

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

## danske onkologer om værdien af strålebehandling til denne gruppe af patienter.

Korrespondance: *Olfred Hansen*, Onkologisk Afdeling R, Odense Universitetshospital DK-5000 Odense C. E-mail: *olfred@dadlnet.dk*

Antaget: 10. januar 2004  
Interessekonflikter: Ingen angivet

## Litteratur

- Sant M, Aareleid T, Berrino F et al. EURO CARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94-results and commentary. *Ann Oncol* 2003;14(Suppl 6): 61-118.
- Sobin LH, Wittekind Ch, eds. TNM. Classification of malignant tumours. New York: Wiley-Liss, 1997.
- Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG et al. American society of clinical oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004;22:330-53.
- The Royal College of Radiologists Clinical Oncology Information Network. Guidelines on the non-surgical management of lung cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1999;11:S1-53.
- Referenceprogram 2001. Lungecancer. Undersøgelse og behandling. Århus: Dansk Lunge Cancer Gruppe (DLCG), 2001.
- Rivera MP, Detterbeck FC, Loomis DP. Epidemiology and classification of lung cancer. I: Detterbeck FC, Rivera MP, Socienski MA, eds. Diagnosis and treatment of lung cancer. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2001:25-44.
- Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in non-resectable non-small cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:417-23.
- Saunders M, Dische S, Barret A et al. Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomised multicentre trial. *Radiother Oncol* 1999;52:137-48.
- Narayan S, Henning GT, Ten Haken RK et al. Results following treatment to doses of 92.4 or 102.9 Gy on a phase I dose escalation study for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 44:79-88.
- Curran WJ, Scott CB, Langer CJ et al. Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concurrent chemo-radiation for patients with unresected stage III nslc: RTOG 9410. *J Clin Oncol* 2003;22: 621.
- Sause W, Kolesar P, Taylor S et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: radiation therapy oncology group, eastern cooperative oncology group, and southwest oncology group. *Chest* 2000;117:358-64.
- Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995;311:899-909.
- Dillman RO, Herndon J, Seagren SL et al. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1210-5.
- Schaake-Koning C, Van den Bogaert W, Dalesio O et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992;326:524-30.
- Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2692-9.
- Abrott RP, Willcox PA. The effect of irradiation on lung function and perfusion in patients with lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:915-9.
- Miller KL, Zhou SM, Barrier J et al. Long-term changes in pulmonary function tests after definitive radiotherapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:611-5.

## Senbivirkninger efter kurativ strålebehandling for cancer prostatae

Reservelæge Lars U. Fokdal & overlæge Morten Høyer

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Onkologisk Afdeling

### Resume

**Introduktion:** Gennem de seneste år har der været et stigende behov for kurativ strålebehandling af patienter med lokaliseret og lokal avanceret prostatacancer. Imidlertid foreligger der kun få undersøgelser af funktionelle senbivirkninger efter strålebehandling for prostatacancer. Formålet med denne artikel var at undersøge omfanget af bivirkninger hos patienter, som blev strålebehandlet i Onkologisk Afdeling, Århus Sygehus.

**Materiale og metoder:** I undersøgelsen inkluderedes 23 konsekutive patienter, som var blevet strålebehandlet for prostatacancer i perioden fra 1994 til 2002. Disse patienter blev telefoninterviewet med spørgsmål angående blære, tarm, og seksuel dysfunktion. Svarene fra interviewet blev sammenlignet med en kontrolgruppe (n=45) og matchet på alder og amt.

**Resultater:** Patienterne havde få blærebivirkninger. Dog rapporterede signifikant flere patienter om dysuri og hæmaturi sammenlignet med kontrolgruppen, og 26% af patienterne rapporterede om moderate gastrointestinale bivirkninger. Hyppig afføringsfrekvens,

fækal urge, inkontinens og blod og slim i afføringen var signifikant hyppigere blandt patienterne. 39% af patienterne rapporterede om moderate til svære seksuelle bivirkninger. Impotens forekom signifikant hyppigere hos patienterne end hos kontrolgruppen. **Konklusion:** Radikal strålebehandling er forbundet med en risiko for sene anorektale og seksuelle bivirkninger. Nye strålebehandlingsteknikker vil formentlig kunne reducere omfanget af disse seneskader.

