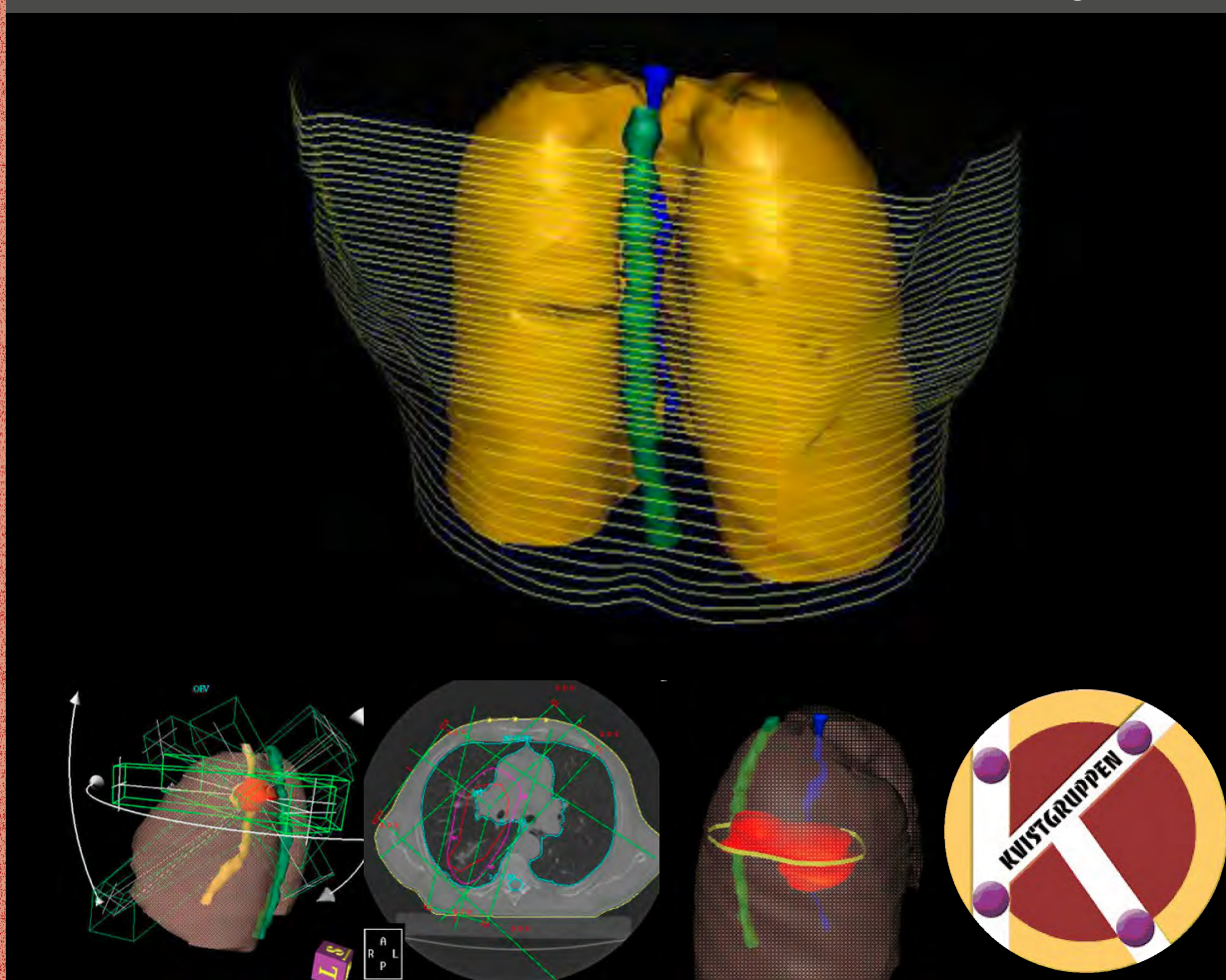


Statens strålevern
Norwegian Radiation Protection Authority



STRÅLEVERN RAPPORT 2015:16



Faglige anbefalinger for lindrende
strålebehandling ved lungecancer

Referanse:

Norsk Lunge Cancer Gruppe, KVIST-gruppen. Faglige anbefalinger for strålebehandling ved ikke-småcellet lungecancer.

StrålevernRapport 2015:16. Østerås: Statens strålevern, 2015.

Emneord:

Stråleterapi. Ikke-småcellet lungekreft. NSCLC. Faglige anbefalinger.

Resymé:

Faglige anbefalinger fra ekspertgruppe om rekvirering, planlegging og gjennomføring av strålebehandling ved ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).

Reference:

Norsk Lunge Cancer Gruppe, KVIST group. Professional guidelines for curative radiotherapy of non-small cell lung cancer.

StrålevernRapport 2015:16. Østerås: Norwegian Radiation Protection Authority, 2015.

Language: Norwegian.

Key words:

Radiotherapy. Non-small cell lung cancer. NSCLC. Professional guidelines.

Abstract:

Professional guidelines from expert group on prescription, planning and execution of radiotherapy for curative non-small cell lung cancer (NSCLC).

Godkjent:



Kofstadmoen Hanne, avdelingsdirektør, Avdeling strålebruk

29 sider.

Utgitt 2015-11-23.

Form, omslag: 07 Media.

Statens strålevern, Postboks 55, No-1332 Østerås, Norge.

Telefon 67 16 25 00, faks 67 14 74 07.

E-post: nrpa@nrpa.no

www.nrpa.no

ISSN 1891-5205 (online)

StrålevernRapport 2015:16

Faglige anbefalinger for lindrende strålebehandling ved lungecancer

Norsk Lunge Cancer Gruppe

KVIST – gruppen

Oppdatert versjon
april 2015

Statens strålevern

Norwegian Radiation
Protection Authority

Østerås, 2015

Forord

Strålevernets arbeid med kvalitetssikring i stråleterapi (KVIST) ble forankret i NOU1997:20 «Omsorg og kunnskap: Norsk kreftplan» [1] og Helse og omsorgsdepartementets «Nasjonalt strategi for kreftområdet» (2006 – 2009) [2]. KVIST er et løpende kvalitetssikringsprogram nedfelt i Statens stråleverns strategiske plan (2015 – 2017) og den årlige tildelingen over statsbudsjettet. Arbeidet organiseres av KVIST-gruppen, men mye av arbeidet gjøres i arbeidsgrupper med deltakere fra sykehusene. KVIST-arbeidsgrupper er flerfaglige med bred geografisk representasjon. KVIST-gruppen har et nasjonalt rådgivningsorgan, referansegruppe, som bistår KVIST med å identifisere og prioritere kliniske, tekniske og administrative problemstillinger som kan løses på et nasjonalt plan. KVIST-gruppen fungerer som koordinator og sekretariat for dette arbeidet.

Enkelte faggrupper som er tilknyttet Onkologisk Forum hadde fram til 2005 utviklet retningslinjer for behandling av kreft ved ulike diagnoser. Det forelå imidlertid ingen enhetlig struktur på disse retningslinjene, og stråleterapi var ofte mangelfullt beskrevet. Pilotprosjektet med kliniske revisjoner i regi av KVIST-gruppen [3] viste et behov for å utvikle detaljerte faglige anbefalinger for strålebehandling for flere kreftdiagnoser. I tildelingsbrevet fra Helse- og omsorgsdepartementet (HOD) i 2005 fikk Strålevernet ved KVIST derfor ansvaret for å koordinere utviklingen av slike faglige anbefalinger for strålebehandling. Onkologisk Forums nasjonale faggrupper har vært helt sentrale i dette arbeidet, står for det faglige innholdet i slike anbefalinger og svarer for kontinuerlige revisjoner etter behov. De faglige anbefalingene bygger på konsensus i fagmiljøet og omhandler de temaene som anses nødvendig for å kvalitetssikre hele strålebehandlingsprosessen. Anbefalingene skal være kunnskapsbaserte med angivelse av viktige referanser.

Som ledd i Nasjonalt strategi for kreftområdet (2006-2009) fikk Helsedirektoratet i oppdrag å oppdatere faggruppens retningslinjer og videreutvikle disse til nasjonale handlingsprogrammer for kreftomsorg. Disse publiseres fortløpende på <https://helsedirektoratet.no/Sider/Nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk,-behandling-og-oppfolging-av-lungekreft.aspx>. Helsedirektoratets handlingsprogrammer omhandler også stråleterapi. KVIST anbefalinger har en høyere detaljeringsgrad og de er utviklet for å kunne harmoniseres med og linkes til de nasjonale handlingsprogrammene som utarbeides i regi av Helsedirektoratet og de onkologiske faggruppene.

Høsten 2005 besluttet styret i Norsk Lungekreftgruppe (NLCG) å nedsette en arbeidsgruppe som skulle lage faglige anbefalinger for strålebehandling av lungecancer. I den anledning ble det innledet et samarbeid med KVIST-gruppen ved Statens strålevern. Det ble utviklet tre separate dokumenter om strålebehandling av lungekreft («Nasjonalt handlingsprogram for kurativ strålebehandling av småcellet lungecancer», «Nasjonalt handlingsprogram for strålebehandling av ikke-småcellet lungecancer» og «Nasjonalt handlingsprogram for lindrende strålebehandling av lungecancer»). Dette dokumentet er en revidert og oppdatert utgave av disse anbefalingene fra 2012.

I disse anbefalingene er det brukt den samme gradering av kunnskapsgrunnlaget som brukes i handlingsprogrammer retningslinjer utarbeidet av Helsedirektoratet og Kunnskapssenteret. Det stilles krav om at all relevant kunnskap på området hentes frem, beskrives og vurderes på en systematisk og åpen måte.

Arbeidsgruppen er ansvarlig for innholdet i denne rapporten, og NLCG og KVIST vil gjøre fortløpende revisjoner etter behov. Faglige anbefalinger med utspring i KVIST arbeidet blir publisert på NLCGs hjemmeside www.nlcg.no og på KVIST-portalen <http://kvist.nrpa.no>, eller via Strålevernets hjemmesider <http://www.nrpa.no/>.

