Alfapartikler har en veldig høy linear energy transfer (LET).(Nilsson m.fl.2012). Den høye energien til alfapartikkelen ligger på mellom 4-7 MeV. Dette vil si at alfapartikkelen i luft, ioniserer rundt 40000 atomer hver cm. Dette gjør rekkevidden i vev meget kort, mindre enn 100 mikrometer. (Bushong 2008). Rekkevidden utgjør da 2-10 cellediameter.(Nilsson m.fl.2013)

#### 3.2.1 Radium 223

Radium 223 klorid ( $^{223}\text{RaCl}_2$ ), heretter kalt radium 223, er en alfa emitter som fungerer som en kalsium etterligner. Hydrokxyapatitt er et naturlig forekommet mineral i beinsubstansen, bestående av kalsium og fosfat. Radium 223 har dette mineralet som målstasjon. Radium 223 binder seg sammen med dette molekylet for å så bli integrert i beinsubstansen. (Cheetham og Petrylak, 2012). Denne egenskapen gjør at radium 223 blir brukt som et målsøkende medikament mot ny beinvekst i og rundt metastaseområdet. Radium 223 blir gitt som en intravenøs injeksjon, som vil følge blodstrømmen frem til områder med unormal høy

beinvekst. Den høye strålingsenergien til radium 223 gjør at den doble heliksen i DNAet ødelegges i det maligne vevet, med minimal effekt på friskt vev. (Parker m.fl.2012). Den fysiske halveringstiden til radium 223 på 11,4 dager, gjør at den relativt høye strålingsdosen kan bli frigitt til beinsubstansen som radium 223 binder seg til, og er dermed funksjonell til behandlingsregimer med 4 ukers intervaller. Medikamentet som ikke blir tatt opp av ny beinvekst skilles ut via mage – tarm kanalen og minimalt gjennom nyrene. Radium 223, eller Alpharadin som legemiddelet kalles, er utviklet gjennom den norske farmasibedriften Algeta ASA. Rettighetene til Alpharadin ble kjøpt opp i 2009 av Bayer Pharma AG. Algeta ASA fokuserer på kreft som har metastasert seg og andre kreftformer som enda ikke har en effektiv behandlingsmetode. (Algeta 2013). Medikamentet er utprøvd på 125 forskjellige sykehus i verden over, 8 av disse er norske sykehus. (Algeta 2011).

### **3.3 Utprøvningsfaser**

Her blir utprøvningsfasene 2, 3 og 4 utdypet med tanke på hvilke kriterier som omhandler de ulike fasene. Hvor mange personer er inkludert i de ulike fasene, og hva hensikten med fasen er.

#### **3.3.1 Fase 2**

Etablering av testprotokoll skjer i fase 2. Det blir brukt en relativt stor gruppe mennesker, 100-300, for å se på effektiviteten og for igjen å vurdere sikkerheten rundt legemiddelet, hvilke krefttyper passer behandlingen for, mer om bivirkninger og hvordan behandle disse, og forbedre doseområdet. I denne fasen kan også studien sammenlignes med placebo eller tidligere effektiv behandling. Om studien viser seg å ha like god effekt eller bedre går den videre i fase 3. (Cancer Research UK, 2012)

#### **3.3.2 Fase 3**

I fase 3 er behandlingsmetoden gitt til større grupper mennesker, 1000-3000, for å finne ut av effektiviteten, overvåke bivirkninger samt samle informasjon om det er trygt å bruke. I denne fasen, sammenligner man av og til den nye behandlingsmetoden med behandlingsmetoden som brukes som standard. Det må bli dokumentert mer signifikante forskjeller hos pasienter i denne fasen for å få denne godkjent. (Cancer Research UK, 2012)

#### **3.3.3 Fase 4**

Fase 4 avgrensner ytterligere informasjon, behandlings risikoer, fordeler og hvordan optimalisere bruken av legemiddelet. Dette gjøres etter at studien har vist seg å ha en god effekt. (Cancer Research UK, 2012)

## 3.4 Palliativ Strålebehandling

Ved palliativ stråleterapi prøver man primært ikke å forlenge livet til pasienten, men å oppnå økt livskvalitet. (Degerfalt, Moegelin og Sharp 2009). Dette må vurderes opp mot pasientens forventede levetid, hva behovet for smertelindring er, forebygge frakturer, hvor stor grad ønsker man tumorreduksjon, og langsiktig lokal tumorkontroll (Brændengen, Bruland og Olsen 2000). Fraksjonsdosen i palliativ strålebehandling er derfor noe høyere og har mindre antall fraksjoner, enn ved kurativ behandling. (Degerfalt, Moegelin og Sharp 2009).

### 3.4.1 Strålebiologi

Formålet med stråleterapi er å drepe maligne celler i vevet, men samtidig unngå skade på friske celler. Dette er praktisk umulig for denne modaliteten. Tumorceller har en høyere strålefølsomhet enn friske celler, på grunn av at de har defekte reparasjonsmekanismer og har en høyere mitose. Det er denne forskjellen som er grunnsteinen i stråleterapibehandling. Ioniserende stråling fra stråleterapi kan gi skade på DNA ved å vekselvirke med atomer i DNA molekylet, og skape en enkel- eller dobbel heliksbrudd. (Degerfalt, Moegelin og Sharp 2009).

Hvis skaden på DNA er alvorlig nok, kan unormale kromosomer oppstå. Disse muterte kromosomene kan resultere i unormal metabolisme og eventuelt begynne å dele seg ukontrollert. Dette kan være starten på en stråleindusert malings sykdom. Hvis stråleskaden skjer i en kjønncelle, kan skaden først vises ved senere generasjoner. Hvis DNA er skadet uten synlige muterte kromosomer, kan denne effekten være reversibel, men allikevel føre til celledød. Hvis flere celler av samme type får samme skade, kan store defekter på det eksakte vevet oppstå. (Bushong 2008).

Normalvev har en bedre evne til å sette i gang reparasjonsprosessen enn malignt vev. Man ser allikevel negative effekter ved strålebehandling i normalt vev. Alle typer vev kan ta skade av ioniserende stråling. Bivirkninger er beroende på hvilket organ eller vev som mottar stråling, hvor høy dose det absorberer og strålefølsomheten til vevet. Organer hvor celler har en hurtig mitose, er ofte mer strålefølsomme. (Kaasa, Wist og Høst 1996) Vi vil gi en kort beskrivelse av de vanligste bivirkningene fra stråleterapi.

#### 3.4.1.1 Beinmarg/hematologiske effekter

Beinmarg er et organ med høy strålefølsomhet. Ved ioniserende stråling av beinmarg kan produksjonen av blodceller reduseres. Blodceller med kort livstid vil bli redusert først. Leukopeni og trombocyttopeni vil kunne ses før anemi blir diagnostisert, på grunn av



erythrocyttenes lengre levetid. (Kaasa, Wist og Høst 1996). Toleransedosegrensen for beinmarg ligger mellom 50-55 Gy. (Hall og Giaccia 2012).

#### **3.4.1.2 Gastrointestinale effekter**

Celler i slimhinnelaget i mage/tarmkanalen (mucosa) har en høy mitose og har derfor en høy strålefølsomhet. Stråling mot magesekken kan gi kvalme og oppkast etter relativt kort tid. Toleransedose for magesekk ligger mellom 40-50Gy. Stråling mot tynn- og tykktarm kan gi symptomer som diare og betennelsestendenser. Tynntarm har en toleransedose på rundt 50Gy, mens den er noe høyere for tykktarm. Rektum har en høyere toleransedose, på omtrentlig 70Gy. (Hall og Giaccia 2012).

### **3.5 Skjelettmetastaser**

70-90 % av alle pasienter som får palliativ strålebehandling oppnår smertelindring 1-2 uker etter behandling for sine skjelettmetastaser, hvor prostata og brystkreft er de største primærdiagnose gruppene. (Degerfalt, Moegelin og Sharp 2009). En forklaring på hvorfor stråleterapi har en god smertelindrende effekt, kan være at stråleterapi påvirker de osteoklast aktiverende cytokinene (signal molekyler), og gir en hurtig smertelindring (Brændengen, Bruland og Olsen 2000). Blodbanen er den hyppigste veien for metastasering fra primærtumor til skjelettet. Metastasering fra cancer prostata via blodbanen fester seg ofte til det aksiale skjelettet. Med dette menes, ribben, columna og bekken. Metastaser kan også komme fra direkte innvekst fra tumor i skjelett. Diagnostisering av skjelettmetastaser skjer som regel ved røntgen/CT, MR eller skjelettscintigrafi. (Brændengen, Bruland og Olsen 2000). Ulike fraksjoneringsregimer er blitt brukt opp gjennom tidene ved behandling av skjelettmetastaser. Regimene varierer etter pasientens allmenntilstand, hvor metastasen befinner seg og risikoen for bivirkninger. (Brændengen, Bruland og Olsen 2000). Det vanligste symptomet på skjelettmetastase er skjelettrelaterte smerter. Andre symptomer er patologiske frakturer på grunn av porøst beinvev, nerveaffeksjoner i ulik grad, hyperkalsemi og beinmargssvikt. (Chow, Khan og Bruland 2013).

### **3.6 Prostata spesifikt antigen (PSA)**

PSA brukes som diagnostisering av prostatacancer og som kontroll etter behandling. I Overflatecellene på prostatakjertelen produserer et enzym som kalles PSA. Funksjonen til PSA er å gi sæden riktig konsistens, ved utskillelse i væsken til prostata. Ved forstørret prostata, kan en økt PSA verdi måles i blodet. Ved spørsmål om prostatacancer, vil PSA verdien være økt på grunn av forstørret prostata som gir en høyere PSA verdi. PSA kan være

forhøyet selv om det ikke er påvist prostatacancer, prostatacancer kan likevel være et faktum selv om PSA verdien ikke er forhøyet. Dette kan være et tegn på prostatacancer, betennelse i prostata eller at det er en godartet vekst av kjertellev. Den har en god egnethet til å måle PSA etter behandling eller operasjon, da skal verdiene ha blitt redusert. Om PSA verdien stiger, kan dette være et tegn på at kreften har metastasert seg til annet organ i kroppen, da også skjelettmetastaser kan produsere PSA. Videre utredning ved forhøyet PSA er anbefalt med ultralyd og vevsprøver. (Fahmy og Knudsen 2013)

### **3.7 Alkaliske fosfataser (ALP)**

En gruppe enzymer som bryter ned organiske fosfatforbindelser heter fosfataser. Enzymet går fra å finnes i vev til over i blodet. Alkaliske fosfataser forholder seg best i et basisk miljø, og konsentrasjonen av denne type fosfataser kan være forhøyet ved for eksempel skjelettmetastaser. (Kierulf). Forhøyet ALP kan være et tegn på utbredte skjelettmetastaser fra prostatacancer. Osteblaster er en av flere kilder til alkaliske fosfataser i plasma, på grunn av produksjonen og frigivelsen av enzymet ved beinsyntese. (Norsk nevrologisk forenings prosedyrer [NNFP] 2012).

## 4.0 Resultat

I dette kapitlet vil resultatene i de ulike artiklene bli presentert. For å analysere effekten til radium 223 behandling og stråleterapi, og sette disse i en sammenheng. Vi har valgt å dele resultatene inn i tumorrespons, smertelindring, bivirkninger og overlevelse. De ulike fasene og stråleterapi er satt som egne underkapitler under de ulike behandlingseffektene for bedre oversikt.

### 4.1 Artiklenes forskningsdesign

For å få et oversiktlig bilde av de ulike studienes utførelse, er forskningdesignet beskrevet i tabeller. Slik at det er lettere å vurdere resultatene i forhold til forskningsmetoden og studiens størrelse.

#### 4.1.1 Alfaradin

Alle artikler som er brukt i denne oppgaven, som omhandler radium 223, har brukt, eller refererer til studier som er randomisert og dobbelblindet. Pasientene inkludert i studiene var pasienter som hadde påvist HRPC med metastaser til skjelettet. Utenom dette varierer artiklenes studiedesign noe. Nedenfor beskrives en oversikt over de ulike studiene og deres forskningsdesign.

