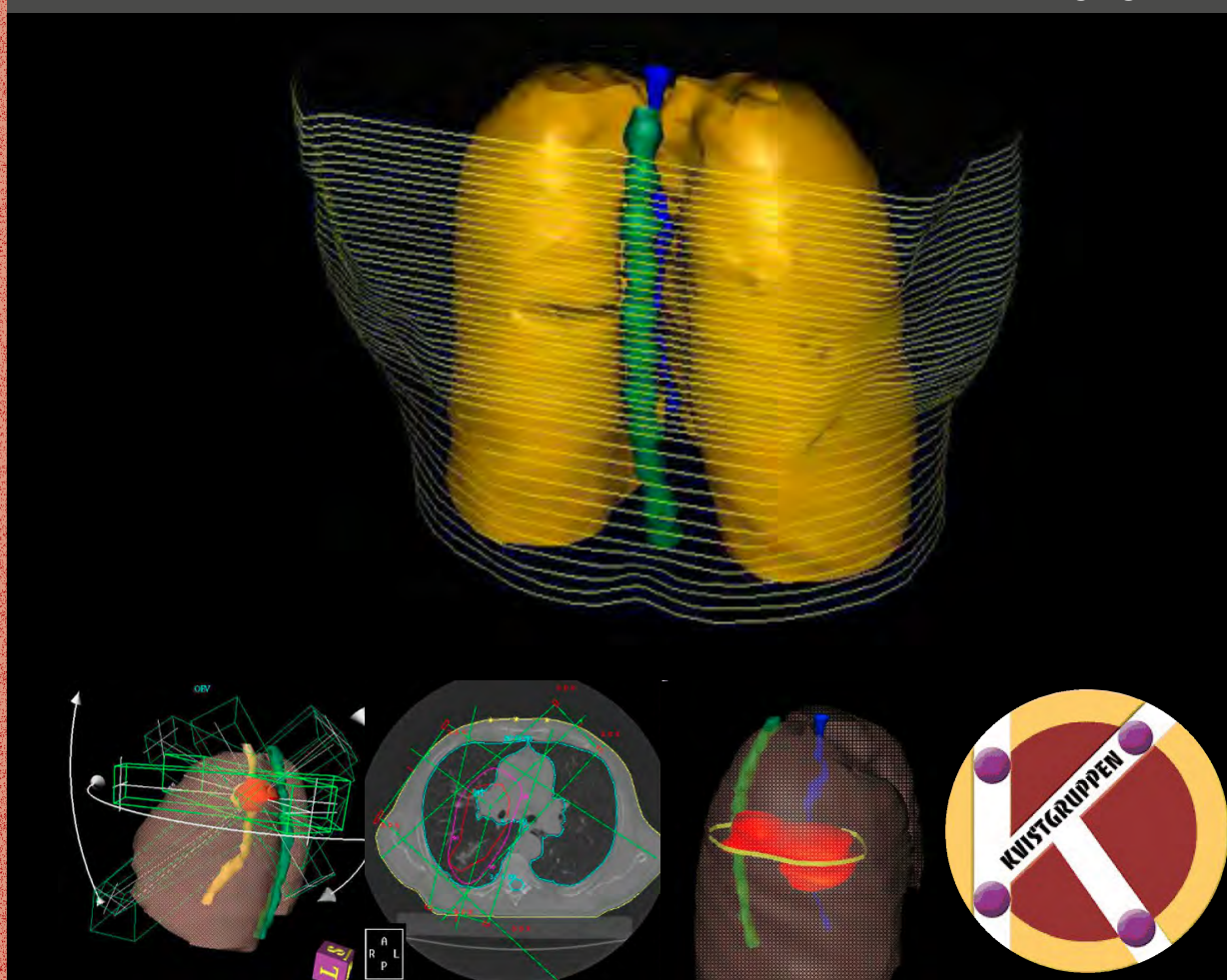


Statens strålevern
Norwegian Radiation Protection Authority



STRÅLEVERN RAPPORT 2015:15



Faglige anbefalinger for strålebehandling ved
ikke-småcellet lungekreft

Referanse:

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

StrålevernRapport 2015:15. Østerås: Statens strålevern, 2015.

Emneord:

Stråleterapi. Lungekreft. Palliativ behandling. Faglige anbefalinger

Resymé:

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

Reference:

Norsk Lunge Cancer Gruppe, KVIST group. Professional guidelines for palliative radiotherapy of lung cancer. StrålevernRapport 2015:15. Østerås: Norwegian Radiation Protection Authority, 2015.
Language: Norwegian.

Key words:

Radiotherapy. Lung cancer. Palliative treatment. Professional guidelines.

Abstract:

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

Godkjent:



Kofstadmoen Hanne, avdelingsdirektør, Avdeling strålebruk

44 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 2015:15

Faglige anbefalinger for strålebehandling ved ikke-småcellet lungekreft

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: <http://helsedirektoratet.no/helse-og-omsorgstjenester/kreft/handlingsprogrammer/Sider/default.aspx>. 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-portalen <http://kvist.nrpa.no>, eller via Strålevernets hjemmesider <http://www.nrpa.no/>.

Arbeidsgruppens medlemmer har vært:

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	5	
1 Innledning		9
1.1 Bakgrunn		9
1.1.1 Resektabel NSCLC		9
1.1.2 Lokalavansert NSCLC		12
1.1.3 Superior sulcus tumors (Pancoast's tumors).		15
1.2 Kirurgi		15
1.3 Kjemoterapi		15
1.4 Indikasjoner		15
1.4.1 Indikasjoner primær kurativ rettet strålebehandling		15
1.4.2 Indikasjoner postoperativ strålebehandling		15
2 Forberedelser		16
2.1 Pågående kliniske studier		16
2.2 Rekvirering av strålebehandling		16
2.3 Supplerende utredning før radikal strålebehandling		16
2.4 Pasientinformasjon		16
2.4.1 Bivirkninger		17
3 Behandlingsplanlegging		18
3.1 Fiksering/pasientleie		18
3.2 Billedopptak for 3-D og 4-D planlegging		18
3.3 Målvolumsdefinisjoner for inntegning og rekvirerte doser		19
3.3.1 Målvolum og marginrelaterte volumer		20
3.3.2 Primær kurativ rettet strålebehandling (NSCLC), inkludert stereotaktisk behandling		21
3.3.3 Postoperativ strålebehandling		22
3.4 Risiko- og interessevolumer		23
3.4.1 Lunge (konvensjonell fraksjonering ikke stereotaksi)		23
3.4.2 Hjerne (konvensjonell fraksjonering ikke stereotaksi)		24
3.4.3 Øsofagus (konvensjonell fraksjonering ikke stereotaksi)		24
3.4.4 Medulla spinalis og plexus brachialis (konvensjonell fraksjonering ikke stereotaksi)		25
3.4.5 Toleransegrenser ved stereotaktisk strålebehandling		26
3.5 Dosering og rapportering av doser og doserelaterte volumer		28
3.6 Beregningsalgoritmer		29
3.7 Energi		29
3.8 Feltoppsett		30

3.9	Behandlingstid	30
3.10	Simulering	30
4	Gjennomføring av behandlingen	31
4.1	Behandlingsteknikk	31
4.2	Kontroll av behandlingen/tekniske kontroller	31
4.3	Pasientkontroll i løpet av behandlingen	31
4.4	Dokumentasjon og rapportering	31
5	Oppfølging/kontroller etter avsluttet behandling	32
6	Bruk og implementering	32
7	Referanser	33
8	Vedlegg	40
8.1	Evidensnivåer	40
8.2	Elektiv mediastinal bestråling	40
8.3	TNM og stadieinndeling NSCLC	41
8.3.1	T - Primary Tumour	41
8.3.2	N – Regional Lymph Nodes	41
8.3.3	M – Distant Metastasis	41
8.3.4	Stadieinndeling (kilde: www.oncolex.no)	42
8.4	Pasientinformasjon	42
8.5	Røyking under pågående strålebehandling	43
8.6	Ikke planlagte pauser i strålebehandlingsserier	43
8.7	Toleransedoser til risikoorganer ved stereotaksi	43

1 Innledning

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

1.1 Bakgrunn

Ikke-småcellet lungekreft er sykdom med aggressiv biologi og dårlig prognose, selv i tidlige stadier. Strålebehandling er etablert som en viktig behandlingsmodalitet og er et fagfelt i utvikling. Nye stråleteknikker utvikles og tas i bruk. De siste årene har det skjedd en utvikling i retning multimodal behandling med bedre prognose som resultat. Adjuvant kjemoterapi for opererte pasienter med sykdom i stadium IIA - IIIA er etablert. Kjemoterapiens rolle i forhold til strålebehandling er analysert i en meta-analyse. Pasienter med stadium III sykdom som er i god allmenntilstand, bør vurderes for konkomitant kjemoradioterapi.

Hjertet, friskt lungevev, medulla spinalis og spiserøret er organer det må tas hensyn til ved strålebehandling av lungekreft og disse begrenser oftest hvor høy stråledose som kan gis mot tumor. Utvikling av nye teknikker og utstyr, samt bedret diagnostikk og kartlegging av sykdomsutbredelse har gjort det mulig å gi en mer målrettet strålebehandling. Det vil si at man kan gi en høyere dose til tumorvevet uten for stor belastning på normalvevet rundt. Elektiv strålebehandling av mediastinum ved NSCLC er ikke lenger anbefalt [vedlegg 8.2].

Utfordringer i behandlingen av lungekreft innbefatter bl.a. kirurgiens rolle og timing av denne, kjemoradioterapi, bruk av PET for målvolumdefinisjon, stereotaktisk strålebehandling, IMRT/VMAT og respirasjonsgating samt hvordan man skal implementere disse nye mulighetene i en praktisk klinisk hverdag.

1.1.1 Resektabel NSCLC

Resektabel NSCLC inkluderer klinisk stadium I og II (T1–2, N0–1) og unntaksvis begrenset III (T3 N1). [vedlegg 8.3]. Kirurgisk behandling er førstevalg i denne gruppen. Pasienter som er teknisk inoperable eller inoperable grunnet komorbiditet (medisinsk inoperabel) samt pasienter som ikke vil opereres, vurderes for **primær strålebehandling med kurativ intensjon**. En Cochrane rapport viste at konvensjonell ekstern strålebehandling av stadium I/II-pasienter ga 70 % 1-års, 45 % 2-års, 32 % 3-års og 17 % 5-års overlevelse [4]. **Evidensnivå 2**. Uten behandling ville nesten ingen av pasientene være i live etter 3 år [5]. Cochrane-analysen viste at høyere doser ga bedre respons (men i de fleste studiene ble det ikke gitt begrunnelse for det brukte doseringsregimet). Qiao har den samme konklusjonen om dose-respons sammenhengen i sin analyse av 18 stadium I NSCLC studier [6]. **Evidensnivå 3**. I de fleste studiene ble det brukt konvensjonell fraksjonering med en totaldose på minimum 60Gy. Se for øvrig kapittel 3.3.

Det er ikke publisert randomiserte studier som har sammenlignet kirurgisk behandling med kurativ strålebehandling.

Preoperativ strålebehandling hos pasienter med resektabel NSCLC gir ingen overlevelsesgevinst. Det er bare ved sulcus superior carcinomer (Pancoast) at preoperativ strålebehandling kombinert med kjemoterapi kan være indisert [kapittel 1.1.3]. **Evidensnivå 2**.

Noen studier har også undersøkt effekten av preoperativ kjemoradiasjon ved T4-svulster, og for selekterte pasienter kan dette være et alternativ [116,117,118].

Adjuvant kjemoterapi (randomiserte fase III studier og meta-analyser) viser 4 % - 9 % gevinst i 5 års overlevelse hos pasienter med resektabel stadium IIA-III NSCLC [7, 8, 9]. **Evidensnivå 1.**

Neoadjuvant kjemoterapi istedenfor adjuvant kjemoterapi kan overveies, men praktiseres mindre hyppig. To meta-analyser viser en tilsvarende gevinst i overlevelse [9, 10].

Det er fortsatt uklart om en slik overlevelsesgevinst også gjelder for pasienter i den samme tumorkategorien som har fått primær kurativ rettet strålebehandling. Studier mangler og derfor har man ikke rutine for å gi adjuvant kjemoterapi etter primær kurativt rettet strålebehandling.

Postoperativ strålebehandling (PORT) har som mål å øke lokoregional kontroll og overlevelse. I analysen av PORT-studien (1998) ble det gjort en metaanalyse som viste at postoperativ strålebehandling hos pasienter med pN0- og pN1-status hadde en signifikant negativ effekt på overlevelse. Cochrane's analyse i 2005 konkluderer med at PORT er skadelig hos pasienter med radikal operert stadium I-II NSCLC [11].

Hos pasienter med bekreftet patologisk mediastinal glandelmetastasing (pN2), var det 35 % færre residiver i det strålebehandlede området, men uten at dette ga en signifikant overlevelsesgevinst [13]. En analyse av SEER-databasen viste overlevelsesgevinst for postoperativ strålebehandling hos pN2 pasienter med økning i total 5-års overlevelse fra 20 % til 27 % (nivå 1) [14]. Også denne analysen viste en negativ effekt av postoperativ strålebehandling for mikroskopisk radikalt (R0) opererte pasienter med pN0- og pN1-status. Analysen forholdt seg ikke til doseringsspørsmålet. De individuelle studiene rapporterte om doser mellom 40 og 60 Gy.

Både Martini og Slater rapporterte at postoperativ strålebehandling (50 Gy) reduserer antallet lokale residiver ved ufri reseksjon (mikroskopisk irradikalt, R1/makroskopisk irradikalt, R2 reseksjon; gjelder både innvekst i bronkialtre, mediastinum og pleura parietale) [15,16].

Corso publiserte i januar 2015 resultatene av PORT hos 3430 pasienter stadium II-III, hentet fra den amerikanske National Cancer Database med totalt 30552 NSCLC pasienter. Analysen bekreftet en negativ effekt av PORT hos pN0 og pN1 pasienter med en signifikant nedgang i 5 års overlevelsen fra 39,4% til 34,8%. Derimot var det en signifikant bedre 5 års overlevelse etter PORT hos pN2 pasienter. 34,1% med PORT mot 27,8 % uten PORT. Ved en stråledose høyere enn 54Gy var gevinsten borte og konklusjonen ble at PORT med doser mellom 45 og 54Gy bør tilbys ved pN2 [17]. **Evidensnivå 3.**

Pasienter som ikke har indikasjon for PORT eller som ikke kan eller vil få PORT, følges opp rutinemessig og må vurderes for radikal salvage strålebehandling +/- kjemoterapi ved et eventuelt regional glandelresidiv uten tegn til fjernspredning.

Stereotaktisk strålebehandling ved ikke-småcellet lungenecancer stadium I

Sannsynligheten for lokal kontroll og overlevelse for stadium I NSCLC er lavere ved ekstern strålebehandling (2 Gy x 30 – 35) enn ved kirurgi. Studier har vist lokal kontroll hos 40-70 % og 5 års overlevelse opp til ca. 30 % etter strålebehandling, mot lokal kontroll over 80 % og 5 års overlevelse 60-70 % etter kirurgi. Ved begynnelsen av 90-tallet startet Lax og Blomgren med stereotaktisk strålebehandling (SBRT) ved Karolinska Universitetssykehuset i Stockholm [18]. Ved SBRT gis høypresisjons strålebehandling i noen få (3-8) store fraksjoner, gjerne kombinert med pustekontroll eller respiratorisk gating. I det siste tiåret har flere studier vist at det er mulig å oppnå bedre behandlingsresultater med SBRT enn med konvensjonell strålebehandling [19,20,21,22,23,24,25,26]. Baumann *et al* (2009) viste bl.a. en Kaplan-Meier estimert lokal kontroll etter tre år på 92 % ved stereotaktisk strålebehandling med 15 Gy x 3 fraksjoner [119].

Ved all strålebehandling er friskvevets toleransedose en begrensende faktor. Ved SBRT teknikk kan man gjennom bruk av mange feltretninger og gjerne ikke-koplanare felt, gi en adskillig høyere dose til tumorvev mens strålebelastningen til det friske vevet holdes på et akseptabelt lavt nivå. Det anvendes

ekstrem hypofraksjonering, og et regime med 3 fraksjoner på 15-20Gy til ytterkanten av PTV og der maksdosen i tumor kan være 150 % høyere enn periferidosen til PTV er mest brukt. I tillegg til denne radiobiologiske fordelene (høyere dose til tumor), er en slik behandling også pasientvennlig (kort behandlingstid) og sparer apparattid. Denne behandlingen krever spesialkunnskap både hos stråleoncologer, fysikere og stråleterapeuter.

Det er ikke enkelt å sammenligne fraksjoneringsregimene som anvendes ved SBRT med de konvensjonelle regimene, siden det anvendes slike høye fraksjonsstørrelser. Det er mulig å gjøre sammenligninger ut ifra beregnet biologisk effektiv dose (BED) for de to behandlingsteknikkene og doseringsregimene. Konvensjonelle regimer gir BED på ca 70-80Gy, mens SBRT regimer gir BED > 100Gy (ved bruk av $\alpha/\beta=10$ for tumor) [120].

Flere større studier (> 40 pas) på SBRT ved stadium I NSCLC, har nå vist lokal kontroll hos ca 90 % og 3-års sykdomsspesifikk overlevelse på 72-88 % av pasientene [119]. Uansett alder, har behandlingen en veldig lav toksisitet (RTOG grad 3 toksisitet < 10 %) og risikoen for alvorlig senskade er under 3 %. En viktig faktor i risikoen for senskade, er tumorens beliggenhet. Det er større risiko ved sentrale tumorer, spesielt de som ligger nær hovedbronchus og øsofagus (fistel). I slike situasjoner bør fraksjoneringsregimet tilpasses (flere fraksjoner med noe lavere fraksjonsstørrelse), en såkalt «risk adapted approach», og dette undersøkes i pågående studier (for eksempel HILUS-studien).

Det er ingen publiserte randomiserte fase III studier. Hvis man baserer seg på data fra de ovennevnte studiene, må man konkludere med at SBRT er overlegen konvensjonell ekstern strålebehandling ved inoperable pasienter med stadium I NSCLC.

En nordisk fase II studie (SPACE studien) som randomiserte mellom konvensjonell ekstern strålebehandling (2 Gy x 35) og stereotaktisk strålebehandling (15 Gy x 3) er nylig avsluttet og resultatene avventes.

Det foreligger ingen randomiserte data ennå angående bruk av SBRT hos operable stadium I pasienter. Retrospektive kohort analyser peker i retning av sammenlignbare resultater når det gjelder lokal kontroll og sykdomsspesifikk overlevelse [27,28,121].

I Norge tilbys stereotaktisk strålebehandling ved Oslo Universitetssykehus, St.Olavs hospital Trondheim, Haukeland Universitetssykehus Bergen og Universitetssykehuset i Nord-Norge.

Konklusjoner:

PORT: Det bør tilbys postoperativ strålebehandling til ikke radikalt opererte (R1, R2) og til pN2 pasienter. Målet er bedret lokal kontroll og påfølgende forlenget overlevelse. Men man bør ta hensyn til skaden som strålebehandlingen vil påføre det gjenværende lungevev. Ved marginal lungefunksjon, bør man overveie å avstå fra strålebehandling.

I tilfeller hvor thoraxkirurgene preoperativt forventer, eller allerede vet, at reseksjonen ikke blir radikal, bør det plasseres klips ved reseksjonsflaten slik at strålebehandlingens målvolym kan lokaliseres med størst mulig nøyaktighet.

Kombinasjon av adjuvant postoperativ kjemoterapi og postoperativ strålebehandling kan være indisert hos noen pasienter med operert NSCLC. Ut i fra foreliggende data, er det imidlertid ikke mulig å komme med en anbefaling om rekkefølgen. Det blir dermed en individuell vurdering hvor aspekter som den antatte risikoen for et lokalt residiv versus den antatte risikoen for systemspredning, må tas med i avgjørelsen.

Primær strålebehandling med kurativ intensjon kan tilbys pasienter med resektabel NSCLC som er inoperable eller som ikke vil opereres. Forutsetningen er god allmenntilstand, ikke patologisk vekttap og god nok lungefunksjon til å kunne tåle den planlagte strålebehandlingen. Alder er ikke av vesentlig betydning. Ved stadium I bør pasienten få stereotaktisk strålebehandling siden det er absolutt overlegen konvensjonell ekstern strålebehandling. Disse pasientene kan søkes inn til behandling i Oslo, Trondheim, Bergen eller Tromsø. Bare pasienter som ikke kan eller vil reise dit for å få behandling, tilbys konvensjonell ekstern strålebehandling.

Analyser har vist at det ikke er grunnlag for rutinemessig elektiv strålebehandling av mediastinum [vedlegg 8.2].

Merk: Pasienter med NSCLC stadium I, II og begrenset III som er i dårlig allmentilstand (ECOG >2) og/eller har betydelig spontant vekttap (større enn 5 % i 3 måneder eller større enn 10 % i 6 måneder), har en så dårlig prognose at det i de fleste tilfeller ikke er indisert med kurativ rettet behandling. Man kan da tilby palliativ strålebehandling med et hypofraksjonert regime. Det vises til dokumentet om palliativ behandling.

1.1.2 Lokalavansert NSCLC

Rundt 40 % av alle NSCLC er lokalavanserte ved diagnosetidspunktet og ubehandlet er prognosen svært dårlig med 2 års overlevelse på 0 – 4 % [29]. Lokalavansert NSCLC utgjør en svært heterogen pasientgruppe med store forskjeller i sykdomsutbredelse og prognose. Lokalavansert NSCLC omfatter stadium IIIA og IIIB og inkluderer T3N1, T4 uavhengig av N-status samt enhver T med N2 eller N3. Ved sykdom i stadium IIIA ses lymfeknutemetastaser til ipsilaterale mediastinum (N2) eller T3 med metastase til hilus (N1) eller T4 N0–1. Ved stadium IIIB sykdom ses supraclaviculære eller kontralaterale mediastinale lymfeknutemetastaser (N3) eller T4 N2. For TNM klassifikasjon og stadieinndeling, se vedlegg 8.3.

Pasienter med sykdom i mediastinale glandler utgjør den største undergruppen. Ved begrenset N2-sykdom kan det ses 5-års overlevelse på 25 – 40 %. Forekomsten av både lokale og systemiske residiver er høy og isolert residiv i CNS ses hos ca 20 %.

Enkelte pasienter kan vurderes av kirurg med tanke på mulighet for radikal operasjon. Men kirurgi alene kurerer bare få pasienter, selv av de med liten sykdomsbyrde og tilsynelatende operabel sykdom. Som en konsekvens av dette, har det de siste årene skjedd en utvikling i retning multimodal behandling med kjemoterapi og strålebehandling med eller uten kirurgi. Det er mange mulige behandlingsvalg, men ingen som gir høy sannsynlighet for kurasjon. Den store heterogeniteten i sykdomsgruppen gjør at det ikke finnes en bestemt behandlingstilnærming som kan anbefales alle. Optimal behandling krever derfor tett samarbeid i multidisiplinære team. Slik kombinasjonsbehandling er dessuten bare aktuell for pasienter med god allmentilstand (ECOG 0 – 1 / Karnofsky \geq 70 %). Ved dårlig allmentilstand, dårlige prognostiske faktorer og/eller utbredte sykdomsmanifestasjoner (carcinomatose, malign effusjon, kontralaterale supraclaviculære glandler eller der behandlingsvolumet blir for stort med tanke på lungefunksjonen), er prognosen dårlig og behandling for disse pasientene er tilsvarende som for stadium IV NSCLC (se «Faglige anbefalinger for lindrende strålebehandling av lungecancer»).

Roswit *et al* viste allerede tilbake i 1968 i en randomisert studie at strålebehandling med 40 – 50 Gy ga signifikant, om enn beskjeden, gevinst sammenlignet med ingen strålebehandling med 1-års overlevelse 18 % vs. 14 % [30]. Perez publiserte i 1986 en studie som randomiserte mellom 2 Gy x 20, 2 Gy x 25 og 2 Gy x 30 [31]. Lokal kontroll var bedre etter 60 Gy (hhv 52, 62 og 73 %). 3-års overlevelse var også bedre ved 60 Gy, men 5-årsoverlevelsen var lik i de tre armene. På 90-tallet ble strålebehandling med 2 Gy x 30 til totalt 60 Gy etablert som standard behandlingsregime ved lokalavansert NSCLC på bakgrunn av denne studien.

Stadium III NSCLC kan betraktes som en 2-komponentsykdom bestående av en lokoregional og en systemisk del [32]. En kombinasjon av kjemoterapi og strålebehandling synes som en fornuftig tilnærming for å dekke både lokal sykdom og systemiske mikrometastaser.

Fire ulike behandlingsparadigmer har i de siste årene blitt undersøkt i kliniske studier:

- I) sekvensiell kjemoterapi + stråleterapi
- II) konkomitant kjemoterapi + stråleterapi (kjemoradioterapi)
- III) induksjonskjemoterapi etterfulgt av kjemoradioterapi
- IV) kjemoradioterapi etterfulgt av konsoliderende kjemoterapi

Ad I) For pasienter med lokalavansert NSCLC, ble det vist bedre overlevelse med sekvensiell kjemoterapi og strålebehandling enn med konvensjonell strålebehandling alene. **Evidensnivå 1.** I en studie av Sause *et*

al [33] ble 327 pasienter randomisert til enten to måneder behandling med Cisplatin/Vinblastin etterfulgt av 2 Gy x 30 eller kun strålebehandling 2 Gy x 30. Gevinsten er moderat, med median overlevelse 13,2 mnd. vs. 11,4 mnd. og 5-års overlevelse 8 % vs. 5 % i favør kombinasjonen. Le Chevalier *et al* publiserte i 1994 en studie der 353 pasienter ble randomisert mellom kjemoterapi etterfulgt av strålebehandling til 65 Gy og samme strålebehandlingsregime alene [34]. Median overlevelse var 12 vs. 10 mnd og 5-års overlevelse 12 vs. 4 % i favør kombinasjonsarmen, som også hadde signifikant færre systemiske residiver. Dillman-studien så også på 2 kurer Cisplatin/Vinblastin + 60 Gy vs. 60 Gy, n = 156. Median overlevelse var 13,8 vs. 9,7 mnd og 5-års overlevelse 23 vs. 11 % [35].

Ad I) og II) Behandling med sekvensiell vs. konkomitant kjemoradioterapi har nå blitt sammenlignet i en meta-analyse [36, 37]. Auperin reanalyserte 1205 pasienter basert på individuelle pasientdata. Sammenlignet med sekvensiell behandling ga konkomitant kjemoradioterapi en signifikant forbedring i totaloverlevelsen med en absolutt gevinst på 5,7 % etter 3 år og 4,5 % etter 5 år (HR 0,84, p=0,004). Forbedringen kom gjennom bedre lokoregional kontroll (HR 0,77). Når det gjelder fjernspredningsrisiko var det ingen forskjell mellom I) og II) (HR 1,04). Gevinsten gjaldt også pasienter over 70 år. Akutt toksisitet i oesophagus var større ved konkomitant behandling (grad 3 – 4 hos 18 % versus 4 % ved sekvensiell), men det er håndterbart. Lungetoksisitet var ikke større. I Cochrane analysen ble 1024 pasienter analysert. Det var 10 % absolutt overlevelsesgevinst etter 2 år (HR 0,74). **Evidensnivå 1.**

Det er platinabasert kjemoterapi som har den sterkeste evidensen og er dermed standarden. En meta-analyse har vist at en kombinasjon av platina og etoposid er bedre enn platina alene [38]. Cisplatin/vinorelbin blir også brukt. Karboplatin kan velges hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Det gis enten 2 kurer i strålebehandlingsperioden (uke 1 og 4), eller ved forsinket oppstart av strålebehandlingen 1 kur før strålestart og 2 kurer i strålebehandlingsperioden (dvs. 3 kurer totalt).

Ad II) I en Cochrane analyse ble konkomitant kjemoradioterapi sammenlignet med strålebehandling alene (2728 pasienter) [37]. Kjemoterapi forbedret både totaloverlevelse (HR 0,71) og progresjonsfri overlevelse (HR 0,69).

Ad III) Så langt har det ikke kommet studier som viser en ytterligere forbedring i overlevelsen ved å gi kjemoterapi induksjonsbehandling før kjemoradioterapi. I en fase III studie ga Vokes *et al* kjemoradioterapi med paclitaxel/karboplatin +/- 2 induksjonskurer med paclitaxel/karboplatin og viste økt toksisitet uten overlevelsesgevinst [39].

Ad IV) Så langt har det ikke kommet studier som viser en ytterligere forbedring i overlevelsen ved å gi konsoliderende kjemoterapi etter kjemoradioterapi. I en fase III studie ga Hanna *et al* kjemoradioterapi med cisplatin/etoposid +/- 3 konsoliderende kurer med docetaxel og viste økt toksisitet uten overlevelsesgevinst [40].

Stråledosering:

I 2002 publiserte Willner en kohort studie på 135 NSCLC pasienter / 192 tumorer med fokus på dose, tumorvolum og tumor kontroll. I en multivariatanalyse ble totaldose funnet å være en uavhengig signifikant prognostisk faktor for både lokal kontroll og overlevelse. Tumorvolum ble funnet å være en uavhengig signifikant prognostisk faktor for lokal kontroll. For tumorer med størrelse < 100cc (dvs < 6 cm diameter) kan det oppnås langvarig lokal kontroll (1-år 70 %, 2-år 51 %) og overlevelse med doser på minimum 70 Gy [57]. Yuan *et al* publiserte i 2007 en randomisert fase III studie som sammenlignet 68–74 Gy involved field (dvs primærtumor og makroskopisk affiserte lymfeglandler, basert på CT) kjemoradioterapi med 60–64 Gy elektiv lokoregional kjemoradioterapi (200 pas, alle i stadium III). Pasienter som fikk involved field opp til 68–74 Gy hadde signifikant bedre lokal kontroll (51 % versus 36 %) og bedre 2-års overlevelse (39,4 % versus 25,6 %). Lungetoksisiteten var lavere i «involved field» gruppen (pneumonitt hos 17 % versus 29 %) [58]. **Evidensnivå 2.**

CHART-studien (continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy) var inkludert i Cochrane analysen som ble omtalt ovenfor. CHART-studien var en randomiserte studie som sammenlignet konvensjonell fraksjonert strålebehandling 2 Gy x 30 = 60 Gy med 1,5 Gy x 36 = 54 Gy, 3 fraksjoner per dag over 12 dager [59]. To års overlevelse var 29 % for CHART og 20 % for det konvensjonelle skjemaet

($p=0,008$) og i subgruppen med plateepitelcancere var 2 års overlevelse henholdsvis 33 % og 20 % ($p=0,0007$). **Evidensnivå 2.**

CHART-regimet virker overlegen men skjemaet er toksisk og dessuten vil det på mange stråleterapiavdelinger være for vanskelig å implementere en behandling med 3 daglige fraksjoner med 6 timers mellomrom. Andre studier som har sammenlignet konvensjonell strålebehandling med hyperfraksjonert / hyperfraksjonert-aksellerert strålebehandling har ikke vist noe gevinst.

I de siste årene har det blitt gjort fase2-studier med tredimensjonal konformasjonsbehandling eller IMRT-basert doseeskalerer over 70Gy [60,61,62,63]. Kong rapporterte om sammenhengen mellom dose og respons hos 106 NSCLC pasienter. Fem-års lokal kontroll var 12 %, 35 % og 49 % for 63-69 Gy, 74-84 Gy og 92-103 Gy ($p=0,015$). Fem-års overlevelse var 4 %, 22 % og 28 % for 63-69 Gy, 74-84 Gy og 92-103 Gy ($p=0,0006$).

Basert på fase 2 studier, startet RTOG i 2007 en randomisert konkomitant kjemoradioterapi fase 3 studie hos pasienter med stadium IIIA eller IIIB som sammenlignet dose 60 Gy (involved field) med dose 74Gy. Dessuten ble det også randomisert for med eller uten cetuximab. Bradly publiserte resultatene i februar 2015. Hele 185 institusjoner inkluderte, men det var bare 2 randomiserte pasienter i snitt per institusjon. 217 pasienter fikk 60 Gy og 207 fikk 74 Gy. De eldste pasientene var 83 år. Cirka halvparten fikk strålebehandling med 3D konformasjonsbehandling (3D-CRT) og halvparten med IMRT. Allerede etter den første interim analysen (2011) ble 74 Gy armen stengt på grunn av at det ble observert en lavere overlevelse i denne gruppen. Dette overrasket mange. Sluttresultatet viste en median overlevelse på 28,7 måneder i 60Gy gruppen og 20,3 måneder i 74Gy gruppen. Det ble ikke sett forskjeller i behandlingsrelatert lungetoksisitet. Det var noen flere behandlingsrelaterte dødsfall i høydosegruppen (8 versus 3), men det kunne ikke forklare hele forskjellen. Det var ingen signifikant forskjell mellom 3D-CRT og IMRT pasienter. Forfatterne spekulerer på om det kunne ha vært økt hjertedødelighet som sto for overlevelsesforskjellen. Det var nemlig ingen dose constraints for hjertedosen og ved å begrense lungedosen hos 74 Gy pasientene, ble hjertedosene høye hos flere. Dessverre var det ikke mulig for forfatterne å få opplysninger om den nøyaktige dødsårsaken hos pasientene i studien. Nesten alle dødsfall ble meldt som lungecancer relatert. Å legge til cetuximab hadde før øvrig ingen effekt på overlevelsen. Deres konklusjon var at en dose på 60Gy forblir standarden [ref Bradly et al. Lancet Oncol 2015; 16: 187-99]. Nye pågående studier med dose eskalering har strikte dose «constraints» for friskt vev.

En ny tankegang innen kurativ rettet kjemoradioterapi er å tilby en individuell basert doseeskalerer hvor totaldosen styres etter dosebelastningen til frisktvev, såkalt isotoksisk strålebehandling. For eksempel at man gir den totaldosen som gir en mean lung dose på 19Gy. Dette er en eksperimentell tilnærming, men blant annet Maastrø klinikk i Nederland har nå en god del erfaring med modellen og kan vise til gode resultater (median stråledose 65 Gy; 2 års overlevelse 53-55 % og 5 års overlevelse 24-25 %). [ref Reymen et al. Radiother Oncol. 2014 Mar; 110(3): 482-7].

Konklusjon

Egnede pasienter i god allmenntilstand med stadium IIIA-IIIB NSCLC bør tilbys kombinasjonsbehandling med konkomitant platinabasert kjemoradioterapi. **Evidensnivå 1.** Cisplatin/Etoposid eller Cisplatin/Vinorelbin er aktuelle regimer. Det gis 2-3 kurer.

Induksjonsbehandling med kjemoterapi (utenom eventuelt 1 kur før oppstart av strålebehandling hvis den er forsinket) eller konsoliderende kjemoterapi skal bare gis innenfor kliniske studier.

Strålebehandling alene er et alternativ til pasienter som ikke er kandidater for kombinasjonsbehandling. **Evidensnivå 2.**

Kirurgi er kun unntaksvis indisert, og helst innenfor kliniske studier.

Pasienter i dårlig allmenntilstand eller med dårlige prognostiske faktorer følger palliative behandlingsalternativer (Se «Faglige anbefalinger for lindrende strålebehandling ved lungekreft»).

1.1.3 Superior sulcus tumors (Pancoast's tumors).

Dette er en undergruppe lungetumores med insidens < 5 %. Lokalisert til lungetoppene med hyppig innvekst i parietale pleura, brystvegg, plexus brachialis, subclavikulære kar, sympatiske grensestreng, ganglion stellata og tiliggende ryggvirvler, representerer de en stor behandlingsmessig utfordring. De klassiske pancoast tumores er NSCLC, men det samme kliniske bildet kan ses ved carcinoid tumor, SCLC og lymfom samt ved metastaser fra andre solide tumores. Prognosen ved strålebehandling eller kjemoterapi alene er dårlig, individuell vurdering og multimodal tilnærming er dermed viktig. Både med tanke på å forebygge lokal og betydelig morbiditet samt for å øke overlevelsen, kan trimodal behandling med induksjonsbehandling med kjemo-/stråleterapi etterfulgt av kirurgi anbefales som et tilbud til denne pasientgruppen dersom det er gjennomførbart.

Primært inoperable Pancoast svulster kan vurderes for konkomitant kjemoterapi og strålebehandling og eventuelt etterfølgende kirurgi. Doseringen det vises til i litteraturen er 1,8 - 2 Gy x 25 til 45 - 50 Gy. Cisplatin og etoposid er anbefalt som kjemoterapi [41]. Dersom pasienten ikke er operabel etter strålebehandling til 45 - 50 Gy, fortsettes strålebehandling opp til totaldose 60 - 66 Gy. Ved teknisk inoperabel pasient i god allmenntilstand, anbefales kjemoradioterapi som ved lokalavansert NSCLC for øvrig. Behandlingseffekt bør evalueres underveis og ved betydelig regress av tumor bør kirurg konsulteres på ny for revurdering av operabilitet [42].

1.2 Kirurgi

Det vises til tekst i kapittel 1.1.1 og 1.1.2.

1.3 Kjemoterapi

For retningslinjer vedrørende kjemoterapi, henvises til det Nasjonale handlingsprogrammet for lungekreft (www.nlccg.no). Risiko for akutte og muligens for sene bivirkninger øker ved konkomitant kjemoradioterapi, se kapittel 3.4. Viser for øvrig til omtale av stadium III i kapittel 1.1.

1.4 Indikasjoner

1.4.1 Indikasjoner primær kurativ rettet strålebehandling

1. NSCLC stadium I/II som er teknisk eller medisinsk inoperable eller som ikke vil opereres.
2. NSCLC inoperabel stadium III dersom det foreligger gode prognostiske faktorer:
 - a. ECOG performance status 0-1 (unntaksvis 2) [43]
 - b. Vekttap < 10 % siste 6 mnd / < 5 % siste 3 mnd [43]

Kronologisk høy alder er ikke kontraindikasjon dersom de andre er oppfylte.

1.4.2 Indikasjoner postoperativ strålebehandling

- 1 Ved ufri reseksjonsrand (mikroskopisk irradikalt, R1 /makroskopisk irradikalt, R2). Rekkefølgen i forhold til eventuell adjuvant kjemoterapi er ikke avklart.
- 2 Ved pN2-sykdom etter kirurgi. Rekkefølgen i forhold til eventuell adjuvant kjemoterapi er ikke avklart.
- 3 Ved lokalt inoperabelt residiv etter primær kirurgi.

Kronologisk høy alder er ikke kontraindikasjon dersom de andre er oppfylte.

2 Forberedelser

2.1 Pågående kliniske studier

Stereotaktisk strålebehandling:

En fase II studie som har til mål å undersøke lokal tumorkontroll ved SBRT for pasienter med sentralt lokaliserte tumores (LC 4 - HILUS) er åpen for inklusjon i Norge. Studien er for pasienter med svulster i hilus-regionen (enten primære lungecancere, eller metastaser fra annen kreftsykdom) som kan behandles med stereotaktisk teknikk, 7 Gy x 8 med maks to påfølgende dager før en dags pause (typisk behandling mandag-tirsdag + torsdag-fredag i to uker). Kravet er at alt tumorvev skal kunne inkluderes i ett målvolum, inntil 5 cm i diameter, og det er en del begrensninger på risikoorgan-doser. Oslo universitetssykehus, St. Olavs Hospital og Haukeland universitetssjukehus inkluderer pasienter i studien.

2.2 Rekvirering av strålebehandling

Når indikasjon for strålebehandling foreligger, rekvireres denne. Behandlingen bør startes så snart som mulig etter endelig avklaring med hensyn til målvolum og fraksjonering.

2.3 Supplerende utredning før radikal strålebehandling

Følgende supplerende utredning bør være utført før oppstart av radikal strålebehandling for å utelukke mer avansert sykdom:

- Histologisk eller cytologisk bekreftet NSCLC.
- CT thorax inklusive øvre abdomen. MR thorax ved sulcus superior tumor. Undersøkelsene bør ikke være eldre enn 4 uker.
- 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.
- Behov for endobronchial ultralyd (EBUS)/Øsophageal ultralyd (EUS) skal være tatt stilling til. Hvis primærtumoren ikke viser særlig opptak på PET, bør forstørrede glandler biopses. Det samme gjelder glandler som er tvilsomt PET positive.
- MR cerebrum (kan utelates ved stadium I).

Alle nydiagnostiserte pasienter med lungekreft, der kurativ behandling vurderes, bør diskuteres i et multidisiplinært team (MDT) hvor lungelege, thoraxkirurg, onkolog, radiolog og patolog er tilstede. Behandling bør starte raskest mulig. Det vises også til innførte Pakkeforløp lungekreft.

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 8.4]. Røyking må frarådes under pågående strålebehandling [vedlegg 8.5].

2.4.1 Bivirkninger

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 sjeldent behov for sondeernæring. Det er viktig at pasienten har tilgang på nok smertestillende. En del pasienter får rød og irritert hud i strålefeltet. Våt deskvamasjon er sjeldent. I tilfelle kan det legges på et 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 infeksjøs pneumonier forekomme. Kontroll hos lungelege kan derfor være fornuftig for pasienter med slike symptomer.

3 Behandlingsplanlegging

Primært kurativt rettet strålebehandling kan være fraksjonert behandling opp til 60–70 Gy, eller stereotaktisk strålebehandling. Nå blir flere pasienter behandlet med stereotaksi enn med fraksjonert kurativt rettet behandling.

Stereotaktisk strålebehandling er en avansert behandlingsform som de siste årene har økt betydelig i omfang og anvendelsesområder. Man bruker det samme utstyret og prinsippene som ved ordinær strålebehandling, men det leveres en høypresis behandling mot små områder, og man oppnår en skarpere avgrensning mellom det som skal bestråles og områder som bør unngås. Dette gjøres bl.a. ved å benytte mange feltinn ganger og ekstra god fiksering av pasienten. Stråledosene ved stereotaktisk strålebehandling er vanligvis mye høyere enn for konvensjonelle behandlinger og kan leveres på ett eller få oppmøter for pasienten. Vanlig dose kan her være opptil 25 Gy gitt som en engangsbehandling. Dette tilsvarer en langt høyere dose enn det som gis med fraksjonert behandling, siden den biologiske effekten ikke bare har sammenheng med totaldose, men også dose per fraksjon.

Som kurativt rettet stereotaktisk behandling av NSCLC er det i hovedsak to behandlingsopplegg. Ved perifere svulster gis 15 Gy x3. Svulster som ligger nærmere enn 2 cm fra store kar/ bronkier/ trakea/ øsofagus bør behandles med stereotaksi i henhold til Hilus-protokollen (se kapittel 2.1).

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 lungen, er det viktig å være oppmerksom på risikoen for uønsket bestråling av skulder. Knepute bør 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 elevvert thorax. Pasientleiet og fikseringen dokumenteres skriftlig, eventuelt med fotografier.

Ved stereotaktisk strålebehandling kan thorax fikseres med f.eks. vacfix eller i en fikseringsramme («body frame»). Alternativt kan det brukes mammaebrett, wingboard eller wingboard i kombinasjon med vacfix. Det kan benyttes bukpresse for å minimere tumors bevegelse i pustesyklus. [45, 46].

3.2 Billedopptak for 3-D og 4-D planlegging

Det skal brukes CT-basert behandlingsplanlegging ved radikal strålebehandling av lungecancer.

Det anbefales 2–3mm snittykkelse og 2–3mm snittavstand eller tettere for å få en god kvalitet på de rekonstruerte oversiktsbildene over skannområdet. Lengden på skannområdet velges slik at alt lungevolum inkluderes i CT-studien. Ved svært høyt eller svært lavt sittende tumores, må en sørge for at CT-studien tas med tilstrekkelig margin til forventet mål volum. Dette bør spesifiseres på rekvisisjonen.

Et konvensjonelt CT-opptak vil avbilde tumoren på et tilfeldig øyeblikk i respirasjonssyklusen. Et problem ved CT-opptak av lungetumores er at tumor beveger seg med respirasjonen. Dette gjelder hovedsakelig for perifere tumores. Derfor er det en reell risiko for geografisk miss ved planlegging og behandling hvis man legger på isometriske marginer rundt inntegnet volum. I de siste årene har det kommet CT-systemer som registrerer pasientens pustesyklus parallelt med at det tas CT bilder (såkalt 4D CT). Dersom man utfører et 4D CT-opptak hvor pasienten puster vanlig, vil mål volumet bevege seg under opptaket. Med en spesiell bildebehandlingsteknikk kan ytterkonturen (maximum-intensity projection – MIP) av tumors maksimale topografiske bevegelse fremstilles. På denne måte får man informasjon om tumors bevegelse og posisjon gjennom respirasjonssyklusen og kan benytte dette i stråleterapiplanleggingen (ITV) [47].

En forholdsvis enkel teknikk som brukes mer og mer internasjonalt, er den såkalte «mid-ventilation-position» teknikken. Ved denne teknikken fremstilles en tidsvektet gjennomsnittsposisjon til tumor, dvs. posisjonen der tumor befinner seg mesteparten av tiden i pustesyklusen. Denne posisjonen brukes for å tegne GTV/ITV. Tumors geometriske bevegelse rundt midtposisjonen gir grunnlaget for ITV marginen [48, 49, 50]. Strålebehandlingen gis mens pasienten puster fritt.

I Norge gjøres 4D CT ved OUS, HUS, SOH, UNN, SUS og SSHF. Stråleterapisentre som ikke har 4D CT og som planlegger radikal behandling av index pasienter, bør overveie å kontakte et senter som har 4D CT i bruk for å høre om de kan ta CT på pasienten. CT datasettet overføres deretter digitalt til behandlingssenteret som kan planlegge behandlingen.

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.

Kontrast: Kontrast kan brukes ved behov etter individuell vurdering. Især ved hilusnære svulster har man god nytte av kontrast i CT-doseplanopptaket. Vær oppmerksom på mulig doseringsproblematikk ved kontrastoppladning i store volum, for eksempel hjertet.

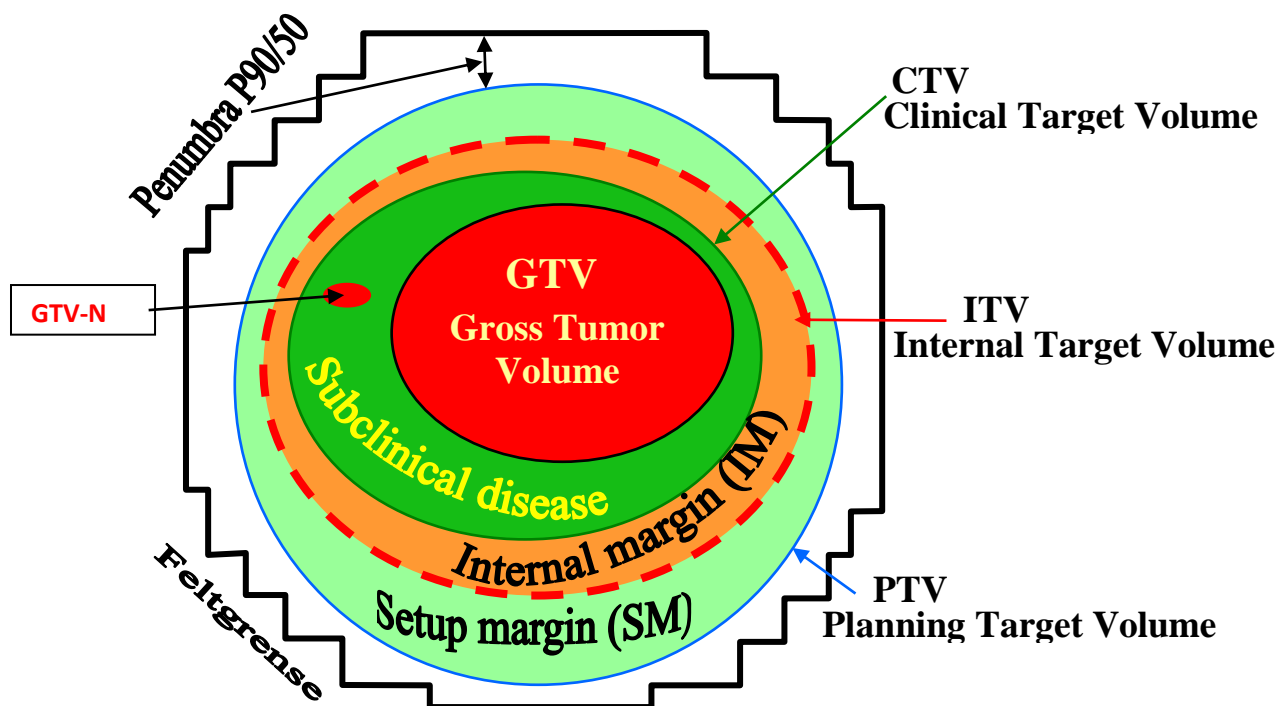
3.3 Målvolumsdefinisjoner for inntegning og rekvirerte doser

Volumdefinisjonene i dette dokumentet bygger på retningslinjer gitt i StrålevernRapport 2012:9 [52] (se figur 1) og ICRU 83 [53]:

- GTV (Gross Tumor Volume, Tumorum): 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 behandlingen.
- 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): Volumet skal ta høyde for indre bevegelser (intern margin) og endring av CTV, 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.

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 thoraxvegg. Beinvindu benyttes ved mistanke om infiltrasjon i thoraxvegg [51].

Lege foretar inntegning av GTV og ITV (ev. CTV), samråd med radiolog kan anbefales. Volumet ITV defineres for dosering. Marginer som legges rundt ITV for å danne PTV skal ta høyde for innstillingsvariasjon (SM) og maskinrelaterte variasjoner. Lokal prosedyre angir om lege eller doseplanlegger bestemmer PTV/feltgrenser.



Figur 1: Skjematisk framstilling av volumer og marginer.

3.3.1 Målvolum og marginrelaterte volumer

Inntegning av målvolum med marginer: Få av de kliniske studiene som danner grunnlaget for dagens behandlingsanbefalinger og praksis, rapporterer spesifikt hvilke marginer som ble brukt fra GTV til CTV/ITV og PTV og hvorfor disse marginene ble brukt. Den største enkeltfeilkilden i denne kaskaden er forøvrig legens inntegning av GTV på CT - studien.

Hvis det finnes en MIP-serie fra et 4D CT-opptak og GTV tegnes med bakgrunn i denne blir det en GTV med informasjon også om bevegelse (iGTV) [47]. Legges det deretter på en CTV-margin for mikroskopisk utbredelse blir dette nye volumet et ITV.

Tradisjonelt har det ofte blitt valgt en margin på 1 cm fra GTV til CTV (med nedjustering der hvor anatomiske grenser som for eksempel pleura eller skjelett, befinner seg nærmere GTV enn den geometriske 1 cm avstanden). De forskjellige typer carcinomer (plateepitel, adeno, småcellet osv.) har derimot ikke det samme biologiske vekstmønsteret. Det vil også være en forskjell mellom mikroskopisk utbredelse rundt primærtumoren (GTV-primary) og utbredelse rundt eventuelle glandelmetastaser (GTV-node). Giraud [54] har undersøkt 70 opererte NSCLC tumorer med tanke på den mikroskopiske utbredelsen rundt den synlige tumoren (176 preparater med adenocarcinom (ADC) og 178 med plateepitelcarcinom (SCC)). Median utbredelse var 2,69 mm for ADC og 1,48 mm for SCC. Giraud's konklusjon ble at det kan tas en GTV-CTV margin på 8 mm for ADC og 6 mm for SCC for å sikre seg at den mikroskopiske utbredelsen er inkludert i 95 % av tilfellene. Li [55] har sett på 43 NSCLC tumorer og tok også den preoperative radiologiske undersøkelsen med i studien. Radiologisk GTV og patologisk GTV viste

seg å være nærmest identisk i størrelse. Median verdi for den mikroskopiske utbredelsen var 2,18 mm for ADC og 1,33 mm for SCC. Han konkluderte med at det kan tas en GTV - CTV margin på 7 mm for ADC og 5 mm for SCC. Grills [ref Grills et al. IJROBP 2007 Oct 1; 69(2): 334-41] undersøkte 35 opererte adenocarcinomer og konkluderte med at en margin på 9 mm vil dekke den mikroskopiske utbredelsen hos 90% av pasientene. Vi kan dermed konkludere at marginen bør være 5 – 10 mm. EORTC's anbefaling ved stereotaktisk strålebehandling er en margin på 5 mm [56].

Når det gjelder patologiske lymfeglandler ved lungecarcinom vil de fleste velge en mindre eller ingen margin (CTV = GTV + 0 – 5 mm).

Hvis det ikke finnes noen 4D CT må man ta høyde for bevegelse av tumor ved å legge på en margin fra CTV til ITV. Tumorer 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 seg i gjennomsnitt 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 bevegelse for både overlapps og underlapstumorer [64]. 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 tumorbevegelsen (med vektor > 1cm) og minskning av friskvevsdosen som kan oppnås ved bruk av gating (se kapittel 4.1) [65]. Engelsman kom fram til samme konklusjon [66]. 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 bevegelsen er 'inne' i framstillingen) og CT med 'breath hold' teknikk [67]. 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 som breath hold eller 4D CT avbildningsteknikk (Cine CT), kan marginene fra CTV til ITV bli mindre, spesielt de i cranio-caudalt plan (nivå 3) [63,66,67,68]. Det er foreløpig ingen stråleterapisentre i Norge som har gating i rutinemessig praksis ved bestråling av lungekreft.

En forholdsvis enkel teknikk som brukes mer og mer internasjonalt er å planlegge strålebehandlingen på den såkalte mid-ventilation-position, se kapittel 3.2.

Bevegelsen av patologiske mediastinale lymfeglandler ble undersøkt av Van Sornsen de Koste [69]. 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.

Volumet PTV inkluderer intern og ekstern innstillingsusikkerhet. Marginer fra ITV til PTV gjengitt i dette dokumentet (se nedenfor) er anbefalinger. **Hver enkelt avdeling må vurdere, og tilpasse marginer ut i fra behandlingsopplegg og rutiner for kontroll av behandlingen, så som avbildningsprotokoll mm.**

3.3.2 Primær kurativ rettet strålebehandling (NSCLC), inkludert stereotaktisk behandling

Konklusjon marginer:

Ved stereotaktisk strålebehandling

- **ITV = (GTV_{«MIP»} + GTV_{Konvensjonell}) + 0 – 5 mm margin i alle retninger.**
(MIP – se kap 3.2).
- **PTV = ITV + 3 – 5 mm margin i alle retninger**

Ved ikke stereotaktisk strålebehandling

- $ITV_{\text{primær}} = (GTV_{\text{«MIP»}} + GTV_{\text{Konvensjonell}}) + 5 - 10 \text{ mm}$
- $ITV_{\text{lymfeknuter}} = (GTV_{\text{«MIP»}} + GTV_{\text{Konvensjonell}}) + 0 - 5 \text{ mm}$
- $PTV_{\text{primær}} = ITV + 5 - 10 \text{ mm}$
- $PTV_{\text{lymfeknuter}} = ITV + 5 - 10 \text{ mm}$

Konklusjon rekvirering av doser:Stadium I og II (hvis de tåler det), stereotaktisk behandling (SBRT)

- **Perifere tumorer:** **15 Gy x 3 = 45 Gy**
 - **alternativt:** **18 Gy x 3 = 54 Gy**
 - **Hvis nær relasjon til thoraxvegg:** **11 Gy x 5 = 55 Gy**
- **Sentrale tumorer:** **7 Gy x 8 = 56 Gy**

Stadium I (unntatt SBRT), II og egnede pas i stadium III

Det bør tilstrebtes en dose på 60 – 70Gy gitt som tredimensjonal konformasjonsbehandling eller med IMRT/VMAT.

- **Primær kurativ strålebehandling:** **2 Gy x 33 – 35 = 66 – 70 Gy**
- **Konkomitant kjemoradioterapi:** **2 Gy x 30 – 33 = 60 – 66 Gy** (ved store svulster som ikke ligger i nærheten av kritiske strukturer (hjerte, øsofagus, plexus) kan man overveie å eskalere dosen til 70 Gy)

3.3.3 *Postoperativ strålebehandling***R1 og R2 reseksjon:**

- CTV = reseksjonsflate + 20 mm (det kan vurderes å inkludere ipsilaterale hilus)
- PTV = CTV + 10 mm (eventuelt 15 mm craniocaudalt avhengig av posisjon CTV)

Post-operativ mediastinum:

- CTV = ipsilateral hilus og mediastinum
- PTV = CTV + 10 mm

Hos N2 pasienter legges craniale grense av CTV i kant med øvre begrensning av aorta-buen (t.o.m. lymfeknutestasjon 4) og caudale grense 20 mm nedenfor nedre begrensning av carina (t.o.m. lymfeknutestasjon 7) så lenge disse grensene befinner seg på minst 20 mm avstand fra nærmeste (eventuelt opererte) patologiske lymfeglandel.

Hvis $GTV_{\text{glandler}} < 20 \text{ mm}$ fra disse anatomiske grensene skal CTV grensen legges 20 mm fra glandlene / det opererte glandelområdet, men normalt sett ikke forbi mediastinale pleura parietalis.

Anbefalt fraksjonering:

Ved **pN0 / pN1** anbefales postoperativ strålebehandling i tilfeller av ikke-fri reseksjonsflate (R1, R2).

- **Mikroskopisk irradiikalitet (R1):** **2 Gy x 30 = 60 Gy**
- **Makroskopisk irradiikalitet (R2):** **2 Gy x 33 – 35 = 66 – 70 Gy (minimal 60 Gy hvis radiokjemoterapi)**

Ved **pN2 og muligens pN3**, kan postoperativ strålebehandling vurderes mot mediastinum (under forutsetning at lungefunksjonen tillater det):

- **Ved pN2 (evt pN3):** **2 Gy x 25 = 50 Gy**

Doseeskalering til 60 Gy synes rimelig sett på bakgrunn av studier som ligger til grunn for strålebehandling ved R1 og R2.

Ved **pN0 – pN1 glandler og R0 reseksjon:**

- **Her er det ingen indikasjon for postoperativ strålebehandling.**

3.4 Risiko- og interessevolumer

Stråleterapi vil alltid være en avveining mellom ønsket om å avlevere høyest mulig dose til målvolument samtidig som det omkringliggende friskvevet ikke får for høye doser. Ved bestråling av lungecancer regnes friskt lungevev, hjerte, medulla, hovedbronkus, trachea og øsofagus m.fl. som dosebegrensende organer. 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 at det også presiseres hvilket endepunkt som toleransen angis for.

3.4.1 Lunge (konvensjonell fraksjonering ikke stereotaksi)

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 [70].

I et ASTRO-QUANTEC-review er det gjennomgått over 70 artikler med ulike dose-volum parametre 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 $\leq 20\%$ [71]:

V_{20} (total lungevolum minus volum GTVprim) < 35 %, V_5 < 65 % og Mean Lung Dose (MLD) < 20 Gy
(konvensjonell fraksjonering 2.0 Gy/fraksjon)

For total lungebestråling eller hypofraksjonert stereotaktisk behandling gjelder imidlertid andre grenser.

For pasienter med nedsatt lungefunksjon eller som får kombinasjonsbehandling med kjemoterapi, kan risikoen for stråleindusert pneumonitt være høyere ved disse dosegrensene. 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 [72, 73]. Terskelverdien ser ut til å ligge på ca 30 – 35 Gy for å utvikle fibrose [74, 75, 76].

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 ± 0.21 Gy/dag. α/β -ratio for fibrose er lav, sannsynligvis 2 – 3 (øvre 95 % konf.intervall 3.5) og det er ikke påvist noen signifikant tidsfaktor [71, 76]

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 RP, $p = (\exp(b_0 + b_1 \cdot \text{MLD}) / (1 + \exp(b_0 + b_1 \cdot \text{MLD}))$, 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 $\text{TD}_{50} = 30.8$ (28.7,33.9) Gy og $\gamma_{50} = 0.97$ (0.83,1.12). Ved å tilpasse med probit respons funksjon istedet, (tilsvarende Lyman model med $n=1$) får man $\text{TD}_{50} = 31.4$ (29.0,34.7) Gy og $m = 0.45$ (0.39,0.51). Begge tilpasninger er gjort basert på inhomogenitetskorrigerte data [71].

3.4.2 Hjerte (konvensjonell fraksjonering ikke stereotaksi)

Stråleindusert hjertetoksisitet blir sjelden rapportert som bivirkning ved strålebehandling av lungetumorer [77]. Dette baseres 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 størrelsesorden 30 – 40 Gy eller mer er: Perikarditt (≥ 35 Gy), kardiomyopati (≥ 35 Gy), skade på koronararterien (≥ 30 Gy), klaffeskade (≥ 40 Gy) og arytmi [78,79]. Ischemisk hjertesykdom blir rapportert som den vanligste bidragsyteren til hjerterelaterte dødsfall [78].

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 en risiko for å pådra seg stråleinduserte hjertelidelser. **Det anbefales sterkt å begrense volumet av hjertet som bestråles til høye doser (> 35-40 Gy) så mye det lar seg gjøre uten å gå på bekostning av dekning av målvolumet.** Pasientene bør følges opp med tanke på å fange opp hjertebivirkninger på et tidlig stadium (kap 5).

Thora studien (SCLC) har følgende absolutte constraints: $V_{60} < 30\%$, $V_{45} < 60\%$, $V_{40} < 80\%$, Mean Heart Dose (MHD) helst < 35 Gy og aldri over 46 Gy.

3.4.3 Øsofagus (konvensjonell fraksjonering ikke stereotaksi)

Ved bestråling av lungecancer vil ofte målvolumets plassering føre til at en betydelig del av øsofagus blir bestrålt. Pasienten kan i en del tilfeller oppleve dysfagi og/eller odynofagi i og rett etter behandlingsperioden. Dette kan føre til dehydrering og vekttnap og dermed brudd i behandlingsforløpet. Senbivirkninger i øsofagus er som regel et resultat av fibrose og kan føre til stricturer [80].

Dersom dosefordelingen i øsofagus skal evalueres, må naturlig nok øsofagus tegnes inn på CT-studien som danner grunnlaget for beregningen. Øsofagus bør tegnes inn fra 5 cm superior for, til 5 cm inferior for hhv øvre og nedre PTV-grense.

Oral kontrast vil forenkle inntegningen. Det finnes ingen litteratur om marginer rundt øsofagus som kritisk organ (PRV).

Emami *et al* foreslo TD5/5 til å være 60, 55 og 50 Gy for henholdsvis en tredjedel, to tredjedel og hele øsofagus [81]. Flere publikasjoner viser at konkomitant kjemoterapi øker risiko for skader i øsofagus og toleransedosen vil derfor være mindre enn Emami *et al* antyder [82,83,84]. Bradley *et al* utførte en analyse på 166 pasienter med NSCLC som hadde fått strålebehandling mot thorax (median måldose 70 Gy). De fant at A_{55} (arealet i cm^2 som har mottatt 55 Gy eller mer) og V_{60} (volumet i cm^3 som har mottatt 60 Gy eller mer) korrelerte best med forekomst av øsofagitt. De finner bl.a. at $V_{60} = 15 \text{ cm}^3$ vil gi ca 30 % sannsynlighet for øsofagitt dersom stråleterapi blir gitt alene. Dersom V_{60} reduseres til 5 cm^3 vil sannsynligheten synke til ca 20 % [82]. Ved bruk av konkomitant kjemoterapi finner de at sannsynligheten er nær ved å dobles for hvilken som helst verdi av A_{55} og V_{60} .

Thora studien (SCLC) har en Mean Esophageal Dose (MED) $< 34\text{G}$ y som constraint (men hvis det brukes, må hele øsofagus tegnes inn).

3.4.4 *Medulla spinalis og plexus brachialis (konvensjonell fraksjonering ikke stereotaksi)*

Medulla spinalis

Stråleindusert kronisk myelopati er en fryktet komplikasjon etter strålebehandling. Latensperioden synes å være bimodal med en incidens-topp ved 13 og 29 måneder. Den første toppen korresponderer mest sannsynlig til skade i den hvite materien med påfølgende demyelinisering, mens den andre toppen mest sannsynlig er knyttet opp mot vaskulært betinget skade [85].

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 [86].

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 [87]. De estimerte risken 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 [88]. I den store analysen utført av Schultheiss ble derimot α/β estimert til å være 0,87 Gy [87]. 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 [89]. Schultheiss *et al* og Powers *et al* fant derimot en volumeffekt for utvikling av myelopati ved bestråling av henholdsvis aper og hunder [90,91].

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 forekomst 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 [92]. Videre beregninger viste at 2 fraksjoner pr. dag med 6 eller 8 timer mellomrom førte til henholdsvis 16.5 % og 13.5 % reduksjon i toleransedosen sammenlignet med 1 fraksjon pr. dag. Dersom det gis hyperfraksjonering bør fraksjonene gis med minimum 6 timers mellomrom, fortrinnsvis mer.

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 dokumenteres i pasientjournalen. Mange klinikker antar ca. 10 % reduksjon i medullatoleranse ved konkomitant kjemoterapi.

Plexus brachialis

For plexus brachialis tilstrebes en dose < 60 Gy, men en dosebelastning opp til 66 Gy kan aksepteres. Risikoen for en klinisk manifest plexopati vil da ikke overstige 5%.

3.4.5 Toleransegrenser ved stereotaktisk strålebehandling

Stereotaksi er generelt godt tolerert, men kan medføre alvorlige bivirkninger. Den vanligste bivirkningen er fatigue i dagene etter stereotaksien.

Ved Stereotaktisk strålebehandling benyttes høye fraksjonsdoser og det har blitt stilt spørsmål ved gyldigheten av α/β -formelverket ved slik fraksjonering [95,96,97,110]. Dette betyr at omregning til 2 Gy ekvivalent dose og konvensjonelle dosegrenser ikke kan brukes direkte ved denne type behandling. Det tilstrebes derimot følgende dosergrenser til risikoorganer (de fleste dosegrensene er hentet fra Timmerman (2008) [114], se vedlegg 8.7:

Behandling med tre fraksjoner:

Hud: Det er risiko for dermatitt, sår dannelse og smerter i hud etter stereotaktisk strålebehandling av svulster nær hud. Dette er sjelden sett ved fraksjonsdoser under 9 Gy, og man bør planlegge med doser under dette. Hoppe *et al* [98] konkluderte med at maksimumsdosen per fraksjon bør være under ca 9 Gy, totalt 27 Gy. Området fra 0 mm til 3 mm fra ytterkonturen regnes som hud. I AAPMs TG101 rapport [122] er en dose på 10 Gy per fraksjon til et volum mindre enn 10 cm³ oppgitt. Timmerman *et al.* og Emami rekommanderer for volum < 10 cm³ en maksimumsdose på 7.5 Gy/fraksjon og en makspunkt dose på 8 Gy/fraksjon, endepunkt ulceration [114,115].

Hjerte: Alvorlig hjertetoksisitet er sjelden sett, og stereotaksi er gitt til lesjoner i og inntil hjertet med god tumorkontroll og lite bivirkninger [112]. Maksimumsdose per fraksjon < 10 Gy, totalt 30 Gy, til 1 cm³ [111]. For volum < 15 cm³: maksimumsdose 8 Gy/fraksjon, totalt 24 Gy, makspunktdose 10Gy/fraksjon, endepunkt pericarditis [114,115]. Doser som 50 Gy /4 fraksjoner og 70 Gy /10 fraksjoner er gitt med lette arytmier (grad 1–2) i 0–25 %, men dette er data fra få (17) pasienter [113].

Større kar: Maksimumsdose per fraksjon < 15 Gy til deler av karvegg. Spesiell oppmerksomhet ved rebestråling og ved tilfeller der hele sirkumferensen er inkludert i PTV. Her er det flere referanser som sier volum 10 cm³ maksimumsdose 13Gy/fraksjon eller makspunktdose 15Gy/fraksjon endepunkt aneurysm [114,115, 122].

Trakea/hovedbronki: Volum < 4 cm³, maksimumsdose per fraksjon < 5 Gy. Makspunktdose < 10 Gy per fraksjon, endepunkt stenosis/fistula [114,115,122].

Oesophagus: Volum < 5 cm³, maksimumsdose per fraksjon < 7 Gy. Makspunktdose < 9 Gy per fraksjon, endepunkt stenosis/fistula [114,115]. Her sier AAPM TG101 Volum < 5 cm³, maksimumsdose per fraksjon < 5,9 Gy. Makspunktdose < 8,4 Gy per fraksjon, endepunkt stenosis/fistula [122].

Ventrikkel: Volum < 10 cm³, maksimumsdose per fraksjon < 7 Gy. Makspunktdose < 8 Gy per fraksjon, endepunkt ulceration/fistula [114,115]. Her sier AAPM TG101 Volum < 10 cm³, maksimumsdose per fraksjon < 5,5 Gy. Makspunktdose < 7,4 Gy per fraksjon, endepunkt ulceration/fistula [122].

Medulla: Volum < 0.35 cm³, maksimumsdose per fraksjon < 6 Gy. Makspunktdose < 7,33 Gy per fraksjon, endepunkt myelitis [114,122]. For et større volum: Volum < 1,2 cm³ maksimumsdose per fraksjon < 3,7 Gy [114], men også 4,1 Gy per fraksjon er akseptert [122].

Ved bruk av stereotaktisk strålebehandling kan man komme opp i situasjonen der man kun bestråler deler av medulla (i aksialt plan) med en høy fraksjonsdose. Bijl *et al.* [94] fant regionale forskjeller i strålefølsomhet for rottemedulla, men disse resultatene er vanskelig å overføre til mennesker. I følge Kirkpatrick *et al.* [86] 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.

Plexus brachialis: Plexus brachialis kan skades ved høye doser apikalt i lunge. Det er sett plexusskade [113] og i kliniske studier er typisk makspunktdose per fraksjon satt til 8 Gy og volum maksimumsdose til 3cm³ på 7.5 Gy/fraksjon [114]. Plexus brachialis omfatter nerverøttene fra C5-T1. De ligger langs a. / v. subclavia /axillaris For veiledning til inntegning se Kong FM *et al* [111].

Lever: Volum > 700 cm³, maksimumsdose per fraksjon < 5,7 Gy [114,115] eller < 6,4 Gy [122], endepunkt basic liver function. I QUANTEC Pan *et al.* [123] er en middeldose til lever på maks 5 Gy per fraksjon rekommandert.

Nyre: For totalt nyrevolum: 5 Gy per fraksjons til < 33 %. Dose til 200cm³ funksjonelt nyrevev < 4.8 Gy per fraksjon [114] eller < 4,0 Gy per fraksjon [122].

Lunge: Union av totalt lungevolum minus GTV-volum: 10 Gy totaldose til < 40 %. For lungeunion 1500cm³, maksimumsdose per fraksjon < 3,5 Gy [114,115] eller < 3,87 Gy [122], endepunkt basic lung function. For lungeunion 1000cm³, maksimumsdose per fraksjon < 3,8 Gy [114,115] eller < 4,13 Gy [122], endepunkt pneumonitis. Ong *et al* rapporterte at for store PTV (> 80cm³) predikerte volumet av kontralateral lunge som fikk over 5 Gy dose best strålepneumonitt. De anbefaler å holde V5 < 26 % [124].

Ribbein: Maksimal fraksjonsdose 9 Gy til 2 cm³ [99]. Dette er et bør-krav, men ved perifere svulster kan det være umulig å oppnå, og kurasjon bør gå foran.

Behandling med fem fraksjoner:

Dosegrenser til risikoorganer for stereotaksibehandling med 5 fraksjoner, se vedlegg 8.7.

Behandling med åtte fraksjoner:

Toleransegrenser til risikoorgan når det behandles etter Hilus-studien med åtte fraksjoner er tatt fra protokollen:

Medulla: makspunktdose: 4.2 Gy/fraksjon, totalt 33,6 Gy

Kontralaterale hovedbronkus: makspunktdose 6,1 Gy/fraksjon, totalt 48,8 Gy

Trakea: makspunktdose 6,1 Gy/fraksjon, totalt 48,8 Gy

Øvrige toleransedoser er "guidelines" i protokollen

Ipsilaterale hovedbronkus: makspunktdose 7 Gy/fraksjon, totalt 56 Gy

Øsofagus: makspunktdose 5,2 Gy/fraksjon, totalt 41,6 Gy

Hjertet: makspunktdose 5,2 Gy/fraksjon, totalt 41,6 Gy

3.5 Dosering og rapportering av doser og doserelaterte volumer

Her følges anbefalingene gitt i ICRU-rapportene 50, 62 og 83 [100,101,53]. 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 %) [53]. 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 mediandosen (D_{med}) til ITV/CTV eller middeldosen (D_{mean}) til GTV.

Ved bestråling av lungetumores doseres det primært til mediandose i ITV/CTV om doseplansystemet gir mulighet for dette. Alternativt doseres det til middeldose inntil videre. I tilfeller der ITV/CTV inkluderer betydelig volum med lav tetthet (lunge/luft) doseres det til GTV. Dosen i PTV vil derfor ikke være representativ for den ønskede tumordosen ved set-up feil og indre bevegelse. 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).

Noen brukte definisjoner:

- Behandlet volum (Treated Volume, TV) er definert som volumet innenfor en definert isodose som regnes som viktig for behandlingen.
- For stereotaksi: Konformitetsindeks er her definert som forholdet mellom Behandlet volum (TV) og volumet av PTV.

Ved stereotaktisk strålebehandling doseres det til periferien av PTV og det er ønskelig med en høy maksimumsdose i midten av GTV, typisk 120 – 150 %. I Hilus-studien står det at 7 Gy isodosen skal omslutte periferien av PTV så nært som mulig og være 65 % - 70 % av maksimumsdosen i planen, dvs maksimumsdosen skal være ca 150 % av 7 Gy. Tilsvarende gjelder for fraksjonering 15 Gy x3.

For stereotaktiske lungeplaner er det også ønskelig med en så lav konformitetsindeks (K.I.) som mulig. Her brukes en TV som er definert av 100 % isodosen. For 15 Gy x3-regimet bør K.I. være under 1.4, en verdi som også kan brukes for 7 Gy x8-regimet.

Følgende parametere bør rapporteres for konvensjonell fraksjonering 2.0 Gy x 30 – 35 fraksjoner:

- Klinisk maksimumsdose til pasienten, definert som et klinisk relevant maksimum (D_{2ccm}) [52,53]. Området med denne dosen bør ikke ligge utenfor PTV. Nivået bør ikke overstige 107 % av måldosen.
- Minimumsdose til CTV/ITV, evt GTV, definert som dosen til 98 % av volumet, $D_{98ITV/GTV}$ (den absolutte minimumsdosen vil være veldig sensitiv for ujevnheter i aktuelt volum og bør derfor ikke benyttes). $D_{98ITV/GTV}$ bør tilstrebes og ikke være lavere enn 95 % av måldosen. Ofte er dette vanskelig å oppnå for målvolum i lungene. Derfor kan en $D_{98ITV/GTV}$ på 90 % være et mer realistisk mål.
- Minimumsdose til PTV, definert som dosen til 98 % av volumet, D_{98PTV} (den absolutte minimumsdosen vil være veldig sensitiv for ujevnheter i aktuelt volum og bør derfor ikke benyttes).
- Dosertil risikoorgan, for eksempel:
 - Lunger: D_{mean} og V_{20}
 - Hjerte: D_{mean} og V_{35}
 - Øsofagus: V_{60}
 - Medulla spinalis og Medulla PRV: D_{max}
 - Og andre risikoorgan som brukes i vurderingen av planen

3.6 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 av 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* [102].

3.7 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 doseberegningssystemer med god kontroll på elektronlikevekt ved tetthetsvariasjoner kan bruk av høyere energier vurderes (som f.eks. ved høy huddose ved stereotaktisk behandling).

3.8 Feltoppsett

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). Ved konvensjonell behandling ender man ofte opp med tre til fire hovedfelt, hvorav i hvert fall ett går utenom medulla. Hovedfeltene kan evt. kompletteres med mindre segmentfelter for å oppnå ønsket dosefordeling.

For behandlingsplanlegging av et målvolum beliggende nært et risikoorgan kan det være nødvendig å forme dosene bedre rundt det aktuelle risikoorganet. Det vil da være naturlig å velge IMRT (intensitetsmodulert radioterapi) teknikk eller VMAT (volumetrisk modulert arc terapi) teknikk. Planlegging med disse teknikkene gir mulighet for å levere høye doser til målvolumet samtidig som risikoorganet kan spares bedre.

For stereotaktisk planlegging er det vanlig å benytte mange felt fra forskjellige vinkler inn mot målvolumet. Dette kan gjøres enkelt ved å lage bue-felt. Feltene bør fortrinnsvis bare komme inn fra den siden av pasienten der tumor sitter. For å få til den inhomogene dosen til målvolumet og lav K.I. er det ofte ingen eller negativ margin fra PTV til feltgrensen transversalt og kun noen få millimeter craniocaudalt. Hvis det er mye «luft» rundt/i PTV må man av og til maksimumsdosere og da kan man ikke være like «streng» på at rekvirert dose skal omslutte hele PTV. Det har blitt mer vanlig å lage IMRT/VMAT-planer også for stereotaksi.

3.9 Behandlingstid

Maksimal behandlingstid på 7 uker for en primær kurativ rettet strålebehandlingsserie (NSCLC, 70 Gy) bør tilstrebes. Ved uforutsette avbrudd, se eget vedlegg 8.6

Koukourakis har publisert en retrospektiv studie som adresserer behandlingstid [103]. For N0 og N1 pasienter ga forlenget total behandlingstid en signifikant dårligere 2-års lokal residivfri overlevelse.

Ved stereotaktisk strålebehandling bør maksimal behandlingstid ved hver fraksjon holdes så lav som mulig. Dette for å redusere pasientbevegelse under behandlingen. Pasienter som får 15 Gy x3 skal ha en til to dager mellom hver fraksjon og maksimal behandlingstid er én uke. For 7 Gy x8 bør maksimal behandlingstid være to uker. Det kan gis fire fraksjoner i uken med maksimum to fraksjoner på to etterfølgende dager.

3.10 Simulering

Det vises til lokale prosedyrer for kontroll av doseplan ved simulator/behandling, se for øvrig kapittel 3.1 og 3.2.

4 Gjennomføring av behandlingen

4.1 Behandlingsteknikk

Lokale prosedyrer brukes for behandling. For ikke stereotaktisk behandling er det naturlig å benytte 3D-konformal teknikk, IMRT eller VMAT. For modulert behandling bør det tilstrebes å lage robuste planer med få segmenter pga tumors bevegelser i pustesyklus. For en VMAT plan vil leveringstiden på behandlingsapparatet være betydelig lavere enn for en IMRT plan. VMAT kan da være fordelaktig for å unngå intrafraksjonelle bevegelser. Ved å benytte en modulert behandlingsteknikk vil det være mulig å behandle målvolumet med en høy dose samtidig som det vil være mulig å unngå å gi risikoorganer den samme høye dosen. Stereotaksi kan også gis med IMRT/VMAT men statiske bue-felt eller mange statiske felt er også mulig og mange ganger tilstrekkelig hvis det ikke er problemer med risikoorganer.

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 CT for behandlingsplanlegging være tatt på tilsvarende måte. Det kan også brukes en teknikk hvor tumorområdet visualiseres og «spores» on-line på behandlingsapparatet («tracking»), for eksempel med hjelp av en implantert markør. Ved bruk av denne teknikken vil strålingen gis bare hvis tumoren befinner seg innenfor et forhåndsdefinert volum.

4.2 Kontroll av behandlingen/tekniske kontroller

Ved behandlingsstart skal pasientens identitet 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 3.3.1). For stereotaktisk behandling skal IGRT (image guided radiotherapy) brukes (kV-CBCT). De fleste behandlingssentrene har nå tilgjengelig forskjellige IGRT-teknikker og også konvensjonell behandling bør bruke IGRT.

4.3 Pasientkontroll i løpet av behandlingen

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 Oppfølging/kontroller etter avsluttet behandling

Det anbefales kontroll av behandlingseffekt og bivirkninger (spesielt utvikling av stråleindusert pneumonitt) 6 uker etter avsluttet behandling. Kontroll utføres av onkolog eller lungelege i samarbeid med onkolog. Billeddiagnostikk etter individuell vurdering.

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 rettet strålebehandling med dose over 50 Gy i fraksjonsdoser tilsvarende 2 Gy per fraksjon, er dette særlig aktuelt. Anbefalinger for øvrig oppfølging er beskrevet i Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft fra Helsedirektoratet.

(<http://www.helsebiblioteket.no/Retningslinjer/Kreft/Lunge>).

Ved eventuelle regionale glandelresidiver uten tegn til fjernspredning bør pasienten vurderes for kurativ rettet salvage behandling.

6 Bruk og implementering

Faglige anbefalinger for strålebehandling av ikke-småcellet lungekreft implementeres via de onkologiske representantene i NLCG ut til klinisk bruk ved aktuelle strålebehandlingsavdelinger.

Kontaktadresse: kvist2@nrpa.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>
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
3. Johannessen DC red. Pilotprosjekt for kliniske revisjoner i stråleterapi. StrålevernRapport 2004:9. Østerås: Statens strålevern, 2004. <http://www.nrpa.no/dav/d122b5f6fc.pdf>
4. Rowell NP, Williams CJ. Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable): a systematic review. Thorax 2001; 56(8): 628-638. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 1. Art. No.: CD002935.
5. Vrdoljak E *et al.* Survival analysis of untreated patients with non-small-cell lung cancer. Chest 1994; 106(6): 1797-1800.
6. Qiao X *et al.* The role of radiotherapy in treatment of stage I non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2003; 41(1): 1-11.
7. Douillard JY *et al*; LACE Collaborative Group. Adjuvant cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer: subgroup analysis of the Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation. Thorac Oncol. 2010 Feb;5(2):220-8.
8. Pignon *et al.* Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. J Clin Oncol. 2008 Jul 20;26(21):3552-9.
9. Arriagada *et al* (NSCLC Meta-analyses Collaborative Group). Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. Lancet 2010, Apr 10; 375(9722): 1267-1277.
10. Lim *et al.* Preoperative versus postoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: systematic review and indirect comparison meta-analysis of randomized trials. J Thorac Oncol, 2009 Nov; 4(11): 1380-1388.
11. Song *et al*, Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: an updated meta-analysis of 13 randomized control trials. J Thorac Oncol 2010 Apr; 5(4): 510-6.
12. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Apr 18;(2):CD002142.
13. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. Lancet 1998; 352(9124): 257-263.
14. Lally BE *et al.* Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database. Journal of Clinical Oncology 2006; 24(19): 2998-3006.
15. Martini N *et al.* Management of non-small cell lung cancer with direct mediastinal involvement. Annals of Thoracic Surgery 1994; 58(5): 1447-1451.
16. Slater JD *et al.* Radiation therapy following resection of non-small cell bronchogenic carcinoma. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 1991; 20(5): 945-951.

17. Corso *et al.* Re-evaluation of the role of postoperative radiotherapy and the impact of radiation dose for non-small cell lung cancer using the National Cancer Database. *J. Thorac Oncol.* 2015 Jan; 10(1): 148-55
18. Blomgren H *et al.* Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncologica.* 1995; 34(6):861-70.
19. Baumann P *et al.* Factors important for efficacy of stereotactic body radiotherapy of medically inoperable stage I lung cancer. A retrospective analysis of patients treated in the Nordic countries. *Acta Oncologica* 45:787-795, 2006.
20. Lagerwaard FJ *et al.* Outcomes of Risk-Adapted Fractionated Stereotactic Radiotherapy for Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70:685-692, 2008.
21. Nagata Y *et al.* Clinical outcomes of a phase I/II study of 48 Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63:1427-1431, 2005.
22. Nyman J, Johansson KA, Hultén U. Stereotactic hypofractionated radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer--mature results for medically inoperable patients. *Lung Cancer* 51:97-103, 2006.
23. Onishi H *et al.* Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy (HypoFXSRT) for Stage I Non-small Cell Lung Cancer: Updated Results of 257 Patients in a Japanese Multi-institutional Study. *J Thorac Oncol* 2:s94-s100, 2007.
24. Timmerman R *et al.* Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA* 303:1070-1076, 2010.
25. Haasbeek CJ *et al.* Stage I nonsmall cell lung cancer in patients aged > or =75 years: outcomes after stereotactic radiotherapy. *Cancer* 116:406-4014, 2010.
26. Fakiris AJ *et al.* Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung carcinoma: Four-year results of a prospective phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75:677.682, 2009.
27. Crabtree TD *et al.* Stereotactic body radiation therapy versus surgical resection for stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 140:377-386, 2010.
28. Grills IS *et al.* Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer (NSCLC) *J Clin Oncol* 28:928.935, 2010.
29. Curran WJ, Werner-Wasik M. Issues in nonoperative management of locally advanced non-small-cell lung cancer. *Oncology (Williston Park)* 1998; 12(Suppl 2): 60-66.
30. Roswit B *et al.* The survival of patients with inoperable lung cancer: a large-scale randomized study of radiation therapy vs. placebo. *Radiology* 1968; 90(4): 688-697.
31. Perez CA *et al.* Impact of tumor control on survival in carcinoma of the lung treated with irradiation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 1986; 12(4): 539-547.
32. Gandara D *et al.* Integration of novel therapeutics into combined modality therapy of locally advanced non-small cell lung cancer. *Clinical Cancer Research* 2005; 11(13 Pt 2): 5057s-5062s.
33. Sause W *et al.* Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest* 2000; 117(2): 358-364.
34. Le Chevalier T *et al.* Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in unresectable non-small cell lung carcinoma. *Lung Cancer* 1994; 10(Suppl 1): S239-S244.
35. Dillman RO *et al.* Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *Journal of the National Cancer Institute* 1996; 88(17): 1210-1215.

36. Auperin A *et al.* Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer *J Clin Oncol* 2010 May 1;28(13):2181-90.
37. O'Rourke N *et al.* Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jun 16;(6): CD002140.
38. Auperin, A *et al.* Concomitant radio-chemotherapy based on platin compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis of individual data from 1764 patients. *Ann Oncol.* 2006 Mar;17(3):473-83.
39. Vokes EE *et al.* Introduction chemptherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2007 May 1;25(13):1698-704. Epub 2007 Apr 2.
40. Hanna N *et al.* Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol* 2008 Dec 10;26(35):5755-60. Epub 2008 Nov 10.
41. Rusch VW *et al.* Induction chemoradiation and surgical resection for non-small cell lung carcinomas of the superior sulcus: Initial results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol.* 2007 Jan 20;25(3):313-8.
42. Narayan S, Thomas CR. Multimodality therapy for Pancoast tumor. *Nature clinical practice. Oncology* 2006; 3(9): 484-491.
43. Oken *et al* Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clinical Oncology* Vol 5 , 1982. ss 649-655.
44. Stanley KE. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Ca Inst* 1980;65:25-32.
45. Lax I *et al.* Stereotactic radiotherapy of malignancies in the abdomen. *Acta Oncol* 1994; 33:677–683.
46. Blomgren H *et al.* Radiosurgery for tumors in the body: clinical experience using a new method. *J Radiosurg* (1998) 1:63–74.
47. Zamora DA *et al.* Thoracic target volume delineation using various maximum-intensity projection computed tomography image sets for radiotherapy treatment planning. *Med. Phys.* 2010; 37(11): 5811 – 20. doi:10.1118/1.3504605.
48. Wolthaus, J W H *et al.* Mid-ventilation CT scan construction from four-dimensional respiration-correlated CT scans for radiotherapy planning of lung cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006 Aug 1;65(5):1560-71.
49. Wolthaus J W H *et al.* Comparison of Different Strategies to Use Four-Dimensional Computed Tomography in Treatment Planning for Lung Cancer Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 Mar 15;70(4):1229-38.
50. Guckenberger M *et al.* Mid-Ventilation Concept for Mobile Pulmonary Tumors: Internal Tumor Trajectory Versus Selective Reconstruction of Four-Dimensional Computed Tomography Frames Based on External Breathing Motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009 Jun 1;74(2):602-609.
51. Steenbakkers *et al* Observer variation in target volume delineation of lung cancer related to radiation oncologist–computer interaction: A ‘Big Brother’ evaluation. *Radiotherapy and Oncology*, Volume 77, Issue 2, Pages 182-190.
52. Lavernes SG, red. Volum og doser i ekstern stråleterapi. Definisjoner og anbefalinger. *StrålevernRapport* 2012:9. Østerås: Statens strålevern, 2012. <http://www.nrpa.no/dav/e856934ee3.pdf> (07.11.2012).
53. International Commission of Radiation Units and Measurements, ICRU. Prescribing, Recording and Reporting Intensity-Modulated Photon-Beam Therapy (IMRT). ICRU report 83. Bethesda, ML: ICRU, 2010.

54. Giraud P *et al.* Evaluation of microscopic tumor extension in non-small-cell lung cancer for three-dimensional conformal radiotherapy planning. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2000; 48(4): 1015-1024.
55. Li WL *et al.* [A comparative study on radiology and pathology target volume in non-small-cell lung cancer] *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2003; 25(6): 566-568. (In Chinese)
56. De Ruyscher D *et al.* European Organisation for Research and Treatment of Cancer recommendations for planning and delivery of high-dose, high-precision radiotherapy for lung cancer. *J Clin Oncol* 2010 Dec 20;28(36):5301-10.
57. Willner J *et al.* Dose, volume, and tumor control prediction in primary radiotherapy of non-small-cell lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2002; 52(2): 382-389.
58. Yuan S *et al.* A randomized study of involved-field irradiation versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for inoperable stage III nonsmall cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2007 Jun;30(3):239-244.
59. Saunders M *et al.* Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomised multicentre trial. *Radiotherapy and Oncology* 1999; 52(2): 137-148.
60. Bradley J *et al.* Toxicity and outcome results of RTOG 9311: a phase I-II dose-escalation study using three-dimensional conformal radiotherapy in patients with inoperable non-small-cell lung carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2005; 61(2): 318-328.
61. Rosenzweig KE *et al.* Results of a phase I dose-escalation study using three-dimensional conformal radiotherapy in the treatment of inoperable nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer.* 2005; 103(10): 2118-2127.
62. Beldebos JS *et al.* Final results of a Phase I/II dose escalation trial in non-small-cell lung cancer using three-dimensional conformal radiotherapy *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2006; 66(1): 126-134.
63. Kong FM *et al.* High-dose radiation improved local tumor control and overall survival in patients with inoperable/unresectable non-small-cell lung cancer: long-term results of a radiation dose escalation study. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2005; 63(2): 324-333.
64. 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.
65. Underberg RW *et al.* Benefit of respiration-gated stereotactic radiotherapy for stage I lung cancer: an analysis of 4DCT datasets. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Jun 1;62: 554-560.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. Van Sörnsen 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.
70. Seppenwoolde Y, Lebesque JV. Partial Irradiation of the Lung. *Seminars in Radiation Oncology* 2001, 11(3): 247-258.

71. Marks LB *et al.* Radiation dose-volume effects in the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; Mar 1;76(3 Suppl):S70-76.
72. Kong FM *et al.* Physical models and simpler dosimetric descriptors of radiation late toxicity. *Seminars in Radiation Oncology* 2007, 17(2): 108-120.
73. Kong *et al.* *Seminars in Oncology* 2005; 32(Suppl 3): S42-S54.
74. 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):279-286.
75. 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):614-622.
76. Bentzen SM, Skoczytas JZ, Bernier J. Quantitative clinical radiobiology of early and late lung reactions. *International Journal of Radiation Biology.* 2000; 76(4):453-462.
77. Prosnitz RG, Chen YH, Marks LB. Cardiac toxicity following thoracic radiation. *Seminars in Oncology* 2005; 32(2, Suppl 3): S71-S80.
78. Adams MJ *et al.* Radiation-associated cardiovascular disease. *Critical reviews in Oncology/Hematology* 2003; 45(1): 55-75.
79. Gagliardi *et al.* Radiation dose-volume effects in the heart. *Int. J. Radiation Oncology Biology. and Physics* 2010; 76(3): Supplement S77-S85.
80. Bradley J, Movsas B. Radiation esophagitis: Predictive factors and preventive strategies. *Seminars in Radiation Oncology* 2004, 14(4): 280-286.
81. Emami B *et al.* