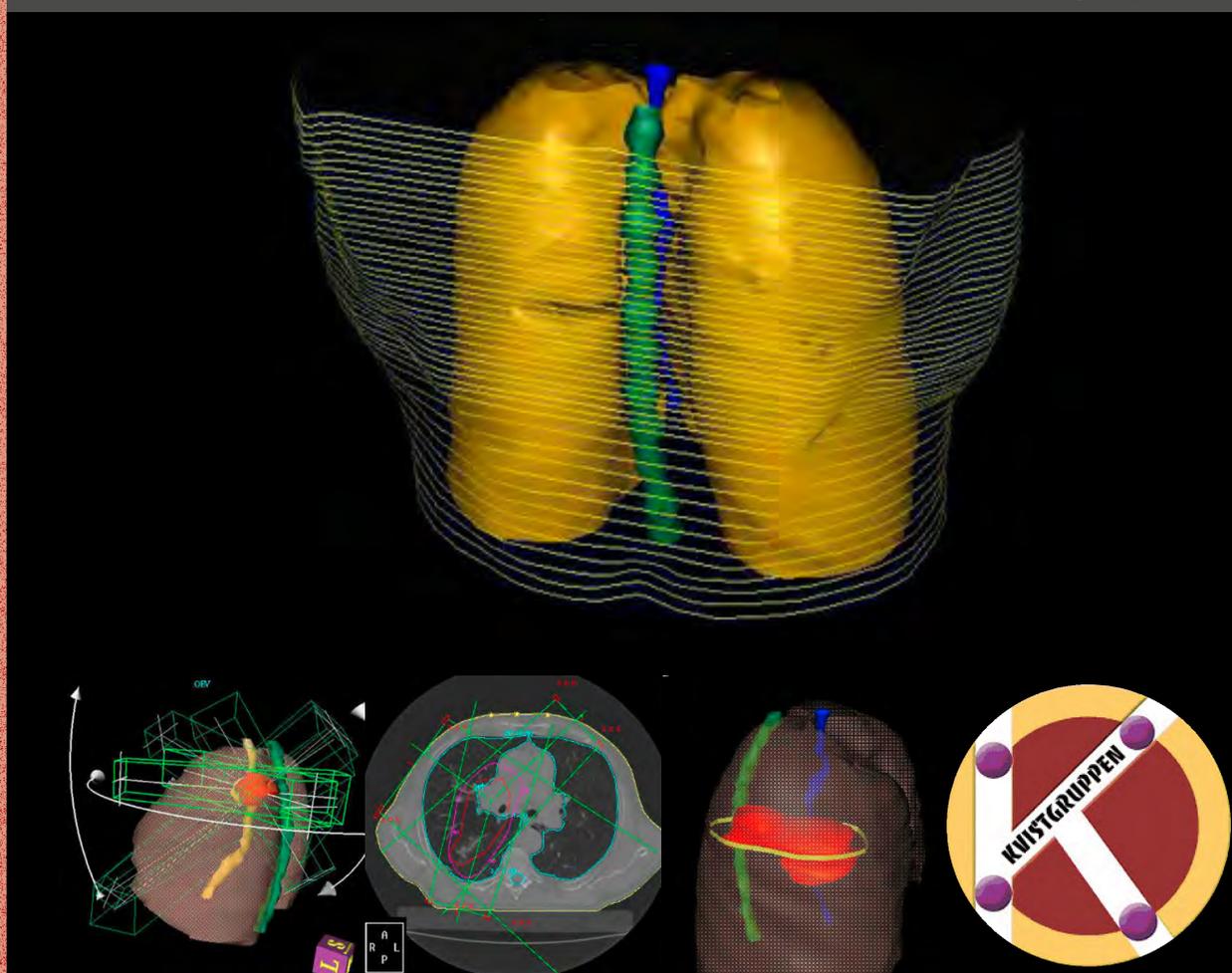


Statens strålevern
Norwegian Radiation Protection Authority



STRÅLEVERN RAPPORT 2015:14



**Faglige anbefalinger for kurativ
strålebehandling ved småcellet lungecancer**

Referanse:

Norsk Lunge Cancer Gruppe, KVIST-gruppen. Faglige anbefalinger for kurativ strålebehandling ved småcellet lungecancer.
StrålevernRapport 2015:14. Østerås: Statens strålevern, 2015.

Emneord:

Stråleterapi. Småcellet lungekreft. Faglige anbefalinger

Resymé:

Faglige anbefalinger fra ekspertgruppe om rekvirering, planlegging og gjennomføring av strålebehandling ved kurativ småcellet lungekreft.

Reference:

Norsk Lunge Cancer Gruppe, KVIST group. Professional guidelines for curative radiotherapy of small cell lung cancer.
StrålevernRapport 2015:14. Østerås: Norwegian Radiation Protection Authority, 2015.
Language: Norwegian.

Key words:

Radiotherapy. Small cell lung cancer. Professional guidelines.

Abstract:

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

Godkjent:



Kofstadmoen Hanne, avdelingsdirektør, Avdeling strålebruk

35 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 2015:14

Faglige anbefalinger for kurativ strålebehandling ved småcellet 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 "Nasjonale 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 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 er nødvendig for å kvalitetssikre hele strålebehandlingsprosessen. Anbefalingene skal være kunnskapsbaserte med grad av evidens og med angivelse av viktige referanser.

Som ledd i Nasjonal strategi for kreftområdet (2006-2009) fikk Helsedirektoratet i oppdrag å oppdatere faggruppens retningslinjer og videreutvikle disse til nasjonale handlingsprogrammer for kreftomsorg [2]. Disse publiseres fortløpende på Helsedirektoratets sider: <https://helsedirektoratet.no/kreft/nasjonale-handlingsprogrammer-for-kreft>. Helsedirektoratets handlingsprogrammer omhandler også stråleterapi, men KVIST anbefalinger har en høyere detaljeringsgrad. De faglige anbefalinger for strålebehandling utviklet gjennom KVIST-programmet harmoniseres med og linkes opp mot de nasjonale handlingsprogrammene som utarbeides i regi av Helsedirektoratet og de onkologiske faggruppene.

Høsten 2005 besluttet styret i Norsk LungeCancerGruppe (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 [vedlegg 8.1]. 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-portalene <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

Forord	2
1 Innledning	6
1.1 Bakgrunn	6
1.2 Kirurgi	6
1.3 Kjemoterapi	7
1.4 Indikasjoner	7
2 Forberedelser	9
2.1 Pågående studier	9
2.2 Rekvirering av strålebehandling	9
2.3 Supplerende utredning før radikal strålebehandling	9
2.4 Pasientinformasjon	9
3 Behandlingsplanlegging	11
3.1 Fiksering/pasientleie	11
3.2 Billedopptak for 3-D plan og virtuell simulering	11
3.3 Målvolumsdefinisjon for inntegning og rekvirerte doser	12
3.4 Marginer og marginrelaterte volumer	12
3.5 Anbefalinger GTV, CTV, ITV og PTV	13
3.5.1 Strålebehandling mot thorax: primærtumor og glandler: GTV, CTV, ITV og PTV (anbefalingene er som i THORA studien)	13
3.5.2 Profylaktisk hjernebestråling – PCI: CTV, ITV og PTV	15
3.6 Risiko- og interessevolumer	15
3.6.1 Lunge	15
3.6.2 Hjerte	16
3.6.3 Øsofagus	17
3.6.4 Medulla spinalis	17
3.6.5 Linse	18
3.7 Rapportering av doser og doserelaterte volumer	19
3.8 Beregningsalgoritmer	19
3.9 Energi	20
3.10 Feltoppsett	20
3.10.1 Strålebehandling mot thorax/primærtumor	20
3.10.2 Profylaktisk hjernebestråling.	20
3.11 Behandlingstid	20
3.11.1 Strålebehandling mot thorax/primærtumor	20
3.11.2 Profylaktisk hjernebestråling.	20

3.12	Simulering	21
3.12.1	Virtuell simulering	21
3.12.2	Direktesimulering	21
3.12.3	Simulering/verifisering etter doseplan/isosenterkontroll	21
4	Gjennomføring av behandlingen	22
4.1	Behandlingsteknikk	22
4.2	Tekniske kontroller	22
4.3	Pasientkontroll i løpet av behandlingen	22
4.4	Dokumentasjon og rapportering	22
5	Pasientoppfølging etter avsluttet behandling	23
6	Bruk og implementering	23
7	Referanser	24
8	Vedlegg	30
8.1	Evidensnivåer	30
8.2	TNM/stadieinndeling, SCLC	30
8.2.1	T - Primary Tumour	30
8.2.2	N – Regional Lymph Nodes	31
8.2.3	M – Distant Metastasis	31
8.3	Pasientinformasjon	31
8.4	Røyking under pågående strålebehandling	32
8.5	Ikke planlagte pauser i strålebehandlingsserier og mulige kompensasjonsmetoder	33

1 Innledning

Dokumentet omhandler strålebehandling av småcellet lungekreft. Ved palliativ behandling vises det til felles dokument for ikke-småcellet lungekreft, NSCLC og småcellet lungekreft, SCLC («Faglige anbefalinger for lindrende strålebehandling ved lungecancer»).