Artikkel	Pasienter	Doser/injeksjoner	Tilleggsbehandling	Tidsperspekti v
<b>Nilsson m.fl (2007) Fase 2</b>	64 pasienter med skjelettsmerte	4 injeksjoner ble gitt hver måned med enten 50 kBq/kg eller placebo.	Stråleterapi ble gitt ikke senere enn 7 dager etter første injeksjon. Fraksjoner som ble brukt var, 8Gy*1, 4Gy*5 og 3Gy*10.	12 uker
<b>Nilsson m.fl (2012) Fase 2</b>	100 pasienter i studien med skjelettsmerte. 25 pasienter per dosegruppe.	Singeldoser ble injisert med doser på, 5, 25, 50 og 100kBq/kg. 5kBq/kg var ment til å representere placebo.	Noen av pasientene hadde annen behandling under studien. 5 pasienter mottok stråleterapi under studien.	16 uker
<b>Parker m.fl (2012) Fase 2</b>	122 pasienter i 37 pasienter i 25kBq/kg gruppen. 36	fikk 3 injeksjoner i 6 ukers intervaller. Studien opererte med ulike dosegrupper,	Under studien fikk 17 % stråleterapi, 9 % fikk kjemoterapi, 9 % fikk hormonterapi og 11 % fikk	

	pasienter i 50kBq/kg gruppen og 39 pasienter i 80kBq/kg gruppen.	henholdsvis: 25, 50 og 80 kBq/kg.	annen terapi.	
<b>Nillson m.fl (2013)</b>				2 års oppfølgingsartikkel på studien til Nillson m.fl (2007). Studien ble ublindet etter 12 mnd.
<b>Bruland m.fl (2008) Fase 2</b>	62 pasienter i Radium 223 gruppen og 31 pasienter i placebogruppen.	4 injeksjoner med enten 50 kBq/kg Radium 223 eller placebo med 4 ukers intervaller.	Stråleterapi ble gitt samtidig med behandling.	16 uker
<b>Goyal og Antonararkis (2012) Fase 2</b>	Studien refererer til studien til Nillson m.fl (2007)			
<b>Goyal og Antonararkis (2012) Fase 3</b>	809 pasienter, 541 pasienter fikk Radium 223 behandling og 268 fikk placebobehandling. Pasienter inkludert var	6 injeksjoner hver 4 uke med enten 50kBq/kg Radium 223 eller placebo.		24 uker. 3 års oppfølging.

	pasienter som tidligere brukte docetaxel eller ikke egnet seg til denne behandlingen.		
<b>Algeta 2013 Fase 3</b>	921 pasienter	6 injeksjoner hver 4 uke.	Tilleggsbehandling ble gitt til pasientene etter beste standard behandling.
<b>Algeta 2012 Fase 3</b>	Oppdaterte resultater fase 3 ALSYMPCA		
<b>Cheetham og Petrylak (2012) Fase 2</b>	64 pasienter	4 injeksjoner hver 4 uke med 50 kBq/kg Radium 223 eller placebo	16 uker
<b>Sartor, Hoskin og Bruland (2012) Fase 2</b>		4 injeksjoner hver 4 uke med 50 kBq/kg Radium 223 eller placebo	Stråleterapi ble gitt samtidig som forskningen.
<b>Chris Parker (2013) Fase 3</b>	Oppdatert info på fase 3 ALSYMPCA		

**Tabell 1** Forskningsdesign på artiklene med Radium 223 som forskningstema.

### 4.1.2 Stråleterapi

Alle artikler inkludert i denne oppgaven om stråleterapi, omhandler pasienter som har påvist malign sykdom med symptomgivende skjelettmetastaser. Alle studiene ekskluderte pasienter med spinalkanalkompresjon og kortere forventet levetid enn sykdommen tilsier.

Artikkel	Metode	Fraksjoner	Tilleggsbehandlinger	Andre opplysninger
<b>Brændengen, Bruland og Olsen (2000)</b>	Oversiktsartikkel			Brukes som veiledning i stråleterapien.
<b>Kaasa m.fl (2006)</b>	190 pasienter fikk 8Gy*1 og 186 pasienter fikk 3Gy*10	8Gy*1 eller 3Gy*10	Smertestillende. Kortison ble gitt til noen.	Inkluderte pasienter med primærtumor i prostata, bryst og lunge.
<b>Hartsell m.fl (2005)</b>	455 pasienter fikk 8Gy*1 og 443 pasienter fikk 3Gy* 10	8 Gy*1 eller 3Gy*10		Inkluderte pasienter med primærsvulst i prostata eller bryst. 3 måneders oppfølging.
<b>Chow m.fl. (2011)</b>	Litteraturstudie. 30 studier inkludert.			
<b>Chow, Khan og Bruland (2013)</b>	Litteraturstudie. 30 studier inkludert.			

**Tabell 2** Forskningsdesign på artikler med ståleterapi som forskningsdesign.

### 4.2 Tumorrespons

For å vurdere tumorresponsen ved den aktuelle behandlingen med radium 223, er forandringer i PSA og ALP verdiene vurdert. I stråleterapi vurderes tumorrespons ut i fra CT bilder, sykdomsforløp, og/eller overlevelse og er derfor ikke beskrevet i dette kapittelet. Da disse faktorene ikke er satt i sammenheng med tall eller verdier. (Aass m.fl.2006).

#### 4.2.1 Fase 2

Artikkel	Forskningsspørsmål	Måleenhet	Radium 223	Placebo
<b>Nilsson m.fl (2007) og Goyal og Antonararkis (2012)</b>	Median forandring i PSA 0-4 uker	%	-23,8	44,9
<b>Nilsson m.fl (2007), Goyal og Antonararkis (2012), Bruland m.fl.(2008) og Cheetham og Petrylak (2012)</b>	Tid til PSA progresjon	Uker	26	8

**Tabell 3** Tumorrespons forklart ved forandring i PSA verdi ved radium 223 og placebo.

Forskning utført med ulike injeksjonsdoser har vurdert en 50 % reduksjon i PSA verdien. Dette ble observert hos 0 % som ble behandlet med radium 223, 25kBq/kg, 6 % behandlet med 50kBq/kg og 13 % behandlet med 80kBq/kg gjennom 24 uker. En 30 % reduksjon i PSA verdi ble sett hos 5 %, 17 %, 26 % i henholdsvis de samme dosegruppene. (Parker m.fl.2013). Nilsson m.fl.(2012) har en studie som kun administrerer singeldoser, det blir ikke funnet en signifikant effekt av PSA verdiene ved singeldosene.

Flere studier viste en median reduksjon i ALP verdi de første 4 ukene som, -65,6 % i radium 223 gruppen og 9,3 % i placebo gruppen. (Nilsson m.fl. 2007; Bruland m.fl..2008; Goyal og Antonararkis 2012; Cheetham og Petrylak 2012). Parker m.fl.2013 viste en 50 % reduksjon i ALP verdi hos 16 % behandlet med 25kBq/kg, 67 % behandlet med 50kBq/kg og 66 % behandlet med 80kBq/kg.

### 4.2.2 Fase 3

Artikkel	Forskningsspørsmål	Måleenhet	Radium 223	Placebo
<b>Goyal og Antonarakis (2012)</b>	>30 % reduksjon i ALP	%	43	3
<b>Parker m.fl. (2012)</b>	>30 % reduksjon i ALP	%	47	3
<b>Parker m.fl. (2012)</b>	>50 % reduksjon i ALP	%	27	<1
<b>Goyal og Antonarakis (2012)</b>	ALP normalisering hos pasienter med økt ALP fra start av studien.	%	33	1
<b>Parker m.fl. (2012)</b>	ALP normalisering hos pasineter med økt ALP fra start av studien.	%	34	1

**Tabell 4** Oversikt over tumorrespons i ALP verdi ved fase 3.

## 4.3 Smertelindring

Smertelindring er blitt målt ved komplett eller delvis smertelindring, total smerterespons og smerteøkning.

### 4.3.1 Fase 2

Artikkel	Forskningsspørsmål	Måleenhet	5 kBq/kg	25k kBq/kg	50 kBq/kg	80 kBq/kg	100 kBq/kg
<b>Parker m.fl.(2012)</b>	Smertelindring	%		55	72	61	
<b>Nilsson m.fl. (2012)</b>	Smertelindring ved singeldoser	%	40	63	56		71
	Komplett smertelindring ved singeldoser	%	30	42	44		53
	Gjennomsnittlig smertelindring	Antall dager	28	25	44		44

**Tabell 5** Oversikt over smertelindring ved forskningsstudier med ulike doser.



Nilsson m.fl. (2012) viste en lavere økning på bruk av smertestillende hos høydosegruppene i sammenligning med lavdosegruppene.

### 4.3.2 Fase 3

Ved sammenligning av radium 223 med placebo hadde radium 223 gruppen en signifikant lengre median tid til første smertestillende strålebehandling. Median tid til første bruk av opiotider var redusert med 38 % i radium 223 gruppen sammenlignet med placebo gruppen. (Algeta 2013)

### 4.3.3 Stråleterapi

Artikkel	Forskningsspørsmål	Måleenhet	8Gy	10*3Gy
<b>Brændengen, Bruland og Olsen (2000)</b>	Komplett eller delvis smertelindring etter 4 uker.	%	80-90	
<b>Hartsell m.fl. (2005)</b>	Total smerterespons uavhengig av dose.	%	66	66
<b>Hartsell m.fl. (2005)</b>	Smerteøkning uavhengig av dose.	%	10	10
<b>Chow, Kahn og Bruland (2013)</b>	Smerterespons	%	72	74

**Tabell 6** Oversikt over smertelindring ved strålebehandling ved 8Gy og 10\*3Gy.

Hartsell m.fl.(2005) brukte Brief Pain Inventory (BPI) ved start og slutt av behandlingsperioden. 845 pasienter inkludert i studien, besvarte smerteskjemaet ved start. 67,8 % av disse besvarte samme smerteskjema etter 3 måneders behandling. De pasientene som ikke svarte på smerteskjemaet hadde omkommet, var for syke til å avslutte behandlingen, fikk skjema for sent, eller andre uvitende grunner. Resultater fra denne artikkelen er presentert i tabell 6.

### 4.4 Bivirkninger/toxicitet

Artiklene som omhandler radium 223 legger vekt på mange bivirkninger. Her vil bivirkninger som skjelettrelaterte hendelser, hematologiske effekter, myelotoksisitet og generelle bivirkninger bli presentert. I stråleterapi er det stort fokus på rebehandling, og dette er blitt vurdert som en bivirkning på strålebehandlingen.

#### 4.4.1 Fase 2

Median tid til første skjelett relaterte hendelse (SRH) var 14 uker i radium 223 gruppen og 11 uker i placebo. (Nilsson m.fl.2007; Goyal og Antonarakis 2012). Nilsson m.fl.(2007) studerte også tilfeller hvor pasienter hadde flere SRH, 17 pasienter i radium 223 gruppen hadde til sammen 34 SRH. 18 pasienter i placebogruppen hadde til sammen 44 SRH. De fant liten eller ingen myelotoksisk effekt. Parker m.fl.(2012) fant en liten forskjell i antall SRH i de ulike dosegruppene, 41 % hadde SRH i 25kBq/kg gruppen, 50 % i 50kBq/kg, og 44 % i 80kBq/kg gruppen. De vanligste SRH var økning i smertestillende hos 18 %, skjelettsmerte hos 13 % og behov for stråleterapi hos 11 %. Det ble ikke vist noen signifikante forskjeller mellom radium 223 gruppen og placebogruppen.

Flere av studiene har gjort rede for påvirkning av hematologiske effekter ved behandlingen. Anemi var mest utbredt i studiene. Nilsson m.fl.(2012) hadde i sin studie 11 % anemi og hemoglobin senkning hos 15 %, med ingen forskjell i de ulike dosegruppene. Parker m.fl.(2012) observerte i sin studie 14 % anemi, med lite forskjell mellom dosegruppene. Nøytropeni ble sett hos 3 pasienter i radium 223 gruppen, mens ingen observerte i placebogruppen.(Nilsson m.fl.2007; Goyal og Antonarakis 2012). Det er ikke sett noen signifikant forskjell mellom radium 223 og placebo når det kom til trombocyttopeni.

Bivirkninger generelt ble sett hos totalt 92 % av pasientene, uten å skille denne prosenten mellom radium 223 og placebogruppen. Av disse, mottok 26 % behandling for bivirkningene. Alvorlige bivirkninger som var ment relatert til behandlingen var 3 % (Parker m.fl.2012).