Arbeidsgruppens medlemmer:

René van Helvoirt, onkolog, leder	Sørlandet Sykehus, Kristiansand
Nina Helbekkmo, onkolog	Universitetssykehuset i Nord-Norge, Tromsø
Monika Eidem, onkolog	St. Olavs Hospital, Trondheim
Kjersti Hornslien, onkolog	Oslo Universitetssykehus – Ullevål, Oslo
Åslaug Helland, onkolog	Oslo Universitetssykehus – Radiumhospitalet, Oslo
Rune Kvåle, onkolog	Haukeland universitetssykehus, Bergen
Christina Ramberg, medisinsk fysiker	Oslo Universitetssykehus – Radiumhospitalet, Oslo
Harald Valen, medisinsk fysiker	Haukeland universitetssykehus, Bergen
Kjell Ivar Dybvik, medisinsk fysiker	Stavanger Universitetssykehus, Stavanger
Solveig Thomassen, stråleterapeut	Oslo Universitetssykehus – Radiumhospitalet, Oslo
Sverre Levernes, medisinsk fysiker	Strålevernet/KVIST

Innhold

1	Innledning	7
1.1	Bakgrunn	7
1.2	Kirurgi	7
1.3	Systemisk behandling	7
1.4	Indikasjon for strålebehandling	7
1.4.1	<i>Torakal bestråling</i>	7
1.4.2	<i>Vena cava superior syndrom (Stokes krage), øyeblikkelig hjelp</i>	8
1.4.3	<i>Medulla-/Cauda-/nerverotkompresjon (øyeblikkelig hjelp, Ø-hjelp)</i>	9
1.4.4	<i>Profylaktisk hjernebestråling ved extensive disease SCLC</i>	9
1.4.5	<i>Hjernemetastaser</i>	9
1.4.6	<i>Skjelettmetastaser</i>	10
1.4.7	<i>Levermetastaser</i>	10
1.4.8	<i>Binyremetastaser</i>	10
1.4.9	<i>Pasienter med oligometastaser</i>	10
2	Forberedelser	11
2.1	Rekvirering av strålebehandling	11
2.2	Pasientinformasjon	11
3	Behandlingsplanlegging	12
3.1	Fiksering/pasientleie	12
3.2	Billedopptak for 3-D plan og virtuell simulering	12
3.3	Målvolumsdefinisjoner og rekvirerte doser	13
3.3.1	<i>Torakal bestråling</i>	13
3.3.2	<i>Vena cava superior syndrom (Stokes krage), øyeblikkelig hjelp</i>	14
3.3.3	<i>Medulla-/Cauda-/nerverotkompresjon</i>	14
3.3.4	<i>Hjernemetastaser</i>	15
3.3.5	<i>Skjelettmetastaser</i>	15
3.3.6	<i>Levermetastaser</i>	15
3.3.7	<i>Binyremetastaser</i>	15
3.3.8	<i>Oligometastaser</i>	16
3.4	Marginer og marginrelaterte volumer	16
3.5	Risiko- og interessevolumer	16
3.5.1	Lunge	16
3.5.2	Hjerte	17
3.5.3	Øsofagus	18
3.5.4	Medulla spinalis	18
3.5.5	Linse	19
3.6	Rapportering av doser og doserelaterte volumer	20
3.7	Beregningsalgoritmer	20
3.8	Energi	21
3.9	Feltoppsett	21

3.9.1	<i>Torakal bestråling</i>	21
3.9.2	<i>Vena cava superior syndrom (Stokes krage), øyeblikkelig hjelp</i>	21
3.9.3	<i>Medulla-/Cauda-/nerverotkompresjon</i>	21
3.9.3.1	<i>Hjernemetastaser Se kapittel 3.3.4.</i>	22
3.9.4	<i>Skjelettmetastaser Se kapittel 3.3.5</i>	22
3.9.5	<i>Levermetastaser Se kapittel 3.3.6.</i>	22
3.9.6	<i>Binyremetastaser CT doseplan anbefales.</i>	22
3.10	Behandlingstid og fraksjonering	22
3.11	Simulering	22
3.11.1	<i>Direktesimulering</i>	22
3.11.2	<i>Simulering/verifisering etter doseplan/isosenterkontroll.</i>	22
4	Behandlingens gjennomføring	23
4.1	Tekniske kontroller	23
4.2	Pasientkontroll i løpet av behandlingen	23
4.3	Dokumentasjon og rapportering	23
5	Oppfølging/kontroller	23
6	Bruk og implementering	24
7	Referanser	25

1 Innledning

Dokumentet omhandler lindrende strålebehandling ved lungekreft. Lungekreft gir hyppig fjernmetastaser, både til skjelett, hjerne, lever og binyre, men også til lunge. Metastaser til skjelett, lunge og hjerne vil være aktuelle for strålebehandling, mens metastaser til viscerale organer oftest vil bli behandlet med kjemoterapi. Ikke sjelden møter man lungekreftpasienter som vil trenge øyeblikkelig-hjelp-intervensjon.

1.1 Bakgrunn

Ved både småcellet og ikke-småcellet lungecancer hvor utsikter til kurativ behandling ikke er tilstede, vil strålebehandling for lindring av plagsomme symptomer kunne være aktuelt. Hos de fleste kjemo-naive pasienter med småcellet histologi, vil imidlertid kjemoterapi ofte være førstevalg. Hos pasienter med SCLC i en residivituasjon hvor ytterligere kjemoterapi ikke anses aktuelt, vil strålebehandling kunne gi god palliasjon. Ca 75 % av alle lungekreftpasienter har sykdomsutbredelse enten lokalt eller metastatisk som gjør at all behandling vil være lindrende og livsforlengende, men ikke kurativ [4]. I tillegg vil noen pasienter ha komorbiditet som utelukker radikal behandling. For disse gruppene vil strålebehandling ofte være et godt symptomlindrende alternativ som første behandlingsmodalitet, eventuelt i kombinasjon med kjemoterapi. I løpet av sykdomsforløpet vil de fleste lungekreftpasienter ha nytte av strålebehandling.

1.2 Kirurgi

Se kapittel 1.4.

1.3 Systemisk behandling

Moderne kjemoterapeutika har en begrenset bivirkningsprofil, og vil kunne være av nytte både i høy alder og ved omfattende sykdom. Se for øvrig det nasjonale handlingsprogrammet www.nlcg.no.

1.4 Indikasjon for strålebehandling

Hos et flertall av pasientene med lungekreft, er muligheter for kurasjon ikke tilstede. I disse tilfellene vil ofte strålebehandling kunne avhjelpe plagsomme symptomer. Ofte vil man kunne tilby et forenklet stråleopplegg, for eksempel med engangsfraksjoner mot smertefulle skjelettmetastaser, eller 2 fraksjoner mot sentrale luftveier [5]. Imidlertid vil det også kunne være situasjoner hvor man forventer en langsom progresjon og et relativt langt sykdomsforløp. Da vil det kunne være riktig å gi en noe større totaldose. En har også vist at kjemoradioterapi hos pasienter med lokalavansert, inoperabel ikke-småcellet lungecancer kan gi lengre overlevelse og bedret livskvalitet enn kjemoterapi alene. Likevel må man ha i mente tidsbruk og avstand fra lokalmiljøet, slik at det vil være situasjoner der man skal anbefale enkel støttebehandling i stedet for strålebehandling, evt. kombinert med kjemoterapi gitt på lokalsykehuset.

1.4.1 Torakal bestråling

Torakal strålebehandling er bivirkningsfattig og effektiv symptomlindrende behandling, både når det gjelder hoste, hemoptyse, dyspne, smerter, svelgvansker og vena cava superior syndrom. For pasienter med stadium III NSCLC som ikke er kandidat for kurativ rettet behandling og er i god allmenntilstand (PS 0-1) er torakal bestråling i kombinasjon med cellegiftbehandling også livsforlengende.

Vurdering for kjemoradioterapi anbefales derfor hos slike pasienter. Dette er basert på en randomisert norsk fase III studie der 191 pasienter med avansert stadium III ikke-småcellet lungecancer ble randomiserte til radiokjemoterapi versus kjemoterapi alene, den såkalte CONRAD studien [31]. Det var både lengre overlevelse og bedret livskvalitet i radiokjemoterapiarmen, unntatt hos pasienter i PS 2. Inklusjonskriteriene var pasienter med lokalavansert, ikke operabel NSCLC stadium III med en eller flere negative prognostiske faktorer (PS 2, tumorstørrelse ≥ 8 cm, vekttnap på $> 10\%$ siste seks måneder. 21% av pasientene hadde PS 2. Det ble gitt fire kurer (vinorelbin kapsler på dag 1 og dag 8 samt carboplatin i.v dag 1) i begge studiearmene. I kjemoradioterapiarmen fikk pasientene strålebehandling med fraksjonering 2,8 Gy x15. Median overlevelse for pasientene som fikk radiokjemoterapi var 12,6 måneder mens den var 9,7 måneder for de som fikk kjemoterapi alene. Etter en initial liten nedgang i livskvalitetsparametere under pågående behandling, forble livskvaliteten uendret i de første måneder etter radiokjemoterapibehandling, mens en så en gradvis forverring i kjemoterapiarmen. Tumorstørrelsen påvirker ikke muligheten for respons på behandlingen. Pasienter med tumorstørrelse over 7 cm og PS 0-1 som fikk radiokjemoterapi hadde en median overlevelse på 13,4 måneder mens den var 9,7 måneder for de som fikk kjemoterapi alene [32]. **Evidensnivå 2.**

Hos ED-SCLC pasienter kan thorakal strålebehandling overveies selv om de ikke har thorakale symptomer. Slotman publiserte i januar 2015 resultatene av en randomisert fase III-studie som sammenlignet standard behandling med kjemoterapi og profylaktisk strålebehandling mot total hjerne med samme behandling pluss torakal involved field strålebehandling med dosering 3 Gy x10. Det var 247 pasienter i stråleterapi-armen og 248 i kontroll-armen. Primær endepunkt var total overlevelsen etter 1 år. Denne var 33% i stråleterapi armene og 28% i kontroll armene ($p=0,066$). Men etter 2 år ble det signifikant forskjell i overlevelsen, 13 % mot 3 %. Progresjonsfri overlevelse etter 6 måneder var 24 % i stråleterapi armene og 7 % i kontroll armene ($p=0,001$). Konklusjonen ble at man, i tillegg til profylaktisk strålebehandling mot total hjerne, bør overveie å gi torakal strålebehandling til pasienter med ED-SCLC som er kjemoterapi respondere [Slotman et al. Lancet 2015 Jan 3; 385(9962): 36-42].

Ved intrabronkial tumor som obstruerer luftveier kan endobronkial strålebehandling, laser, endobronkial stenting og fotodynamisk terapi være alternativ eller supplement til ekstrathorakal bestråling (ref Ung 2006, cochrane cordona 2008). Spesielt ved tilbakefall etter tidligere ekstern strålebehandling vil disse alternativene være aktuelle.

Også ved resistent hemoptyse kan supplerende behandling som nevnt over, i tillegg til embolisering og kirurgi kunne vurderes.

Heshet som følge av recurrens-parese blir sjelden bedre av strålebehandling, og bør vurderes av ØNH-spesialist.

Solitær synkron svulst i kontralateral lunge eller annen lapp i ipsilateral lunge bør oppfattes som to primære selv ved lik histologi, og behandles med kirurgisk reseksjon.

1.4.2 Vena cava superior syndrom (Stokes krage), øyeblikkelig hjelp

Vena cava superior syndrom (ødem i ansikt, hals og armer) oppstår som følge av tumor utgående fra høyre hoved- eller overlappsbronkus, eller store lymfeknutemetastaser vanligvis i precarinale eller høyre paratrakeale stasjoner. Pasienter med vena cava superior syndrom har behov for rask start av behandling. Det startes med høydose dexamethason eller methylprednisolon, og pasienten overføres snarest til nærmeste stråleterapiavdeling. Syndromet er relativt hyppigere ved SCLC enn NSCLC (VCSS er tilstede på diagnosetidspunktet hos 10 % av SCLC-pasientene, mot 1,7 % hos NSCLC-pasientene (Rowell, Cochrane, 2001[6]). Ved bekreftet eller mistenkt småcellet histologi gis primær kjemoterapi dersom pasienten er kjemo-naiv. Ved kjemoresistent SCLC eller bekreftet NSCLC-histologi skal pasienten tilbys øyeblikkelig hjelp-strålebehandling.

