

### 3. Intenderet kurativ radioterapi og kemo-radioterapi ved NSCLC

Patienter med NSCLC stadie I-III bør tilbydes kurativ strålebehandling, hvis operation ikke er muligt, og det er teknisk muligt at gennemføre strålebehandlingen. Behandlingen kan også tilbydes særligt udvalgte patienter med oligometastatisk sygdom. Kurativ strålebehandling tilbydes også som led i eksperimental behandling eller som adjuverende behandling hos ikke-radikalt opererede patienter. Behandlingen kan gives som konventionel strålebehandling - oftest da sammen med konkomitant kemoterapi - eller som stereotaktisk strålebehandling.

Før kurativt anlagt strålebehandling planlægges, bør der foreligge tilstrækkelige undersøgelser til at udelukke forekomst af fjerne metastaser, samt foretages en tilstrækkelig vurdering af tumor og evt. spredning til regionale lymfeknuder.

I praksis vil det sige at der skal være udført en PET-CT-skanning, mediastinal udredning (fx EBUS) og screening for hjernemetastaser (fx MR-skanning af cerebrum eller CT-skanning med kontrast).

Der skal foreligge undersøgelse af patientens lungefunktion med spirometri. Det er hensigtsmæssigt, at der også foreligger diffusionsmåling.

Der henvises til *DOLG's Radioterapigruppens rekommandationer for udførelse af strålebehandling af lungekræft* med henblik på uddybning omkring hvad der ønskes bestrålet (target og margin), planlægning og udførelse af strålebehandlingen.

Ved NSCLC anbefales så vidt det er muligt at anvende PET-CT i terapiplanlægningen.

#### LOKAL SYGDOM

##### Stadium I-II (T1-2 N0-1, T3N0)

Patienter i stadium I kan ofte behandles med stereotaktisk teknik, medens patienter i stadium II oftest behandles med konventionel kemoradioterapi.

##### Stereotaktisk strålebehandling af perifert beliggende lunge-tumorer (SBRT)

Medicinsk inoperable patienter med T1-T2 NSCLC kan tilbydes SBRT afhængig af tumor lokalisation og størrelse. I de få og små randomiserede studier, der findes om SBRT vs. operation af operable tilfælde af NSCLC, er overlevelsen efter SBRT ikke ringere end efter operation, men operation regnes dog stadig for førstevalg for operable patienter (1). Selv patienter med meget ringe lungefunktion kan tilbydes SBRT. Der må ikke være lymfeknudemetastaser, og tumor bør være under 6 cm, samtidigt med at der skal være mindst 1 cm's afstand til hjerte, de store kar i mediastinum, esophagus og nerveplexer. I modsat fald skal der foretages en dosismodifikation i form af nedsat dosis eller et øget antal fraktioner.

Det er muligt at behandle patienter med flere tumorelementer og patienter, hvor der er dobbeltsidig lungecancer, hvis det i øvrigt giver klinisk mening at give SBRT.

Der opnås tumorkontrol på omkring 90%, og en 5-årsoverlevelse på 30% hos inoperable patienter, der behandles med SBRT (2, 3).

I de fleste tilfælde er der kun få bivirkninger til SBRT. Der vil dog oftest opstå blivende forandringer i lungerne på det sted, hvor tumoren var lokaliseret. Der er risiko for bivirkninger fra de organer, der ligger tæt på tumor. Ved centrale tumorer er der desuden risiko for beskadigelse af de store kar, bronkier, medulla spinalis, esophagus og hjertet.

Der opstår let ribbensfrakturer, når tumoren sidder tæt på thoraxvæggen. Ribbensfrakturer vil have svært ved at hele og kan eventuelt give anledning til en kronisk smertetilstand. Bestråling af apikale tumorer kan medføre skade på nerveplexus.

## LOKO-REGIONALT AVANCERET SYGDOM –KONVENTIONEL STRÅLEBEHANDLING

### **Patienter med stadium IIB, IIIA og stadium IIIB:**

Patienterne skal behandles med konkomitant kemo-radioterapi, såfremt almentilstanden tillader det. Såfremt patienten ikke er i form til konkomitant kemo-radioterapi, kan radioterapi alene overvejes.

### **Postoperativ strålebehandling:**

Det anbefales for nuværende ikke at give strålebehandling adjuverende til mediastinum uden for protokol, hvis der er foretaget radikal operation.

**Ved restsygdom efter operation** tilbydes strålebehandling efter nedenstående anbefalinger. Det anbefales at sætte klips ved operationen, hvis det undervejs i en operation må forventes at operationen ikke vil blive radikal. Det skal understreges, at postoperativ strålebehandling må anses for en nødløsning for patienter, der trods relevant udredning erkendes T3-T4 og N2-3 syge under operationen.

### **Mikroskopisk ikke radikal operation**

Der tilbydes strålebehandling, uden kemoterapi, med mindre patienten er kandidat til adjuverende kemoterapi.