Nilsson m.fl. (2007) viste ingen forskjell i bivirkninger mellom placebo og radium 223, utenom forstoppelse som hadde en høyere tendens i radium 223 gruppen. En 2 års oppfølgingsartikkel av Nilsson m.fl.(2013) viste ingen bivirkninger mellom 12 og 24 måneder relatert til behandlingen.

Goyal og Antonarakis (2012) viste kun myelotoksisitet ved 4 uker etter behandling, men denne effekten var ikke sett som vedvarende. Ingen av studiene viser tilfeller av langvarig myelotoksisitet, akutt myelogen leukemi, myelodysplastisk syndrom, eller aplastisk anemi. (Nilsson m.fl.2007; Parker m.fl. 2013; Nilsson m.fl.2013)

#### 4.4.2 Fase 3

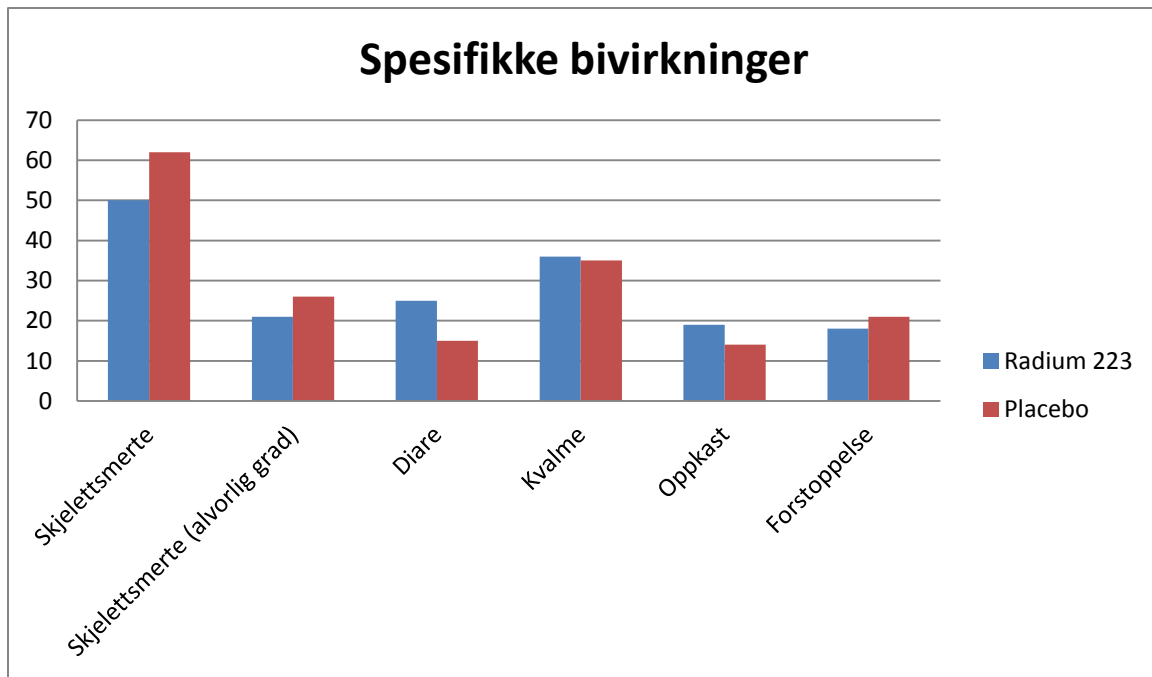
I fase 3 er det funnet en signifikant reduksjon i tid til SRH fra radium 223 og placebogruppen. Ulike studier har noe ulike resultater på dette. Goyal og Antonarakis (2012) har en median tid

til første SRH på 13,6 måneder i radium 223 gruppen og 8,3 måneder i placebogruppen. Algeta (2013) har en median tid til første SRH på 15,6 måneder for radium 223 og 9,8 måneder i placebogruppen. Parker m.fl.(2013) viser også til redusert tid til SRH i radium 223 gruppen med en median tid til første SRH på 12,2 måneder og 6,7 måneder i placebogruppen.

Artikkel	Forskningsspørsmål	Måleenhet	Radium 223	Placebo
<b>Algeta (2013) og Parker m.fl. (2013)</b>	Anemi (uavhengig av gruppe)	%	31	31
<b>Goyal og Antonarakis (2012)</b>	Anemi (alvorlig grad)	%	11	12
<b>Algeta (2013) og Parker m.fl. (2013)</b>	Nøytropeni	%	5	1
	Nøytropeni (alvorlig grad)	%	2	1
	Trombocyttopeni	%	12	6
	Trombocyttopeni (alvorlig grad)	%	6	2
<b>Goyal og Antonarakis (2012)</b>	Trombocyttopeni (alvorlig grad)	%	4	2

**Tabell 7** Generelle og alvorlige hematologiske bivirkninger.

Generelle bivirkninger ble sett hos 88 % i radium 223 gruppen og 94 % i placebogruppen. Alvorlige bivirkninger ble sett hos 43 % i radium 223 og 55 % i placebo. (Goyal og Antonarakis 2012). Parker m.fl.(2013) har også vurdert generelle bivirkninger til 93 % i radium 223 gruppen og 96 % i placebogruppen. Alvorlige bivirkninger ble sett hos 57 % i radium 223 og 63 % i placebo.



**Figur 1** Spesifikke bivirkninger fra Algeta (2012), Algeta (2013) og Parker m.fl. (2013).

Goyal og Antonarakis (2012) rapporterer om alvorlige bivirkninger som 18 % skjelettsmerter, 2 % kvalme, 2 % oppkast, 1 % diare og 1 % forstoppelse. Det er ikke sett noen signifikant forskjell mellom radium 223 gruppen og placebo gruppen.

#### 4.4.3 Stråleterapi

Rebehandling etter palliativ strålebehandling vil alltid være en mulighet på grunn av behandlingens relativt lave totaldoser. Totaldosene ligger betydelig under toleransegrensen for normalt vev, som er mellom 50-70G for beinvev. Rebehandling etter 10\*3Gy med stråleterapi bør gis med en lavere fraksjonsdose på grunn av toleransedosen til beinvev. Det viser liten data i artiklene om restitusjon av medulla spinalis etter stråleterapi, men tid til eventuell medullaskade må avveies med tanke på forventet levetid. (Brændengen, Bruland og Olsen, 2000)

Artikkel	Forskningsspørsmål	Måleenhet	8Gy	10*3Gy
<b>Kaasa m.fl.(2006) Hartsell m.fl.(2005)</b>	Økning i rebehandling	%	18	9
<b>Chow, Khan og Bruland (2013)</b>	Økning i rebehandling	%	20	8
<b>Hartsell m.fl.(2005)</b>	Akutt toksisitet	%	10	17
<b>Hartsell m.fl.(2005)</b>	Gastrorelaterte bivirkninger, alvorlig grad senbivirkninger.	pasienter	2	2
<b>Chow, Khan og Bruland (2013)</b>	Patologiske frakturer	%	3,3	3
<b>Hartsell m.fl.(2005)</b>	Patologiske frakturer	%	5	4

**Tabell 8** Oversikt over rebehandling og andre bivirkninger ved strålebehandling.

Pasienter behandlet med 3Gy\*10 hadde flere behandlinger for patologiske frakturer og skjelett operasjoner enn 8Gy\*1.(Kaasa m.fl.2006). I de første 4 ukene av behandlingen til Kaasa m.fl. (2006) var det færre pasienter med kvalme og diare behandlet med 8Gy\*1 enn 3Gy\*10.

Chow, Khan og Bruland (2013) resulterer sin studie med at det ikke er signifikante forskjeller mellom fraksjoneringsgruppene med tanke på kvalme, oppkast, patologiske frakturer, og akutt toksisitet.

#### 4.5 Overlevelse

Artiklene har målt overlevelse på forskjellige måte, men bruken av median overlevelsestid og overlevelsestid etter 24 måneder er mest vanlig.

### 4.5.1 Fase 2

Artikkel	Forskningsspørsmål	Måleenhet	Radium 223	Placebo
<b>Nilsson m.fl.(2012)</b>	Median overlevelse, ingen forskjell på dose.	Uker	50	50
<b>Cheetham og Petrylak (2012), Goyal og Antonarakis (2012), Nilsson m.fl.(2012)</b>	Median overlevelse	Uker	65,3	46,4
<b>Bruland m.fl.(2008)</b>	Overlevelse etter 24 måneder.	Pasienter	10 av 33	4 av 33
<b>Nilsson m.fl.(2013)</b>	Overlevelse etter 24 måneder.	%	30	13

**Tabell 9** Oversikt over median overlevelse og overlevelse etter 24 måneder i fase 2.

Det er gjort flere studier hvor man følger opp de behandlede pasientene i 24 måneder etter behandling. I studien til Parker m.fl. (2012) var 26 pasienter døde i 25kBq/kg dosegruppe, 22 pasienter i 50kBq/kg og 22 pasienter 80kBq/kg dosegruppe. Median tid til død var 548 dager, 569 dager og 604 dager i de overnevnte dosegruppene.

Studien til Nilsson m.fl.(2013) viste også en sammenheng mellom antall injeksjoner og median overlevelsestid. Overlevelsestiden var på 93 uker for radium 223 gruppen og 49 uker i placebo gruppen. For pasienter som mottok mellom 2-4 injeksjoner var overlevelsestiden 68 uker for radium 223 og 46 uker for placebo gruppen. Ved 24 måneder oppfølging hadde alle 10 i livet i radium 223 gruppen fått 4 injeksjoner.

### 4.5.2 Fase 3

I fase 3 er det flere av studiene som har små forskjelligheter i overlevelsestid, selv om alle viser en signifikant bedret overlevelse for radium 223 gruppen i forhold til placebo gruppen. 14 måneder median overlevelsestid vises i radium 223 gruppen, og i placebogruppen vises 11,2 måneder overlevelsestid. (Goyal og Antonarakis 2012; Cheetham og Petrylak 2012; Sartor, Hoskin og Bruland 2013). Algeta (2012) viser en overlevelsestid på 14,9 måneder i

radium 223 gruppen og 11,3 måneder i placebogruppen. Dette bekreftes også av Parker m.fl. (2013).

Parker m.fl. (2013) presenterer forskjellene i overlevelse ved bruk av docetaxel. Pasienter som tidligere har brukt docetaxel har en median overlevelsestid på 14,4 måneder i radium 223 gruppen og 11,3 måneder i placebogruppen. Median overlevelsestid på pasienter som ikke tidligere har fått docetaxel er 16,1 % i radium 223 gruppen og 11,5 % i placebogruppen.

#### **4.5.3 Stråleterapi**

Kaasa m.fl.(2006) ser ingen signifikant forskjell mellom bruken av 8Gy\*1 og 3Gy\*10 i studien sin, median overlevelsestid ved bruk av 8Gy\*1 var 9,6 måneder og 7,9 måneder ved bruk av 3Gy\*10. Det viser seg også at Hartsell m.fl.(2005) heller ikke ser en signifikant forskjell mellom bruken av singelfraksjon eller multifraksjoner, median overlevelsestid var 9,1 måneder i 8Gy\*1 og 9,5 måneder i 3Gy\*10.(Hartsell m.fl.2005). Chow, Khan og Bruland (2013) bekrefter også ved sin studie at det ikke sees noen forskjeller i forventet overlevelse hos singelfraksjoner sammenlignet med multifraksjoner.

## 5.0 Diskusjon

I diskusjonen vil vi ta for oss resultatene som kommer frem i artiklene med tanke på de forskjellige effektene beskrevet i resultatkapitlet. Dette vil diskuteres i forhold til teoridelen. Studiene varierer noe i forskningsdesign, som også vil prege diskusjonen videre.

### 5.1 Tumorrespons

Forhøyede PSA verdier er en god indikator på at det kan være mistanke om prostatacancer. Ved riktig behandling av pasienter med denne diagnosen, vil normalt denne verdien synke i takt med behandlingen som nevnt i teorikapitlet. Studiene har målt reduksjon av denne verdien under behandling på forskjellige måter. Nilsson m.fl.(2007) og Goyal og Antonarakis (2012) har vist vesentlig median reduksjon i PSA verdi hos radium 223, mens det var vist en økning i PSA hos placebogrupper. Disse 2 studiene inkludert Bruland m.fl.(2008) og Cheetham og Petrylak (2012) beskriver median tid til PSA progresjon som 18 uker lengre for radium 223 gruppen enn pasienter som fikk placebo. Behandling med radium 223 er i hovedsak rettet mot skjelettmetastaser. PSA verdien gir en god indikasjon på om primærtumor øker eller reduseres, men også om behandlingen påvirker skjelettmetastaser. Vi har som nevnt sett en PSA reduksjon for pasienter behandlet med radium 223, men ingen av studiene har beskrevet om behandlingen utelukkende kun påvirker skjelettmetastaser eller om det også har en påvirkning på primærtumor.

Med tanke på progresjonstid ser vi en mer vedvarende reduksjon i PSA verdi hos pasienter behandlet med radium 223. Man kan derfor anta at behandlingen har god effekt på denne verdien, men at den også bør repeteres over tid, for å unngå denne progresjonen etter endt behandling.

En høyere respons med tanke på PSA reduksjon, ble sett hos høydosegruppene i forskningen til Parker m.fl.(2012). Singeldosene brukt i forskningen til Nilsson m.fl.(2012) gav ingen signifikant forskjell i disse verdiene. Det viser seg at ved gjentatte og høyere doser, ser det ut til at man vil få bedre respons i reduksjon av PSA verdien.

PSA verdier ble kun målt i utprøvningsfase 2. Forskning utført i denne fasen har brukt et lite utvalg pasienter. Vi mener derfor det ligger en statistisk usikkerhet bak resultatene fra disse studiene. Om studiene hadde brukt større pasientgrupper, som ved en fase 3 studier, kunne det gitt et annet utslag på resultatene. Forskning på en større pasientgruppe vil være vanskelig å



gjennomføre på grunn av omfanget til utprøvningsfase 2, og med dette kunne resultater på PSA verdi i utprøvningsfase 3 være interessant og brukt i en sammenligning.

Ved skjelettsykdom med økt osteoblast aktivitet, kan ALP verdiene være forhøyet. Respons på behandling fra skjelettmetastaser kan derfor måles som forandringer i denne verdien. Som PSA verdien, sank ALP verdien betraktelig i radium 223 gruppen, sammenlignet med placebo. Dette ble sett uavhengig av studie og utprøvningsfase. Her er det også sett en sammenheng mellom økt dose og økt reduksjon i ALP. Det er derimot ikke beskrevet tid til progresjon av denne verdien, og det er derfor vanskelig å si om denne reduksjonen er vedvarende.

Tumorrespons i stråleterapi måles som nevnt ikke i de overnevnte verdiene. Og kan derfor ikke sammenlignes med øvrige resultater. Det hadde vært interessant og sett om denne type behandling påvirker PSA og ALP verdiene. Da man ser at dette er verdier som kan måle tumorrespons på en god måte som behandlingskontroll, hos pasienter med metastaserende prostatacancer.

## 5.2 Smertelindring

Skjelettmetastaser har mange forskjellige symptomer. Mest vanlig beskrives skjelettsmerter, varierende fra milde til uutholdelige smerter. Smertelindring har vi derfor vurdert som en av de viktigste effektene av behandlingen, på grunn av dens påvirkning av pasientens livskvalitet.

I tabell 5 vises smertelindring i ulike dosegrupper. Smertelindringen øker i takt med den økte dosen som injiseres. Dette bekreftes også delvis av Parker m.fl.(2012) som derimot viser best smertelindring ved 50kBq/kg, som klassifiseres som en mellomdosegruppe. Begge studiene er omtrent like med tanke på antall pasienter inkludert i studien. Det er derfor ingen signifikant forskjell på disse med hensyn til statistisk troverdighet. Man ser derfor at smertelindring må ses i sammenheng med økt injisert dose, men at den økte dosen ikke er like viktig som ved tumorrespons, der den økte dosen hadde en stor betydning på reduksjon av verdiene. Ved både utprøvningsfase 2 og 3 ser man et betydelig redusert bruk av smertestillende hos pasienter i radium 223 gruppen, i forhold til pasienter i placebogruppen. Nilsson m.fl.(2012) har spesifisert at denne reduksjonen av smertestillende gjelder høydosegruppen i studien.

Smertelindringsresultatene fra stråleterapi viser en like god eller bedre smertelindring i sammenligning med radium 223 behandling, uavhengig av fraksjoneringsregime. Disse

studiene er vanskelig å se som likeverdige, da studiene fra stråleterapi har et større pasientutvalg, enn studiene fra utprøvningsfase 2 på radium 223. Det er brukt ulike målingsmetoder for smertelindring i artiklene, som også gjør en sammenligning vanskelig. I lys av resultatene kan vi allikevel anta at begge behandlingsmetodene har en god smertelidning, selv om de ikke kan ses som helt likeverdige på grunn av ulike studiedesign.

### 5.3 Bivirkninger

En bakdel ved ulike behandlingsmetoder er ofte bivirkninger i ulik grad. Hvilke type bivirkninger og grad dette oppstår, må avveies med tanke på hver enkelt pasient, før valget av behandlingsmetode tas. Da dette kan ha en stor innvirkning på livskvaliteten til pasienten.

Generelle bivirkninger er sett både ved radium 223 og placebo. Parker m.fl.(2013) har oppgitt en total prosentverdi for begge behandlingsgrupper, dette gjør det ikke sammenlignbart med de andre studiene i fase 2, da disse studiene oppgir resultatene delt mellom gruppene. Nilsson m.fl.(2007) fant ingen signifikante forskjeller i bivirkninger mellom behandlingsgruppene, unntaket var en høyere tendens av forstoppelse i radium 223 gruppen. Nilsson m.fl.(2013) fulgte pasientene fra fase 2 over 2 år, studien viste ingen langtidsbivirkninger relatert til behandling. Utprøvningsfase 3 går mer inn på bivirkninger og langtidseffektene av medikamentet. Alle studiene som ser på generelle bivirkninger, har et høyt antall pasienter som opplever dette. Samtidig viser de en høyere prosentandel av personer med bivirkninger i placebo gruppene. Dette gjelder både de generelle og alvorlige bivirkningene. Dette var oppsiktsvekkende resultater da placebogruppen ikke mottar virkestoffet. Selv om det er et høyt antall bivirkninger ved behandlingen, kan dette muligens bety at pasientene vil oppleve flere faktorer som påvirker livskvalitet, ved og ikke behandles med dette medikamentet. Dette reiser spørsmålet om dette kan skyldes at pasientene allerede er under palliativ behandling, og at de såkalte bivirkningene kan være en sykdomsprogresjon fra den allerede påviste cancer diagnosen.

Stråleterapi studiene har ikke satt de generelle bivirkningene i sammenheng med statistiske målbare tall eller verdier. Artiklene har ikke bemerket noen forskjeller mellom fraksjoneringsregimene med tanke på bivirkninger. De vanligste generelle bivirkningene for stråleterapi er kvalme, oppkast, patologiske frakturer og akutt toksisitet. Som figur 1 viser, samsvarer de ulike bivirkningene fra stråleterapi, overens med bivirkninger pasienter behandlet med radium 223 opplevde. På grunn av manglende verdier på bivirkninger ved stråleterapi, kan ikke en sikker sammenligning av resultater gjøres. Man ser allikevel at

pasienter vil oppleve mye av de samme bivirkningene uavhengig av behandlingsmetode, men omfanget av disse er usikkert.

SRH for studier ved radium 223 innebærer bivirkninger som er relatert til skjelettmetastaser og selve skjelettet. Disse bivirkningene er målt på noe ulike måter i artiklene. Bivirkninger relatert til skjelettet hos stråleterapiartiklene er beskrevet som patologiske frakturer, skjelettoperasjoner og økning i rebehandling.

Fase 2 studien til Nilsson m.fl. (2007) og Goyal og Antonarakis (2012) har observert en median tid til første SRH etter 14 uker i radium 223 og 11 uker i placebo gruppen. Alle studiene som omtaler første tid til SRH for utprøvningsfase 3, oppgir også lengre median tid til SRH for radium 223 gruppen, i forhold til placebo gruppen. Disse studiene oppgir derimot resultatene som antall måneder. Vi ser dette som en markant forskjell, dette kan skyldes flere faktorer. Fase 3 har en større pasientgruppe enn fase 2, noe som kan ha bidratt til denne markante forskjellen. Ingen av studiene i fase 3 som omtaler SRH har oppgitt hva de legger i begrepet, utenom Parker m.fl.(2013), som oppgir dette som spinalkanalkompresjon, patologiske frakturer, behov for operasjon eller strålebehandling. Fase 2 studien til Nilsson m.fl.(2007) oppgir i tillegg til disse faktorene, også smerteprogresjon, økning av smertestillende, behov for kortisonbehandling og behov for annen behandling som inklusjonskriterier for SRH. Det brede begrepet til Nilsson m.fl.(2007) kan derfor ha gjort at flere pasienter havner innenfor dette begrepet, og derfor kommer de frem til en betraktelig kortere tid til første SRH. Men vi ser allikevel en forbedring i tid til første SRH i radium 223 gruppen.

Parker m.fl. (2012) har vurdert SRH i forhold til injeksjonsdoser. Signifikante forskjeller innenfor disse er ikke observert. Det er derfor ingen sammenheng observert mellom injeksjonsdose og antall SRH. Vi synes dette er betenkelig. Dette kan skyldes pasientantall i dosegruppene, og det hadde vært interessant og sett på dette i studier med et større pasientantall.

Parker m.fl.(2012) oppgir noen av de vanligste årsakene til SRH som økning i smertestillende, skjelettsmerte og behov for stråleterapi. Ved nærmere ettertanke, er det ikke beskrevet om dette kan være relatert til en pågående repareringsprosess i skjelettet etter alfastråling. Dette reiser spørsmålet om dette er et tegn på effektiv behandling og ikke en bivirkning.

For pasienter behandlet med stråleterapi, var det hos flere av studiene sett en større prosentandel pasienter som trengte rebehandling for singelfraksjonsgruppen enn multifraksjoneringsgruppen. Patologiske frakturer var sett hos en liten prosentandel i begge fraksjoneringsgrupper, uten signifikante forskjeller mellom gruppene. Grunnen til en økt rebehandling hos singelfraksjoneringsgruppen kan være den lave totaldosen, som kan gjøre terskelen for å godkjenne en ny runde med strålebehandling lavere. Det hadde vært ønskelig å sammenligne disse tallene med tallene fra radium 223 forskningen, men vi ser at dette kan bli vanskelig da radium 223 samler flere bivirkningen relatert til skjelettet, til en felles benevnelse(SRH).

Kun Goyal og Antonarakis (2012) har statistikk som viser til myelotoksisitet, og dette ble kun observert 1 måned etter behandling, men dette ble ikke sett som en vedvarende effekt ved behandling. Heller ikke akutt myelogen leukemi, aplastisk anemi eller myelodyplastisk syndrom er bevist etter behandling med radium 223. Som beskrevet i teorikapittelet, vil den ioniserende strålingen fra stråleterapi, påvirke beinmargen hvis denne befinner seg i strålefeltet. Dette kan gi utslag i de hematologiske verdiene som leukopeni og trombocyttopeni før man ser utslag på anemi. Alvorligheten av bivirkningene er avhengig av dosen som blir absorbert i beinmargen. Man ser derfor at man ikke trenger å ta like mye hensyn til beinmarg ved behandling med radium 223, som ved stråleterapi. Ved stråleterapi må den absorberte dosen til beinmarg, nøye kalkuleres og oppfølges for pasienter. Toleransedosen til beinmarg kan være en begrensende faktor på totaldosen pasienten kan motta.

Hematologiske effekter er studert hos pasientene i de fleste studiene som omhandler radium 223. Anemi hadde ingen signifikante forskjeller mellom radium 223 og placebo gruppen, men det kan sees en større total prosentandel som opplevde anemi i utprøvningsfase 3, uavhengig av gruppe. Utprøvningsfase 2 viser ingen konkluderbare resultater med tanke på neutropeni og trombocyttopeni. Disse hematologiske effektene er nærmere studert i de større studiene i fase 3. Trombocyttopeni og neutropeni, både mild og alvorlig grad, er sett i en overhengende større prosentandel i radium 223 gruppen. Dette kan påvirke livskvaliteten til de pasientene dette gjelder, på grunn av økt infeksjons- og blødningsfare relatert til bivirkningen. Almenntilstanden til pasienten kan allerede være nedsatt på grunn av pasientens pågående maligne sykdom. Risikoen for en forverring av almenntilstanden bør nøye vurderes i forhold til resultatene.

## 5.4 Overlevelse

Pasienter med HRPC har som nevnt i teori, redusert overlevelsestid. Det har vært vanskelig å finne en behandling for denne typen prostatacancer som lindrer symptomer i tillegg til å øke levetiden.

2 studier i fase 2 på radium 223 har vurdert overlevelsen etter 24 måneder, se tabell 10. Antall pasienter i live etter 24 måneder er betraktelig høyere i radium 223 gruppen enn placebogruppen. Som tabellen også viser er det flere studier som bekrefter bedret overlevelse hos radium 223 gruppen, ved å vise til en median overlevelse på 65,3 uker. Parker m.fl.(2012) har ikke funnet en signifikant forskjell mellom økt injeksjonsdose og økt overlevelsestid. Det er derimot beskrevet en sammenheng mellom antall injeksjoner og overlevelsestiden.

Pasienter som fikk 4 injeksjoner radium 223 hadde markant forbedret overlevelsestid i forhold til pasienter som fikk 2-4 injeksjoner. I lys av de overnevnte resultatene, bedrer radium 223 overlevelsen for pasienter med HRPC. Den økte overlevelsen henger også sammen med antall injiserte doser. Den generelle økte overlevelsen for pasienter behandlet med radium 223 ble også bekreftet av utprøvningsfase 3, med minimale forskjeller mellom de ulike studiene.

Stråleterapistudiene viste ingen signifikant forskjell i overlevelse mellom bruken av singelfraksjonering eller multifraksjonering. Det er i studiene oppgitt overlevelse i antall måneder, men dette er ikke sammenlignet med noe form for placebogruppe. Som beskrevet i teorikapittelet, har pasienter med HRPC en median overlevelsestid på mellom 8-12 måneder. Resultater fra stråleterapiartiklene viser ingen forbedring med tanke på overlevelsestid i forhold til den allerede reduserte levetiden for pasienter med HRPC.

Det ses en bedre median overlevelsestid i radium 223 gruppen for de pasientene som ikke tidligere har brukt docetaxel. Forskning rundt bruken av radium 223 og docetaxel er pågående, og på grunn av manglende data på dette, kan ikke dette tas med i en sammenligning. Resultatene fra denne forskningen kan være interessant å vurdere ved en senere anledning.

## 5.5 Drøfting av metodekritikk

Noen av effektene i artiklene er målt på ulike måter, men er allikevel sammenlignbare.

Tolkning av data har til tider vært utfordrende. Med tanke på dette kan våre tolkninger være feilaktige. Under analysering av artiklene, fant vi ingen målbare resultater på tumorrespons innen stråleterapi. Dette kunne vært ønsket ved sammenligning.

På grunn av oppgavens omfang har det vært vanskelig å oppdrive statistisk målbare tall og verdier ved stråleterapi spesifisert på skjelettmetastaser fra HRPC. Da særlig på generelle bivirkninger ved stråleterapi. Det er derfor brukt artikler som vurderer skjelettmetastaser fra ulike cancer diagnoser, men prostata cancer er inkludert i disse.

Valget av artikler fra stråleterapi kunne vært annerledes ved bruk av andre databaser eller andre søkeord. Dette kunne resultert i andre resultater enn det vi har klart å frembringe ved våre søk. Stråleterapi er et stort fagfelt med mye publisert materiale, som gjør det vanskelig for oss å gå igjennom dette materialet på grunn av oppgavens omfang. Dette kunne eventuelt blitt gjort ved en større forskningsstudie.

## 6.0 Konklusjon

Ved tumorrespons ble det sett en god effekt på PSA og ALP verdier for pasienter behandlet med radium 223. Disse resultatene kunne ikke sammenlignes med stråleterapi, da tumorrespons innen stråleterapi måles ut i fra CT bilder, sykdomsforløp og/eller overlevelse.

En god smertelindring ble observert i begge behandlingsmetodene. Men på grunn av artikkelens ulike studiedesign, er det vanskelig å konkludere hvilken behandlingsmetode som har best effekt på smertelindring. Både smertelindringen og tumorresponsen var avhengig av antall injeksjoner og dose av radium 223.

Generelle bivirkninger som kvalme, diaré, oppkast, patologisk frakturer, akutt toksisitet og smerter, ble funnet både i behandling med radium 223 og stråleterapi. Sammenligning på utbredelsen av disse kunne ikke gjøres på grunn av manglende data fra stråleterapi.

Stråleterapi påvirker beinmargen hvis denne befinner seg i strålefeltet. Graden av dette var beroende på absorbert dose. Behandling med radium 223 hadde en liten effekt på beinmarg, og denne effekten var ikke vist som doseavhengig.

En bedret overlevelse for pasienter med metastaserende HRPC kunne ikke dokumenteres for stråleterapi. Det var derimot en markant forbedret overlevelse for pasienter behandlet med radium 223. Denne forbedringen henger også sammen med antall injiserte doser med radium 223.

Med denne oppgaven ønsket vi å undersøke om radium 223 var et bedre behandlingstilbud for pasienter med skjelettmetastaser fra HRPC. Radium 223 har vist seg som et godt behandlingstilbud for denne diagnosen. Sammenlignet med stråleterapi, har radium 223 mye av de samme effektene på smertelindring og bivirkninger. Radium 223 har derimot vist seg overlegen i forhold til stråleterapi med tanke på overlevelse.

I lys av resultatene mener vi radium 223 kan være et konkurransedyktig behandlingstilbud i fremtiden for pasienter med metastaserende HRPC. Det er vanskelig å konkludere på hva som er det beste behandlingstilbudet, da man enda ikke har resultater på langtidseffekter, og medikamentet enda er under utprøving.

Radium 223 forskes også på som en adjuvant behandlingmetode. Denne forskningen kan være avgjørende for å optimalisere behandlingstilbudet. Behandling med alfastråler er et spennende tema som vi tror kan ha en fremtid innen kreftbehandling. Dette er et tema vi spent følger med på i fremtiden.

Det ønskes større studier som sammenligner radium 223 og stråleterapi, for å se på om standard behandlingsmetode bør revurderes i lys av ny forskning.

15.mai 2013 kunngjorde Algeta at radium 223, som nå heter Xofigo, er blitt FDA godkjent. Dette er et stort skritt innen behandlingen av pasienter med HRPC. Vi håper nå Norge følger denne trenden slik at pasienter med HRPC i fremtiden kan få et bredere og eventuelt bedre behandlingstilbud.



## Litteraturliste

Aass N., Bjordal K., Tveit K.M. og Nordøy T. (2006) *Tumorrettet palliativ behandling*.

[online] URL: <http://tidsskriftet.no/article/1348869> (10.05.13)

Algeta (2012) Updated phase III data confirm overall survival benefit of Alpharadin in men with advanced prostate cancer that has spread to the bone. [online]. [www.algeta.com](http://www.algeta.com) . URL:

<http://www.algeta.com/news/news-article/?articleId=1616967> (15.03.13)

Algeta (2013a) Further sub-analyses of ALSYMPCA phase III study presented at 2013

Genitourinary Cancers Symposium [online]. [online]. [www.algeta.com](http://www.algeta.com). URL:

<http://www.algeta.com/news/news-article/?articleId=1678363> (15.03.13).

Algeta (2013b) *Algeta announces that Xofigo (radium-223 dichloride) has been approved by the US FDA*. [online]. [www.algeta.com](http://www.algeta.com): Algeta. URL:

<http://www.algeta.com/news/news-article/?articleId=1702300> (15.05.13)

Bruland Ø. S., Jonasdottir T.J., Fisher D. and Larsen R. (2008) Radium-223: From Radiochemical Development to Clinical Applications in Targeted Cancer Therapy I: *Current Radiopharmaceuticals*, 1(3), s. 203-208.

Bushong S.C. (2008). *Radiologic science for technologists- physics, biology and protection*.

St.Louis: Mosby Elsevier.

Brændengen M., Bruland Ø.S., Olsen D.R.(2000) Strålebehandling av skjelettmetastaser. I:

*Tidsskrift for den norske legeforening*, 120(16), s. 1870-4.

Cancer research UK (2012) *Phase 1, 2, 3 and 4 trials*. [online] URL:

<http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/trials/types-of-trials/phase-1-2-3-and-4-trials> (03.01.13)

Cheetham P.J.Petrylak D.P. (2012) Alpha particles as radiopharmaceuticals in the treatment of bone metastases: mechanism of action of radium-223 chloride (Alpharadin) and radiation protection. I: *Oncology (Williston Park)*, 26(4), s. 330-7, 341.

- Chow E., Khan L.M., and Bruland Ø.S. (2013). Radiotherapy of Skeletal Metastases. I: Clifford J. Rosen. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, eight edition*. John Wiley & sons, 754-759.
- Chow E., Zeng L., Salvo N., Dennis K., Tsao M. and Lutz S. (2012) Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. I: *Clinical Oncology (R Coll Radiol)*, 24(2), s. 112-24.
- Degerfält J., Moegelin IM. og Sharp L. (2009) *Strålbehandling*, b. 2: Studentlitteratur.
- Fahmy P. og Knudsen B.T. (2013). *Blodprøver*. København: Munksgaard.
- Goyal J., and Antonarakis E.S. (2012) Bone-targeting radiopharmaceuticals for the treatment of prostate cancer with bone metastases. I: *Cancer Letters*, 323(2), s. 135-146.
- Hall E.J. og Giaccia A.J. (2012). *Radiobiology for the radiologist*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Hartsell W.F., Scott C.B., Bruner D.W., Scarantino C.W., Ivker R.A., Roach M., III, Suh J.H., Demas W.F., Movsas B., Petersen I.A., Konski A.A., Cleeland C.S., Janjan N.A. and DeSilvio M. (2005) Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. I: *Journal of the National Cancer Institute*, 97(11), s. 798-804.
- Kaasa S., Brenne E., Lund JA., Fayers P., Falkmer U., Holmberg M., Lagerlund M. and Bruland O. (2006) Prospective randomised multicenter trial on single fraction radiotherapy (8 Gy x 1) versus multiple fractions (3 Gy x 10) in the treatment of painful bone metastases. I: *Radiotherapy and Oncology*, 79(3), s. 278-84.
- Kaasa S., Wist E. og Høst H. (2000). *Palliativ behandling*. Sverige: Universitetsforlaget.
- Lilleby W., Hernes E., Wæhre H., Raabe N. og Fosså S.D. (2006). *Behandling av hormonresistent prostatakraft* [online]. URL: <http://tidsskriftet.no/article/1447252/> (10.05.13)
- Malterud, K. (2001) *Kvalitative metoder i medisinsk forskning*, b. 3. Oslo: Universitetsforlaget.
- Nilsson S., Franzen L., Parker C., Tyrrell C., Blom R., Tennvall J., Lennernas B., Petersson U., Johannessen D.C., Sokal M., Pigott K., Yachin J., Garkavij M., Strang P., Harmenberg J., Bolstad B., and Bruland Ø.S. (2007) Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-

refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. I: *The Lancet Oncology*, 8(7), s. 587-594.

Nilsson S., L. F., Parker C., Tyrrell C., Blom R., Tennvall J., Lennernas B., Petersson U., Johannessen D.C., Sokal M., Pigott K., Yachin J., Garkavij M., Strang P., Harmenberg J., Bolsta B. (2013) Two-year survival follow-up of the randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of radium-223 chloride in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. I: *Clinical Genitourinary Cancer*, 11(1), s. 20-6.

Nilsson S., Strang P., Aksnes A.K., Franzen L., Oliver P., Pecking A., Staffurth J., Vasanthan S., Andersson C. and Bruland Ø.S. (2012) A randomized, dose-response, multicenter phase II study of radium-223 chloride for the palliation of painful bone metastases in patients with castration-resistant prostate cancer. I: *European Journal of Cancer*, 48(5), s. 678-686.

N Aass, K. B., K M Tveit and T Nordøy (2006) Tumorrettet palliativ behandling. I: *Tidsskrift for den norske legeforening*, 5(126), s. 628-32.

Sartor O., Hoskin P. and Bruland Ø.S. (2013) Targeted radio-nuclide therapy of skeletal metastases. I: *Cancer Treatment Reviews*, 39(1), s. 18-26.

Parker C., Nilsson S., Heinrich D, O'Sullivan J.M., Fosså S., Chodacki A., Wiechno P.J., Logue J., Seke M., Widmark A., Johannessen D.C., Hoskin P., Bottomley D., Coleman R.E., Vogelzang N., O'Bryan-Tear C.G., Garcia-Vargas J., Shan M. and Sartor O. (2012) *Updated analysis of the phase III, double-blind, randomized, multinational study of radium-223 chloride in castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients with bone metastases (ALSYMPCA)*. ASCO Annual Meeting.

Parker C.C., Pascoe S., Chadacki A., O'Sullivan J. M., Germa J., O'Bryan-Tear C.G., Haider T. and Hoskin P. (2013) A randomized, double-blind, dose-finding, multicenter, phase 2 study of radium chloride (Ra 223) in patients with bone metastases and castration-resistant prostate cancer. I: *European Urology*, 63(2), s. 189-97.

Øye I., Svendsen B.K.O. (2013) *Androgener [online]*. [online]. Store norske leksikon: Anne Marit Godal. URL: [http://snl.no/sml\\_artikkel/androgener](http://snl.no/sml_artikkel/androgener) (10.05.2013).

## Vedlegg 1

Søking og resultater (søk gjort i tidsperioden 20.01.13 - 15.05.13 )

Søkeord	Database	Kombinasjoner	Antall treff	Antall abstrakt lest	Antall lest/antall inkludert
1 <b>Alpharadin</b>	ScienceDirect	1 OR 2 and 5/6 AND 4	23	12	8/3
2 <b>Radium 223</b>		AND 11			
3 <b>Prostate Cancer</b>		10 OR 14 AND 4 AND 5/6	48	5	3/1
4 <b>Metastases</b>	Proquest	AND 8 AND 9 AND 12			
5 <b>Radiation</b>		AND 15			
6 <b>Therapy</b>		- "3Gy" og "8Gy"			
7 <b>Palliative</b>					
8 <b>Singel fraction</b>		3 AND 1 OR 2 AND 10	36	6	1/1
9 <b>Multiple fractions</b>		OR 14 AND 4 AND 13			
10 <b>Bone</b>	Academic Search Elite	-full txt og pr rwd			
11 <b>EBRT</b> (external beam radiation therapy)		1 OR 2 AND 13	7	2	2/2
		- full txt			
12 <b>Effect</b>	GoogleScholar	5/6 AND 7 AND 11 AND	22	5	2/1
13 <b>CRPC</b> (castration-resistant prostate cancer)		10 OR 14 AND 4 AND 8			
		OR 9 AND 12 AND 13			
14 <b>Skeletal</b>	GoogleScholar	1 OR 2 AND 3 AND 4	371	8	5/1
15 <b>External</b>		AND 12			
16 <b>(Radiotherapy)</b>		10 OR 14 AND 4 AND 8	96	7	3/0
	PubMed	AND 9 AND 12 AND 13			
		1 OR 2 AND 15 AND 5/6	120	10	2/0
		AND 4			
	Tidsskrift for den norske legeforening	strålebehandling AND skjelettmetastaser	16	3	1/1

## Vedlegg 2

Tabell som beskriver artikkelanalysen som er blitt gjort i utarbeiding med oppgaven.

Nr. på artikkel	Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier	Studiens design	Levetid	Smertelindring	Tumorrespons	Bivirkning/ toxicitet
1	Pasienter med HRPC, skjelettsmerter med behov for stråleterapi, økning i PSA, forventet livslengde lengre enn 3mnd, normale blodverdier. Bilateral orkiektomi eller fortsettelse av hormonbehandling.	Annen malign sykdom, mottatt cellegift, stråleterapi eller immunterapi innen 6 uker før studiestart. Blitt behandlet med betapartikler innen 3 mnd.	Fase 2. Dobbel blindet randomisert studie. 4 injeksjoner hver mnd i 12 uker, med 50 kBq/kg radium 223 eller placebo. stråleterapi ikke senere enn 7 dager etter første injeksjon. Fraksjonene 8Gy*1, 4Gy*5 eller 3Gy*10 ble brukt. 64 pasienter inkludert fra sverige, norge og Storbritannia.	Median overlevelse var 65,3 uker hos radium 223 og 46,4 uker hos placebo. Etter 18 mnd var 15 radium 223 pasienter i livet og 8 placebo pasienter.		Median forandring i ALP fra start til 4 uker, var -65,6% i radium 223, og 9,3% i placebo. Median forandring i PSA fra start til 4 uker etter var -23,8% Ra og 44,9% i placebo. 50% reduksjon i PSA ble sett hos 11/31 pasienter i radium 223 gruppe og 5/28 pasienter i placebo. Median tid til progresjon i PSA var 26 uker for radium 223 og 8 uker i placebo.	Trombocyttopeni (grad 2+)ble ikke sett for radium 223, men 1pasient hos placebo. Nøytropeni ble sett hos 3 pasienter ved radium 223, ingen sett i placebo. Ingen avsluttet studie pga dette. 12 bivirkninger ble rapportert hos 8 pasienter i radium 223 gruppe og 19 bivirkninger hos 14 pasienter i placebo. Ingen statistisk forskjell mellom gruppene utenom forstoppelse som hadde en høyere tendens i radium 223 enn placebo. Median tid til første SRH var 14 uker i radium 223 gruppe og 11 uker i placebo. Etter 4mnd: 17 pasienter i radium 223 hadde 34 tilfeller av SRH, 18 pasienter hadde 44 SRH i placebo. Lite eller ingen myelotoksisk effekt.

Nr. på artikkel	Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier	Studiens design	Levetid	Smertelindring	Tumorrespons	Bivirkning/ toxicitet
2	Pasienter med CRPC. Normale blodverdier. Testosteron nivå under 50 ng/dL etter orkiektomi eller fortsette på hormonbehandling. Skjelett smerte større enn 2(BPI). Økt PSA verdi. Utført skjelettscintigraf i 6 uker før start.	Mottatt kjemoterapi, immunterapi eller strålebehandling, innen 4 uker. Mottatt radiofarmaka innen 1 år før behandlingsstart.	Fase 2 Dobbel blindet randomisert studie med singeldose på 5,25,50 og 100 kBq/kg for pasienter med HRPC. Pasientene følges opp over 2 år. VAS ble brukt ved smerteklassifisering. 100 pasienter, 25 per dosegruppe. 5kBq/kg var ment å være lik placebo. 23 pasienter hadde blodtransfusjon og 5/26 pasienter hadde strålebehandling under studie, 21/26 pasienter mottok strålebehandling etter studie. Ved uke 8: 6,5,4,2 pasienter droppet ut fra studien i henholdvis gruppene 5,25,50 og 100 kBq/kg.	Etter 24 mnd var totalt 62 pasienter døde. Median overlevelse var 50 uker og ingen forskjell mellom gruppene.	8 uker: Smerterespons ble sett hos 40%, 63%, 56% og 71% i henholdsvis 5,25,50 og 100 kBq/kg gruppene. Komplett eller stor smertelindring ble sett hos 6/20pasienter i 5kBq/kg. 8/19pasienter i 25kBq/kg 8/18 pasienter i 50kBq/kg. 11/21pasienter i 100 kBq/kg. Høydosegruppene trengte lavere økning av smertestillende enn lavdosegruppene. Gjennomsnitt av smertelindringtid var 44 dager i høydosegruppene, og 28 dager i 5 kBq/kg gruppen, 25 dager i 25 kBq/kg gruppen. 71% fikk smertelindring totalt.	ALP hadde en signifikant endring i 100kBq gruppen ved uke 4 og uke 8. PSA verdien økte i uke 16 i alle grupper. Ingen effekt på PSA(pga singeldose).	97% hadde minst en bivirkning løpet av studien, ingen signifikant forskjell mellom dosegruppene. Fatigue, kvalme, diare, forstoppelse, bensmerter, urinveisinfeksjon og perifert ødem ble observert. I blodbanen var anemi sett hos 11 %, hemaglobin senkning hos 15%, ingen signifikant forskjell mellom gruppene.

Nr. på artikkel	Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier	Studiens design	Levetid	Smertelindring	Tumorrespons	Bivirkning/ toxicitet
3	HRPC pasienter med testosteron nivå mindre enn 50 ng/dl etter orkiektomi eller fortsatt på hormonterapi. Abdominal eller bekken lymfeknuter på mindre enn 1cm. Økt PSA verdi. Forventet livslengde over 6mnd. Normale blod og leververdier.	Ved mottatt kjemoterapi, immunterapi, stråleterapi eller eksperimentelle medikamenter innen 4 uker. Metastaser til indre organer fra prostata ca. jevnlig stråleterapi 1 år før.	Fase 2. Dobbel blindet og randomisert studie. 122 pasienter fikk 3 injeksjoner radium 223 i 6 ukers intervaller med 25, 50 eller 80kBq/kg. Studien ble ublindet etter 24 uker. 37 pasienter i 25 kBq/kg gruppen, 36 i 50gruppen og 39 pasienter i 80kbq/kg gruppen. Pasientene fikk en eller flere doser.  21 pasienter fikk strålebehandling, 11 fikk kjemoterapi, 11 fikk hormonterapi og 13 pasienter fikk annen terapi underveis. 107 pasienter fikk 3 doser av disse: 38 pasienter i 25kBq/kg gruppen, 34 pasienter i 50 gruppen og 35pasienter i 80kBq/kg gruppen.	Etter 24mnd: 26 pasienter døde i 25kBq/kg gruppen, 22 pasienter døde i 50 gruppen og 22 pasienter døde i 80kBq/kg gruppen. Median tid til død er 548dager i 25kBq/kg gruppen, 569dager i 50gruppen og 604dager i 80kBq/kg gruppen.	Smertedata var tilgjengelig for 86 pasienter: 66 smerter ved startet. Lindring var høyere i 50kBq/kg gruppen enn i de andre. Ved uke 16: smertelindring ble sett i 55% i 25kBq/kg, 72% i 50kBq/kg, 61% i 80kBq/kg.	En 50% reduksjon i PSA var sett hos 0% i 25kBq/kg gruppen, 6% i 50kBq/kg, 13% i 80kBq/kg gruppen ved 24 uker. En 30% eller mer reduksjon i PSA ble sett hos 5% i 25kBq/kg gruppen, 17% i 50kBq/kg, 26% i 80kBq/kg. ALP reduksjon på over 50%: 16% i 25kBq/kg gruppen, 67% i 50gruppen og 66% i 80kBq/kg gruppen.	45% hadde 1 eller flere SRH fram ved uke 24. 41% hadde en eller flere SRH i 25kBq/kg gruppen, 50% i 50 gruppen, 44% i 80kBq/kg gruppen. De vanligste SRH var smerte 13%, økning i smertestillende 18%, stråleterapi 11% med ingen forskjeller mellom grupper. 92% hadde en eller flere bivirkninger ved uke 24, 26% av disse var behandlingsrelaterte. Av disse var 21% diaré, 16% kvalme og 14% anemi. 40 alvorlige bivirkninger ble sett ved uke 24 hos 29 pasienter, 4 hadde beinsmerter grad 3 i 50kBq/kg gruppen, muskelsvakhet grad2, skjelettsmerter grad 3 og forstoppelse grad 3 i 80kBq/kg gruppen. Ingen store forskjeller i blodverdier mellom gruppene. Ved 24mnd: ingen akutt myelogen leukemi, myelodysplastisk syndrom eller aplastisk anemi.

Nr. på artikkel	Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier	Studiens design	Levetid	Smertelindring	Tumorrespons	Bivirkning/toxicitet
4	Se artikkel 1	Se artikkel 1	<p>Se artikkel 1. Fase 2</p> <p>Studien var ublindet etter 2 mnd og pasientene fulgt i 24mnd.</p> <p>5 pasienter i radium gruppen fikk docetaxel og 3 pasienter i placebo fikk docetaxel. 12-24mnd: 19 pasienter i radium 223 var i livet og 14 pasienter i placebo.</p>	<p>24mnd: 30% av pasientene i livet i radium 223, 13% i placebo. Vanligste dødsårsaken i perioden var progresjon av sykdommen. Median overlevelse var 65,3 uker i radium 223 og 46,4 uker i placebo. 40% lengre overlevelse i radium 223.</p> <p>Pasienter med mindre enn 6 metastaser hadde median overlevelse på 107 uker for radium 223, 68 uker i placebo. Pasienter med 6-20 metastaser, median overlevelse på 77 mot 54 uker i placebo, for pasienter med mer enn 20 metastaser var 43 uker i radium 223 mot 30 uker i placebo. Pasienter som fikk 4 injeksjoner hadde median overlevelsestid på 93 uker i radium 223 mot 49 uker i placebo. For pasienter som fikk 2-4 injeksjoner var overlevelsestid på 68 uker i radium 223 mot 46 uker i placebo.</p> <p>Alle 10 pasienter i livet ved 24mnd hadde mottatt 4 injeksjoner av radium 223, 3 av 4 pasienter i live fra placebo hadde også 4inj. 1 pasient i live ved 4 mnd hadde fått 1 injeksjon placebo.</p>			<p>Ingen bivirkninger 12-24 mnd relatert til behandlingen. Ingen forskjell i blodverdier mellom radium 223 og placebo i perioden. Ingen tilfeller av leukemi, myelodysplastisk syndrom eller aplastisk anemi i perioden.</p>



Nr. på artikkel	Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier	Studiens design	Levetid	Smertelindring	Tumorrespons	Bivirkning/ toxicitet
5.			Fase 2 Randomisert studie. Strålebehandling og enten placebo (31 pasienter) eller radium 223 50KBq/kg (33 pasienter) 4 injeksjoner med 4 ukers intervaller.	10/33 pasienter var i livet radium 223 gruppen, etter to års oppfølging sammenlignet med placebo hvor 4/31 pasienter var i livet.		ALP reduksjon var -65,6% i radium 223 mot +9,3% i placebo. PSA reduksjon på mer enn 50% ble sett hos 15/31 pasienter i radium 223 sammenlignet med placebo hvor 5/28 pasienter hadde samme reduksjon. Median tid til progresjon i PSA var 26 uker i radium 223 og 8 uker i placebo.	
6.1	Pasienter med HRPC.		Fase 2. Dobbelblindet, randomisert studie. 64 pasienter inkludert mottok 4 injeksjonsdoser med radium 223 eller placebo samme dag som stråleterapibehandling. (artikkel 1)	Overlevelsestiden var 65,3 uker i radium 223 og 46,4 uker i placebo		Median forandring i ALP mellom 0-4 uker var -65,6 radium 223 og +9,3% i placebo. Median tid til PSA progresjon var 26 uker i radium 223 og 8 uker placebo. Median forandring i PSA mellom 0-4 uker var -23,8% Ra og +44,9% i placebo.	Tid til første SRH var 14 uker Ra og 11 i placebo.  Trombocyttopeni ble ikke observert. Nøytropeni ble sett hos 3 pasienter ved radium 223, ingen i placebo (grad 2). Myelotoksisitet var kun observert ved 4 uker. Ikke kumulativ. Bivirkninger: 12 alvorlige i Ra og 19 i placebo. Fleste av disse i relatert til behandlingen.

Nr. på artikkel	Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier	Studiens design	Levetid	Smertelindring	Tumorrespons	Bivirkning/ toxicitet
6.2	Pasienter med CRPC, 2 eller fler skjelett metastaser. Brukt docetaxel tidligere eller ikke egnet for denne behandlingen.	Metastaser til indre organer.	Refererer til fase 3 ALSYMPCA (Alpharadin in Symptomatic prostate Cancer). Randomisert placebo kontrollert studie. 922 pasienter fikk 6 injeksjoner hver 4 uke enten 50kBq/kg radium 223 eller placebo. Undersøke overlevelse ved 3 års oppfølging. 809 pasienter ble med i studien. 541 pasienter fikk radium 223 og 268 fikk placebo.	Median overlevelse var 14 mnd for radium 223 og 11,2 mnd i placebo.		Tid til ALP progresjon var økt i radium 223 gruppen mot placebo. Også tid til PSA progresjon var økt. 30% eller mer reduksjon i ALP var sett hos 43% i radium 223 mot 3% i placebo. Av pasienter med økt ALP verdi ved start, fikk 33% i radium 223 og 1% i placebo en normalisering i ALP.	Median tid til første SRH var 13,6 mnd i radium 223 mot 8,4 mnd i placebo. Registrering av bivirkninger fra 762 pasienter: 88% fikk dette i radium 223 og 94% i placebo. Alvorlige bivirkninger: 43% i radium mot 55% i placebo. Bivirkninger som resulterte i behandlingsbrudd: 13% i radium 223 og 20% i placebo. Grad 3/4 anemi: 11% i radium 223 og 12% i placebo. Grad 3/4 nøytropeni: 2% radium 223 og 1% placebo. Trombopeni (grad3/4): 4% i radium 223 og 2% placebo. Andre bivirkninger i radium 223: 18% skjelettsmerter, 2% kvalm, 2% oppkast, 1%diare 1% forstoppelse. Ingen stor forskjell til placebogruppen.
7	Pasienter med HRPC og skjelettmetastaser.		Fase 3 ALSYMPCA. Randomisert dobbel blindet placebo kontrollert internasjonal studie av radium 223 med best standard of care (BSoC) vs placebo med BSoC. 921 pasienter fra mer enn 100 sentere i 19 land. Seks injeksjoner av radium 223 eller placebo med 4 ukers		Nillson m.fl: Sammenlignet mellom placebo og radium 223 hadde radium 223 pasienter en signifikant langvarig median tid til første palliative strålebehandling. Pasienter med radium 223 behandling hadde en signifikant forlengelse av median tid ved bruk av		Vogelzang: sammenlignet med placebo har radium 223 en forsinket tid til første SRH på 5,8mnd forbedring for radium 223. Median tid til første SRH var 15,6mnd i radium 223 og 9,8mnd i placebo. Radium 223 behandling reduserer tiden til første SRH generelt, inkludert 48% reduksjon i risiko for spinal kompresjon.  Algeta: Hematologiske

			intervaller. Primært fokus på overlevelse, men også tiden til SRH, tid til ALP og PSA progresjon, total ALP respons og normalisering, trygghet og livskvalitet.		opioider, med en risiko reduksjon på 38% sammenlignet med placebo gruppen.		bivirkninger ved radium 223 og BSoC mot placebo og BSoC: anemi 31% vs 31%, nøytropeni 5% vs 1%, trombocyttopeni 12% vs 6%. Grad 3 og 4 bivirkninger: anemi 13% vs 13%, nøytropeni 2% vs 1%, trombocyttopeni 6% vs 2%. Andre mer vanlige bivirkninger: skjelettsmerter 50% vs 62%, kvalme 36% vs 35%, diaré 25% vs 15%, oppkast 19% vs 14%. Grad 3 og 4 bivirkninger: skjelettsmerter 21% vs 26%.
8	Pasienter med HRPC og symptomatiske skjelettmetastaser.		Oppdatert res. Fase 3 ALSYMPCA (4/6-12)	Bedret generell overlevelse med 44%. 30,5% reduksjon i dødelighet sammenlignet med placebo. Median overlevelse var 14,9 mnd i radium 223 og 11,3 mnd i placebo.			Redusert tid til SRH i radium 223 gruppen. Hematologiske bivirkning: anemi 31% i radium 223 mot 31% i placebo. Nøytropeni: 2% i radium 223 mot 1% i placebo. Trombocyttopeni: 6% vs 2%  Skjelettsmerter ble observert hos 50% i radium 223 mot 62% placebo. Kvalme 36% vs 35%. Diaré 25% vs 15%. Oppkast, 19% vs 14%. For grad 3/4 var den vanligste bivirkningen: skjelettsmerter 21% vs 26%.

Nr. på artikkel	Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier	Studiens design	Levetid	Smertelindring	Tumorrespons	Bivirkning/ toxicitet
9	<p>Fase 2: skjelettmetastas er fra HRPC.</p> <p>Fase 3: skjelettmetastas er fra HRPC.</p>		<p>Fase 2: Randomisert dobbelblindet placebo kontrollert studie. 4 injeksjoner ble gitt med 50kBq/kg hver 4 uke. 33 pasienter i radium 223 gruppen og placebo 31 pasienter. Hovedendepunkt var forandring i ALP og tid til SRE. Men også toksisitet, tid til PSA progresjon og overlevelse.</p> <p>Fase 3: Dobbelblindet randomisert studie med 922 pasienter inkludert.</p>	<p>Fase 2: Median overlevelse var 65,3 uker for radium 223 og 46,4 uker for placebo.</p> <p>Fase 3: Median overlevelse var 14,0 mnd for radium 223 og 11,2 mnd for placebo.</p>		<p>Fase 2: Median forandring i ALP var -65% i radium 223 og 9,3% i placebo. Median tid til PSA progresjon var 26 uker i radium 223 og 8 uker for placebo.</p>	<p>Fase 2: Ingen avsluttet studien pga toksisitet. Mest vanlige bivirkninger var gastro relaterte som kvalme, oppkast, diaré, og obstipasjon.</p>

Nr. på artikkel	Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier	Studiens design	Levetid	Smertelindring	Tumorrespons	Bivirkning/ toxicitet
11	<p>Fase 2: HRPC med skjelettmetastaser.</p> <p>Fase 3: Skjelettmetastaser fra HRPC. Inkluderte pasienter som ikke hadde mottatt ekstra kjemoterapi. Noen pasienter hadde fått docetaxel. (standard kjemoterapi i metastaser CRPC).</p>	<p>Fase 3: Ingen kjemoterapi eller halvkroppsstråleterapi.</p>	<p>Fase 2: Randomisert fase. Radium 223 eller placebo. 4 injeksjoner hver 4 uke med 50kBq/kg radium 223. Etterfulgt av strålebehandling på de mest smertefulle stedene.</p> <p>Fase 3: 921 pas. Placebokontrollert. Seks doser med 50kBq/kg.</p>	<p>Fase 2: Forbedring i overlevelse ble notert, men ikke nok data.</p> <p>Fase 3: Median overlevelsestid i placebo var 11,2mnd og 14,0mnd i radium 223 gruppen.</p>		<p>Fase 2: Radium 223 pasienter hadde redusert PSA verdi og ALP sammenlignet med placebo.</p>	<p>Fase 2: Beinmargstoksisitet var minimal.</p> <p>Fase 3: Minimal toksisitet, 4% opplevde grad 3/4 trombocyttopeni, 2% opplevde grad 3/4 nøytropeni. Ikke spesifisert gruppe.</p>

Nr. på artikkel	Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier	Studiens design	Levetid	Smertelindring	Tumorrespons	Bivirkning/ toxicitet
12	Pasienter med HRPC. 2 eller flere skjelettmetastaser. Tidligere fått docetaxel eller ikke kunnet behandles med dette.	Metastaser til indre organer.	Oppdatert info fase 3 dobbelblindet, randomisert, multinasjonal studie	Median overlevelse var 14,9 mnd for radium 223 og 11,3 mnd for placebo. For pasienter som har brukt docetaxel var median overlevelse, 14,4 mnd i radium 223 mot 11,3 mnd i placebo. For pasienter som ikke brukt docetaxel var median overlevelse 16,1 mnd i radium 223 mot 11,5 mnd i placebo. 30,5% rad. I dødelighet.		Hos pasienter med økt ALP verdier ved start: 30% reduksjon i ALP verdi ble sett hos 47% i radium 223 gruppen mot 3% placebo. 50% reduksjon i ALP ble sett hos 27% i radium 223 gruppen mot mindre enn 1% i placebo. ALP normalisering ble sett hos 34% i radium 223 mot 1% placebo.	Tid til første SRH var 12,2 mnd i radium 223 mot 6,7 mnd i placebo. Bivirkninger ble sett hos 93% i radium 223 vs 96% i placebo. Grad 3/4 bivirkninger: 57% i radium 223 vs 63% placebo. Alvorlige 47% i radium 223 vs 60 placebo. Behandlingsbrudd grunnet dette var 17% i radium 223 gruppen vs 21% i placebo. Hematologiske bivirkninger for radium 223 og placebo: Anemi 31% vs 31%. Nøytropeni 5% i radium 223 vs 1% i placebo. Trombocyttopeni 12% i radium 223 vs 6% placebo. Skjelettsmerte 50% vs 62%. Grad 3/4 skjelettsmerte 21% vs 26% placebo. Diaré 25% vs 15%. Kvalme 36% vs 35%. Oppkast 19% vs 14%. Forstoppelse 18% vs 21%.

Nr. på artikkel	Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier	Studiens design	Levetid	Smertelindring	Tumorrespons	Bivirkning/ toxicitet
A					Komplett eller delvis smertelindring kan forventes hos 80-90% av pasienter 4 uker etter stråleterapi. Osteoklastaktiverende cytokiner aktiverer smertereseptorene lokalt.		Ved utbredte skjelettmetastaser gis det 3*10Gy. Bivirkninger som kvalme og diaré oppsto. Toleransedose for beinvev ligger mellom 50-70Gy. Ulikt vev har ulik restitusjonstid (hud og tarmepitel 1-3mnd). Medulla spinalis har lang restitusjonstid.
B	Biopsi eller cytologibevist malign sykdom. Beinmetastaser. Karnofsky performance status scale: over 40.	Strålebehandling på aktuelt sted før. Spinalkanal kompresjon. Forventet livslengde under 6 uker.	1000 pasienter med smertefulle beinmetastaser. Pasienter fra Norge og Sverige. Randomisert studie med 8Gy*1 eller 3Gy*10. Fokus på smertelindring, fatigue og livskvalitet. Smertestillende ble gitt som vanlig prosedyre. Kortison ble normalt ikke gitt, men notert ved nødvendighet. 376 pasienter ble med studien, 190 fikk 3Gy*10 og 186 fikk 8Gy*1. Studien inkluderte prostata, bryst og lungekreft.	Median overlevelse var 9,6mnd i 8Gy*1 gruppa. 7,9mnd i 3Gy*10 gruppa.	Antall pasienter behandlet med paracetamol falt fra 115 pasienter i uke 2 til 93 pasienter i uke 5 og 6 i 8Gy*1 gruppa. 105 pasienter mot 73 pasienter i 3Gy*10 gruppa. Pasienter som bruker NSAIDs gikk fra 48 pasienter i uke 1 og 2, til 41 pasienter i uke 5 og 6 i 8Gy*1 gruppa. I 3Gy*10 gruppa gikk antallet fra 52 pasienter til 37 pasienter i samme tidsperiode. For pasienter i 8Gy*1 gruppa var daglig opioid dose 100mg, i 3Gy*10 gruppa daglig dose 115mg i uke 1-6.		Flere pasienter i 8Gy*1 gruppa måtte rebehandles på samme lokalisasjon enn 3Gy*10 gruppa. Flere pasienter i 3Gy*10 gruppa hadde behandling for patologiske frakturer og måtte ha skjelettrelatert operasjon. I de første 4 ukene hadde færre pasienter i 8Gy*1 gruppa kvalme og diaré sammenlignet med 3*10Gy gruppa.

Nr. på artikkel	Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier	Studiens design	Levetid	Smertelindring	Tumorrespons	Bivirkning/ toxicitet
C	Pasienter med 1 til 3 skjelettmetastaser og moderat til alvorlig smerte. Over 18 år. Histologisk bevist bryst eller prostata cancer. Karnovsky scale over 40. Forventet livslengde over 3mnd. Ingen annen behandling 30 dager før studiestart.	Tidligere stråleterapi eller operasjon på aktuelt område. Patologisk fraktur i området eller planlagt operasjon. Pasienter med spinalkanal kompresjon.	Fase 3 randomisert studie, prostata og brystkreftpasienter. Randomisert til 8Gy*1 eller 3Gy*10. Smertelindring vurdert etter 3 mnd. 455 pasienter i 8Gy*1 gruppa og 443 pasienter i 3Gy*10 gruppa. 3mnd oppfølging på smerte ble gjort for 573 pasienter.	Median overlevelse var 9,1mnd for 8Gy*1, 9,5mnd for 3Gy*10. Etter 12mnd: 41% pasienter i livet i 8Gy*1 gruppa, 42% i livet i 3Gy*10 gruppa. Etter 24mnd: 22% i livet i 8Gy*1 gruppa og 22% i 3Gy*10 gruppa.	Totalt smerterespons ble sett hos totalt 17%, delvis smertelindring hos 49%. Totalt er da smerteresponsen på 66%. 10% hadde smerteøkning. For begge grupper: Komplet respons ble sett hos 15% i 8Gy*1 og 18% i 3Gy*10. Delvis respons ble sett hos 50% i 8Gy*1 og 48% i 3Gy*10. Ved 3mnd: 33% av pasientene trengte ikke lenger smertestillende.		Akutt toksisitet grad 2-4 ble sett hos 17% i 3Gy*10 gruppa, 10% i 8Gy*1 gruppa. Vanligste bivirkningen var gastrorelaterte. 2 pasienter hadde grad 4 akutt bivirkninger begge disse i 3Gy*10 gruppa. 2 pasienter i hver gruppe fikk grad 3 senbivirkninger. Ingen fikk grad 4 bivirkning. Patologisk fraktur i behandlingsområdet var 5% i 8Gy*1 og 4% i 3Gy*10. 3-4% av pasienter hadde fraktur andre steder i begge grupper. Rebehandling var 18% i 8Gy*1 gruppa og 9% i 3Gy*1.
D	Forskning på strålebehandling av ukompliserte brudd.	Halvkroppss strålebehandling, kompliserte skjelettmetastaser	Litteraturstudie. 25 randomiserte studier inkludert, og 5 studier som ser på 3 forskjellige fraksjoneringsregimer.		Ingen forskjell mellom gruppene på smerterespons. Smerterespons hos: 72% i singelfraksjonsgruppen og 74% i multifraksjonsgruppen. Total smerterespons var sett hos 28% ved singelfraksjon og 30% ved multifraksjon.		12 studier viste høyere rebehandling ved singelfraksjoner. 20% rebehandling ved singelfraksjon mot 8% ved multifraksjoner. 10 studier viste: Patologisk fraktur hos 3,3% ved singelfraksjon og 3 % ved multifraksjoner.  Viste ikke signifikante forskjeller mellom behandlingene på bivirkninger.



Nr. på artikkel	Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier	Studiens design	Levetid	Smertelindring	Tumorrespons	Bivirkning/ toxicitet
E			Litteraturstudie. Dokumenter med mer enn 25 kliniske randomiserte studier og 3 nyere metaanalyser.		Ingen signifikant forskjell mellom singelfraksjon og multifraksjoner. 40% pasienter rapporterte en smerteøkning ved strålebehandling uavhengig av gruppe. En oppdatert metaanalyse viste smerterespons på 58% for singelfraksjon og 59% for multifraksjoner. Total smertelindring var 23% for singelfraksjon og 24% for multifraksjoner.		Ingen signifikante forskjeller i akutt toksisitet og patologisk frakturer. Patologiske frakturer ble sett hos 3,2% av pasientene etter singelfraksjon og 2,8% etter multifraksjon.  Rebehandling med stråleterapi etter singelfraksjon var 18-25%, multifraksjoner hadde 7-9%. En annen studie viste patologisk fraktur hos 27% i singelfraksjon gruppen, 9% i multifraksjonsgruppen Annen studie: For pasienter som ikke responderte på første strålebehandling. Av disse var det 66% som responderte på rebehandling som hadde fått singelfraksjon, 33% av pasienter som fikk multifraksjon som første behandling, responderte på rebehandling. Etterbehandling var suksessfull i 70% av de som singelfraksjon sammenlignet med 57% som fikk multifraksjoner. Strålebehandling var effektiv i 63% av alle rebehandlede pasienter.

## Vedlegg 3

E-post fra Stråleterapienheten Gjøvik, Sykehuset Innlandet HF.

Fra: Heidi Sletten [mailto:heslett89@hotmail.com]

Sendt: 17. april 2013 11:23

Til: Lilleengen, Andrea

Emne: RE: SV: Søknad stråleterapi

Hei igjen!

Vi skal skrive en bachelor oppgave som sammenligner alfapartikler(Alpharadin) med konvensjonell stråleterapi, på skjelettmetastaser fra cancer prostata. Vi har bestemt oss for å konsultere oss om de mest vanlige fraksjoneringstypene som blir brukt på skjelettmetastaser. Er det 3Gy\*10 og 8Gy\*1 som er mest vanlig? Har du eventuelt noe "guidelines" eller lignende på hva som blir brukt?

På forhånd takk!

Mvh Tone Kolstad og Heidi Sletten

---

Subject: SV: SV: Søknad stråleterapi

Date: Thu, 18 Apr 2013 13:53:57 +0200

From: Andrea.Lilleengen@sykehuset-innlandet.no

To: heslett89@hotmail.com

Hei Tone og Heidi.

Har snakket med onkologen vår og kan gi dere oversikt over hva slags fraksjonering vi bruker og hvorfor: Ved sclerotiske skjelettmetastaser bruker vi som regel 8Gyx1. Ved osteolyttiske metastaser og der det er bløtdelskomponenter bruker vi 3Gyx10. Ved ønske om fraksjonert behandling, men kort forventet levetid, kan 4Gyx5 benyttes.

Håper dette var tilfredsstillende svar på spørsmålet deres.

Lykke til!

Hilsen Andrea

Stråleenheten Gjøvik

---

Subject: SV: SV: SV: Søknad stråleterapi

Date: Tue, 14 May 2013 13:32:26 +0200

From: Andrea.Lilleengen@sykehuset-innlandet.no

To: heslett89@hotmail.com

Vil med dette bekrefte at opplysninger gitt under kan brukes i bacheloroppgaven til Heidi Sletten og Tone Kolstad.

Ref. Kathinka Lederer, overlege onkologi Stråleenheten Gjøvik

Håper dette er nok?

Hilsen

Andrea Lilleengen

Enhetsleder Stråleenheten Gjøvik

## Vedlegg 4

E-post fra Dr. Morten Brændengen, Seksjonsleder og faglig overordnet for bekkenpasienter og prostatadiagnosen ved Oslo Universitetssykehus.

Fra: Heidi Sletten [mailto:heslett89@hotmail.com]

Sendt: 18. april 2013 12:21

Til: Morten Brændengen

Emne: Spørsmål ang. stråleterapi på skjelettmetastaser.

Hei

Vi er to tredjeårs studenter ved bachelor radiografi på Høgskolen i Gjøvik. Vi fikk denne mailadressen av Irene Neråsen ved stråleterapien på Ullevål, pga at hun mente du kunne ha et godt svar på spørsmålet vårt.. Vi sitter nå med bachelor oppgaven vår. Temaet for oppgaven er:

Bruken av Radium 223 (Alpharadin) på skjelettmetastaser fra cancer prostata, en sammenligning av behandlingseffekten ved Radium 223 og konvensjonell stråleterapi.

Vi har valgt å se nærmere på fraksjoneringsmønstrene 3Gy\*10 og 8Gy\*1, siden dette ofte blir brukt på disse pasientene. Vi vet det er individuelle forskjeller på dette, men har dere noe guidelines eller lignende på hva dere bruker? Hadde vært veldig nyttig å ha disse for oppgaven vår.

Mvh Tone Kolstad og Heidi Sletten

---

From: UXBRNM@ous-hf.no

To: heslett89@hotmail.com

Subject: SV: SV: Spørsmål ang. stråleterapi på skjelettmetastaser.

Date: Mon, 29 Apr 2013 11:37:37 +0000

Hei igjen!

Her er den aktuelle artikkelen + et oppdatert lærebok kapittel.

Lykke til!

Hilsen Morten

Fra: Heidi Sletten [mailto:heslett89@hotmail.com]

Sendt: 29. april 2013 14:34

Til: Morten Brændengen

Emne: RE: SV: SV: Spørsmål ang. stråleterapi på skjelettmetastaser.

Tusen hjertelig takk! Dette hjalp veldig! Stemmer det at den artikkelen du har skrevet gjelder som retningslinjer enda? I så fall, på hvilke sykehus? Bare greit å få bekreftet dette.

Tone Kolstad og Heidi Sletten

---

From: UXBRNM@ous-hf.no

To: heslett89@hotmail.com

Subject: SV: SV: SV: Spørsmål ang. stråleterapi på skjelettmetastaser.

Date: Mon, 29 Apr 2013 14:17:51 +0000

Artikkelen i seg har vel aldri direkte representert retningslinjer, men den er helt i tråd med hva som er gjeldende.

Hilsen Morten

Fra: Heidi Sletten [mailto:heslett89@hotmail.com]

Sendt: 8. mai 2013 14:44

Til: Morten Brændengen

Emne: RE: SV: SV: SV: Spørsmål ang. stråleterapi på skjelettmetastaser.

Hei igjen!

Trenger en bekreftelse på om det er greit at vi legger denne mailen som vedlegg på vår bacheloroppgave.

Mvh

Heidi Sletten

---

From: UXBRNM@ous-hf.no

To: heslett89@hotmail.com

Subject: SV: Spørsmål ang. stråleterapi på skjelettmetastaser.

Date: Wed, 8 May 2013 14:18:43 +0000

Hei!

Det er helt i orden.

Hilsen Morten