I Danmark er incidensen af prostatacancer stigende med 2.033 nye tilfælde i 2002 [1]. Den øgede brug af prostataspecifikt antigen (PSA) har resulteret i, at der især diagnosticeres flere mindre tumorer [2].

Behandlingen af lokaliseret prostatacancer spænder fra afventning eller *watchful waiting* til radikal behandling med prostataektomi eller strålebehandling. I et randomiseret studie var radikal prostataektomi associeret med bedre sygdomsfri overlevelse sammenlignet med *watchful waiting*, hvorimod der ikke blev fundet en forskel i generel overlevelse [3]. Patienter med veldifferentierede karcinomer med lang-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

som biologisk udvikling vil formentlig på kortere sigt ikke have gavn af radikal lokalbehandling, mens patienter med aggressive karcinomer vil have gavn af initial kurativ behandling [4]. Lokalbehandling bør overvejes til patienter op til 75 år uden alvorlig komorbiditet. Der findes ingen prospektive undersøgelser med direkte sammenligning af radikal prostataektomi med radikal strålebehandling. Derimod viser en stor retrospektiv undersøgelse samme recidivfri overlevelse hos patienter efter radikal prostataektomi som efter moderne strålebehandling med doser over 72 Gy [5].

I perioden fra 1994 til 2002 blev 27 patienter strålebehandlet for prostatacancer på Onkologisk Afdeling, Århus Sygehus. I øjeblikket er antallet af henviste patienter til radikal strålebehandling øget betydeligt. I 2003 blev 60 patienter strålebehandlet. Fremover forventes det at skulle strålebehandle minimum 100 patienter årlig.

Tidligere blev der anvendt doser på 66-70 Gy på 33-35 fraktioner ved radikal strålebehandling af prostatacancer. Nyere studier har vist, at dosiseskalering til 78 Gy på 39 fraktioner er mere effektiv [6, 7]. I forbindelse med indførelse af en ny behandlingsteknik og dosiseskalering til 78 Gy fordelt på 39 fraktioner er dette studie udført med det formål at evaluere sen morbiditet af den tidligere behandling.

### Materiale og metoder

Alle konsekutive patienter (n=27), der i perioden fra 1994 til september 2002 blev behandlet med radikal strålebehandling for prostatacancer, blev identificeret i afdelingens database. To patienter var døde af prostatacancer, hvorfor 25 patienter var egnede til inklusion. Alle patienterne var undersøgt med biopsi fra prostata og kirurgisk stadiebestemmelse af regionale lymfeknuder. 48% af patienterne var klassificeret som T2N0M0. De resterende 52% af patienterne blev klassificeret som T3N0M0.

Forud for strålebehandlingen blev patienter med moderat til dårlig prognose (T3-tumor, og/eller PSA  $\geq 15$ , og/eller Gleason Score  $\geq 7$ ) behandlet med tremåneders medicinsk antiandrogenbehandling eller gonadotropin releasing hormon analog, som fortsættes under og 1-3 år efter strålebehandlingen.

Strålebehandlingen blev givet med en konventionel trefeltsteknik med et anterioriort felt og opponerende sidefelter imod prostata og eventuelt vesicula seminalis samt partiel afdækning af rectum. Der blev lagt en margin til prostata for usikkerhed ved definition af *target*, organbevægelse og lejningsusikkerheder på 1 cm i posterior retning. I alle andre retninger blev en margin på 1,5 cm benyttet. Dette volumen blev i gennemsnit behandlet med 69 Gy (66-70 Gy) på 33-70 fraktioner. Patienter (n=18) med moderat til dårlig prognose fik medbestrålet den proksimale halvdel af vesicula seminalis til 50 Gy (**Figur 1**). Hos patienter med en god prognose (n=5) blev vesicula seminalis ikke inkluderet som en del af *target*.

