

Kurativt anlagt strålebehandling af lokal avanceret ikkesmåcellet lungekræft

Otte års erfaring fra Odense

Overlæge Olfred Hansen, reservelæge Helene Paarup, overlæge Peter Sørensen, reservelæge Karin Holmskov Hansen & cheffysiker Knud Aage Werenberg

Odense Universitetshospital, Onkologisk Afdeling R

Resume

Introduktion: Der er ikke tidligere offentliggjort danske resultater af kurativt anlagt strålebehandling med moderne tredimensional konformteknik af patienter med lokalavanceret, ikkesmåcellet lungekræft, hvor operation ikke er mulig.

Materiale og metoder: I perioden fra 1995 til 2003 blev 158 patienter med inoperabel, ikkesmåcellet lungekræft stadium III behandlet med kurativt anlagt strålebehandling med doser fra 60 til 66 Gy på 30 til 33 fraktioner. Neoadjuverende kemoterapi blev givet til 77 patienter.

Resultater: Den mediane overlevelse var 15,8 måneder. Overlevelsen efter en, to, tre, fire og fem år var 61%, 35%, 22%, 19% og 17%. Køn og alder havde ikke indflydelse på overlevelsen, men der var tendens til, at patienter med performance status 2 havde ringere overlevelse end patienter med performance status 0-1. Lungefunktionen vurderet ved forceret ekspiratorisk volumen i første sekund (FEV1) og forceret vitalkapacitet (FVC) aftog med 8-9% det første år, og nåede et fald på 9-13% efter tre år. Dødsårsagen hos 90% af patienterne var lungekræft. 50% af patienterne fik tilbagefald loko-regionalt, og hos 41% af patienterne opstod der fjernmetastaser.

Konklusion: De fremlagte resultater viser, at en ikke ubetydelig del af patienterne med stadium III, der behandles med moderne kurativt anlagt strålebehandling, bliver langtidsoverlevende.

Overlevelsen hos patienter med lungekræft er dårlig, og har i hvert fald frem til 1994 været ringere i Danmark end i de fleste andre europæiske lande [1]. Der har været givet mange forklaringer på denne situation. Især har sen diagnostik været nævnt som årsag til problemet, og at der dermed er for få patienter, der bliver opereret for lungekræft. En anden mulighed er, at behandlingstilbuddet i Danmark har været for begrænset. Specielt har strålebehandling af ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) været benyttet mindre i Danmark end i andre lande. Imidlertid tilbydes strålebehandling i stigende grad til danske patienter. Der er ikke tidligere offentliggjort danske resultater af moderne strålebehandling, hvorfor der i denne artikel fremlægges erfaringer fra kurativt anlagt strålebehandling af

NSCLC, som den er blevet tilbudt på Onkologisk Afdeling på Odense Universitetshospital siden 1995.

Materiale og metoder

Siden juni 1995 er der på Onkologisk Afdeling på Odense Universitetshospital givet kurativt anlagt strålebehandling til inoperable patienter med NSCLC i stadium III (UICC 1997) [2] samt patienter med inoperabelt loko-regionalt recidiv efter kirurgi. Patienter med stadium IIIA omfattede patienter med T₃N₁- og T₁₋₃N₂-tumorer. I undersøgelsen er der medtaget fem patienter med T₃N₀, der nu klassificeres som stadium IIB, men som tidligere klassificeredes som IIIA. Stadium IIIB omfattede patienter med T₄N_x og T_xN₃. Forskellen mellem IIIA og IIIB kan kort udtrykkes sådan, at stadium IIIB omfatter patienter med lymfeknudemetastaser modsidigt i mediastinum eller supraklavikulært eller med tumorer voksende ind organer, de store kar, ryghvirvler samt patienter med flere tumorer i samme lungelap. Opræden af malign pleuravæske klassificeres også i stadium IIIB, men patienter med pleuravæske blev ikke tilbudt kurativt anlagt strålebehandling bortset fra i situationer, hvor en minimal mængde pleuravæske var opstået i efterforløbet af en eksplorativ torakotomi.

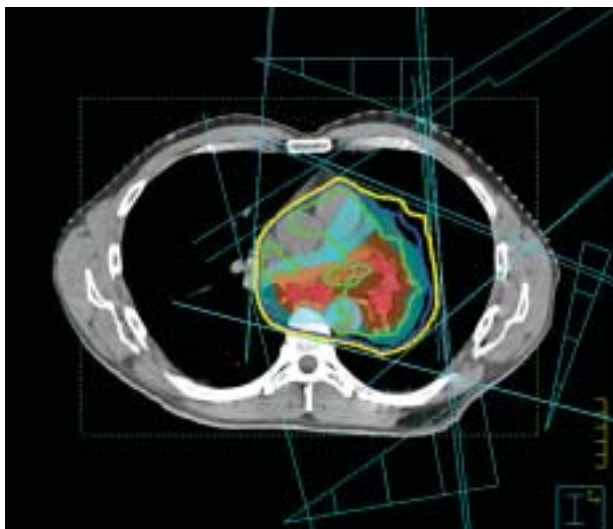
I alt 158 patienter påbegyndte i perioden frem til 30. maj 2003 strålebehandling med kurativt sigte. I alle tilfælde var diagnosen lungekræft stillet histologisk eller cytologisk efter WHO's kriterier. Hvis der var usikkerhed om diagnosen blev der foretaget revision af præparaterne på patologisk institut på Odense Universitetshospital, men ud over dette blev der ikke systematisk foretaget revision af diagnosen. Det var en forudsætning for at påbegynde strålebehandling, at der ikke var fjernmetastaser. Kurativt anlagt strålebehandling blev almindeligvis ikke tilbudt patienter med tumorer, der oversteg 8-10 cm i største længderetning. Heller ikke patienter med en almentilstand ringere end performance status 2 (PS 2). Patienter i PS 2 kan ikke klare at arbejde, men er oppegående mere end 50% af tiden og kan klare de daglige fornødenheder.

Alle patienterne blev undersøgt med bronkoskopi og computertomografi (CT) suppleret med mediastinoskopi, som dog blev undladt i en del situationer, hvor det vurderedes som oplagt, at der var lymfeknudemetastaser i mediastinum. Der blev i ganske få tilfælde benyttet positronemissionstomografi (PET) til at udelukke fjernmetastaser med.

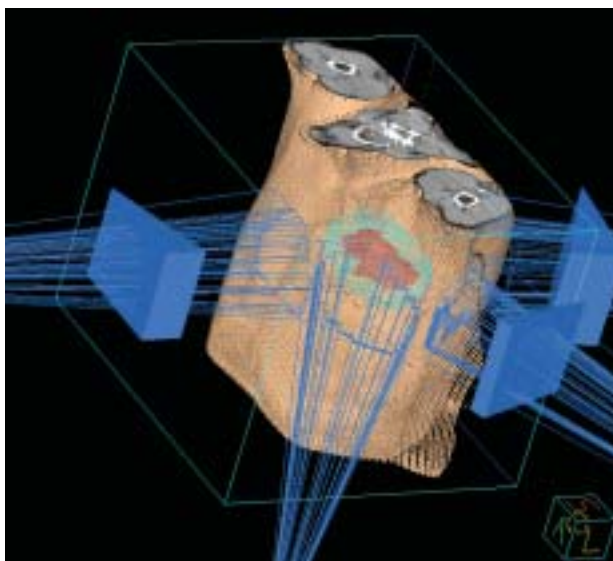
Der er taget almindelige blodprøver (hæmatologi, elektrolytter og enzymer) og lungefunktionsprøve med FEV₁ og FVC