1.4.3 *Medulla-/Cauda-/nerverotkompresjon (øyeblikkelig hjelp, Ø-hjelp)*

Symptomgivende medullakompresjon forekommer ikke sjeldent hos pasienter med avansert lungekreft. Rask diagnostikk og igangsetting av behandling kan være avgjørende for hvilken funksjon som er mulig å oppnå, da paralyse som har vedvart over 24 timer, sjelden er reverserbar. MR er den primære diagnostiske metode ved mistanke om medullakompresjon. Ved nedsatt kraft i ekstremiteter, settes pasienten på høydose steroider før eventuelle diagnostiske prosedyrer. Deretter bør pasienten henvises som øyeblikkelig hjelp til multidisiplinært team (onkolog, nevrokirurg, ortoped) for vurdering av ulike behandlingsalternativ. Dersom steroidbehandling gir bedring av symptomene med kun lett parese, eller hvis pasienten ikke oppfattes som operabel, kan strålebehandling velges som primærbehandling. Også denne behandlingen bør etterstrebes igangsatt innen 24 timer fra symptomdebut. Ved progresjon av nevrologiske symptomer under pågående strålebehandling, bør nevrokirurg/ortoped konsulteres på nytt med hensyn på dekompresjon.

Indikasjonen for strålebehandling står svak hos pasienter som har vært paraplegiske > 24 timer før kontakt med stråleterapiavdeling og uten effekt av steroider og som er smertefrie.

1.4.4 *Profylaktisk hjernebestråling ved extensive disease SCLC*

Pasienter med SCLC-ED med respons på behandling anbefales profylaktisk strålebehandling mot total hjerne. En randomisert EORTC studie viste både lavere insidens av hjernemetastaser (14,6% versus 40,4 % etter 1 år), bedre median overlevelse (6,7 versus 5,4 måneder) og bedre 1-års overlevelse (27,1 % versus 13,3%) hos pasienter som hadde fått profylaktisk strålebehandling versus pasienter som ikke hadde fått det [33]. Forskjellige fraksjoneringsregimer var tillatt (4 Gy x5, 2,5 Gy x10, 3 Gy x10, 2 Gy x12) med oppstart 4-6 uker etter siste cellegiftkur. Studien kunne ikke gi et svar på spørsmålet hvilket regime som var mest effektivt, men 60 % av pasientene i stråleterapi armen hadde fått 4 Gy x5 og denne doseringen virker dermed adekvat for denne pasientgruppen.

1.4.5 *Hjernemetastaser*

Både ved SCLC og NSCLC er hjernemetastaser hyppige. 80 % av hjernemetastaser oppstår i cerebrale hemisfærer, 15 % i cerebellum og 5 % i hjernestammen. 70 % har multiple metastaser ved MR-undersøkelse. Median overlevelse for lungecancerpasienter med hjernemetastaser er dessverre kort: 2-4 måneder.

Pasienter med solitære hjernemetastase basert på MR kan profitere på kirurgisk reseksjon [7] 5-års overlevelse kan være 10-20 %. Postoperativ bestråling av total hjerne vil kunne redusere tilbakefallfrekvensen fra 70 til 17 %, men gir ikke økt overlevelse [8]. Behandlingen bør gjennomføres 4-6 uker etter kirurgi.

Stereotaktisk strålebehandling, enten med gammakniv eller Linac-basert, kan også gis ved oligometastasering (1-4 metastaser) [9] og er i hvert fall førstevalg hos pasienter med en solitær metastase som ikke kan eller vil opereres. Etterfølgende supplerende total hjernebestråling frarådes siden det øker risikoen for kognitiv svikt uten at det øker overlevelsen [10].

Det har i det siste kommet data på at man til og med kan overveie stereotaktisk strålebehandling ved multiple metastaser. Målet med stereotaksi i slike tilfeller er å begrense stråledosen til det friske hjernevevet og dermed redusere risikoen for toksisitet og da spesielt kognitiv svikt. Av de publiserte kohort studiene var Yamamoto den største. Han sammenlignet resultatene av en slik behandling hos 560 pasienter med 10 eller flere hjernemetastaser (!) med 1254 pasienter med 2-9 metastaser og de var helt like når det gjaldt residivfri overlevelse, total overlevelse, komplikasjoner og kognitiv funksjon [ref Yamamoto et al. J Neurosurg 2014 Dec; 121 Suppl: 16-25].

Hjernemetastaser fra SCLC (single, oligo eller multiple) kan primært behandles med kjemoterapi deretter evt. total hjernebestråling eller primær total hjernebestråling. Kirurgi/stereotaktisk strålebehandling benyttes normalt ikke som primærbehandling ved disse, selv om det er bare 1-3 metastaser. Bare ved en

akutt situasjon som for eksempel en truende herniering ved hydrocefalus som følge av en stor metastase i bakre skallegrop, kan kirurgi være indisert.

Pasienter med multiple hjernemetastaser og som er i god eller rimelig god allmenntilstand bør behandles med total hjernebestråling [11], da effekten av dette er vist å være bedre enn støttebehandling [12]. Doseringen 3 Gy x 10 har vært mest brukt, men 4 Gy x5 vurderes. [13,14]. Ved postoperativ behandling og spesielt gode prognostiske faktorer kan strålebehandling med 2 Gy's fraksjoner overveies for å minske langtids toksisitet.

Ved pasienter i dårlig allmenntilstand (ECOG > 2) er best supportive care / steroid behandling alene oftest å foretrekke. Belastningen med strålebehandling er for disse pasientene større enn gevinsten.

1.4.6 Skjelettmetastaser

Enkel palliativ strålebehandling mot skjelettmetastaser og bløtvevsmetastaser gir god symptomlindring. Smerter fra skjelettmetastaser blir lindret hos 60 til 80 % av pasientene. Rebehandling kan være aktuelt mot tidligere strålebehandlede områder.

Asymptomatiske skjelettmetastaser til columna kan vurderes for kirurgi, lokal bestråling eller aktiv ekspektans med ny MR etter senest 2-3 måneder, se for øvrig kapittel 1.4.1.

1.4.7 Levermetastaser

Ved levermetastaser vil kjemoterapi være førstevalg. Iblant vil likevel strålebehandling være aktuelt, og konformal bestråling bør foretrekkes.

1.4.8 Binyremetastaser

Adrenale metastaser er hyppige (33 % av alle lungekreftautopsier). Benigne binyreadenomer er hyppige, preoperativt påviste lesjoner må utredes med biopsi. Ved en stor symptomgivende metastase i binyrer, kan det gis palliativ strålebehandling. Ved påvist solitær binyremetastase og for øvrig resektabel primærtumor, kan reseksjon av metastasen vurderes, da enkelte har påvist forlenget overlevelse ved denne fremgangsmåten.

1.4.9 Pasienter med oligometastaser

Av og til er det pasienter hvor man enten ved primærdiagnostikk (synkron) eller senere i sykdomsforløpet (metakron) finner en svært begrenset hematogen metastasering med bare 1-3(4) metastatiske lokalisasjoner. Hvis de er i utmerket allmenntilstand, kan man vurdere å tilby radikal behandling i form av kirurgi og/eller (kjemo)radioterapi og/eller radiofrekvensablasjon (RFA) mot all makroskopisk tumor. I en fase II-studie ble 40 NSCLC-pasienter med maksimalt 4 synkrone metastaser radikalbehandlet og oppnådde en 1-års og 3-års overlevelse på 56,4 % og 17,5 % og en 1-års og 3-års progresjonsfri overlevelse på 51,3 % og 13,6 %. Bare 5 % fikk et lokalt residiv i radikalbehandlet område [61]. I en retrospektiv analyse av 61 NSCLC-pasienter med 1-3 synkrone metastaser var median progresjonsfri overlevelse 6,6 måneder og 1-års og 2-års overlevelse 54 % og 38 % [62]. Når det gjelder strålebehandling blir disse oligometastatiske lesjonene oftest behandlet med SBRT eller gammakniv (hjerne) og lokal kontroll ligger i størrelsesorden 80 % og toksisiteten er minimal [63]. Men vanlig høydosert ekstern strålebehandling kan eventuelt også anvendes.

2 Forberedelser

2.1 Rekvirering av strålebehandling

Ved Ø-hjelp bør strålebehandlingen igangsettes så snart som råd og helst innen 24 timer fra symptomdebut. Det bør tilstrebes å starte behandlingen med en daglig fraksjon i minimum to påfølgende dager, noe som iblant vil kunne medføre behandling i helg.

2.2 Pasientinformasjon

Alle pasienter skal ha samtale med onkolog før planlegging av strålebehandling starter. Ved denne samtalen skal planlagt behandlingsopplegg og behandlingsintensjon klargjøres for pasienten. I tillegg må det gis informasjon om mulige akutte og langtidsbivirkninger. I forbindelse med behandlingstart skal pasienten ha informasjonssamtale med stråleterapeut eller omsorgssykepleier. Muntlig informasjon bør suppleres med skriftlig informasjon. Røyking må frarådes under pågående strålebehandling.

Pasienter som får strålebehandling mot sentrale deler av thorax kan få øsofagittplager. Dette kan føre til redusert matinntak, og noen vil trenge «myk mat» (for eksempel lettoppløselig bearbeidet mat, ikke skorper og tørr mat). Flytende næring kan også bli nødvendig. Det er sjelden behov for sondeernæring. Enkelte pasienter vil ha behov for smertelindring mot plager fra svelg og spiserør. En del pasienter får rød og irritert hud i strålefeltet. Våt deskvamasjon oppstår sjeldent. Hvis det skulle oppstå, kan plagene lindres med saltvannsomslag (klut/gassbind dynket i fysiologisk saltvann) i aktuelt område eller det kan smøres med nøytrale fuktighetskremer. De akutte reaksjonene i hud og slimhinner gir seg for de fleste pasientene 10-15 dager etter avsluttet behandling. Plager etter dette kan skyldes soppinfeksjon. Noen pasienter plages med vedvarende tørrhet i spiserøret i feltnivå i mange måneder etter avsluttet behandling. Stråleinduserte pneumonitter forekommer, og oppstår typisk 2-12 uker etter avsluttet strålebehandling. Ved symptomer (hoste) kan steroidbehandling tilbys. Differensialdiagnostisk kan også infeksjose pneumonier forekomme.

Kontroll hos lungelege kan derfor være fornuftig for pasienter med symptomer på stråleinduserte pneumonitter og pneumonier.