### **Makroskopisk ikke radikalt operation**

F.eks. efterladt tumurvæv ved bronkiestumpen, pleura parietale eller efterladt patologisk lymfeknude, gives konkomitant kemoradioterapi som ved primær inoperable.

### **Recidiv efter radikal operation.** Udredes og behandles som ved ny primær NSCLC

En forudsætning for meningsfuld kurativt anlagt behandling er, at alt aktivt tumurvæv kan bestråles med kurativ (også kaldet definitiv) dosis. Det kan betyde at behandlingen ikke kan gennemføres hos personer, hvor sygdommen ligger meget spredt i lungen eller mediastinum, fordi stråledosis til normalvævet, specielt til lungerne, vil overskride det tolerable.

Patienter med god lungefunktion tåler behandlingen bedst. Lungefunktionen vurderes ved FEV<sub>1</sub> og DLCO.

Strålebehandling kombineres oftest med kemoterapi, idet 2-årsoverlevelsen øges med 10% i forhold til strålebehandling uden konkomitant kemoterapi (4, 5). Fem-årsoverlevelsen med kemo-radioterapi er knapt 15-30% (5;6), i selekterede materialer noget højere. Samtidig kemoterapi øger dog også bivirkningerne. Der kan bruges en række cytostatika til formålet. I Danmark benyttes det ofte at indlede behandlingerne med 1 serie induktionskemoterapi bestående af platin med vinorelbine før strålebehandlingen. Undervejs i strålebehandlingen fortsættes hyppigst med 1-2 serier af den samme kemoterapi eller vinorelbine som monoterapi.

Den hyppigst anvendte stråledosis til tumor og lymfeknuder, når der gives platinbaseret kemoterapi, er 66 Gy / 33 F. Target for strålebehandling er primærtumor og de lymfeknuder i mediastinum, hvor der er påvist tumorceller, eller som ser suspekter ud på CT eller FDG PET-CT-skanning. Elektive lymfeknuder er ikke target.

Stråledosis begrænses væsentligst af dosis til lungerne (målt som V<sub>20</sub>, dvs den procentdel af lungerne, der modtager mere end 20 Gy, eller middellungedosis), hjertet, esophagus og medulla spinalis.

Strålebehandlingen giver bivirkninger på kort og lang sigt. Risikoen forøges, når der samtidigt gives kemoterapi. I det akutte forløb er det specielt esophagitis, der er et problem. Tilstanden opstår 2-3 uger efter, at strålebehandlingen er startet, og klinger typisk af ca. 2-4 uger efter, at strålebehandlingen er ophørt, afhængigt af sværhedsgraden.

En potentielt livstruende bivirkning er strålepneumonitis. Diagnosen hviler på kliniske symptomer såsom nyopstået tør hoste, dyspnø og evt. feber. Differentialdiagnostisk overvejes lungeemboli, pneumoni, opblussen i KOL, inkompensteret mb. cordis og tumorprogression. En strålepneumonitis kan ledsages af radiologiske fund, men behøver ikke at være det i starten af forløbet. Bronkoalveolær lavage kan overvejes mhp diagnostisk afklaring. Strålepneumonitis starter ofte først, når strålebehandlingen er afsluttet, men som regel inden for det første ½ år efter endt strålebehandling. Starter strålepneumonitis undervejs i strålebehandlingen, er det en mere alvorlig tilstand end ved senere debut. Behandlingen er prednisolon 25 – 100 mg afhængig af tilstandens sværhedsgrad. Prednisolon gives, indtil generne er klinget af og suppleres i den mest akutte fase med antibiotika.

De fleste patienter oplever ikke væsentlige senbivirkninger. De sene strålereaktioner, der kan opstå, omfatter lungefibrose, esophagusstenose og fisteldannelse samt skader på ribben, nerver og hjerte.

## Aktuelle multicenter protokolleret strålebehandling

**Nar1a12:** Kurativt anlagt kemo-radioterapi til NSCLC (NCT02354274)

**Heran:** Semikurativ strålebehandling til NSCLC

### Referencer:

1. Chang JY, Senan S, Paul MA, Mehran RJ, Louie AV, Balter P et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol* 2015; 16:630-637.
2. Lindberg K, Nyman J, Riesenfeld K, V, Hoyer M, Lund JA, Lax I et al. Long-term results of a prospective phase II trial of medically inoperable stage I NSCLC treated with S. *Acta Oncol* 2015; 54:1096-1104.
3. Jeppesen SS, Schytte T, Jensen HR, Brink C, Hansen O. Stereotactic body radiation therapy versus conventional radiation therapy in patients with early stage non-small cell lung cancer: an updated retrospective study on local failure and survival rates. *Acta Oncol* 2013; 52:1552-1558.
4. O'Rourke N, Roque IF, Farre BN, Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD002140.
5. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P et al. Meta-Analysis of Concomitant Versus Sequential Radiochemotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:2181-2190.
6. Hansen O, Schytte T, Nielsen M, Brink C. Age dependent prognosis in concurrent chemo-radiation of locally advanced NSCLC. *Acta Oncol* 2015; 54:333-339.