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

før strålebehandlingen. Strålebehandlingen blev givet med tredimensional konformalteknik, hvilket bl.a. indebærer, at områder uden forstørrede lymfeknuder over end 1 cm blev udeladt fra strålebehandling, og at strålefelterne ikke blev indskrænket undervejs i behandlingsforløbet (dvs. ingen brug af støddosisbehandling). Retningslinjer for strålebehandlingen har i al væsentlighed fulgt de retningslinjer, der nu anbefales af »Kvalitetssikringsgruppen for strålebehandling« under Dansk Lungecancer Gruppe (DLCCG). I planlægningen af strålebehandlingen blev der benyttet et *clinical target volume* (CTV) omfattende tumor og suspekter lymfeknuder omgivet af en margen på 0,5- 1,5 cm (afhængigt af lokalisation). Uden om dette blev der indtegnet et *planning target volume* (PTV)



Figur 1. Typisk feltarrangement af tumor og lymfeknuder med volumina med stråledoser indtegnet: gul, blå og grøn streg: 95%, 100% og 105% af ordineret dosis (60 Gy).



Figur 2. Feltarrangementet i tredimensional oversigt (samme patient som i Figur 1).

omfattende CTV med margen på 1-2,5 cm for at tage hensyn til opstillingsusikkerhed og respirationens indvirkning på målet (Figur 1 og Figur 2). Planlagt stråledosis har for alle patienter været 60-66 Gy på 30-33 fraktioner (F). Siden marts 1999 har de fleste patienter under 75 år fået 1-3 serier neoadjuverende kemoterapi.

Efter strålebehandlingen blev patienterne fulgt hver 3.-6. måned med kontrol af røntgen af thorax og måling af lungefunktion. CT-skanning udførtes en måned efter afsluttet strålebehandling, men ellers kun ved mistanke om recidiv.

Alle patienter, der påbegyndte kurativt anlagt strålebehandling for NSCLC i perioden (1995- 2003), er medtaget i analyserne. Informationer om disse patienter er blevet registreret prospektivt siden 1995. Desuden opbevares data for samtlige lungekræftpatienter, der har fået CT-planlagt strålebehandling ved dosisplanlægningscomputerne, og disse data er blevet gennemgået retrospektivt for at finde patienter, der kunne mangle i opgørelsen. Fuldstændigheden af data er tillige siden 2000 blevet checket i forbindelse med registrering i Dansk Lungecancer Register. Der blev anvendt Kaplan-Meier-overlevelsesstatistik, logrank test og COX-regressionsanalyse. Overlevelse regnes fra start på strålebehandlingen til død. Data blev opgjort pr. 1. september 2004.

Resultater

I alt 158 patienter påbegyndte strålebehandling i perioden fra juni 1995 til maj 2003. Patientkarakteristika ses i Tabel 1. Den mindste followup er 15,2 måneder, og den mediane potentielle followup er 52,9 måneder.

Fem patienter (3%) fuldførte ikke den planlagte strålebehandling. To patienter døde pludseligt undervejs i behandlingen (en blev fundet død, og en døde af infektion). Hos tre patienter fandt man progredierende sygdom eller fjermetastaser i forløbet af strålebehandlingen, og behandlingen ændredes til palliativ behandling.

Den mediane overlevelse var 15,8 måneder (Figur 3). Overlevelsen efter en, to, tre, fire og fem år var 61%, 35%, 23%, 19% og 17%. Der var ingen forskel mellem de to køn. Treårsoverlevelsen for mænd/kvinder var 22%/24% ($p = 0,77$). Der var ikke forskel mellem patienter med adenokarcinomer og planocellulære karcinomer (treårsoverlevelsen var 21%/19%, $p=0,29$). Treårsoverlevelsen for patienter med PS 0-1 ved start på strålebehandlingen var 24% mod 0% for patienter med PS 2, men forskellen var dog ikke statistisk signifikant ($p=0,16$). Der var ikke forskel på stadium IIIA og IIIB (treårsoverlevelsen var 23%/24%, $p=0,91$). Alderen havde ikke indflydelse på prognosen, heller ikke høj alder. De 9% af patienterne, der var 75 år eller derover, havde samme overlevelse som yngre patienter. Treårsoverlevelsen var hhv. 31% og 23% ($p=0,47$).

Hundredeogfireogtyve patienter var døde på tidspunktet for opgørelsen. Dødsårsagen var i 90% af tilfældene lungekræft. Det var tilbagefald ved primærtumoren eller i lymfeknuderne hos 50%, og der opstod fjermetastaser hos 41%.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

I en multivariat analyse inkluderende alder (<65/65+), køn, hæmoglobin ved påbegyndelse af strålebehandlingen (<7,5/7,5+ mmol/pr. l), stadie (IIIA/IIIB), PS (0-1/2) og histologi, var hæmoglobin <7,5 mmol/pr. l og PS=2 de eneste faktorer, der gav signifikant forringet prognose med p-værdi under 0,05. Patienter, der ikke klassificeredes som havende adenokarcinom eller planocellulært karcinom, havde signifikant bedre overlevelse i analysen. Brug af neoadjuverende kemoterapi og ordineret dosis (60 vs. 66 Gy) blev udeladt fra modellen, da patienterne var specielt udvalgt til disse behandlinger. I univariat analyse påvirkede neoadjuverende kemoterapi ikke prognosen signifikant.

Strålebehandlingen tålt generelt godt, men ud over de to patienter, der døde pludseligt undervejs i behandlingen, døde yderligere fem patienter af pneumoni, pneumonitis eller andet 16-61 dage efter afsluttet strålebehandling. Det svarer til toksiske dødsfald på i alt 4,4%. Der var kun ringe påvirkning af lungefunktionen vurderet ved FEV1 og FVC. FEV1 målt til 0,92 (95% konfidensinterval (KI): 0,87; 0,96) af udgangsværdien hos de 62 patienter, hvor der var registreret etårsmålinger, og til 0,90 (95% KI: 0,83; 0,97) hos 35 patienter med toårsmålinger samt 0,87 (95% KI: 0,78; 0,96) hos 13 patienter med treårsmålinger. De tilsvarende tal for FVC var hhv. 0,91 (95% KI: 0,87; 0,94), 0,93 (95% KI: 0,86; 0,99) og 0,91 (95% KI: 0,82; 0,99).

Diskussion

Kurativt anlagt strålebehandling regnes for standardbehandling ved inoperable tilfælde af stadium III-NSCLC [3-5]. Data fra ni studier med i alt 1.207 patienter viste, at ubehandlede patienter med NSCLC i stadium I-III lever median fem måneder, 15% og 0% i hhv. et og tre år [6]. Disse patienter havde næppe alle været kandidater til kurativt anlagt strålebehandling, og det vides ikke hvor meget af forskellen på disse og vores data med en median overlevelse på 15,8 måneder, og etog treårsoverlevelser på 61% og 23%, der skyldtes behandling, og hvor meget, der skyldtes selektion af patienter. En stråledosis på 60 Gy/30F har været standard siden midten af 1980'erne. Fra 1990 til 2000 publiceredes der data fra 1.253 patienter i otte studier (fem randomiserede og tre retrospektive), hvor mere end 100 patienter pr. studie havde modtaget konventionel strålebehandling, 60-70 Gy for NSCLC. Sygdommen var hos de fleste af patienterne i stadium III, men i flere af undersøgelser indgik der dog patienter med sygdommen i stadium I-II. En vægtet analyse viste median overlevelse, treog femårsoverlevelsen på 13,2 måneder, 10% og 5%. De tilsvarende tal for de 81 patienter i Odense, der ikke fik kemoterapi i forbindelse strålebehandlingen, var 16,7 måneder, 19% og 12%. De fremlagte resultater er således lidt bedre end de internationalt publicerede undersøgelser, men igen kan det være svært at sammenligne pga. forskellig selektion af patienter i de forskellige serier.

Under alle omstændigheder er overlevelsen efter kurativt

Tabel 1. Karakteristika af NSCLC-patienter behandlet med kurativt interderet strålebehandling.

	n (%)
Stadium	
IIIA	51 (32)
IIIB	92 (58)
Inoperabelt recidiv	15 (10)
Patienter*	
Mænd	96 (61)
Kvinder	62 (39)
<75 år	143 (91)
≥75 år	15 (9)
FEV1 ved strålebehandling	
<1 l pr. min.	4 (3)
1-<1,5 l pr. min.	37 (23)
1,5-<2 l pr. min.	45 (28)
≥2 l pr. min.	67 (42)
Ingen data	5 (3)
Neoadjuverende kemoterapi	
Ingen	81 (51)
1 serie	10 (6)
2 serier	29 (18)
3 serier	27 (17)
≥4 serier	11 (7)
Histologi	
Pladeepitelkarcinom	85 (54)
Adenokarcinom	54 (34)
Adenoskvamøst karcinom	1 (0,6)
Storcellet karcinom	5 (3)
Udifferentieret, NSCLC NOS	12 (8)
Blandet NSCLC/SCLC	1 (0,6)
Performance status (WHO)	
0-1	149 (94)
2	9 (6)
Stråledosis (givet)	
<60 Gy	5 (3)
60 Gy	143 (91)
66 Gy	10 (6)

*) Alder, år: 63,9 (median); 39,2/84,0 (minimum/maksimum).

NSCLC: ikkesmåcellet lungekræft.

NOS: ikkespecificeret.

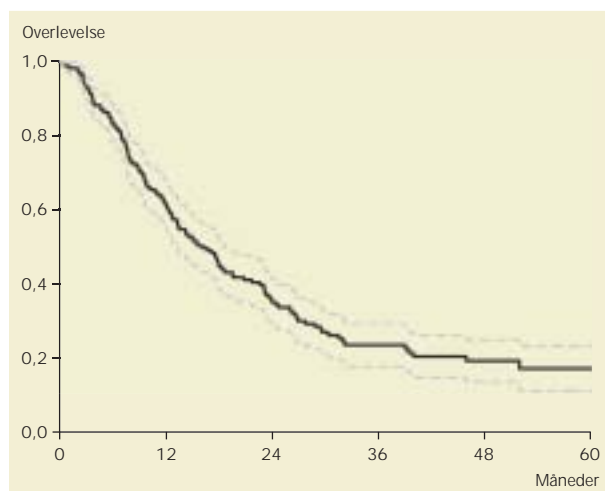
SCLC: småcellet lungekræft.

anlagt strålebehandling af patienter med lokal til avanceret NSCLC ikke tilfredsstillende. Det skyldes to forhold: en stor hyppighed af loko-regionalt tilbagefald og af fjermetastaser. I vores undersøgelse var der 50%, der fik loko-regionalt recidiv, og 41%, der fik fjermetastaser på et eller andet tidspunkt i forløbet. I to publicerede undersøgelser gav standardbehandling kun lokal kontrol hos 9-17% [7, 8]. Forskningen inden for strålebehandling af stadium III NSCLC har knyttet sig til: 1) ændringer i stråledosering i vid forstand, 2) indførelse af tekniske forbedringer i planlægning og i bestråling og 3) kombination af stråler med andre behandlings modaliteter, specielt kemoterapi.

Forskning i ændring af dosis eller dosismønster

Tidligere bestrålede man store områder uden kendt tumorvæv, men hvor der formodedes at være speciel høj risiko for

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE



Figur 3. Overlevelse for 158 patienter med stadium III ikke-måcellet lungekræft behandlet med kurativt anlagt strålebehandling. De stiplede linjer angiver 95% konfidensinterval.

tilbagefald. Det medførte en betydelig lungetoksicitet og begrænsede i høj grad den dosis, der kunne benyttes i behandlingen. For at forbedre lokal-kontrollen har man søgt at øge stråledosis på bekostning af at gøre det bestrålede område mindre. Ved den såkaldte tredimensionale konformteknik bestråles kun områder, hvor der ud fra CT mv. formodes at være kræftvæv, og det har ikke kunnet dokumenteres, at det i nogen væsentlig grad har medført kliniske relevante tilfælde af regionale recidiver i områder, man tidligere ville have bestrålet. Teknikken kaldes tredimensional konformteknik og er den teknik, der benyttes i Odense. Dosis har i fase I-studier kunnet øges betydeligt for lokal til avanceret NSCLC og er i udvalgte situationer øget til 92,4 Gy uden uacceptable bivirkninger [9]. Indtil nu er der dog ikke publiceret overbevisende data, der viser, at den øgede stråledosis forbedrer overlevelsen. I Odense har man kunnet øge dosis til 80 Gy til nogle patienter med stadium I-II, men dette er endnu ikke forsøgt til stadium III patienter.

En speciel udgave af den tredimensionelle konformtekniske strålebehandling er den ekstrakranielle stereotaktiske strålebehandling. Her behandles tumor med få, meget store fraktioner oftest inden for 1-2 uger, samtidig med at præcisionen i strålefelterne er forbedret. Den større dosis pr. fraktion giver en større risiko for sene bivirkninger især fra øsofagus. Det gør stereotaktisk strålebehandling mest velegnet til perifert beliggende tumorer uden lymfeknudemetastaser i mediastinum, og metoden er sjældent velegnet til stadium III-tumorer.

Det har været forsøgt, om ændrede fraktioneringsmønstre kan forbedre resultaterne. Ved det såkaldte CHART-regime gives der 54 Gy/36F (3F daglig) på blot 12 dage. Det er en teoretisk fordel at forkorte den samlede behandlingstid, så accelereret tumorvækst under behandlingen begrænses. En lav dosis pr. fraktion giver desuden en lavere risiko for sene skader. I en randomiseret undersøgelse med 563 patienter opnå-

des en signifikant forbedret overlevelse med CHART i forhold til standard 60 Gy/30 F [8]. Treårsoverlevelsen øgedes fra 13 til 20%. Effekten var dog kun til stede for planocellulære karcinomer, og det er uklart, hvilken betydning man kan tillægge studiet i en befolkning, hvor en stadig stigende del af NSCLC er adenokarcinomer.

Specielt i USA er der gennemført flere forsøg med hyperfraktionering, dvs. brug af flere mindre behandlinger daglig, hvilket giver en lidt større total dosis uden at den samlede behandlingstid ændres. Oftest er benyttet 69,6 Gy/58F med 2F daglig. Generelt har dette regimen ikke vist sig at være fordelagtigt [10, 11].

Teknisk udvikling

De tekniske landvindinger inden for strålebehandling er af stor betydning for den kommende udvikling inden for strålebehandling af lungekræft. En eksperimentel stråleteknik, der måske vil kunne vinde indpas i behandlingen af stadium III-tumorer, er intensitetsmoduleret radioterapi (IMRT). Ved denne teknik moduleres dosis i strålefelterne ved at dele dem i mange små segmenter. Det giver en meget fin dosisfordeling, således at dosis til organer som oesophagus og medulla spinalis kan holdes under et kritisk niveau, selv når den samlede dosis øges. Teknikken kræver dog bl.a. specielt planlægningsudstyr og er tidskrævende i planlægning og udførelse. Et potentielt problem er øget, spredt stråling til lungevæv og andre organer, og det vides ikke, om det evt. på langt sigt kan føre til uacceptable bivirkninger.

I de kommende år vil en forbedret teknik til afgrænsning og lokalisering af tumorvæv blive indført. Fusionssoftware, der kan kombinere planlægnings-CT-billederne med billeder fra PET-CT, MR-skanning mv. finder i øjeblikket vej til strålebehandlingsafdelingerne. Der udvikles programmer til mere nøjagtig beregning af dosisfordelingen. Lungekræft har traditionelt altid givet problemer pga. lungevævs store indhold af luft. Respirationsbevægelser er desuden en vigtig årsag til upræcis dosering af lungetumorer, især de der sidder basalt i lungerne. Forskellige teknikker er under udvikling til at mindske problemet. Ved nogle teknikker forsøges det at få strålerne til at følges med respirationen, såkaldt *gating*, og ved andre teknikker søges respirationens indflydelse mindsket ved at lære patienterne en kontrolleret respirationsteknik.

Kombination med kemoterapi

Kombineret brug af kemoterapi og strålebehandling har vist sig at forbedre overlevelsen. Dette demonstreredes i en uhyre citeret og meget omfattende metaanalyse i British Medical Journal [12]. Her fandtes 13% reduktion i dødsintensiteten ved at kombinere strålebehandling med cisplatinholdig kemoterapi udtrykt ved *hazard ratio* 0,87 (95% KI. 0,79; 0,96). Det bevirkede dog kun en moderat forlængelse af femårsoverlevelsen på 2% (fra 5% til 7%). Kemoterapien kan principielt gives

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

før (såkaldt neoadjuverende kemoterapi eller sekventiel kemo-radio-terapi) eller samtidig med strålebehandling (såkaldt konkomittant kemo-radio-terapi).

To hyppigt citerede randomiserede undersøgelser CALGB 8433 [13] og RTOG 8808 [11] viste signifikant effekt af neoadjuverende kemoterapi før strålebehandling. I CALGB 8433 opnåedes en femårsoverlevelse på 17% mod 6% ved standard-dosering. I RTOG 8808 opnåedes kun en forbedring fra 5% til 8%. I vores serie var der en tendens til bedre overlevelse ved brug af neoadjuverende kemoterapi, men materialets natur tillader ikke videregående analyser af effekten.

Et klassisk randomiseret studie mht. konkomittant kemoterapi med cisplatin og radioterapi er et EORTC-studie publiceret af *Schaake-Koning* i 1992 [14]. Det viste signifikant forbedret overlevelse ved brug af cisplatin sammen med strålebehandling. Undersøgelsen lider dog under, at strålebehandlingen blev givet med tre ugers indlagt pause og med en ret lav dosis (55 Gy/25F). I kontrolarmen i studiet var der en meget ringe overlevelse med 2% i live efter tre år. I Skandinavien fortages i øjeblikket en randomiseret undersøgelse (Oslo-protokollen), hvor det vurderes, om egentlig dosering af moderne kemoterapi med docetaxel forbedrer kurativt anlagt strålebehandling af patienter med stadium III.

Der forligger kun få randomiserede studier der sammenligner sekventiel og konkomittant kemo-radio-terapi. I et japansk studie med 314 patienter øgedes femårsoverlevelsen fra 9% til 16% ved brug af konkomittant kemo-radio-terapi i forhold til sekventiel kemo-radio-terapi ($p=0,04$) [15]. Den eneste anden store undersøgelse, der foreligger, er det amerikanske RTOG 94-10 studie med ca. 200 patienter i hver arm. Studiet viser en statistisk forbedret overlevelse med en fireårsoverlevelse på 21% med konkomittant kemo-radio-terapi mod 12% for den sekventielle arm ($p=0,046$) [10].

Inden for de kommende år må det forventes endegyldigt at blive slået fast, hvordan kemoterapi og strålebehandling skal kombineres, men i stedet trænger en ny type medicin til såkaldt targeret behandling sig på til forsøgsvis kombination med strålebehandling. Det drejer sig bl.a. om tyrosinkinasehæmmere som gefintinib og erlotinib og antistoffer til blokade af EGF-receptorer.

Bivirkninger

Den væsentligste bivirkning efter strålebehandling på kort sigt er strålepneumonitis. Det er en forbigående lungetoksicitet, der viser sig ved tør hoste, dyspnø og optræden af infiltrater på lungerøntgen. Risikoen for udvikling af pneumonitis er afhængig af den mængde af lungevæv, der bestråles over en vis dosis. Tilstanden der typisk opstår 1-3 måneder efter afsluttet strålebehandling, kan i udtalte tilfælde være livstruende, men vil hyppigst gå i sig selv. Behandlingen omfatter systemisk glukokortikoid. På langt sigt vil der udvikles lungefibrose i de områder af lungerne, der har fået en stor stråledosis. Lungefunktionen vurderet ved FEV₁ og FVC aftog i vores serie med

8-9% det første år, og nåede et fald på 9-13% efter tre år. Der er kun få data at sammenligne med i litteraturen. En rapport med 22 patienter beskrev en ændring på +3% i FEV₁ og -5% efter et år [16]. En amerikansk undersøgelse af blot 13 patienter anslog faldet i FEV₁ til at være 7% pr. år og FVC til 9,5% efter første år [17].

Akut øsofagitis undervejs og i de første uger efter behandlingen er især et problem, når dosis i øsofagus øges over 66 Gy eller der gives konkomittant kemo-radio-terapi. På langt sigt kan der da også opstå strikturer i øsofagus. Skade på medulla spinalis var tidligere en frygtet komplikation til strålebehandling af lungekræft, men ses nu uhyre sjældent.

Ikke alle patienter med NSCLC kan forventes at have gavn af kurativt anlagt strålebehandling. Patienterne skal være i god form, hvis den kurativt anlagte behandling realistisk set skal kunne gavne mere end palliativ behandling. Det illustreres i vores opgørelse ved, at patienterne med PS=2 havde en median overlevelse på ni måneder mod 17 måneder med PS 0-1. Derimod har alderen ingen betydning for værdien af stråletilbuddet.

Indikationsområdet for strålebehandling af kurativt anlagt strålebehandling af stadium III NSCLC

I 2002 nedsatte Dansk Lungecancer Gruppe et kvalitetssikringsudvalg med deltagelse af alle landets strålecentre. Der er udarbejdet ensartede, landsdækkende retningslinjer for indikation og teknisk udførelse af kurativt anlagt strålebehandling til NSCLC, og disse retningslinjer vil fremgå af næste udgave af det danske referenceprogram for undersøgelse og behandling af lungekræft til gavn for danske lungekræftpatienter. Efter retningslinjerne bør kurativt anlagt strålebehandling overvejes hos alle inoperable patienter med stadium III, hvis de opfylder følgende kriterier: PS <2, vægttab på tre måneder <5-10%, tumor <8 cm og FEV₁ >1 L. Det kan dog også overvejes at give behandlingen til patienter med lidt større tumorer og til patienter med en ringere lungefunktion. Der findes ingen opgørelser over, hvor hyppigt kurativt anlagt strålebehandling benyttes i Danmark. Ud fra Dansk Lungecancer Registers seneste årsrapport kan det beregnes, at ca. 31% af de anmeldte lungecancerer i perioden 2000-2003 var i stadium III. Hvis denne procentsats kan antages at have været nogenlunde konstant gennem de senere år og er nogenlunde konstant i alle amter, kan vi ud fra vores data og Cancerregisterets opgørelser for Fyn og Sønderjyllands Amt beregne, at 11,3-11,4% af patienterne med stadium III i hvert af de to amter i perioden fra 1997 til 2003 fik kurativt anlagt strålebehandling med relativt små udsving fra år til år. Overføres dette tal til hele Danmark burde ca. 120 patienter med stadium III-sygdom årligt tilbydes denne behandling. Det sker dog næppe, selv om de fleste danske strålebehandlingsafdelinger igennem de seneste par år har taget behandlingen op. Udviklingen har været hæmmet af manglende kapacitet på centrene (både mht. acceleratoren og personale), og en udbredt usikkerhed blandt

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. *Radiation 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.
- Schaaqe-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 senskader.

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-