3 Behandlingsplanlegging

I de fleste tilfellene vil det være tilstrekkelig å gjennomføre en feltinnstilling på simulator. En virtuell simulering med forenklet doseplanlegging vil også være et godt alternativ for mange pasienter. CT-basert planlegging kan benyttes hos de pasienter som tidligere har fått behandling i samme region, eller hvor det er viktig at normalvev i området skånes på best mulig måte.

3.1 Fiksering/pasientleie

Pasientleiet skal muliggjøre planlegging og behandling med flerfeltsteknikk. Pasienten posisjoneres vanligvis i ryggeleie med armene over hodet i egnet fikseringsutstyr som gir god støtte til skuldre og armer. Ved tumores cranialt i lungene, er det viktig å være oppmerksom på risikoen for uønsket bestråling skulder. Knepute kan benyttes. Pasienten bør ligge så rett som mulig uten å rette opp naturlige skjevheter. Det er viktig at CT for behandlingsplanlegging tas med pasient i samme posisjon som behandlingen skal foregå i. For pasienter med pustevansker, kan det være aktuelt med elevert thorax. Pasientleiet og fikseringen dokumenteres skriftlig, eventuelt med fotografier.

I de tilfellene der det er ønskelig å behandle med et pasientleie som er forskjellig fra avdelingens standard opplegg, bør dette også begrunnes. Ved strålebehandling av hode / hals bør pasienten fikseres i maske for å sikre stabilitet.

3.2 Billedopptak for 3-D plan og virtuell simulering

Det anbefales 3mm/3mm-snitt eller tettere for å få en god kvalitet på fremstillingen av feltbilder. Lengden på scanområdet velges slik at alt lungevolum inkluderes i CT-studien. Ved svært høyt eller svært lavt liggende tumores må en sørge for at CT-snittene tas med tilstrekkelig margin til forventet målvolum. Dette bør spesifiseres på rekvisisjonen.

Ved scanning av lungetumores vil tumor bevege seg med respirasjonen. Dette gjelder hovedsakelig perifere tumores siden sentrale tumores og spesielt de som har innvekst i mediastinum, ikke vil bevege seg så mye. Et konvensjonelt CT-opptak vil fange tumoren på et tilfeldig øyeblikk i respirasjonssyklusen. Uten å vite mer nøyaktig hvor i syklusen dette er, er det en reell risiko for geografisk miss ved planlegging og behandlingen hvis man legger på symmetriske marginer i de forskjellige retningene for å ta hensyn til en antatt bevegelse. I de siste årene har det kommet CT-systemer som registrerer pasientens pustesyklus parallelt med at det tas CT bilder (4D CT). Dersom man utfører en 4D CT-opptak med fri pust, vil målvolumet bevege seg under opptaket og avbildningen vil inkludere bevegelser forårsaket av pusting (ITV). På denne måte får man informasjon om tumors posisjon gjennom respirasjonssyklusen som kan benyttes ved stråleterapiplanleggingen.

Vi anbefaler 4D-CT ved målvolumsdefinisjon i thorax.

Referansepunkt: Referansepunktet skal defineres og markeres ved CT-opptak slik at man ved planlegging og simulering/behandling enkelt kan finne det aktuelle punktet. Punktet bør plasseres på et mest mulig stabilt sted, som ikke er for langt fra målvolumet. Gode referansemerker er benete strukturer.

Kontrast: Vi anbefaler bruk av kontrast for bedret målvolumsdefinerings. Vær oppmerksom på mulig doseringsproblematikk ved kontrastoppladning i store volum, for eksempel hjertet.

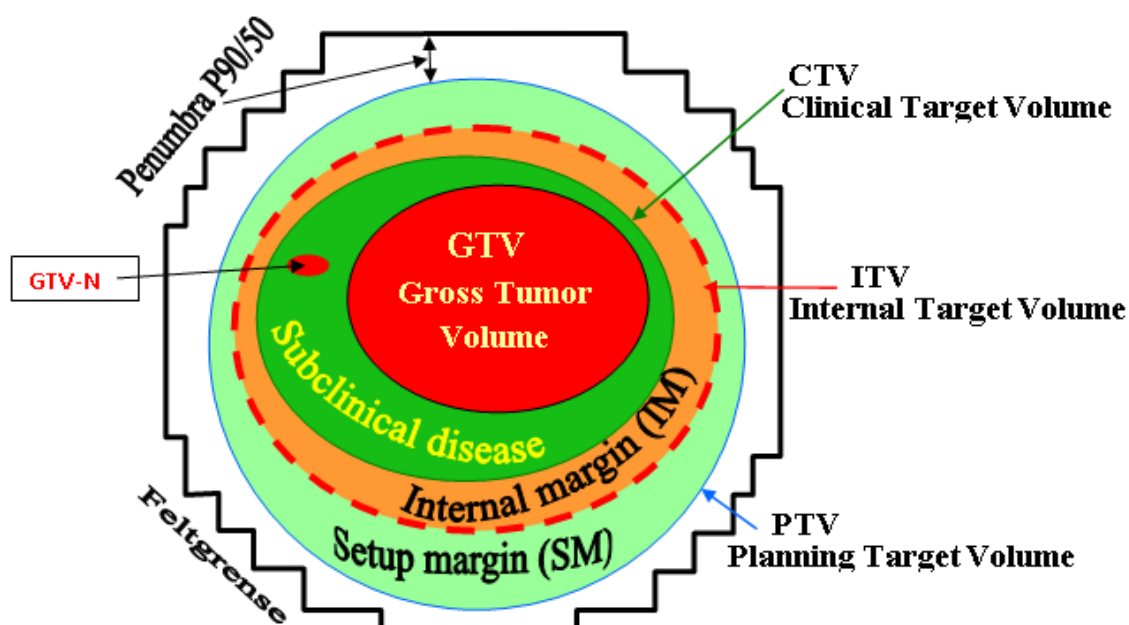
3.3 Målvolumsdefinisjoner og rekvirerte doser

Volumdefinisjonene i dette dokumentet bygger på retningslinjer gitt i StrålevernRapport 2012:9 [15], som igjen bygger på internasjonale anbefalinger [16,17,18]:

Det anbefales å justere «window width» (WW) og «window level» (WL) til ideelt kontrastnivå før start av inntegning. Bruk lungevindu ved avgrensning av tumor mot lungevev, bløtdelsvindu ved avgrensning mot mediastinum og beinvindu ved mistanke om infiltrasjon i thoraxvegg [19].

- **GTV (Gross Tumor Volume, Tumorumvolum):** Dette volumet inneholder palpabel eller radiologisk synlig tumor.
- **CTV (Clinical Target Volume):** Dette volumet inneholder GTV og/eller område med en viss sannsynlighet for forekomst av ondartet subklinisk sykdom relevant for behandling.

Dersom det benyttes 3D-basert doseplanlegging skal lege foretar inntegning av GTV og/eller CTV, samråd med radiolog kan anbefales.



Figur 1: Skjematisk framstilling av volumer og marginer for definering av feltgrense i BEV.

3.3.1 Torakal bestråling

Symptomgivende deler av primærtumoren og / eller affiserte glandler i mediastinum utgjør målvolumet. Ved store tumormasser, vil det kunne være aktuelt å unnlate å bestråle de mest perifert beliggende delene av lesjonen, såfremt de ikke invaderer brystvegg og er smertegivende. Spesielt hos pasienter med på forhånd marginal lungefunksjon er det viktig å begrense strålefeltenes størrelse.

For thorakal bestråling er det foretatt flere fraksjoneringsstudier og de fleste konkluderer med tilnærmet likeverdig symptomlindringseffekt av sterkt hypofraksjonert behandling som av finere fraksjonert behandling:

1. MRC: $8,5 \text{ Gy} \times 2 = 3 \text{ Gy} \times 10 = 10 \text{ Gy} \times 1$ [22]
2. Sundstrøm: $8,5 \text{ Gy} \times 2 = 2,8 \text{ Gy} \times 15 = 2 \text{ Gy} \times 25$ [5]
3. MRC: $8,5 \text{ Gy} \times 2 = 4,5 \text{ Gy} \times 5$ [23]

En sterkt hypofraksjonert behandling vil muligens kunne gi raskere symptomlindring. Prognostiske vurderinger, komorbiditet og tidsbruk er faktorer som må vurderes ved valg av fraksjoneringsregimer. 10 Gy x 1 kan vurderes hos pasienter kort forventet levetid (ref 1992)

Norsk lungekreftgruppe vil anbefale at man ved behov for strålebehandling mot sentrale luftveier behandler med 8,5 Gy x2 til pasienter i stadium IV samt til pasienter i stadium III med en av følgende dårlige prognostiske faktorer:

- Redusert almenntilstand (PS \geq 2)
- Patologisk vekttap

For inkurabile NSCLC-pasienter i stadium III i god allmenntilstand anbefales behandling med fire kurer vinorelbin + karboplatin kombinert med strålebehandling 2,8 Gy x15 med oppstart strålebehandling omkring kur nummer 2 (CONRAD regimet).

Pasienter med sulcus superior tumor har ofte en lengre overlevelse, større tendens til smerter (pga nerveaffeksjon) og høydosert strålebehandling bør overveies for å oppnå bedre palliativ kontroll. For å sikre akseptabel medulladose bør disse planlegges med CT-doseplan.

Hos pasienter med ED-SCLC som ikke har torakale symptomer, men som man ønsker å gi torakal strålebehandling med bakgrunn i resultatene av Slotman-studien [Slotman et al. Lancet 2015 Jan 3; 385(9962): 36-42], anbefales 3 Gy x10 (fraksjoneringen som ble brukt i denne studien).

NB! Alle pasienter med lokalavanserte, ikke-resektable tumores uten tegn til fjernspredning bør diskuteres i multidisiplinært team med tanke på kjemoradioterapi i kurativ hensikt.

3.3.2 Vena cava superior syndrom (Stokes krage), øyeblikkelig hjelp

Målvolum er den affiserte delen av mediastinum. I slike palliative situasjoner er det ikke nødvendig med marginer for eventuell mikroskopisk tumorutbredelse.

Den mest brukte fraksjoneringen ved vena cava superior syndrom er 3 Gy x10. Behandling med høyere doser, evt. i kombinasjon med cellegift, kan være aktuelt hvis det dreier seg om en nydiagnostisert lungecancer uten fjernmetastasing. Ved småcellet lungecancer kan øyeblikkelig oppstart av cellegift være et alternativ. Som ved medullakompresjon bør de to første strålefraksjonene gis på to påfølgende dager. Ved avansert sykdom med negative prognostiske faktorer og/eller sykdom utenom toraks kan hypofraksjonert behandling 8,5 Gy x2 velges.

3.3.3 Medulla-/Cauda-/nerverotkompresjon

Behandlingen skal igangsettes så snart som mulig og innen 24 timer fra hospitalisering. Ved fraksjonering 3 Gy x10 bør det tilstrebes å starte behandlingen med minimum to påfølgende fraksjoner, noe som iblant vil medføre behandling i helg. Tumornivå og utbredelse forutsettes bestemt ut fra billeddiagnostikk. Ved skjelettmetastasisk sykdom vil hele den affiserte ryggvirvelen betraktes som CTV, CT-basert behandlingsplanlegging anbefales og en vil da kunne tilpasse marginer individuelt. Ved direkteinnstilling anbefales at en virvel over og under den affiserte virvelen inkluderes i strålefeltet. Ved bløtvevstumor vil CTV være tumor med margin 0,5 - 1 cm.

Standardfraksjonering har vært 3 Gy x10 (alternativt 4 Gy x5). I den senere tid har enkelte studier indikert at 8 Gy x1 sannsynligvis er en like effektiv behandling [20, 21]. Ved kort forventet levetid (< 4-6 uker) anbefaler en derfor at det benyttes 8 Gy x1. Ved svært kort forventet levetid uten smerter må en vurdere å avstå fra behandling.

Hos pasienter som ble operert med laminectomi eller corporectomi for truende tverrsnitt, anbefales det å gi 3 Gy x10 som konsoliderende strålebehandling. Oppstart ca. 2 uker etter kirurgi.

3.3.4 Hjernemetastaser

Ved ekstern strålebehandling av hjernemetastaser fra SCLC eller NSCLC gis vanligvis total hjernebestråling. Både store- og lillehjernen inkluderes i et feltoppsett med laterale motgående fotonfelt. Behandlingen planlegges med CT (virtuell simulering), men kan også simuleres direkte på simulator. Ved solitære NSCLC-metastaser evt. oligometastatisk sykdom som ikke er egnet for kirurgi, kan det velges stereotaktisk lokal strålebehandling (d.v.s. rettet mot bare metastasen og ikke mot hele hjernen) med enten gammakniv eller Linac-basert stereotaksi.

Doseringen er 3 Gy x10 eller 4 Gy x5. [13,14]. Ved postoperativ behandling og spesielt gode prognostiske faktorer kan 2 Gy x15 vurderes for å minske langtidstoksitet.

Ved profylaktisk strålebehandling av total hjerne ved ED-SCLC er doseringen enten 4 Gy x5 eller 2,5 Gy x10.

3.3.5 Skjelettmetastaser

Skjelettmetastaser bør bestråles med gode marginer.

Ved bestråling av ukompliserte smertegivende skjelettmetastaser bør engangsfraksjoner på 8 Gy foretrekkes. Alternativ fraksjonering er 4 Gy x5 eller 3 Gy x10. Singel-fraksjonering gir like god smertelindring, men det er større tendens til rebestråling [24]. Ved fraksjonert behandling vil man forvente forbedret remodelering [25]. 3 Gy x10 anbefales derfor som konsoliderende strålebehandling etter metastase-kirurgi (for eksempel etter margnagling eller protesekirurgi) eller ved frakturfare hos pasienter som ikke blir operert. Ved stereotaktisk strålebehandling kan høyere fraksjonsdoser også være aktuelt.

3.3.6 Levermetastaser

Ved massiv levermetastaser og smertefull kapselspreng, kan det overveies å gi palliativ strålebehandling mot leveren. Målvolumet er hele leveren og feltgrensene kan plasseres like rundt leveren (bedømt radiologisk ved gjennomlysning når det gjelder den kranielle begrensningen og for øvrig palpatatorisk), men oftest vil CT-basert planlegging være aktuelt.

Bydder *et al* publiserte at et fraksjoneringsregime med 5 Gy x2 med 24 timers mellomrom ga god effekt (respons hos 54 % av pasientene) [26]. Et annet brukt stråler regime er 3 Gy x7 (respons hos 80 % av pasientene) [27]. Stråleindusert leverskade kan oppstå ved doser rundt 30 Gy i 2-Gy-fraksjoner til total lever, mens toleransen er langt høyere om <25 % av levervolumet bestråles [28]. Ved oligometastatisk sykdom kan stereotaktisk strålebehandling med høyere fraksjonsdoser også være aktuelt.

3.3.7 Binyremetastaser

Målvolumet defineres med hjelp av de diagnostiske CT bildene. I slike palliative situasjoner er det ikke nødvendig med marginer for eventuell mikroskopisk tumorutbredelse.

Det kan gis engangsfraksjoner på 8 Gy eller fraksjonert behandling (3 Gy x10 eller 4 Gy x5), alt avhengig av metastasens utbredelse og symptombilde og ikke minst av pasientens allmenntilstand og metastasesituasjonen for øvrig. Også mot binyremetastaser kan stereotaksi være aktuelt, og spesielt ved solitære binyremetastaser og lokalisert sykdom for øvrig, kan en aggressiv tilnærming forsvares, iblant med kurativt siktemål.

3.3.8 Oligometastaser

Ved oligometastatisk sykdom kan kirurgi eller høypresisjonsbehandling enten ved konvensjonell fraksjonering eller stereotaktisk hypofraksjonert strålebehandling være aktuelt. Ved strålebehandling defineres målvolumet på bakgrunn av den diagnostiske CT-undersøkelsen [29]. Totaldose og fraksjonering vil variere alt etter pasientens tumortype, allmenntilstand og prognose samt metastasenes antall, størrelse og beliggenhet og det derfor for vanskelig å gi standard doseringsanbefalinger.

3.4 Marginer og marginrelaterte volumer

Volumene beskrevet over vil bli tegnet på bilder som gir et øyeblikksbilde av de anatomiske forholdene i pasienten og representerer nødvendigvis ikke situasjonen når behandlingen gis. For å ta høyde for denne usikkerheten benyttes volum med marginer rundt CTV.

- **ITV (Internal Target Volume):** Dette volumet inneholder CTV pluss **indre margin (IM)** som tar hensyn til indre bevegelser og endring av CTV. Dersom dette volumet skal angis/tegnes må det gjøres en vurdering av indre bevegelse for den aktuelle lokalisasjonen.
- **PTV (Planning Target Volume):** PTV finnes ved å legge til en **total margin (TM)** rundt CTV. Total margin skal ta høyde for indre bevegelser og endring av CTV (IM), samt til antatte pasientbevegelser og variasjoner i pasientopplegging og feltinnstilling (setup margin, SM). PTV er et redskap for forming av dosefordelingen for å sikre at rekvirert dose blir gitt til CTV med en klinisk akseptabel sannsynlighet. Valg av total margin forutsetter lokal kjennskap til setup-usikkerhet (systematiske og tilfeldige) gjerne basert på korreksjonsprotokoller.

For en mer detaljert beskrivelse av prinsippene rundt valg av marginer, henvises det til StrålevernRapport 2010:4, Mal for utarbeidelse av faglig anbefalinger for strålebehandling i Norge [30].

3.5 Risiko- og interessevolumer

Stråleterapi vil alltid være en avveining mellom ønsket om å avlevere høyest mulig dose til målvolumet samtidig som det omkringliggende friskvevet ikke får for høye doser. Ved bestråling av lungecancer regnes friskt lungevev, hjerte, medulla spinalis og øsofagus som dosebegrensende organer, mens linsen vil være et kritisk organ ved PCI. Det vil derfor være viktig å angi retningslinjer for maksimal dose som kan gis til disse organene. Normalvevstoleranse handler ikke bare om dosenivåer, men ofte også om hvor stort volum som blir bestrålt til hvilken dose, såkalt dose-volum avhengighet. Karakteristikken på denne dose-volum-sammenhengen er sterkt knyttet opp mot strukturen av organet og betraktninger rundt dette må derfor også inkluderes når normalvevstoleransen angis.

Det er vanlig å angi normalvevstoleranse i form av sannsynlighet for en viss skade. Det er derfor viktig og også presisere hvilket endepunkt som toleransen angis for.

3.5.1 Lunge

Normalvev av lunge vil i større eller mindre grad alltid rammes ved ekstern strålebehandling av lungetumorer. Bivirkningene for lungebestråling deles generelt i to distinkte faser, akutte og sene strålebivirkninger. De akutte bivirkningene, stråleindusert pneumonitt (SP), manifesterer normalt fra 1 til 8 måneder etter stråleterapi. Senskader, stråleindusert fibrose (SF), manifesteres fra 6 måneder etter behandling. Foruten pneumonitt og fibrose rapporteres en reduksjon av lungefunksjon så tidlig som 4-8

uker etter strålebehandling av bryst, lymfom og lunge. Laveste lungefunksjon observeres 6-9 måneder etter bestråling [34].

I et ASTRO-QUANTEC-review er det gjennomgått over 70 artikler med ulike dose-volum parametere og endepunkter for lunge. Man finner sterke volum og fraksjonerings effekter for stråleindusert pneumonitt uten at det er noen klar terskelverdi som kan identifiseres. Til tross for usikkerhet knyttet til lungefunksjon før strålebehandling, kommer man med noen anbefalinger som begrenser risikoen for SP til $\leq 20\%$ [35]:

Mean lung dose, MLD < 20 Gy (konvensjonell fraksjonering 1,8-2,0 Gy/fraksjon)

V₂₀ (total lungevolum minus GTV primærtumor) < 30-35 %

V₅ (total lungevolum minus GTV primærtumor) < 65 %

For hypofraksjonert stereotaktisk behandling gjelder andre grenser (se *Faglige anbefalinger for kurativ strålebehandling ved NSCLC*).

For pasienter med nedsatt lungefunksjon eller kombinasjonsbehandling med kjemoterapi kan risikoen være høyere for disse grensene. Ved stor lungebelastning anbefales konferering med lungelege.

Risiko for utvikling og grad av fibrose ser ut til å korrelere til gitt dose, men det er store individuelle forskjeller i nivå og terskel. Det er også påvist en korrelasjon mellom SP og SF, uten at SF var korrelert med MLD eller måldose [36]. Terskelverdien ser ut til å ligge på ca 30-35 Gy for å utvikle fibrose [37,38,39].

Fraksjonerings sensitiviteten er estimert til $\alpha/\beta=4,0 \pm 0,9$ Gy for pneumonitt (± 1 SD), med anførsel om en signifikant tidsfaktor for kortere behandlingsforløp hvor dose restitusjon estimeres til $0,54 \pm 0,21$ Gy/dag. α/β -ratio for fibrose er lav, sannsynligvis 2-3 (øvre 95% konfidensintervall 3,5) og det er ikke påvist noen signifikant tidsfaktor [35, 39].

I de kliniske tilfeller hvor man ikke klarer å holde seg innenfor de anbefalte grensene ovenfor, kan man gjøre en total klinisk vurdering dersom man vil overstyre 20 % risiko for SP.

Quantec-reviewet estimerer ut fra logistisk tilpassing av tilgjengelige data at sannsynligheten for SP, $p = (\exp(b_0 + b_1 \cdot \text{MLD}) / (1 + \exp(b_0 + b_1 \cdot \text{MLD}))$, der $b_0 = -3.87$ (-3.33,-4.49) og $b_1 = 0.126$ (0.100,0.153) Gy⁻¹. Dette gir i så fall en TD₅₀ = 30.8 (28.7,33.9) Gy og $\gamma_{50} = 0.97$ (0.83,1.12). Ved å tilpasse med probit responsfunksjon isteden, (tilsvarende Lyman model med n =1) får man TD₅₀ = 31.4 (29.0,34.7) Gy og m = 0.45 (0.39,0.51). Begge tilpassninger er gjort basert på inhomogenitetskorrigerede data [35].

3.5.2 Hjerte

Stråleindusert hjertetoksisitet blir sjelden rapportert som bivirkning ved strålebehandling av lungesvulster [40]. Dette baserer seg på to forhold: For det første er det få pasienter som er strålebehandlet for lungetumor som lever lenge nok til å presentere hjertebivirkninger. For det andre vil endringer i hjertefunksjon ofte tilskrives sykdomsprogresjon eller allerede eksisterende hjertesykdom. Likevel kan man forvente en økende rapportering av strålerelaterte hjertebivirkninger i takt med økende overlevelse som følge av mer effektiv strålebehandling. Aktuelle bivirkninger ved totaldoser i størrelsesordenen 30-40 Gy eller mer er: Perikarditt (≥ 35 Gy), kardiomyopati (≥ 35 Gy), skade på kornararterien (≥ 30 Gy), klaffeskade (≥ 40 Gy) og arytmi [41,42]. Ischemisk hjertesykdom blir rapportert som den vanligste bidragsyteren til hjerterelaterte dødsfall [41].

Det er vanskelig å anbefale klare dosekrav til hjertet for pasienter som strålebehandles for primære lungetumorer, da mer akutte begrensninger med tanke på dose til medulla og lunge vil være mer styrende for valg av bestrålingsopplegg på kort sikt. Det er likevel all grunn til å anta at langtidsoverlevende lungekreftpasienter generelt har stor risiko for å pådra seg stråleinduserte hjertelidelser og det anbefales å begrense volumet av hjertet som bestråles til høye doser så mye det lar seg gjøre uten å gå på bekostning av dekning av målvolumet. Spesielt bør man tilstrebe å redusere volumet med doser over 30-40 Gy så mye det lar seg gjøre. Pasientene bør følges opp med tanke på å fange opp hjertebivirkninger på et tidlig stadium.

Mean heart dose, MHD helst < 35 Gy og alltid < 46 Gy**V₆₀ (total hjertevolum) < 30%****V₄₅ (total hjertevolum) < 60%****V₄₀ (total hjertevolum) < 80%****3.5.3 Øsofagus**

Ved bestråling av lungecancer vil målvolument plassering ofte føre til at en betydelig andel av øsofagus blir bestrålt. Pasienten kan i en del tilfeller oppleve svelgvansker og/eller svelgsmerter under og rett etter behandlingsperioden. Dette kan gi redusert matinntak før til dehydrering og vekttap og dermed brudd i behandlingsforløpet. Senbivirkninger i øsofagus er som regel et resultat av fibrose og kan føre til strikturer [43].

Dersom dosefordelingen i øsofagus skal evalueres, må naturlig nok øsofagus tegnes inn på CT-studien som danner grunnlaget for beregningen. Oral kontrast vil forenkle inntegningen. Øsofagus tegnes fra like nedenfor larynx ned til den gastro-øsofageale overgangen. Det finnes ingen litteratur om marginer rundt øsofagus som kritisk organ (PRV).

Emami et al foreslo TD5/5 60, 55 og 50 Gy for henholdsvis en tredjedel, to tredjedel og hele øsofagus [44]. Flere publikasjoner viser at konkomitant kjemoterapi øker risiko for skader i øsofagus og toleransedosen vil derfor være mindre enn Emami et al antyder [45,46,47]. Bradley et al utførte en analyse på 166 pasienter med NSCLC som hadde fått strålebehandling mot thorax (median måldose 70 Gy). De fant at A₅₅ (arealet i cm² som har mottatt 55 Gy eller mer) og V₆₀ (volumet i cm³ som har mottatt 60 Gy eller mer) korrelerte best med forekomst av øsofagitt. De finner bl.a. at V₆₀ = 15 cm³ vil gi ca 30 % sannsynlighet for øsofagitt dersom stråleterapi blir gitt alene. Dersom V₆₀ reduseres til 5cm³ vil sannsynligheten synke til ca 20 % [45]. Ved bruk av konkomitant kjemoterapi finner de at sannsynligheten er nær ved å dobles uansett verdi av A₅₅ og V₆₀.

Mean øsofagus-dose helst < 34 Gy**3.5.4 Medulla spinalis**

Stråleindusert kronisk myelopati er en fryktet komplikasjon etter strålebehandling. Latensperioden synes å være bimodal med insidens-topper ved 13 og 29 måneder [48]. Den første toppen korresponderer mest sannsynlig til skade i hvit substans med påfølgende demyelinisering, mens den andre toppen mest sannsynlig er knyttet opp mot vaskulært betinget skade [48].

Medulla blir ofte regnet som et serielt organ, dvs. at maksimaldosen vil være en viktig faktor for hvordan organet responderer på stråling. For angivelse av medulladose bør derfor D_{max} benyttes. Toleransenivåer for medulla er gitt i tabellen under [49].

Dose (Gy)	Frekvens (%)
50	0.2
60	6
~ 69	50

Frekvens av myelopati ved konvensjonelt fraksjonert regimer (1,8-2,0 Gy pr. fraksjon gitt som 5 fraksjoner pr. uke).

Schultheiss analyserte data fra en rekke publikasjoner om stråleindusert myelopati [50]. De estimerte risiko for myelopati som funksjon av dose for 335 pasienter med bestråling mot cervicalcolumna og for 1956 pasienter med bestråling mot thoracalcolumna ved å benytte sannsynlighetsfordelings-modellen. De fikk en god tilpasning til modellen for cervicaldataene, mens tilsvarende god tilpasningen ikke var mulig for thoracaldataene. De fleste av punktene i dose-responsplottet for thoracalbestråling lå til høyre for den estimerte dose-responskurven for cervicalcolumna. Dette antyder at thoracalcolumna kanskje har høyere toleransegrenser enn cervicalcolumna.

Ved beregning av biologisk ekvivalente doser ved hjelp av α/β -formelverket benyttes ofte $\alpha/\beta=2,0$ Gy [51]. I den store analysen utført av Schultheiss ble derimot α/β estimert til å være 0,87 Gy [50]. Dersom man benytter en så lav α/β -verdi vil man predikere en større effekt for høye fraksjonsdoser i forhold til om man benytter $\alpha/\beta=2,0$ Gy.

Siden medulla regnes som et typisk serielt organ, skulle det teoretisk sett ikke foreligge en utpreget volumeffekt ved bestråling. van der Kogel viser i en artikkel fra 1993 til flere publikasjoner med forsøk på dyr som støtter denne teorien for lengder større enn 1 cm [52]. Schultheiss et al og Powers et al fant derimot en volumeffekt for utvikling av myelopati ved bestråling av henholdsvis aper og hunder [53,54]. Sistnevnte publikasjon viser at volumeffekten kun foreligger ved høy sannsynlighet for skade og de konkluderer med at volumeffekten ikke er klinisk relevant ved doser under 50 Gy.

I flere studier med hyperfraksjonering hvor det ble benyttet 3-6 timer mellom fraksjonene, har det for doser under 50 Gy blitt observert høyere insidens av myelopati sammenlignet med konvensjonell fraksjonering. Ang et al tilpasset en bioeksponensiell modell til sine resultater fra bestråling av rotter. De fant to reparasjonshalvtidskomponenter på henholdsvis 0,7 og 3,6 timer [55]. Videre beregninger viste at å gi 2 fraksjoner pr. dag med 6 eller 8 timer mellomrom førte til henholdsvis 16,5 % og 13,5 % reduksjon i toleransedosen sammenlignet med én fraksjon pr. dag. Dersom det gis hyperfraksjonering bør fraksjonene gis med minimum 6 timers mellomrom, fortrinnsvis mer.

Ved bruk av stereotaktisk strålebehandling kan man komme opp i situasjoner der man kun bestråler deler av medulla i et aksial-snitt med en høy fraksjonsdose. Bijl et al fant regionale forskjeller i strålefølsomhet for rottemedulla [56,57], men disse resultatene er vanskelig å overføre til mennesker. I følge Kirkpatrick et al (QUANTEC) vil en partiell bestråling av medulla med en maksimumsdose på 13 Gy i én fraksjon eller 20 Gy i tre fraksjoner føre til < 1% risiko for skade [49].

Enkelte cytostatika er kjent å kunne ha en synergetisk effekt med stråling slik at toleransedosen vil reduseres. Dette gjelder spesielt når kjemoterapien gis konkomitant. Dessverre foreligger det kun usikker dokumentasjon på denne synergieffekten og de fleste publikasjonene er basert på case-studier. Ved kombinasjonsbehandling skal det derfor vises aktsomhet i forhold til medullatoleranse og den kliniske vurderingen skal refereres i pasientjournalen der hvor det er relevant.

Maksimum dose medulla ved hypofraksjonering, regnet om i 2 Gy ekvivalent (EQD2) : 50 Gy

Maksimum dose medulla ved hyperfraksjonering i THORA studien: 54 Gy

3.5.5 Linse

Linsen er den mest sensitive delen av øyet og stråleindusert katarakt er en komplikasjon man ønsker å unngå. Det foreligger begrenset litteratur på dose-respons sammenhengen for katarakt og studiene som eksisterer er gamle. Henk et al studerte 40 pasienter som hadde fått bestråling av orbita med linseskjerm i feltet [58]. Konklusjonen av denne studien var at linsen tolererer 5 Gy fra et fraksjonert regime uten tegn til forandringer. 16,5 Gy eller høyere vil nesten alltid føre til svekkelse av synet. De beregnet TD_{50} for linsen til ca.15 Gy.

Det er også publisert kliniske data for linsetoleranse som er basert på helkroppsbestråling (TBI). Degg et al analyserte oppfølgingsdata for 170 pasienter som hadde fått TBI med 9,2 – 15 Gy. Etter 6 år var insidensen for katarakt 75 % for pasienter som var blitt behandlet med engangsfraksjon, mens for pasienter som hadde fått fraksjonert bestråling var insidensen kun 15 % [59].

Mange benytter i dag en dosegrense på 10 Gy for linsen. Selvfølgelig gjelder likevel prinsippet om at man prøver å oppnå så lav dose som mulig for å minimalisere risikoen for stråleindusert katarakt. Med dagens relativt enkle inngrep for bytting av linser, bør dog dette ikke gå på bekostning av dosen til målvolument.

Thames and Hendry beregnet $\alpha/\beta_{\text{lense}}$ til 1,2 Gy (0,6 – 2,1) [60].

Man bør også være oppmerksom på dosen til tårekanalen, da komplikasjoner her kan føre til vesentlig plager for pasienten.

3.6 Rapportering av doser og doserelaterte volumer

Her følges anbefalingene gitt i ICRU-rapportene 50, 62 og 83 [16, 17, 18]. ICRU anbefaler bruk av volumbaserte doseverdier ut fra DVH så langt det er mulig, det vil gi mer robuste verdier. ICRU anbefaler å benytte mediandosen (Dmed) til PTV som normalisering (måldosen = mediandosen = 100%) [15]. Flere doseplansystemer har problemer med å normalisere til mediandosen og middeldosen kan derfor benyttes. For tumores i lungene er det lite hensiktsmessig å normalisere til PTV p.g.a. store tetthetsvariasjoner, det bør isteden brukes middeldosen (Dmean) til GTV eller mediandosen (Dmed) til CTV.

Ved bestråling av lungetumores doseres det til middeldose i GTV. Man fraviker her strålevernets generelle anbefalinger fordi doseavsetningen i vevet er tetthetsavhengig. Dose til PTV og ITV vil derfor ikke være representativ for den ønskede tumordosen. Videre vil også dosen i lavdensitetsområdet ofte bli over- eller underestimert avhengig av beregningsalgoritme, mens dosen i høydensitetsområdet er mindre påvirket (se kap 3.7).

Følgende parametre bør rapporteres:

- Klinisk maksimumsdose til pasient, definert som et klinisk relevant maksimum ($D_{2\text{ccm}}$) [15] på 2cm^3 . Området med denne dosen bør ikke ligge utenfor PTV. Nivået bør ikke overstige 107 % av måldosen.
- Minimumsdose, D_{98} , til CTV, evt. GTV, definert som dosen til 98 % av volumet (D_{min} vil være veldig sensitiv for variasjon i aktuelt volum og bør derfor ikke benyttes). D_{98} til GTV bør ikke være lavere enn 95 % av måldosen
- Minimumsdose, D_{98} , til PTV, definert som dosen til 98 % av volumet (D_{min} vil være veldig sensitiv for ujevnheter i aktuelt volum og bør derfor ikke benyttes).
- Konformitetsindeks, definert som er forholdet mellom Behandlet volum (TV) og GTV.
- Doser til risikoorgan (det bør standardiseres på engelske betegnelser ved inntegning i doseplanleggingssystemet):
- Lungs: Dmean, V5 og V20, Heart: Dmean, V40 og V60, Øsofagus: V60
- SpinalCord og SpinalCord_PRV: Dmax, Lens: Dmax
(for organer med svært lite tverrsnitt bør Dmax brukes istedenfor D_2)

3.7 Beregningsalgoritmer

Beregnet dosefordeling i områder med lave tettheter vil variere avhengig av hvilken beregningsalgoritme som benyttes og hvordan dosen beregnes (dose til vann/dose til medium). Dette medfører at en

tilsynelatende kan se en lavere minimumsdose til PTV ved en ellers identisk behandlingsplanlegging på ett doseplanleggingssystem og en algoritme fremfor på et annet. Kunnskap om beregningsalgoritmenes begrensninger og hvordan stråledosene beregnes er derfor nødvendig for vurdering en behandlingsplan. Beregningsalgoritmer som f.eks. *collapsed cone* (CC) eller *anisotropic analytical algoritm* (AAA) anbefales da de vil beskrive den reelle dosefordelingen gjennom lungen bedre enn *pencil beam* [64].

3.8 Energi

I områder med store tetthetsvariasjoner (for eksempel lunge) kan dosefordelingen være problematisk å beregne presist på grunn av manglende elektronlikevekt. Tidligere ble det anbefalt å bruke 6 MV (eller lavere) fotoner da effekten av manglende elektronlikevekt her er mindre uttalt enn ved høyere energier. Ved bruk moderne doseberegningssystemer (CC og AAA, se kap.3.7) med god kontroll på elektronlikevekt ved tetthetsvariasjoner, vil beregningene blir mer riktig. Det vil derfor være mulig å beregne dosefordelinger hvor høyere energier benyttes.

Generelt bør energien velges slik at kriteriene for dosefordelingen blir overholdt. Som regel betyr dette at man velger høyere energier ved dyptliggende målvolym. Dersom en avdeling har problemer med kapasiteten på høyenergimaskiner, vil man med denne pasientgruppen kunne tillate over- og underdoseringer i større grad enn ved pasienter i en kurativ setting.

3.9 Feltoppsett

3.9.1 Torakal bestråling

CT-doseplanbasert feltutforming brukes. Symptomgivende deler av primærtumoren og / eller affiserte glandler i mediastinum vanligvis danner målvolym. Ved direkte innstilling på simulator og bruk av forfra-bakfra motgående strålefelt, plasseres feltgrensene 1,5 – 2 cm utenfor de makroskopiske tumorforandringene.

3.9.2 Vena cava superior syndrom (Stokes krage), øyeblikkelig hjelp

Som oftest brukes det CT doseplanbasert feltutforming. Alternativt velges direkte innstilling på simulator med 2 forfra-bakfra motgående felt. I så fall bør feltgrensene plasseres 1,5 – 2 cm utenfor de makroskopiske tumorforandringene.

3.9.3 Medulla-/Cauda-/nerverotkompresjon

CT doseplanbasert feltutforming anbefales. Ved bestråling av thoracalcolumna kan det benyttes ett felt bakfra eller 2 kilofelt bakfra. Ved store dyp bør to forfra-bakfra motgående felt med ulik vektning vurderes. Ved bestråling av cervicalcolumna vil det være mest hensiktsmessig å bestråle med to motgående sidefelt (90° og 270°) ned til nivået av skuldrene. På denne måten kan friskvev i forkant av målvolymet spares for dose. Strekker målvolymet seg fra cervicalcolumna ned i thoracalcolumna, kan det brukes to motgående sidefelt (90° og 270°) i den øvre delen av målvolymet (divergensfri caudalt) i skjøt med (et) felt bakfra (eller evt. to forfra-bakfra motgående felt) i den nedre delen av målvolymet (divergensfri cranialt).

..

3.9.3.1 Hjernemetastaser Se kapittel 3.3.4.

3.9.4 *Skjelettmetastaser Se kapittel 3.3.5*

3.9.5 *Levermetastaser Se kapittel 3.3.6.*

3.9.6 *Binyremetastaser CT doseplan anbefales.*

3.10 Behandlingstid og fraksjonering

Ved lindrende behandling benyttes i større grad engangsfraksjoner og grovfraksjonerte regimer enn ved kurative behandlingsopplegg. Det henvises til kapittel 3.3 for fraksjoneringsregimer for de enkelte indikasjonene.

3.11 Simulering

3.11.1 *Direktesimulering*

Ved direkte simulering brukes lokale prosedyrer for innstilling.

3.11.2 *Simulering/verifisering etter doseplan/isosenterkontroll.*

Det vises til lokale prosedyrer for kontroll av doseplan ved simulator/behandling.

4 Behandlingens gjennomføring

Lokale, generelle prosedyrer brukes for behandling.

4.1 Tekniske kontroller

Ved behandlingsstart skal pasientens identitet kontrolleres. Monitorutregning, isosenter, feltform, KHA og evt. kileretninger i tillegg til at all datainformasjon er korrekt kontrolleres. Feltkontroll og/eller isosenterkontroll skal utføres ved oppstart og ved evt. endringer underveis i behandlingen. Det anbefales å etablere lokal kjennskap til setup-usikkerhet (systematiske og tilfeldige) og å bruke korreksjonsprotokoller. Dette henger nøye sammen med valg av marginer og aksjonsgrenser [kapittel 3.4].

4.2 Pasientkontroll i løpet av behandlingen

Pasienter som behandles med palliativ intensjon med en behandlingstid > 1 uke bør ha en strålekontroll hos behandlende onkolog. Pasienter som behandles med kurativ intensjon bør kontrolleres minimum annenhver uke av behandlende onkolog. Blodprøvekontroll etter lokale retningslinjer. Stråleterapeut bør være spesielt oppmerksom på svelgvansker, hudreaksjoner, hoste, vekttap og smerteproblematikk.

4.3 Dokumentasjon og rapportering

De ulike trinnene i planleggingsprosessen bør dokumenteres med journalnotat av ansvarlig onkolog. Behandlingskompromiss skal dokumenteres. Belastning på risikoorgan utover anbefalte maksimale volumdoser formidles til pasienten og dokumenteres. Avvik fra planlagt behandling skal også journalføres.

5 Oppfølging/kontroller

Kontroll etter avsluttet strålebehandling gjøres etter lokale prosedyrer. For øvrig henvises det til «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft» (<https://helsedirektoratet.no/Sider/Nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk,-behandling-og-oppfolging-av-lungekreft.aspx>) og «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen» fra Helsedirektoratet (<https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-palliasjon-i-kreftomsorgen>).

6 Bruk og implementering

Faglige anbefalinger for lindrende strålebehandling implementeres ved aktuelle strålebehandlingsavdelinger via de onkologiske representantene i NLCC.

Kontaktadresser: kvist2@nrpa.no
rene.helvoirt@sshf.no

April 2015

Tid for oppdatering: Vår 2016

7 Referanser

1. Omsorg og kunnskap: Norsk kreftplan Omsorg og kunnskap: Norsk kreftplan. Norges offentlige utredninger, NOU 1997:20. Oslo: Sosial- og Helsedepartementet / Statens forvaltningstjeneste, 1997. <http://www.regjeringen.no/nb/dep/hod/dok/nouer/1997/nou-1997-20.html?id=141003> (12.12.11).
2. Nasjonal strategi for kreftområdet Nasjonal strategi for arbeid innenfor kreftomsorgen: Kvalitet, kompetanse og kapasitet. Rapport til Helsedepartementet. Oslo: Sosial- og Helsedirektoratet, 2004. http://www.regjeringen.no/nb/dep/hod/dok/rapporter_planer/rapporter/2004/nasjonal-strategi-for-arbeid-innenfor-kr.html?id=106140 (12.12.11).
3. Johannessen DC red. Pilotprosjekt for kliniske revisjoner i stråleterapi. StrålevernRapport 2004:9. Østerås: Statens strålevern, 2004. <http://www.nrpa.no/dav/d122b5f6fc.pdf> (12.12.11).
4. Cancer in Norway 2009 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway.2009. Oslo: Kreftregisteret, 2011. http://www.kreftregisteret.no/Global/Cancer%20in%20Norway/2009/Cancer_in_Norway_2009_trykkversjonen_for_web.pdf (12.12.11)
5. Sundstrøm et al. Hypofractionated palliative radiotherapy (17 Gy per two fractions) in advanced non-small-cell lung carcinoma is comparable to standard fractionation for symptom control and survival: a national phase III trial. J Clin Oncol 22(5):801-10, 2004
6. Rowell NP, Gleeson FV. Steroides, radiotherapy, chemotherapy and stents for superior vena caval obstruction in superior carcinoma of the bronchus. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(4):CD001316. Review.
7. Pfister American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. J Clin Oncol. 2004 15;22(2):330-53
8. Patchell RA et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. JAMA. 1998 Nov 4;280(17):1485-9
9. Suh, JH. Stereotactic Radiosurgery for the Management of Brain Metastases. N Engl J Med 2010; 362: 1119 – 1127.
10. Chang, EL et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2009; 10: 1037–44.
11. Noordijk IJROBP 1994 The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1994 Jul 1;29(4):711-7.
12. Kelly K. Is it time to reevaluate our approach to the treatment of brain metastases in patients with non-small cell lung cancer? Lung Cancer 1998 Mai; 20(7): 85 - 91
13. Borgelt B et al. The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1980; 6: 1–9.
14. Tsao MN, Lloyd N, Wong R, Chow E, Rakovitch E, Laperriere N. Whole brain radiotherapy for the treatment of multiple brain metastases. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3
15. Lavernes SG, red. Volum og doser i ekstern strålebehandling. Definisjoner og anbefalinger. StrålevernRapport 2012:9. Østerås: Statens strålevern, 2012. <http://www.nrpa.no/dav/e856934ee3.pdf> (30.04.2015)
16. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. ICRU Report 50. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements, ICRU, 1993.

17. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU Report 50). ICRU Report 62. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements, ICRU, 1999.
18. Prescribing, recording, and reporting intensity-modulated photon-beam therapy (IMRT). ICRU Report 83. Journal of the ICRU 2010; 10(1). Oxford: Oxford University Press, 2010.
19. Steenbakkers R et al. Observer variation in target volume delineation of lung cancer related to radiation oncologist-computer interaction: A 'Big Brother' evaluation. Radiotherapy and Oncology 2005; 77(2): 182-190
20. Roos DE, Turner SL, O'Brien PC, Smith JG, Spry NA, Burmeister BH, Hoskin PJ, Ball DL; Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05. Randomized trial of 8 Gy in 1 versus 20 Gy in 5 fractions of radiotherapy for neuropathic pain due to bone metastases (Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05). Radiother Oncol. 2005 Apr;75(1):54-63.
21. Rades D, Lange M, Veninga T, Stalpers LJ, Bajrovic A, Adamietz IA, Rudat V, Schild SE. Final results of a prospective study comparing the local control of short-course and long-course radiotherapy for metastatic spinal cord compression. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Feb 1;79(2):524-30.
22. MRC Lung Cancer Working Party. Inoperable non-small cell lung cancer (NSCLC): a Medical Research Council randomised trial of palliative radiotherapy with two fractions or ten fractions. Br J Cancer 1991; 63: 265-70.
23. MRC Lung Cancer Working Party. A MRC randomised trial of palliative radiotherapy with two fractions or a single fraction in patients with inoperable non-small cell lung cancer (NSCLC) and poor performance status. Br J Cancer 1992; 65: 934-41.
24. Wu, J S-Y et al. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, Volume 55, Issue 3, 1 March 2003, Pages 594-605
25. Wai MS et al. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy- a systematic review of the randomised trials. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004; Issue 2 Art. No CD004721
26. Bydder S et al. A prospective trial of short-fractionation radiotherapy for the palliation of liver metastases. Australasian Radiology 2003; 47:284-288
27. Leibel SA, et Al. A comparison of misonidazole sensitized radiation therapy to radiation therapy alone for the palliation of hepatic metastases: results of a Radiation Therapy Oncology Group randomized prospective trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1987 Jul;13(7):1057-64
28. Dawson, LA et al. Partial Volume Tolerance of the Liver to Radiation. Seminars in Radiation Oncology 2005Oct; 15(4): 279-283
29. Milano, M. T., Katz, A. W., Muhs, A. G., Philip, A., Buchholz, D. J., Schell, M. C. and Okunieff, P. (2008), A prospective pilot study of curative-intent stereotactic body radiation therapy in patients with 5 or fewer oligometastatic lesions. Cancer, 112: 650-658. doi: 10.1002/cncr.23209.
30. Frykholm G, Heikkilä IE, Hellebust TP, Johannessen DC, Lavernes SG, Sundqvist E. Mal for utarbeidelse av faglige anbefalinger ved strålebehandling i Norge. StrålevernRapport 2010:4. Østerås: Statens strålevern, 2010. <http://www.nrpa.no/dav/4560894481.pdf> (12.12.11)
31. Strøm et al. Concurrent palliative chemoradiation leads to survival and quality of life benefits in poor prognosis stage III non-small-cell lung cancer: a randomised trial by the Norwegian Lung Cancer Study Group. Br J Cancer. 2013 Sep 17;109(6):1467-75).

32. Strøm et al. Poor prognosis patients with inoperable locally advanced NSCLC and large tumors benefit from palliative chemoradiotherapy: a subset analysis from a randomized clinical phase III trial. *J Thorac Oncol*. 2014 Jun;9(6):825-33).
33. Slotman et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2007 Aug 16;357(7):664-72
34. Seppenwoolde Y, Lebesque JV. Partial Irradiation of the Lung. *Seminars in Radiation Oncology* 2001, 11(3): 247-258.
35. Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, Kong FM, Bradley JD, Vogelius IS, El Naqa I, Hubbs JL, Lebesque JV, Timmerman RD, Martel MK, Jackson A. Radiation dose-volume effects in the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S70-6.
36. Kong et al. *Seminars in Oncology* 2005; 32(Suppl 3): S42-S54.
37. Geara FB et al. Factors influencing the development of lung fibrosis after chemoradiation for small cell carcinoma of the lung: evidence for inherent interindividual variation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 1998; 41(2):279-86.
38. Rosen II et al. Correlation between lung fibrosis and radiation therapy dose after concurrent radiation therapy and chemotherapy for limited small cell lung cancer. *Radiology* 2001; 221(3):614-22.
39. Bentzen SM, Skocyzlas JZ, Bernier J. Quantitative clinical radiobiology of early and late lung reactions. *International Journal of Radiation Biology*. 2000; 76(4):453-62.
40. Prosnitz RG, Chen YH, Marks LB. Cardiac toxicity following thoracic radiation. *Seminars in Oncology* 2005; 32(Suppl 3): S71-S80.
41. Adams MJ et al. Radiation-associated cardiovascular disease. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2003; 45(1): 55-75.
42. Gagliardi et al. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 76, No. 3, Supplement, pp. S77–S85, 2010
43. Bradley J, Movsas B. Radiation esophagitis: Predictive factors and preventive strategies. *Seminars in Radiation Oncology* 2004, 14(4): 280-286.
44. Emami B et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 1991; 21(1): 109-122.
45. Bradley J et al. Dosimetric correlation for acute esophagitis in patients treated with radiotherapy for lung carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2004; 58(4): 1106-1113.
46. Maguire PD, Sibley GS, Zhou S. Clinical and dosimetric predictors of radiation-induced esophageal toxicity. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 1999; 45(1): 97-103.
47. Werner-Wasik M et al. Predictors of severe esophagitis include use of concurrent chemotherapy, but not the length of the irradiated esophagus: A multivariate analysis of

- patients with lung cancer treated with nonoperative therapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2000; 48(3): 689-696.
48. Schultheiss TE, Higgins EM, El-Mahdi AM. The latent period in clinical radiation myelopathy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 1984; 10(7): 1109-1115.
 49. Kirkpatrick JP, van der Kogel AJ, Scultheiss TE. Radiation dose-volume effects in the spinal cord. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2010; 76(3) Supplement: S42-S49.
 50. Schultheiss TE. The radiation dose-response of the human spinal cord. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2008; 71: 1455-1459.
 51. van der Kogel AJ. Radiation response and tolerance of normal tissue. In: Steel GG, ed. *Basic clinical radiobiology*. 3rd edition. London: Arnold, 2002: 30-41.
 52. van der Kogel AJ. Dose-volume effects in the spinal cord. *Radiotherapy and Oncology* 1993; 29(2): 105-109.
 53. Schultheiss TE et al. Volume effects in rhesus monkey spinal cord. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 1994; 29(1): 67-72
 54. Powers BE, Thames HD, Gillette SM et al. Volume effects in the irradiated canine spinal cord: do they exist when the probability of injury is low? *Radiotherapy and Oncology* 1998; 46(3): 297-306.
 55. Ang KK et al. Impact of spinal cord repair kinetics on practice of altered fractionation schedules. *Radiotherapy and Oncology* 1992; 25(4): 287-294.
 56. Bijl HP, van Luijk P, Coppes RP, Schippers JM, Konings AW, van der Kogel AJ. Dose-volume effects in the rat cervical spinal cord after proton irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Jan 1;52(1):205-11.
 57. Bijl et al. Unexpected changes of rat cervical spinal cord tolerance caused by inhomogeneous dose distributions. *Int Jnl Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 274-281.
 58. Henk JM et al. Radiation dose to the lens and cataract formation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 1993; 25(5): 815-820.
 59. Degg HJ et al. Cataracts after total body irradiation and marrow transplantation: a sparing effect of dose fractionation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 1984; 10(7): 957-964.
 60. Thames HD, Hendry JH. *Fractionation in radiotherapy*. London: Taylor and Francis; 1988.
 61. De Ruyscher et al, Radical treatment of non-small-cell lung cancer patients with synchronous oligometastases: long-term results of a prospective phase II trial. *J Thor Oncol* 2012, 7(10): 1547-55
 62. Griffioen et al, Radical treatment of synchronous oligometastatic non-small cell lung carcinoma (NSCLC): patient outcomes and prognostic factors. *Lung Cancer* 2013, 82(1): 95-102

63. Tree et al Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *Lancet Oncol* 2013, 14(1): 28-37
64. Fogliata A et al. On the dosimetric behaviour of photon dose calculation algorithms in the presence of simple geometric heterogeneities: comparison with Monte Carlo calculations. *Physics in Medicine and Biology* 2007; 52(5): 1363-1385.



Statens strålevern
Norwegian Radiation Protection Authority

2015

StrålevernRappport 2015:1

Strategisk plan 2015–2017

StrålevernRappport 2015:2

Årsrapport 2014

StrålevernRappport 2015:3

Radioactivity in the Marine Environment 2011

StrålevernRappport 2015:4

Effekt av KVIST-arbeidet

StrålevernRappport 2015:5

Radon National Action Plan

StrålevernRappport 2015:6

Inventory and source term evaluation of the dumped nuclear submarine K-27

StrålevernRappport 2015:7

UV-eksponering av den norske befolkningen

StrålevernRappport 2015:8

Comparison of Safety and Environmental Impact Assessments for Disposal of Radioactive Waste and Hazardous Waste

StrålevernRappport 2015:9

Geographical Categorisation of the Environmental Radio-sensitivity of the Northern Marine Environment

StrålevernRappport 2015:10

Overvaking av radioaktivitet i omgivnadene 2014

StrålevernRappport 2015:11

Stråledoser fra miljøet

StrålevernRappport 2015:12

Stråledoser til befolkningen

StrålevernRappport 2015:13

Radiation Doses to the Norwegian Population

StrålevernRappport 2015:14

Faglige anbefalinger for kurativ strålebehandling ved småcellet lungecancer

StrålevernRappport 2015:15

Faglige anbefalinger for strålebehandling ved ikke-småcellet lungekreft

StrålevernRappport 2015:16

Faglige anbefalinger for lindrende strålebehandling ved lungecancer