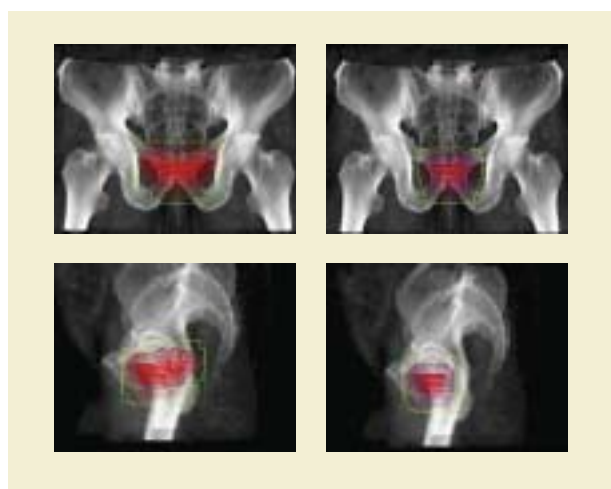
For at sammenligne patienterne med en kontrolgruppe blev der tilfældigt udtrukket 125 mænd fra Det Centrale Personregister matchet på alder og amt.

Patienter og kontrolpersoner fik tilsendt et brev med information om undersøgelsen, invitation til at deltage og en frankeret svarkuvert. Ved accept af inklusion blev der foretaget et telefoninterview. Interviewet bestod af 38 spørgsmål om blæredysfunktioner, gastrointestinale dysfunktioner og seksuelle dysfunktioner. Spørgsmålene var dels baseret på late effects normal tissue skalaen (LENT SOMA), der anvendes til gradering af senbivirkninger efter strålebehandling [8]. Skalaen indeholder tabeller for hvert organsystem med en gradering af senbivirkninger på en skala fra 0 til 4, hvor 0 er normal organfunktion, og fire er tab af organfunktionen (**Tabel 1** og **Tabel 2**). Derudover blev der udformet spørgsmål om betydningen af eventuelle senskader i relation til patientens daglige liv (**Tabel 3**). Spørgeskemaet er i sin nuværende form anvendt til gradering af senskader hos patienter, der er radikalt strålebehandlet for blærecancer [9], og er tidligere valideret i afdelingen.

Til bearbejdning af data blev der anvendt deskriptiv statistik. Mann-Whitney-test blev anvendt til at sammenligne organfunktion mellem gruppen af patienter og kontrolpersoner. Forsøget er godkendt af Den Videnskabetiske Komite for Århus Amt og Datatilsynet.

### Resultater

I undersøgelsen blev der inkluderet 23 patienter (92%) med en median opfølgningstid på 30 måneder (12-107 måneder). Fire patienter var behandlet med 66 Gy på 33 fraktioner, de resterende 19 patienter var behandlet med 70 Gy på 35 fraktioner. I kontrolgruppen blev 45 raske personer (36%) inkluderet.



**Figur 1.** Trefeltsteknik til strålebehandling af patienter med prostatacancer i moderat til dårlig prognosegruppe. Billederne til venstre illustrerer *target* i form af prostata og den proksimale halvdel af vesicula seminalis med en geometrisk margin for organbevægelse og lejningsusikkerhed. Dette volumen bliver behandlet til 50 Gy. Billederne til højre illustrerer det volumen, der støddosebehandles til sammenlagt 70 Gy. Dette volumen indeholder prostata med geometrisk margin.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

**Tabel 4** illustrerer karakteristika for hver af grupperne. Sammenlignet med gruppen af patienter var kontrolgruppen ældre, og flere var enlige. Medicinforbruget i grupperne var sammenligneligt fraset brugen af antiandrogen medicin hos 25% af patienterne.

Patienterne rapporterede om ingen eller få ændringer i vandladningsmønstret med minimal betydning for daglige aktiviteter (Tabel 3). Sammenlignet med kontrolgruppen havde flere patienter dysuri og hæmaturi, hvorimod vandladningsfrekvens, inkontinens, brug af ble og slap stråle ikke var forskellig i de to grupper.

53% af patienterne havde registreret ændringer i afføringsmønstret, og 26% af patienterne rapporterede, at disse ændringer var af moderat karakter og resulterede i, at daglige gøremål måtte overvejes. Signifikant flere patienter rapporterede

om øget afføringsfrekvens, diaréer med blod og slim, fækal urge og i nogle tilfælde fækal inkontinens og brug af ble (Tabel 1 og 3).

Hovedparten af patienterne havde registreret ændringer i seksualfunktionen, heraf rapporterede 39% af patienterne om moderate til svære gener. Sammenlignet med kontrolgruppen rapporterede flere patienter om erektil impotens, hvorimod seksuel lyst og tilfredsstillelse ikke var signifikant forskellig (Tabel 2 og 3).

### Diskussion

Der findes to metoder til radikal strålebehandling af prostatacancer, ekstern strålebehandling og brakyterapi. Der foreligger ikke randomiserede studier, hvor de to typer strålebehandling sammenlignes. Retrospektive studier tyder på, at

Tabel 1. Tarmdysfunktion.

Variabel	Grad <sup>a</sup>					p-værdi <sup>b</sup>
	0 n (%)	1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)	4 n (%)	
<i>Afføringsfrekvens</i>						
Patienter	10 (43)	12 (52)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	<0,01
Kontrolpersoner	39 (87)	6 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
<i>Diaré</i>						
Patienter	16 (70)	1 (4)	6 (26)	0 (0)	IR <sup>c</sup>	0,01
Kontrolpersoner	41 (91)	3 (7)	1 (2)	0 (0)	IR <sup>c</sup>	
<i>Forstoppelse</i>						
Patienter	22 (96)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,02
Kontrolpersoner	40 (89)	3 (7)	2 (4)	0 (0)	0 (0)	
<i>Stoppende medicin</i>						
Patienter	22 (96)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,16
Kontrolpersoner	45 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
<i>Mavesmerter</i>						
Patienter	23 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,53
Kontrolpersoner	40 (89)	3 (7)	2 (4)	0 (0)	0 (0)	
<i>Fækal urge</i>						
Patienter	11 (48)	3 (13)	8 (35)	1 (4)	0 (0)	<0,01
Kontrolpersoner	43 (96)	2 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
<i>Afføringsinkontinens</i>						
Patienter	12 (52)	8 (35)	1 (4)	2 (9)	0 (0)	<0,01
Kontrolpersoner	44 (98)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
<i>Blebruger</i>						
Patienter	20 (87)	1 (4)	2 (9)	0 (0)	0 (0)	0,01
Kontrolpersoner	45 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
<i>Smerter i endetarmen</i>						
Patienter	21 (91)	0 (0)	2 (9)	0 (0)	0 (0)	0,22
Kontrolpersoner	44 (98)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
<i>Rektalblødning</i>						
Patienter	18 (78)	3 (13)	1 (4)	1 (4)	0 (0)	<0,01
Kontrolpersoner	45 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
<i>Slim i afføringen</i>						
Patienter	13 (57)	1 (4)	8 (35)	1 (4)	0 (0)	<0,01
Kontrolpersoner	44 (98)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

a) Symptomer: 0) ingen symptomer; 1) lejlighedsvis (månedlig); 2) periodisk (ugentlig); 3) vedvarende (daglig); 4) ulideligt (konstant). Afføringsfrekvens: 0) 0-1 gange dagligt; 1) 2-4 gange daglig; 2) 5-8 gange daglig; 3) >8 gange daglig; 4) ukontrolleret diaré. b) Mann-Whitney-test. c) IR: ikke relevant.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Tabel 2. Seksuel dysfunktion.

Variabel	Grad <sup>a</sup>					p-værdi <sup>b</sup>
	0 n (%)	1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)	4 n (%)	
<i>Impotens</i>						
Patienter	1 (4)	1 (4)	1 (4)	9 (39)	11 (48)	<0,01
Kontrolpersoner	22 (49)	2 (4)	6 (13)	7 (16)	8 (18)	
<i>Nedsat lyst</i>						
Patienter	6 (26)	3 (13)	3 (13)	6 (26)	5 (22)	0,13
Kontrolpersoner	24 (53)	4 (9)	0 (0)	8 (18)	9 (20)	
<i>Nedsat tilfredsstillelse</i>						
Patienter	5 (22)	1 (4)	3 (13)	6 (26)	8 (34)	0,20
Kontrolpersoner	18 (40)	3 (7)	1 (2)	12 (27)	11 (24)	

a) 0) ingen gener; 1) lejlighedsvis (månedlig); 2) periodisk (ugentlig); 3) vedvarende (daglig); 4) ulideligt (konstant). b) Mann-Whitney-test.

lokalkontrolraten er sammenlignelig ved de to typer strålebehandling. Derimod er der rapporteret om forskellige bivirkningsmønstre. Omfanget af rektale og seksuelle bivirkninger er sammenligneligt ved de to typer strålebehandling, hvorimod urethral striktur forekommer hyppigere efter brakyterapi end efter ekstern strålebehandling [10].

Strålebehandling er forbundet med akutte såvel som sene bivirkninger. Akutte bivirkninger opstår i løbet af behandlingen og er oftest reversible. Sene bivirkninger opstår derimod måneder til år efter behandlingen og er irreversible og ofte jævnt progredierende [11]. Sene bivirkninger begrænser den stråledosis, der kan gives. De sene bivirkninger er associeret til stråledosis [12], og til den volumen af kritisk normalvæv, der er inkluderet i det bestrålede volumen [13].

Undersøgelser af senbivirkninger efter strålebehandling for prostatacancer har især fokuseret på stråleinduceret rektalblødning som den dosislimiterende faktor. Imidlertid viser især nyere undersøgelser, at strålebehandling er associeret med anorektale dysfunktioner, blære dysfunktioner og seksuelle dysfunktioner, der kan have stor indflydelse på patientens livskvalitet [12-18].

I det aktuelle studie blev organ dysfunktion hos 23 patienter, strålebehandlet for prostatacancer, undersøgt vha. telefoninterview og sammenlignet med en kontrolgruppe. 92% af patientgruppen deltog i undersøgelsen. I kontrolgruppen var deltagerprocenten 36, hvilket kan resultere i selektionsbias, såfremt kontrolpersonerne havde en speciel motivation for at deltage eller undlade at deltage. Imidlertid var en række potentielle konfoundere ligeligt fordelt mellem grupperne (Tabel 4). Der må dog tages forbehold for risiko for massesignifikans på grund af de forholdsvis få personer i hver af grupperne. Imidlertid er omfanget af registrerede bivirkninger blandt patienterne sammenlignelig med resultaterne fra udenlandske studier [12-18].

I det aktuelle studie rapporterede kun en patient (4%) om moderate blæregener efter strålebehandling (Tabel 3). I andre studier har man fundet moderate blæregener hos 15-

20% af patienterne [15-17]. Signifikant flere patienter end i kontrolgruppen rapporterede om lettere dysuri og hæmaturi. Derimod var andre former for vandladningsdysfunktion ikke signifikant forskellig mellem grupperne. I et tidligere studie var konklusionen, at sene blære bivirkninger oftest opstår efter lang opfølgningstid [12]. Der kan derfor argumenteres for, at omfanget af blære gener er blevet underestimeret i denne undersøgelse, idet alle bivirkningerne ikke var prævalente på interviewtidspunktet.

I dette studie havde 26% af patienterne moderate anorektale gener, der kompromiterede daglige funktioner. I et tidligere studie fandt man moderate anorektale gener hos 21% af patienterne, hvilket er sammenligneligt med data fra dette studie [15]. I dette studie rapporterede 39% af patienterne periodisk til vedvarende fækal urge, som hos 13% af patienterne var ledsaget af ugentlig eller hyppigere fækal inkontinens. I andre studier er der fundet fækal urge og inkontinens hos henholdsvis 22% til 50% og 23% til 27% af patienterne [15, 17, 18].

Patienterne rapporterede om periodisk til vedvarende proktsymptomer med slim og blod i afføringen hos henholdsvis 39% og 8%. I tidligere studier er der rapporteret om slim i afføringen hos 8-17% af patienterne, og blod i afføringen

Tabel 3. Patienterne blev spurgt, hvilken betydning strålebehandling har haft på aktuel blære, tarm og seksuel funktion.

Variabel	Grad <sup>a</sup>				
	0 n (%)	1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)	4 n (%)
Tarmfunktion	11 (48)	6 (26)	6 (26)	0 (0)	0 (0)
Blærefunktion	16 (70)	6 (26)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Seksuel funktion	8 (35)	6 (26)	5 (22)	4 (17)	0 (0)

a) 0) ingen betydning; 1) minimal betydning; 2) moderat betydning; 3) svær betydning; 4) invalideret.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Tabel 4. Karakteristika for patienter og kontrolpersoner.

Karakteristika	Patienter	Kontrolpersoner
Antal inviteret til deltagelse	25	125
<i>Manglende deltagelse, %</i>		
Ønsker ikke	8	28
Manglende besvarelse	0	35
Inkluderede, %	92	36
<i>Alder, år (Middelværdi <math>\pm</math>1 standarddeviation)</i>		
Alder ved inklusion	67 $\pm$ 5	71 $\pm$ 7
Alder ved behandling	64 $\pm$ 5	-
<i>Civilstatus, %</i>		
Gift/samlevende	87	75
Enlig	4	11
Enkemand	9	13
<i>Erhvervsstatus, %</i>		
I arbejde	13	13
Arbejdsløs	4	2
Pensionist	83	84
<i>Uddannelsesniveau, %</i>		
Folkeskole	69	82
Gymnasium	17	11
Universitet	13	7
Født i Danmark, %	100	100
Hypertension, %	35	36
Diabetes, %	4	4
<i>Receptpligtig medicin, %</i>		
Antiandrogenmedicin	25	0
$\beta$ -blokker	26	31
Antianginos medicin	22	16
$\alpha$ -blokker	0	4
Antikolinergika	4	7
Morfin	9	2
Antipsykotika	0	0

hos 7-14% af patienterne en gang ugentlig eller hyppigere [15, 17].

I undersøgelsen konkluderes, at 39% af patienterne havde moderate til svære seksuelle gener efter strålebehandlingen. Signifikant flere patienter end i kontrolgruppen rapporterede om impotens. I andre studier har 39-63% rapporteret om seksuelle gener, og 68% til 86% var impotente [15, 17]. En patoanatomisk forklaring på disse gener kan være stråleinduceret nerveskade. Psykologiske og medicinske årsager kan også være involveret. Flere patienter oplyste, at det at få stillet diagnosen prostatacancer ødelagde samlivet. Ydermere fik 25% af patienterne antiandrogen medicin, der kan resultere i impotens.

Senbivirkninger efter radikal prostataektomi er i et tidligere studie sammenlignet med strålebehandling efter fem års opfølgning [19]. Radikal prostataektomi er associeret med en større risiko for urininkontinens på 16% vs. 4% samt brug af ble på 29% vs. 4%. Ydermere rapporterer 79% af de opererede patienter om erektil impotens sammenlignet med 64% af de strålebehandlede patienter. Derimod var strålebehandlingen sammenlignet med radikal prostataektomi i højere grad asso-

ciert med gastrointestinale senbivirkninger i form af smertefulde hæmorroider hos 20% vs. 10%, fækal urge hos 29% vs. 19%, og fækal inkontinens hos 18% vs. 15%.

Gastrointestinalkanalen og især anorectum er et kritisk normalvæv ved strålebehandling for prostatacancer. I to studier er der fundet en sammenhæng mellem stråledosis til analsphincter og fækal inkontinens [14, 18]. I et tredje studie blev patienterne randomiseret til konventionel strålebehandling, eller konform strålebehandling, hvor det strålebehandlede volumen i højere grad tilpasses target, og dermed reduceres bestrålingen af kritisk normalvæv. I gruppen af patienter, der fik konform strålebehandling, blev der fundet signifikant færre tilfælde af stråleinduceret proktit end gruppen, der fik konventionel strålebehandling [13].

Målet for fremtidens strålebehandling af prostatacancer er at reducere den margin, der lægges omkring prostata på grund af indre bevægelse af organet, og dermed mindske stråledosis til kritisk normalvæv [6]. Imidlertid vil en mindre margin omkring target øge risikoen for ikke at ramme tumoren under strålebehandlingerne og dermed mindske muligheden for lokal kontrol. Det er derfor nødvendig med en præcis information om prostatas beliggenhed under strålebehandlingerne. I øjeblikket har man på Århus Sygehus introduceret en ny teknik til strålebehandling af prostatacancer, hvor røntgenfaste markører placeret i prostata gør det muligt at kontrollere organets placering under strålebehandling. Teknikken gør det muligt i højere grad at fokusere strålebehandlingerne og øge dosis til 78 Gy på 39 fraktioner. Dosis-eskalering giver mulighed for forbedring af lokal kontrol, uden samtidig at øge omfanget af anorektale bivirkninger efter strålebehandling [20].

Korrespondance: Lars Fokdal, Onkologisk Afdeling, Århus Sygehus, Århus Universitetshospital, DK-8000 Århus C. E-mail: larsf@as.aaa.dk

Antaget: 21. januar 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

## Litteratur

1. Sundhedsstyrelsen. Cancerregisteret 2001-2002 (foreløbig opgørelse). København: Sundhedsstyrelsen, 2004.
2. Derweesh IH, Kupelian PA, Zippe C et al. Continuing trends in pathological stage migration in radical prostatectomy specimens. *Urol Oncol* 2004;22:300-6.
3. Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2002;347:781-9.
4. Nilsson S, Norlen BJ, Widmark A. A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. *Acta Oncol* 2004;43:316-81.
5. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy  $\geq$ 72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:25-33.
6. Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB et al. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:491-500.
7. Pollack A, Hanlon AL, Horwitz EM et al. Prostate cancer radiotherapy dose response: an update of the fox chase experience. *J Urol* 2004;171:1132-6.
8. LENT SOMA tables. *Radiother Oncol* 1995;35:17-60.
9. Fokdal L, Hoyer M, Meldgaard P et al. Long-term bladder, colorectal, and sexual functions after radical radiotherapy for urinary bladder cancer. *Radiother Oncol* 2004;72:139-45.



## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

10. Zelefsky MJ, Wallner KE, Ling CC et al. Comparison of the 5-year outcome and morbidity of three-dimensional conformal radiotherapy versus transperineal permanent iodine-125 implantation for early-stage prostatic cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:517-22.
11. Denham JW, Hauer-Jensen M. The radiotherapeutic injury-a complex 'wound'. *Radiother Oncol* 2002;63:129-45.
12. Schultheiss TE, Lee WR, Hunt MA et al. Late GI and GU complications in the treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:3-11.
13. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet* 1999;353:267-72.
14. Al Abany M, Helgason AR, Cronqvist AK et al. Dose to the anal sphincter region and risk of fecal leakage. *Acta Oncol* 2004;43:117-8.
15. Franklin CI, Parker CA, Morton KM. Late effects of radiation therapy for prostate carcinoma: the patient's perspective of bladder, bowel and sexual morbidity. *Australas Radiol* 1998;42:58-65.
16. Lilleby W, Fossa SD, Waehre HR et al. Long-term morbidity and quality of life in patients with localized prostate cancer undergoing definitive radiotherapy or radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:735-43.
17. Livsey JE, Routledge J, Burns M et al. Scoring of treatment-related late effects in prostate cancer. *Radiother Oncol* 2002;65:109-21.
18. Vordermark D, Schwab M, Ness-Dourdoumas R et al. Association of anorectal dose-volume histograms and impaired fecal continence after 3D conformal radiotherapy for carcinoma of the prostate. *Radiother Oncol* 2003;69:209-14.
19. Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM et al. Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1358-67.
20. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M et al. High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1111-6.

# Overvægt, fedme og risiko for atrieflimren eller atrieflagren – sekundærpublikation

## En kohorteundersøgelse i Kost, kræft og helbred

Afdelingslæge Lars Frost, statistiker Lone Juul Hune & 1. reservelæge Peter Vestergaard

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus,  
Medicinsk-kardiologisk Afdeling A,  
Medicinsk-endokrinologisk Afdeling C, og  
UNI-C, Danmarks Informationsteknologicer for Uddannelse og  
Forskning, Århus

### Resume

Vi undersøgte i et populationsbaseret kohortedesign med 47.589 deltagere i Kost, kræft og helbred relationen mellem *body mass index* (BMI) og risikoen for at få en hospitalsdiagnose for atrieflimren eller -flagren. I opfølgingsperioden var der 553 personer, der fik en diagnose for atrieflimren eller atrieflagren, og vi fandt, at risikoen for atrieflimren eller -flagren øgedes betydeligt med stigende BMI blandt både mænd og kvinder. Vi foreslår, at atrieflimren tilføjes listen over sygdomme, der forårsages af overvægt og fedme.

Atrieflimren og atrieflagren udgør et betydende sundhedsproblem. Livstidsrisikoen for atrieflimren er omkring 25%, og atrieflimren er forbundet med en øget risiko for morbiditet og mortalitet, hvilket medfører betydelige menneskelige og samfundsmæssige omkostninger. Det er derfor påkrævet at søge

efter modificerbare årsager til atrieflimren. Man har vidst i mere end 75 år, at en vis mængde atrievæv er nødvendig, for at atrieflimren kan opstå, og det vides også, at størrelsen af hjertes forkamre korrelerer til *body mass index* (BMI) (vægten (målt i kg) divideret med højden<sup>2</sup> (målt i meter)). Status vedrørende relationen mellem BMI og risikoen for atrieflimren var indtil sidste år, at stigende BMI var forbundet med risiko for atrieflimren i Manitoba Follow-up Study [1], i the Multi-factor Primary Prevention Study [2], og i Renfrew/Paisley Study [3], men BMI var ikke risikofaktor for atrieflimren i The Framingham Heart Study [4], og BMI blev ikke undersøgt som potentiel risikofaktor i The Cardiovascular Health Study [5].

Vi udførte en prospektiv kohorteundersøgelse i den danske Kost, kræft og helbred-kohorte med henblik på yderligere at vurdere den potentielle risiko for atrieflimren i forbindelse med overvægt og fedme. Vi undersøgte risikoen for atrieflimren og atrieflagren i relation til BMI analyseret som en kontinuerlig variabel og analyseret som kategoriseret variabel i henhold til WHO's kriterier for normal vægt, overvægt, og fedme.

### Materiale og metoder

Den danske kohorte Kost, kræft og helbred er etableret med henblik på at studere sammenhænge mellem kost, livsstil og sygdomsforekomster. Designet er tidligere beskrevet i detaljer [6, 7].