1.1 Bakgrunn

Lungekreft er blant de hyppigste kreftformer i Norge. Av kreft som rammer begge kjønn er lungekreft den nest hyppigste. I 2012 fikk 2902 personer diagnosen lungekreft. Forholdet mellom kvinner og menn mht forekomst har endret seg, kvinneandelen i dag er på 45 % mens den på 50-tallet var under 20% [4]. Andelen NSCLC utgjør ca 80 % av alle tilfellene hvert år, mens andelen SCLC er 14-15 %. Om lag 20 % av alle med nydiagnostisert lungekreft har kurabel sykdom på diagnositidspunktet.

Stadieinndelingen av SCLC baseres hovedsakelig på vurderingen av om det foreligger **begrenset sykdom**, (Limited Disease, **LD, LD-SCLC**) eller **utbredt sykdom** (Extensive Disease, **ED, ED-SCLC**), men i økende grad brukes TNM-klassifikasjonen [vedlegg 8.2]. Ved begrenset sykdom (35 % av SCLC) er det tumor i en hemithorax med mulige glandler i kontralaterale/ipsilaterale hilus og mediastinum samt ipsilateralt supraklavikulært (N3). Tumorutbredelsen må kunne inkluderes i et gjennomførbart strålefelt [82]. Behandlingsstrategi avgjøres av sykdommens utbredelse.

På diagnositidspunkt avdekkes hjernemetastaser hos opptil 10 % av pasientene med ED-SCLC. Hos 30-70% av de som gjennomfører kjemoterapi for utbredt sykdom, påvises hjernemetastaser rett etter avsluttet behandling.

I 1992 ble det publisert to metaanalyser hvor begge viste en moderat signifikant forbedring av 2- og 3-års overlevelse med 5,4 % (for begge studiene) når pasienter med LD fikk kjemoterapi i kombinasjon med strålebehandling mot primærtumor og affiserte glandelområder (**evidensnivå 1-2A**). 7-15 % av pasientene blir langtidsoverlevende. Median overlevelse for gruppen er 14-18 måneder [5,6,7,8,9,10,11].

For pasienter med utbredt sykdom, utover det overnevnte og/eller med malign pleuraeffusjon, er behandlingen palliativ. Median overlevelse for denne gruppen som helhet er 9 mnd.

Auperin et al. publiserte i 1999 en metaanalyse [12]. Det ble sett på effekten av profylaktisk hjernebestråling (PCI) hos pasienter med både LD og ED. 7 studier med 987 pasienter (847 LD/ 140 ED) som alle var i komplett remisjon (CR) etter kjemoterapi, med og uten thorakal bestråling, inngikk i studiene. Profylaktisk hjernebestråling førte til en absolutt nedgang med 25 % i den kumulative insidensen av hjernemetastaser 3 år etter avsluttet behandling; 58,6 % i kontrollarmen og 33,3 % i behandlingsarmen. Det var også en øket overlevelse i kontrollarmen etter 3 år fra 15,3 % til 20,7 %. Senere studier og metaanalyser har vist tilsvarende resultater og konklusjonen er at profylaktisk hjernebestråling er gunstig både ved ED-og ved LD-SCLC [12,13,14,69,70] (**evidensnivå 1-2 A**).

1.2 Kirurgi

Hos pasienter med LD-SCLC hvor det er solitær tumor uten preoperativt tegn til glandelmetastaser (T1-2N0) eller fjernmetastaser (M0) og AT er god, skal kirurgi vurderes [15,16,17,71,72]. Det anbefales postoperativ kjemoterapi, se pkt 1.3. Ved peroperativt funn av metastaser i mediastinale glandler skal det i tillegg også gis strålebehandling mot mediastinum, fraksjonering som nevnt under pkt 3.3 [73]. Pasientene skal også tilbys PCI.

Hos kirurgisk inoperable pasient kan stereotaksi vurderes, se *Faglige anbefalinger for kurativ strålebehandling ved NSCLC* mht gjennomføring.

1.3 Kjemoterapi

Det gis Cisplatin-Etoposid (PV) totalt fire kurer ved LD-SCLC. Karboplatin kan erstatte Cisplatin ved dårlig toleranse eller kontraindikasjon. Behandlingen gis over 3 dager, alle dagene intravenøs behandling. Ny kur starter dag 22. Det anbefales evaluering etter 1-2 kurer, gjerne koordinert med CT for doseplan. For retningslinjer vedrørende kjemoterapi, henvises det til Nasjonalt handlingsprogram for lungekreft (www.nlcg.no).

For risiko for akutte bivirkninger øker ved konkomitant kjestråleterapi, se kapittel 3.6 [5,6].

1.4 Indikasjoner

Kurativ behandling:

For pasienter med LD-SCLC består behandlingen av en kombinasjon av fire kurer cisplatin-etoposid og strålebehandling mot tumorområdet. **Evidensnivå 1.** Strålebehandlingen (thoracic radiation therapy, TRT) gis tidlig i behandlingsskjeden med oppstart 20-28 dager etter dag 1 av den første cellegiftkuren. I praksis betyr det at pasienten får enten sin andre eller sin tredje cellegiftkur mens strålebehandlingen pågår (kurintervall mellom kur 2 og 3 blir ikke forlenget for å gi plass til strålebehandlingen, dvs er standard 3 uker, med mindre bivirkningene ikke tillater det) [10,18,74]. En Cochrane metaanalyse publisert i 2004 viste en trend mot forlenget 5-års overlevelse for de pasientene som hadde fått strålebehandling i løpet av de 30 første dagene med kjemoterapi ($p = 0,07$), men dette gjaldt kun for gruppen som fikk cisplatin-basert kjemoterapi [19]. Optimal dose, fraksjonering og målvolum er fortsatt debattert. De siste 40 år har standard TRT dose vært mellom 40 og 50 Gy. Internasjonal standard stråledose/fraksjonering har vært 40 Gy/15 fraksjoner (3 uker) til 50 Gy/25 fraksjoner (5 uker) [20]. Norsk standardfraksjonering for thorakal bestråling av LD-SCLC har inntil nylig vært 2,8 Gy x 15, totalt 42 Gy. Dette er en akselerert behandling, og dosen er ekvivalent til ca. 50 Gy gitt med 2 Gy fraksjoner. En randomisert studie [19] viste at tidlig konkomitant, akselerert, hyperfraksjonert thorakal strålebehandling ga en betydelig lengre langtidsoverlevelse (26 % vs. 16 %), men også betydelig mer toksisitet.

I 1999 publiserte Turrisi en randomisert studie [21] som viste en 10% bedre 5 års overlevelse (26% mot 16%) ved hyperfraksjonert strålebehandling (1,5 Gy 2 ganger daglig til 45Gy) sammenlignet med normofraksjonert strålebehandling (1,8 Gy x25). Evidensnivå 1. En norsk fase 2 studie som randomiserte mellom standardfraksjonering 2,8 Gy x15 og Turrisi's regime 1,5 Gy x2x15 inkluderte 159 pasienter. Denne viste en median overlevelsesforskjell på 18,8 vs 24,7mnd og 2 års overlevelsesforskjell på 41 % vs 53 %, og bekrefter således Turrisi studien [75].

På bakgrunn av denne og de andre foreliggende studier anbefaler vi pr i dag hyperfraksjonert behandling som vårt standardregime; 1,5 Gy x2x15.

Ved å redusere strålevolumet vil man kunne redusere strålebivirkninger. Det er konsensus om at strålevolumet skal omfatte resttumor ved strålestart [9]. Etter hvert som TRT er skjøvet til tidligere i behandlingen, vil dette ha mindre konsekvens mht. volumreduksjon underveis i behandlingsforløpet enn tidligere. Det er ingen evidens for økt lokal residivrisiko som følge av innskrenket volum Evidensnivå 2. Målvolumet som skal bestråles i mediastinum er også debattert. Flere små retrospektive og en prospektiv ikke randomisert studie har vist at ved kun å inkludere PET positive glandler i målvolumet i mediastinum (altså unnlate elektiv bestråling av mediastinum) vil man oppnå like gode resultater mht tumorkontroll. Antallene isolerte lokalresidiver er begrenset til ca 3% [76,77,78]. Denne måten å bestråle på vil også kunne gi mindre behandlingsrelatert toksisitet fra frisk vev i området.

Vi anbefaler derfor at der det tas PET-CT før start av tumorrettet behandling så skal kun de glandler som var PET-positive inkluderes i målvolumet i mediastinum ved TRT. Der det ikke foreligger PET-CT ved

behandlingsstart skal elektiv mediastinal bestråling være målvolument slik som det har vært praktisert frem til i dag.

Ved CR/PR etter 4. kur gis det tilbud om profylaktisk hjernebestråling (PCI). Vi anbefaler fraksjonering 2,5Gyx10. En randomisert studie inkluderte 720 pasienter med CR etter kjemoterapi og thorakal bestråling i en 7 års periode. Det ble randomisert mellom 2,5 Gy x10 og 2Gy x18 eller 1,5 Gy x2x12, profylaktisk mot total hjerne. Det var ingen signifikant forskjell i hjernemetastase insidensen mellom de som hadde fått 25 Gy og de som hadde fått 36 Gy etter 2 år, 29 % vs 23 %. 2 års overlevelsen var 42 % vs 37 % [79]. Schild publiserte en pooled analysis av 459 pasienter som viste at 2,5 Gy x10 ga en bedre median overlevelse enn 2 Gy x15, 21,6 vs 16,7 mnd [80].

Bruk av regimer med 3 Gy fraksjonsstørrelse anbefales ikke ved PCI ved limited disease, dette på grunn av sannsynlig økt risiko for langtidstoksisitet. Valk *et al* har gjennomført en studie som viste økt toksisitet ved 3 Gy fraksjoner sammenlignet med 2 Gy fraksjoner [27].

Konklusjonen er at standard fraksjoneringen er 2,5 Gy x10. **Evidens nivå 1.**

PCI bør starte innen 6 uker etter avsluttet kjemoterapi. PCI forutsetter god allmenntilstand (AT).

2 Forberedelser

2.1 Pågående studier

En norsk/nordisk fase 2 studie (THORA) har startet i juli 2014, der det randomiseres mellom TRT fraksjoneringsregimene 1,5Gyx2x15 og 1,5Gyx2x20. PET-CT vil definere målvolumet i mediastinum, der de PET positive glandler vil være det som inkluderes i målvolumet. Det primære endepunkt i studien er 2 års overlevelse. Sekundære endepunkt er bl.a. responsrate, lokalkontroll, progresjonsfri (bjorn.h.gronberg@gmail.com) og Espen Jensen (espen.jensen@ntnu.no).

Det pågår også en stor EORTC fase 3 studie, CONVERT. Det er inkludert 547 pasienter og de er randomisert mellom behandling med 1,5 Gy x2x15 og 2 Gy x33. Det ventes tidligst resultater sent i 2015. (Faak et al; Concurrent Once Daily Versus Twice Daily Radiotherapy for Limited Stage Small Cell Lung Cancer (CONVERT) ClinicalTrials.gov.)

2.2 Rekvirering av strålebehandling

Strålebehandling for LD-SCLC skal starte 20-28 dager etter dag 1 av den første cellegiftkuren. Rekvirering av strålebehandling bør gjøres når pasienten får første kur. CT for behandlingsplanlegging kan også benyttes for evaluering av kjemoterapirespons og bør være tatt med kontrast.

2.3 Supplerende utredning før radikal strålebehandling

Følgende supplerende utredning bør være utført før oppstart av radikal strålebehandling:

- Histologisk eller cytologisk bekreftet SCLC
- CT thorax inklusive øvre abdomen med kontrast
- MR cerebrum
- PET-CT. Undersøkelsen bør tas innen 7 arbeidsdager etter at indikasjonen for PET-CT er stilt. Hvis mulig bør PET-CT tas i samme leie som den påfølgende CT doseplan.
- Skjelettscintigrafi i tilfeller hvor PET-CT ikke er tilgjengelig (scintigrafi er ikke nødvendig hos pasienter som har tatt PET-CT [81]).
- Lungefunksjonsutredning. Ved marginal lungefunksjon kan ventilasjons-/perfusjonsscintigrafi være nødvendig

2.4 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 behandlingsstart skal pasienten ha informasjonssamtale med stråleterapeut eller omsorgssykepleier. Muntlig informasjon bør suppleres med skriftlig informasjon [vedlegg 8.3]. Røyking må frarådes under pågående strålebehandling [vedlegg 8.4].

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/gasbind 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 infeksjøs pneumonier forekomme.

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

3 Behandlingsplanlegging

Radikal strålebehandling for lungecancer skal planlegges med CT.

Ved PCI gjøres enkel feltinnstilling (fortrinnsvis i form av CT-basert virtuell simulering).

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 av skuldre. Knepute kan benyttes. Pasienten bør ligge så rett som mulig uten å rette opp naturlige skjjevheter. 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 [23]. Ved PCI 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 bevegelighet. 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 målvolumdefinisjonen. Vær oppmerksom på mulig doseringsproblematikk ved kontrastoppladning i store volum, for eksempel hjertet.

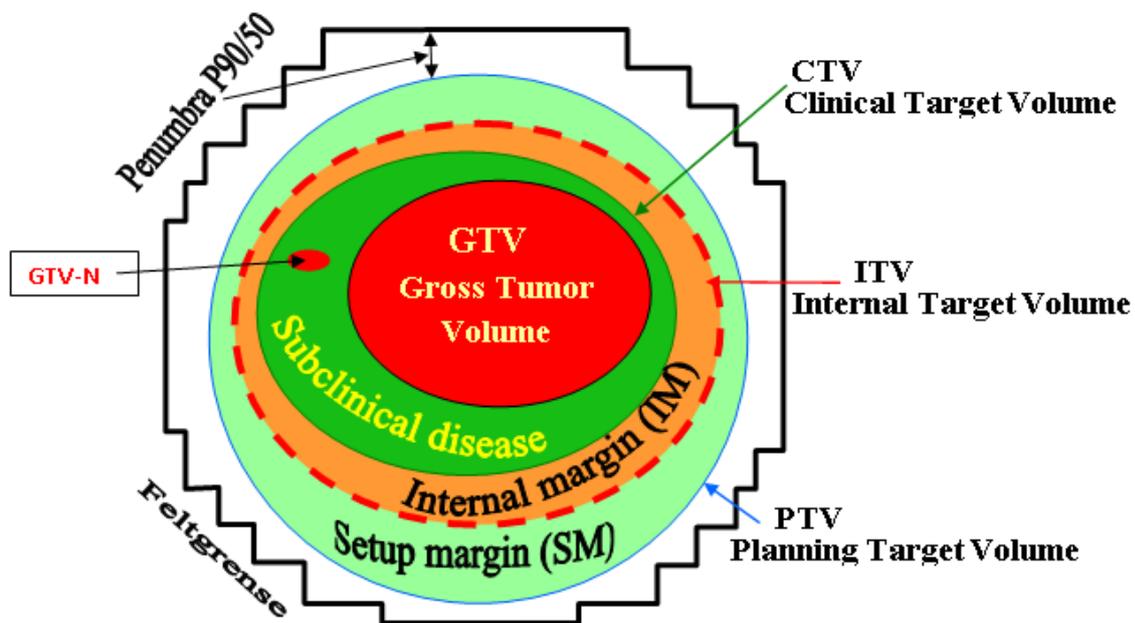
3.3 Målvolumsdefinisjon for inntegning og rekvirerte doser

Volumdefinisjonene i dette dokumentet bygger på retningslinjer gitt i StrålevernRapport 2012:9 [24] (figur 1) og ICRU 83 [25].

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 [26].

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

Lege foretar inntegning av GTV, CTV og ITV, samråd med radiolog kan anbefales.



FIGUR 1: SKJEMATISK FRAMSTILLING AV VOLUMER OG MARGINER FOR DEFINERING AV FELTGRENSE I BEV.

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 ikke nødvendigvis situasjonen når behandlingen gis. For å ta høyde for disse usikkerhetene benyttes volumer 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.

Lokal prosedyre angir om lege eller doseplanlegger bestemmer PTV/feltgrenser. Med dagens stråleterapeutstyr er usikkerheter knyttet til maskin generelt regnet for å være liten sammenlignet med indre bevegelser og variasjon i setup. For en mer detaljert beskrivelse av prinsippene rundt valg av marginer, henvises det til StrålevernRapport 2012:9 [24], Volum og doser i stråleterapi. Definisjoner og anbefalinger.

Svulster i lungene vil bevege seg mer eller mindre gjennom puste-syklusen. Til tross for at alle er klar over denne bevegelsen, er informasjonen i litteraturen begrenset. Beliggenheten har mye å si: en tumor i overlappen vil bevege seg mindre enn en tumor i underlappen. Seppenwoolde fant at tumorer i underlappen beveget i seg gjennomsnittlig 12 +/- 2 mm (SD) i cranio-caudal retning. I lateral og anterior-posterior retning var det bare 2 +/- 1 mm (SD) og det var lik for både overlapp og underlappstumorer [28]. Det skal derfor velges en margin fra CTV til ITV som tar hensyn til denne bevegelsen. Hvis pasienten puster fritt under selve strålebehandlingen vil dette kreve til dels store marginer. Disse marginene vil variere med tumors beliggenhet i ulike plan

Underberg fant en signifikant korrelasjon mellom tumor bevegeligheten (med vektor > 1cm) og reduksjon av friskvevsdosen som kan oppnås ved bruk av gating (se kapittel 4.1) [29]. Engelsman kom fram til samme konklusjon [30]. Shih planla strålebehandling hos 13 NSCLC pasienter med spiral CT «fast scan», (puste fritt), «slow scan» (scanteknikk med 4s/slice; tumoren vises større enn på fast scan og en del av bevegeligheten er 'inne' i framstillingen) og CT med 'breath hold' teknikk [31]. For å dekke målvolumet i 95 % av tilfellene var det nødvendig med 13 mm CTV-ITV margin ved bruk av fast scan, 10 mm ved slow scan og bare 5 mm ved «breath hold» scan. Dette betyr at ved bruk av gating teknikker eller breath hold eller 4D CT avbildningsteknikk (Cine CT), kan marginene fra CTV til ITV bli mindre, spesielt i cranio-caudal plan (nivå 3) [28,30,31,32]. Per dags dato er det bare et mindretall av stråleterapeutene i Norge som kan tilby gating i rutinemessig praksis, mens et flertall bruker nå 4D CT.

Bevegeligheten av patologiske mediastinale lymfeglandler ble undersøkt av Van Sornsens de Koste [33]. Hos 8 NSCLC pasienter ble det tatt 3-6 CT scan i løpet av behandlingsperioden og en ITV margin på 5 mm viste seg å være nok for å dekke glandlene i 95 % av tilfellene.

3.5 Anbefalinger GTV, CTV, ITV og PTV

3.5.1 Strålebehandling mot thorax: primærtumor og glandler: GTV, CTV, ITV og PTV (anbefalingene er som i THORA studien)

Med PET:

Målvolumer for de pasienter som har tatt PET før oppstart av tumorrettet behandling.

GTV:

- Primær lungetumor ($GTV_{\text{primærtumor}}$) og alle lymfeknutemetastaser ($GTV_{\text{lymfeknuter}}$) definert som alle PET positive lymfeknuter, også om de har respondert på kjemoterapi og synes fraværende ved CT for doseplan.
- Størrelse av GTV er definert på CT tatt for doseplanlegging, etter første kjemoterapi, det benyttes «Lungevindu» og «bløtvevsindu» (følg lokale retningslinjer).

CTV_{primærtumor}:

- GTV_{primærtumor} + 0.5 cm i alle retninger- men ikke inn i benete strukturer, store blodårer og hjerte om det ikke er tegn til innvekst her.

CTV_{lymfeknuter}:

- GTV_{lymfeknuter} + 0.5 cm i alle retninger – men ikke inn i mediastinal pleura parietale, benete strukturer, store blodårer eller hjerte om det ikke er tegn til innvekst her.
- I tilfeller der det ikke forelå noen PET positive glandler vil ikke hilus eller mediastinum bestråles.

ITV:

Om tilgjengelig så skal 4D-CT benyttes ved CT for doseplan for å definere den aktuelle pasientens marginer til ITV.

Om 4D-CT ikke er tilgjengelig anbefales følgende marginer:

- CTV_{primærtumor} + 0.8 cm lateralt/anteriort/posteriort.
- CTV_{primaærtumor} + 1 cm cranialt og caudalt.
- CTV_{lymfeknuter} + 0.5 cm i alle retninger

PTV: Defineres i henhold til den enkelte avdelings retningslinjer.

Uten PET:

Målvolumer for de pasienter som ikke har tatt PET før oppstart av tumorrettet behandling.

GTV = primær lungetumor (GTV_{primærtumor}) og primært forstørrede lymfeknuter (GTV_{glandler}).

- Ved affeksjon av supraclaviculære glandler inngår disse.
- Man forholder seg til størrelsen på tumor og glandler på terapiscan CT- bilder som tas 3 uker etter 1. kur, dvs. postkjemoterapivolum
- Ved komplett remisjon (CR) etter 1 kur skal allikevel glandler som var primært affisert inkluderes.

CTV_{primærtumor} = GTV_{primærtumor} + 0,5cm i alle plan

Hos pasienter uten patologi i mediastinum på vanlig CT:

CTV_{mediastinum} = Craniale grense i kant med øvre begrensning av aorta-buen (tom lymfeknute stasjon 4) og caudale grense 2 cm nedenfor nedre begrensning av carina (t.o.m. lymfeknute-stasjon 7).

Ved patologiske glandler i mediastinum, hvor GTV_{glandler} < 2 cm fra disse anatomiske grensene:

CTV_{mediastinum} = Legges 2 cm fra glandlene, men normalt sett ikke forbi mediastinal pleura parietalis.

ITV:

Om tilgjengelig så skal 4D-CT benyttes ved CT for doseplan for å definere den aktuelle pasientens marginer til ITV.

Om 4D-CT ikke er tilgjengelig anbefales følgende marginer:

- $CTV_{\text{primærtumor}} + 0.8$ cm lateralt/anteriort/posteriort.
- $CTV_{\text{primaærtumor}} + 1$ cm cranialt og caudalt.
- $CTV_{\text{lymfeknuter/mediastinum}} + 0.5$ cm i alle retninger

PTV:

Defineres i henhold til den enkelte avdelings retningslinjer.

Fraksjonering:

Anbefalt fraksjonering 1,5 Gy x2x15 alternativt 2,8 Gy x15 der to fraksjoner om dagen ikke lar seg praktisk gjennomføre. Minst 6 timer mellom hver fraksjon. Der det er mulig bør det gå 8 timer mellom 2 fraksjoner.

3.5.2 Profylaktisk hjernebestråling – PCI: CTV, ITV og PTV

CTV er hele hjernen og meningene og ITV velges lik CTV. Volumdefinisjonen oppnås enklest med CT planlagt virtuell simulering. Ved evt. konvensjonell simulatorinnstilling må man spesielt påse at temporallapp og lamina cribosa er med i strålefeltet. Se for øvrig vedlegg, kap.8.

Hver enkelt avdeling må vurdere sine marginer ut i fra sitt eget behandlingsopplegg og rutiner for kontroll av behandlingen, men følgende anbefaling blir gitt:

- $PTV = CTV + 2 - 3$ mm

Fraksjonering:

Anbefalt fraksjonering 2,5 Gy x10, gitt med en fraksjon daglig 5 dager pr uke.

3.6 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.

3.6.1 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 fraksjoneringseffekter 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 < 20Gy (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].

Fraksjoneringssensitiviteten 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 ± 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 modell med n=1) får man TD₅₀ = 31,4 (29,0; 34,7) Gy og m = 0,45 (0,39; 0,51). Begge tilpasninger er gjort basert på inhomogenitetskorrigerede data [35].

3.6.2 Hjerte

Stråleindusert hjertetoksisitet blir sjelden rapportert som bivirkning ved strålebehandling av lungetumorer [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%

3.6.3 Øsofagus

Ved bestråling av lungecancer vil målvolumets plassering ofte føre til at en betydelig andel av øsofagus blir bestrålt. Pasienten kan i en del tilfeller oppleve svelgevansker og/eller svelgsmerter under og rett etter behandlingsperioden. Dette kan gi redusert matinntak føre 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 oesophageal dose helst < 34 Gy

3.6.4 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) : 50Gy

Maksimum dose medulla ved hyperfraksjonering i THORA studien: 54Gy

3.6.5 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 $\alpha/\beta_{\text{linse}}$ 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.

3.7 Rapportering av doser og doserelaterte volumer

Her følges anbefalingene gitt i ICRU-rapportene 50, 62 og 83 [61,62,25]. 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 (D_{med}) til PTV som normalisering (måldosen = mediandosen = 100%) [25]. 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 (D_{mean}) til GTV eller mediandosen (D_{med}) 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 parametere bør rapporteres:

- Klinisk maksimumsdose til pasient, definert som et klinisk relevant maksimum ($D_{2\text{CCM}}$) [25] 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_{max} vil være veldig sensitiv for variasjon 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: D_{mean} og V_{20} , Heart: D_{mean} og V_{35} , Esophagus: V_{60}
 - SpinalCord og SpinalCord_PRV: D_{max} , Lens: D_{max}
(for organer med svært lite tverrsnitt bør D_{max} brukes istedenfor D_2)

3.8 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 algorithm* (AAA) anbefales da de vil beskrive den reelle dosefordelingen gjennom lungene bedre enn *pencil beam* [63].

3.9 Energi

Dosefordelingen kan være problematisk å beregne presist ved manglende elektronlikevekt på grunn av store tetthetsvariasjoner. Det anbefales derfor bruk av 6 MV (eller lavere) fotoner da effekten av manglende elektronlikevekt her er mindre uttalt enn ved høyere energier. Ved bruk av doseberegningialgoritmer med god kontroll på elektronlikevekt ved tetthetsvariasjoner kan bruk av høyere energier vurderes. Ved PCI anbefales fotonenergier på maksimum 10 MV.

3.10 Feltoppsett

3.10.1 Strålebehandling mot thorax/primærtumor

Ved CT-basert planlegging bør en tilstrebe en behandlingsteknikk som gir en mest mulig konform dosefordeling til målvolumet, med minst mulig dosebelastning på friskvev. Isosenter plasseres sentralt i ITV/PTV. Det legges til nødvendig margin fra PTV til feltgrensen for å ta høyde for penumbra etter lokale retningslinjer. Ofte ender man opp med flere enn to hovedfelt, hvorav i hvert fall ett felt går utenom medulla. Hovedfeltene kan evt. kompletteres med mindre segmentfelter for å oppnå ønsket dosefordeling. Selv om dosering gjøres til middeldose (Dmean) i GTV eller mediandose (Dmed) i CTV, tilstrebes en homogen dosefordeling av over/underdoseringer i randsonen av de øvrige volumer.

Hvis den valgte behandlingsteknikken ikke inneholder felt i 0° (alternativt 180°) og 90° (alternativt 270°) kan det lages isosenterfelt i doseplansystemet som benyttes til kontroll av isosenter i forbindelse med simulering/behandling.

3.10.2 Profylaktisk hjernebestråling.

Ved PCI bør det benyttes to motgående felt. Bruk lokale prosedyrer for feltoppsett. Dersom man benytter halvblenderteknikk slik at divergensen elimineres vil man kunne redusere dosebelastningen til motsatt linse [se vedlegg, kap. 8].

3.11 Behandlingstid

3.11.1 Strålebehandling mot thorax/primærtumor

Optimal behandlingstid er 19-22 dager. Ved uforutsette avbrudd, se vedlegg 8.5.

3.11.2 Profylaktisk hjernebestråling.

Behandlingen bør gis i løpet av 2 ukers behandlingstid.

3.12 Simulering

3.12.1 *Virtuell simulering*

For lungebestråling: Er nyttig ved bestråling med tofelts teknikk (AP/PA). Kan enkelte ganger være vanskelig ved doseplanlagt behandling.

For total hjernebestråling vises det til kapittel 3.5.2 og vedlegg, kap. 8.

3.12.2 *Direktesimulering*

For total hjernebestråling vises det til kapittel 3.5.2 og vedlegg, kap. 8.

3.12.3 *Simulering/verifisering etter doseplan/isosenterkontroll*

Det vises til lokale prosedyrer for kontroll av doseplan ved simulator/behandling, se for øvrig kapittel 4.2 og 4.3.

4 Gjennomføring av behandlingen

4.1 Behandlingsteknikk

Lokale, generelle prosedyrer brukes for behandling. Aktuelle nye behandlingsteknikker som IGRT (image guided radiotherapy) vil kreve tilpasning av prosedyrene.

Den cranio-caudale marginen mellom CTV og ITV kan reduseres dersom effekten av å puste minimaliseres. En mulig teknikk er å gi pasientene pustetrening for så å behandle de med 'breath hold' (hvis pasienten er fysisk i stand til dette). Pasienten puster da inn (eller ut) og holder pusten så lenge som mulig, mens lineærakseleratoren stråler fram til øyeblikket pasienten begynner å puste ut (resp. inn) igjen. Selvfølgelig bør terapiscan-CT'en være tatt på tilsvarende måte. Det kan også brukes en teknikk hvor tumorområdet visualiseres on-line på behandlingsapparatet ("tracking"), for eksempel med hjelp av en implantert markør. Strålingen gis bare hvis tumoren befinner seg innenfor et forhåndsdefinert volum.

4.2 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 kjennskap til lokal setup-usikkerhet (systematiske og tilfeldige) og å bruke korreksjonsprotokoller. Dette henger nøye sammen med valg av marginer og aksjonsgrenser [kapittel 3.5.1].

4.3 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 svelgevansker, hudreaksjoner, hoste, vekttap og smerteproblematikk.

4.4 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 Pasientoppfølging etter avsluttet behandling

Kontroll etter avsluttet strålebehandling anbefales etter 6 uker, spesielt med hensyn til utvikling av stråleindusert pneumonitt. Kontroll utføres av onkolog eller lungelege i samarbeid med onkolog. Billeddiagnostikk etter individuell vurdering, men røntgen thorax bør inngå som et minimum.

Ved langtidsoppfølging hvor det er fokus på eventuelle seneffekter på normalvev (lunge, hjerte), bør denne ivaretas hos onkolog eller lungelege. For pasienter som har fått kurativt rette strålebehandling med dose over 50 Gy i fraksjonsdoser tilsvarende 2 Gy fraksjoner, er dette særlig aktuelt. Anbefalinger for øvrig oppfølging er beskrevet i Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft fra Helsedirektoratet (<https://helsedirektoratet.no/Sider/Nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk,-behandling-og-oppfolging-av-lungekreft.aspx><https://helsedirektoratet.no/Sider/Nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk,-behandling-og-oppfolging-av-lungekreft.aspx>).

6 Bruk og implementering

Handlingsprogrammet implementeres via de onkologiske representantene i NLCC ut til klinisk bruk ved aktuelle strålebehandlingsavdelinger.

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

April 2015

Tid for oppdatering: Vår 2016

7 Referanser

1. Omsorg og kunnskap: Norsk kreftplan. Avgitt til Sosial- og helsedepartementet. Norges offentlige utredninger, NOU 1997:20. Oslo: Statens forvaltningstjeneste, 1997.
<http://www.regjeringen.no/nb/dep/hod/dok/nouer/1997/nou-1997-20.html?id=141003> (08.02.10)
2. 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 (08.02.10)
3. Johannessen DC red. Pilotprosjekt for kliniske revisjoner i stråleterapi. StrålevernRapport 2004:9. Østerås: Statens strålevern, 2004. <http://www.nrpa.no/dav/d122b5f6fc.pdf> (08.02.10)
4. Kreft i Norge 2012. Oslo: Kreftregisteret, 2014.
<http://kreftregisteret.no/no/Registrene/Kreftstatistikk/>
5. Pignon JP et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. New England Journal of Medicine 1992; 327(23): 1618-24.
6. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung. Journal of Clinical Oncology 1992; 10(6): 890-895.
7. Simon GR, Wagner H. Small-cell lung cancer. Chest 2003; 123 (1 suppl.): 259S-271S.
8. Sundstrøm S et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. Journal of Clinical Oncology 2002; 20(24): 4665-4672.
9. Turrisi A et al. Twice daily compared with once –daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. New England Journal of Medicine 1999; 340(4): 265-271.
10. Murray N et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. Journal of Clinical Oncology 1993; 11(2): 336-344.
11. Felip E, Pavlidis N, Stahel RA. ESMO minimum clinical recommendation for diagnosis, treatment and follow up of small-cell lung cancer (SCLC). Annals of Oncology 2005; 16(supplement 1): i30-i31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/utils/fref.fcgi?PrId=3051&itool=AbstractPlus-def&uid=15888744&db=pubmed&url=http://annonc.oxfordjournals.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=15888744> (29.08.07)
12. Auperin A et al: Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. New England Journal of Medicine 1999; 341(7): 476-484.

13. National Comprehensive Cancer Network, NCCN. Clinical practice guidelines in oncology. Volume 1: SCLC. Jenkinton, PA: NCCN, 2006.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/ (29.08.07)
14. Slotman B et al: Prophylactic Cranial Irradiation i Extensive Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2007 Aug 16;357(7):664-72
15. Badzio A et al. A retrospective comparative study of surgery followed by chemotherapy vs non-surgical management in limited disease small cell lung cancer. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 2004; 26(1): 183–188.
16. Shepherd FA et al. Surgical treatment for limited small-cell lung cancer. The University of Toronto Lung Oncology Group experience. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 1991; 101(3): 385-393.
17. Brock MV, Hooker CM, Syphard JE. Surgical resection of limited disease small cell lung cancer in the new era of platinum chemotherapy: Its time has come. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2005; 129(1): 64-72.
18. Takada M et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: Results of the Japan Clinical Oncology Group study 9104. Journal of Clinical Oncology 2002; 20(14): 3054-3060.
19. Pijls-Johannesma MCG et al. Early versus late chest radiotherapy for limited stage small cell lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004; no.4 (Art. No.: CD004700. DOI: 10.1002/14651858.CD004700.pub2)
20. Fried DB, Morris DE, Poole C et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2004, 22, 4837-4845.
21. Turrisi et al Twice daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposid. N Engl J Med 340:265-71,1999
22. Grønberg BH, Sundstrøm S. Hyperfraksjonert, akselerert strålebehandling ved småcellet lungekreft, begrenset sykdom: HAST-studien. Trondheim: St. Olavs hospital, 2005.
http://www.nlcg.no/knapper_bilder/HAST-studien.pdf (29.08.07)
23. Heikkilä IE. Rekvirering av høyenergetisk stråleterapi – behandlingsintensjon og behandlingsplan. StrålevernRapport 2009:12. Østerås: Statens strålevern, 2009 (07.04.11).
24. Lavernes SG, red. Volum og doser ved ekstern strålebehandling. Definisjoner og anbefalinger. StrålevernRapport 2012:9. Østerås: Statens strålevern, 2012.
<http://www.nrpa.no/dav/e856934ee3.pdf> (30.04.2015)
25. International Commission of Radiation Units and Measurements, ICRU. Prescribing, recording and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT). ICRU report 83. Bethesda, ML: ICRU, 2010.
26. 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

27. Valk PE, Dillon WP. Radiation injury of the brain. *American Journal of Neuroradiology* 1991; 12(1): 45-62
28. Seppenwoolde Y et al. Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2002; 53(4): 822-834.
29. Underberg R W M, Lagerwaard F J, Slotman B J, Cuijpers J P, Senan S, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Jun 1;62:554-60 15890600 Benefit of respiration-gated stereotactic radiotherapy for stage I lung cancer: an analysis of 4DCT datasets.
30. Engelsman M et al. How much margin reduction is possible through gating or breath hold? *Physics in Medicine and Biology* 2005; 50(3): 477-490.
31. Shih HA et al. Internal target volume determined with expansion margins beyond composite gross tumor volume in three-dimensional conformal radiotherapy for lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2004; 60(2): 613-622.
32. Starckshall G. Correlation of gross tumor volume excursion with potential benefits of respiratory gating. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2004; 60(4): 1291-1297.
33. Van Sornsen de Koste JR et al. What margins are necessary for incorporating mediastinal nodal mobility into involved-field radiotherapy for lung cancer? *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2002; 53(5): 1211-1215.
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, Schultheiss 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 J 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. International Commission on Radiation Units and Measurements, ICRU. *Prescribing, recording and reporting photon beam therapy*. ICRU report 50. Bethesda, ML: ICRU, 1993
62. International Commission on Radiation Units and Measurements, ICRU. *Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU report 50)*. ICRU report 62. Bethesda, ML: ICRU, 1999.
63. 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.
64. Sobin LH, Wittekind C, eds. *TNM classification of malignant tumours*. 5th ed. New York: Wiley-Liss, 1997.
65. *Guidelines for the management of the unscheduled interruption or prolongation of a radical course of radiotherapy guidelines*. Second edition. London: The Royal College of Radiologists, 2002. <http://www.rcr.ac.uk/docs/oncology/pdf/gaps.pdf> (29.08.07)
66. Hendry JH et al. A modelled comparison of the effects of using different ways to compensate for missed treatment days in radiotherapy. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists, GB)* 1996; 8(5): 297-307.
67. Dale RG et al. Practical methods for compensating for missed treatment days in radiotherapy, with particular reference to head and neck schedules *Clinical oncology (Royal College of Radiologists, GB)* 2002; 14(5): 382-393.
68. *Retningslinjer for retningslinjer*. Oslo: Statens helsetilsyn, 1998.
http://www.shdir.no/vp/multimedia/archive/00000/is-2653-1_957a.pdf (11.01.06)
69. Patel et al: Evaluation of the use of prophylactic cranial irradiation in Small cell lung cancer. *Cancer* feb 15, 2009.
70. Meert et al Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer; a systematic review of the literature with meta-analysis *BMC Cancer*. 2001;1:5
71. Jones et al (2013): Does surgery improve prognosis in patients with small cell lung carcinoma. *Interactiv Cardiovascular and Thoracic surgery* 16 (2013) 375-380

72. Strand T et al Survival after resection for primary lungcancer Thorax 61 (2006) ; 710-15
73. Urschel et al. Surgical treatment of peripheral small cell lung cancer. Chest Surg Clin N Am 1997; 7:95-103
74. Pijls-Johannesma et al Timing of chest radiotherapy in patients with limited stage small-cell lung cancer. Cancer Treat Rev 2007; 33:461-73
75. Grønberg et al. Randomized phase 2 trial comparing two schedules of thoracic radiotherapy in limited Small-cell lung cancer. J Clin oncol 30, 2012 (suppl: abst 7027)
76. Shirvani et al. Positron emission tomography/computed tomography-guided intensity-modulated radiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012. 82(1) 91-97
77. Han et al. Comparison of treatment outcomes between involved-field and elective nodal irradiation in limited-stage small cell lung cancer. J Clin Oncol 2012. (10) 948-54
78. van Loon et al. Selective nodal irradiation on basis of (18)FDG-Pet scans in limited –disease small-cell lung cancer: a prospective study. Int J Radit Oncol Biol Phys 2010 (2) 329-36
79. Pechoux et al, Standard Dose vs higher dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited stage small cell lung cancer. The Lancet 2011. 261-265
80. Schild et al Prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer: findings from a North Central Cancer Treatment Group Pooled Analysis, Ann Oncol. 2012 Nov;23(11):2919-24
81. Lee et al; Comparison of diagnostic ability between 99mTc-MDP bone scan and 18F-FDG PET/CT for bone metastasis in patients with small cell lung cancer, Ann Nucl Med 2012 Oct;26(8):627-33
82. Micke P Et al; Staging small cell lung cancer...what limits limited disease. Lung cancer 2002;37:271-6

8 Vedlegg

8.1 Evidensnivåer

Kunnskap kan graderes på mange måter. Følgende klassifisering anbefales av Helsedirektoratet ved utarbeidelse av retningslinjer [68]

Evidensnivå 1 (meget god):	En god systematisk oversikt med minst én god studie
Evidensnivå 2 (god):	Minst én god studie
Evidensnivå 3 (manglende):	Ingen gode studier

ASCO (www.asco.org) definerer derimot fem evidensnivåer:

Evidensnivå 1:	Evidence is obtained from meta-analysis of multiple, well-designed, controlled studies. Randomized trials have low false-positive and low false-negative errors (high power)
Evidensnivå 2:	Evidence is obtained from at least one well-designed experimental study. Randomized trials have high false-positive and / or negative errors (low power)
Evidensnivå 3:	Evidence is obtained from well-designed, quasi-experimental studies such as non-randomized, controlled, single-group, pre-post, cohort, time or matched case-control series.
Evidensnivå 4:	Evidence is from well-designed, non-experimental studies, such as comparative and correlational descriptive and case studies
Evidensnivå 5:	Evidence is from case reports and clinical examples

Evidensnivå 1 og 2 vurderes i praksis som likeverdige i disse to evidensskalaene.

8.2 TNM/stadieinndeling, SCLC

Stadieinndelingen av SCLC baseres hovedsakelig på vurderingen av om det foreligger **begrenset sykdom**, (Limited Disease, **LD**) eller **utbredt sykdom** (Extensive Disease, **ED**), men i økende grad brukes TNM-klassifikasjonen [64]

8.2.1 T - Primary Tumour

TX	Primary tumour cannot be assessed, or tumour proven by the presence of malignant cells in sputum or bronchial washings but not visualized by imaging or bronchoscopy
T0	No evidence of primary tumour
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumour 3 cm or less in greatest dimension, surrounded by lung or visceral pleura, without bronchoscopic evidence of invasion more proximal than the lobar bronchus (i.e., not in the main bronchus)
T2	Tumour with any of the following features of size or extent: More than 3 cm in greatest dimension <ul style="list-style-type: none"> • Involves main bronchus, 2 cm or more distal to the carina • Invades visceral pleura

- Associated with atelectasis or obstructive pneumonitis that extends to the hilar region but does not involve the entire lung

- T3** Tumour of any size that directly invades any of the following: chest wall (including superior sulcus tumours), diaphragm, mediastinal pleura, parietal pericardium; or tumour in the main bronchus less than 2 cm distal to the carina¹ but without involvement of the carina; or associated atelectasis or obstructive pneumonitis of the entire lung.
- T4** Tumour of any size that invades any of the following: mediastinum, heart, great vessels, trachea, oesophagus, vertebral body, carina; separate tumour nodule(s) in the same lobe; tumour with malignant pleural effusion.

8.2.2 N – Regional Lymph Nodes

- NX** Regional lymph nodes cannot be assessed
- N0** No regional lymph node metastasis
- N1** Metastasis in ipsilateral peribronchial and/or ipsilateral hilar lymph nodes and intrapulmonary nodes, including involvement by direct extension
- N2** Metastasis in ipsilateral mediastinal and/or subcarinal lymph node(s)
- N3** Metastasis in contralateral mediastinal, contralateral hilar, ipsilateral or contralateral scalene, or supraclavicular lymph node(s).

8.2.3 M – Distant Metastasis

- MX** Distant metastasis cannot be assessed
- M0** No distant metastasis
- M1** Distant metastasis, includes separate tumour nodule(s) in a different lobe (ipsilateral or contralateral)

8.3 Pasientinformasjon

Generelt om strålebehandling

Kroppen er bygd opp av mange forskjellige typer celler. Cellene blir skadet når de utsettes for stråling. De strålene du blir behandlet med er ikke fra radioaktive stoffer, men røntgenstråler med høy energi. Friske celler har gode reparasjonsmekanismer og tåler stråling bedre enn kreftceller. Målet er å påføre kreftcellene skader slik at de dør, mens de friske cellene i stor grad vil reparere seg selv. Strålebehandling virker bare innenfor det området strålene gis, altså bare innenfor strålefeltet. Strålebehandling kan gis som en enkelt behandling eller som flere behandlinger hver ukedag i opptil 6-7 uker. Nedbrytingsprodukter fra de ødelagte kreftcellene skilles ut gjennom urin og avføring. Røyking reduserer oksygenopptaket i cellene, noe som fører til at effekten av strålebehandlingen reduseres. Vi anbefaler derfor at du ikke røyker i strålebehandlingsperioden.

Planlegging av behandlingen

Planlegging av strålebehandling gjøres individuelt for hver enkelt pasient for å sikre at området med kreft dekkes av strålefeltene på best mulig måte, samtidig som de friske områdene skånes best mulig mot stråling. Ofte tas CT-bilder (Computer Tomografi) av det området som skal behandles. CT-bildene rekonstrueres til en tredimensjonal modell av kroppen. I denne modellen tegnes ønsket behandlingsområde og friske organer med stor nøyaktighet før behandlingsplanen utarbeides. Utarbeidelse av en behandlingsplan tar vanligvis rundt en uke.

Før behandlingen kan starte, tegnes referansemerker og omrisset av strålefeltene på pasientens hud med tusj. Dette kan gjøres ved hjelp av gjennomlysning på en simulator. En simulator er et røntgenapparat som er spesielt for akkurat dette formålet. Noen ganger er det ikke nødvendig med

en CT først og kan innstillingen av strålefeltene skje direkte på simulator. Tusjmerkene brukes til innstilling av strålefeltene ved hver behandling. Det er derfor viktig at merkene ikke vaskes bort. De tåler dusj og lett vask, men såpevask i det aktuelle området bør unngås så mye som mulig i behandlingsperioden.

Ved strålebehandling i hode- halsområdet er det nødvendig å lage en ansiktsmaske. Dette er for å holde hodet stabilt under behandlingen og dermed kan tusjmerkene settes på masken i stedet for på huden.

Gjennomføring av behandlingen

Hver behandling tar 10 – 20 min, mens selve strålingen tar 1-3 min. Du vil ligge alene i rommet under behandlingen, men stråleterapeutene vil følge med ved hjelp av videokameraer og du kan snakke med personalet gjennom et høyttalersystem. Selve strålebehandlingen merkes ikke, men du vil høre en sterkere lyd fra maskinen. Under behandlingen er det viktig at du ligger helt stille og at du puster vanlig.

Mulige bivirkninger av strålebehandlingen

Bivirkningene av strålebehandlingen vil variere med hvor på kroppen behandlingen gis og med antall behandlinger og stråledose. Noen bivirkninger er generelle, mens andre er relatert til det bestrålte området. Mange pasienter har lite plager av behandlingen.

Generelle bivirkninger:

Noen blir trette og føler seg slapp i behandlingsperioden og tiden like etter. Mange pasienter sier at en daglig tur i frisk luft hjelper. Det er viktig å få i seg nok næring. Enkelte kan få nedsatt matlyst, bli litt kvalme eller føle seg uvel. Kvalme pga strålebehandling lar seg vanligvis lett behandle med medisiner. Blodverdiene kan forandre seg under langvarig strålebehandling, det kan derfor bli tatt blodprøver av deg under behandlingen. Du må unngå sol i selve strålefeltet under behandlingen og det første året etterpå. Dekk til det bestrålte området og bruk solkrem med høy beskyttelsesfaktor. Ved for tidlig soling av det bestrålte området kan huden bli solbrent og det kan utvikles økt pigmentering i området.

Bivirkninger som kan oppstå i løpet av de første ukene etter behandlingsstart:

Irritasjon i spiserøret: ubehag/ smerter ved svelging, svelgevansker.

Irritasjon i luftveiene: hoste, seigt slim.

Irritasjon i huden: rødhet, kløe og ømhet.

Bivirkninger som kan oppstå 6-10 uker etter avsluttet behandling:

Periode med hoste: strålebetinget lungeirritasjon. Hvis dette blir plagsomt kan det behandles med steroider (kontakt legen).

Bivirkninger som kan oppstå måneder til år etter avsluttet behandling:

Alltid: redusert lungekapasitet som følge av skade i omkringliggende frisk lungevev som strålene passerer gjennom. Om dette blir merkbart i hverdagen, avhenger av størrelsen på strålefeltet og svulstens beliggenhet.

8.4 Røyking under pågående strålebehandling

Det finnes flere studier som har vist en negativ effekt av røyking når det gjelder respons av pasienter som får kurativ rettet strålebehandling (lungetcancer, ØNH cancer, mammacancer, prostatacancer, analcancer). Røyking under pågående strålebehandling må derfor frarådes.

8.5 Ikke planlagte pauser i strålebehandlingsserier og mulige kompensasjonsmetoder

Ved ikke planlagte pauser i strålebehandlingsserier (intercurrent sykdom, maskinstans osv.), men også ved lengre planlagte pauser (Jul, Påske) må det vurderes å kompensere for det hos pasienter som får primær kurativ rettet strålebehandling og noen ganger også for pasienter som får post-operativ strålebehandling. For pasienter som er i palliativ behandling er en slik kompensasjon nesten aldri aktuelt. Det finnes forskjellige metoder for kompensasjon og valget er avhengig av både pasientrelaterte faktorer (tidlig eller sen i serien, reiseavstand) og avdelingsrelaterte (ofte logistiske) faktorer. Det blir en individuell vurdering og avgjørelsen tas av legen og fysikeren sammen [65,66,67].

Ekstra pause på 1 dag

Pasienter som får kurativt rettet strålebehandling og som får en ekstra pause på 1 dag, trenger til vanlig ikke kompensasjon med mindre pausen fører til at behandlingsperioden vil inkludere en ny helg. I så fall skal det kompenseres for. For eksempel, en pasient som opprinnelig skulle være ferdig på en onsdag, kan avslutte på torsdag, men en pasient som skulle være ferdig på en fredag, bør akselereres slik at man unngår å avslutte på mandag.

Ekstra pause på 2 eller flere dager

Pasienter som får kurativt rettet strålebehandling og som får en ekstra pause på 2 eller flere dager, trenger til vanlig kompensasjon.

Kompensasjon for pauser i strålebehandlingsserier

Ekstra pauser (dvs. utover helgene) i strålebehandlingsserier kan føre til dårligere lokal tumor kontroll. Den biologiske forklaringen er repopulasjon av klonogene tumorceller. Ekstra pauser kan oppstå grunnet 1. helligdager, 2. maskinstans eller 3. pasientsykdom som følge av behandlingsrelatert toksisitet eller komorbiditet.

De fleste rapporter og studier som adresserer dette er innen hode-halskreft og livmorhalskreft. For lunge-, blære-, bryst- og prostatakreft er det lite data. Ved plateepitelcarcinomer i hode-hals regionen har man kommet fram til cirka 1,6% tap i lokal kontroll sannsynlighet per dag at behandlingstiden forlenges. Ved livmorhalskreft er det noe lavere, cirka 0,8% per dag. Man kan også beskrive problemet omvendt: hvilken ekstra dose per dag er nødvendig for å beholde samme nivå av tumor kontroll (såkalt 'time-factor'). Ved plateepitelcarcinomer i hode-hals regionen har man da kommet fram til cirka 0,6 Gy per dag ved serier som anvender 2 Gy fraksjonsstørrelse.

Konsekvensen av en ekstra pause som ikke kompenseres for, vil variere med type kreft og med faktum om behandlingen gjelder primærbehandling eller post-operativ behandling. Største negative konsekvens er ved kurativt rettet primærbehandling av plateepitelcarcinomer. Ved palliasjonsbehandling vil det være liten eller ingen konsekvens.

Det er forskjellige metoder som kan anvendes hvis man ønsker å kompensere for ekstra pauser og de har forskjellige strålebiologiske og logistiske fordeler og ulemper. Metodene vil bli beskrevet nedenfor. I tilfeller hvor man velger å kompensere gjennom økt fraksjonsstørrelse og/eller økt totaldose, kan det bli økt risiko for senskader. For å tallfeste dette, kan man beregne iso-effektive doser.

Beregning av iso-effektive doser

Basisen for beregningene er det lineær-kvadratiske celleoverlevelsmodell. Beregninger kan gjøres gjennom den Biologiske Effektive Dosen (BED) - formularen. BED er den teoretiske dosen, gitt i

uendelig små fraksjonsstørrelser, som gir samme biologiske endepunkt som det anvendte dose-fraksjoneringsregimet. Det biologiske endepunktet er oftest tumorkontroll for cancere og senskade risiko for friskt vev.

$$BED = D \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right)$$

D er totaldosen, gitt med fraksjonsstørrelse d.

α/β ratioen karakteriserer sensitiviteten for fraksjonering i vevet som er under vurdering. Man pleier å velge $\alpha/\beta = 3\text{Gy}$ for senskade i lunge, $\alpha/\beta = 2\text{Gy}$ for senskade i hjernevev, medulla og nerver og ofte $\alpha/\beta = 10\text{Gy}$ for tumor. Det er et regne eksempel nedenfor under avsnittet om kompensasjonsmetode 2.

Mulige kompensasjonsmetoder

Det finnes 3 metoder for å kompensere, hvorav metode 1 er førstevalg:

1. Post-gap acceleration

Denne metoden har som mål å overholde total behandlingstid, total dose og dose per fraksjon. Metoden er førstevalg. Man velger å kompensere ved å enten gi behandling på helgedagene eller gi 2 behandlinger på en dag (sistnevnte mulighet kan selvfølgelig ikke anvendes hos pasienter som får hyperfraksjonert behandling med allerede 2 fraksjoner om dagen; hos disse må man enten velge å behandle på helgedager eller å kompensere ved å øke fraksjonsstørrelse). Behandling på helgedager er strålebiologisk å foretrekke siden intervallet mellom fraksjonene forblir ca 24 timer. Ulempen er på den organisatoriske siden personalet må stille opp utenom vanlig arbeidstid. Ved pauser sent i behandlingsserier kan det bli for få helgedager igjen for å kompensere på denne måten. Den andre måten er å gi 2 behandlinger på en dag i like mange dager som det var pause (jevnt fordelt over behandlingstiden som står igjen). Intervallet mellom de 2 daglige fraksjonene skal være minst 6 timer og fortrinnsvis 8 timer for å gi reparasjonstid til de friske cellene i målvolumet. Men siden det også er en langsommere reparasjonskomponent i vevscellene, må man regne med at reparasjonen er noe lavere sammenlignet med 24 timers interfraksjonelt intervall. Når det gjelder medulla spinalis har dyreeksperimenter vist cirka 15% lavere toleransedose hvis alle 2Gy fraksjonene ble gitt med 6-8 timers intervall (sammenlignet med 24 timers intervall). Men siden det stort sett bare vil bli noen få dager i hele serien at det gis 2 fraksjoner om dagen, er dette vanligvis ikke noe man må ta hensyn til.

2. Økning av fraksjonsstørrelse

Denne metoden kompensere ved å gi en større dose per fraksjon ved en eller flere av de gjenstående fraksjonene. Den totale behandlingstiden forblir det samme. Det foretrekkes å fordele den tapte dosen over alle (gjenstående) fraksjonene, slik at det totalt blir færre men større fraksjoner. Men spørsmålet er hvilken fraksjonsdose det bør bli, siden BED for tumor kontroll vil være annerledes enn BED for senskade (annen α/β). Hvis man tar utgangspunkt i samme nivå av tumor kontroll sannsynlighet (dvs. iso-effektive dose for tumor kontroll), vil det bli noe økt risiko for senskader. Og hvis man tar utgangspunkt i samme nivå av senskade-risiko, vil det bli en noe lavere BED for tumor kontroll. For eksempel: en planlagt 2 dagers pause i en 2 Gy x30 serie, kunne kompenseres for ved å gi 2,12 Gy x28 isteden hvis man setter fokus på tumor kontroll (gir 1% økning i BED for senskade) eller ved å gi 2,10 Gy x28 hvis man setter fokus på senskade (gir 1% nedgang i BED for tumor kontroll). Forskjellene som i dette eksempelet med kompensasjon helt fra

starten av serien er så beskjedne at metoden er godt brukbar, men ved uforutsette pauser sent i behandlingsserier (med færre fraksjoner igjen som kan brukes for å fordele den tapte dosen og dermed større fraksjoner), blir metoden dårligere. Fordelen med denne metoden generelt er at det fremdeles er bare 1 fraksjon per dag, noe som kan være et argument i en poliklinisk behandlingssetting med full-bookede maskiner.

Regne eksempel for situasjon med uforutsett pause:

En pasient har startet planlagt behandling med $2\text{Gy} \times 35$ over 7 uker, men etter 4 uker blir han syk og mister 1 uke. Legen velger å kompensere med metode 2: det gjenstår 2 uker og legen skal øke fraksjonsstørrelsen i de siste 10 fraksjonene. Han velger å ta hensyn til senskade-risiko ($\alpha/\beta=3$) og vil beholde den på samme nivå.

Planlagt var $2\text{Gy} \times 35$:

$$2\text{Gy} \times 35: \quad \text{BED} = 70 (1 + 2/3) = 116,9\text{Gy}$$

Det er allerede gitt 4 ukers behandling, dvs. $2\text{Gy} \times 20$:

$$2\text{Gy} \times 20: \quad \text{BED} = 40 (1 + 2/3) = 66,7\text{Gy}$$

Det gjenstår da $116,9 - 66,7 = 50,2\text{Gy}$ fordelt over 10 fr:

$$50,2 = 10 \cdot d (1 + d/3) \quad \Rightarrow \quad d = 2,66\text{Gy}$$

Så det blir $2,66\text{Gy} \times 10$ for å fullføre serien.

Men ved å ta utgangspunkt i uendret senskade risiko, aksepterer legen en 2,7 % lavere biologisk effekt på tumor (utgående her fra en tumor med $\alpha/\beta=10$):

$$\text{Planlagt var } 2\text{Gy} \times 35: \quad \text{BED} = 70 (1 + 2/10) = 84\text{Gy}$$

$$\text{Det er gitt } 2\text{Gy} \times 20 + 2,66\text{Gy} \times 10: \quad \text{BED} = 40 (1 + 2/10) + 26,6 (1 + 2,66/10) = 81,7\text{Gy}$$

3 Ekstra fraksjon(er) på slutten av serien og akseptere forlenget behandlingstid

Dette er en enkel metode, men dårligere enn de 2 forrige. En pausedag gir med en gang nødvendighet for kompensasjon for 2 dager, siden selve ekstrafraksjon også krever en dag. Og noen ganger vil dette innebære at behandlingen går over enda en helg og dermed gi ytterligere 2 ekstra pausedager. Så en pasient med pausedag på en fredag, vil ende opp med kompensasjon for 4 dager. Den høyere totaldosen gir dessuten også økt risiko for senskader.



Statens strålevern
Norwegian Radiation Protection Authority

2015

StrålevernRapport 2015:1

Strategisk plan 2015–2017

StrålevernRapport 2015:2

Årsrapport 2014

StrålevernRapport 2015:3

Radioactivity in the Marine Environment 2011

StrålevernRapport 2015:4

Effekt av KVIST-arbeidet

StrålevernRapport 2015:5

Radon National Action Plan

StrålevernRapport 2015:6

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

StrålevernRapport 2015:7

UV-eksponering av den norske befolkningen

StrålevernRapport 2015:8

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

StrålevernRapport 2015:9

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

StrålevernRapport 2015:10

Overvaking av radioaktivitet i omgivnadene 2014

StrålevernRapport 2015:11

Stråledoser fra miljøet

StrålevernRapport 2015:12

Stråledoser til befolkningen

StrålevernRapport 2015:13

Radiation Doses to the Norwegian Population

StrålevernRapport 2015:14

Faglige anbefalinger for kurativ strålebehandling ved småcellet lungecancer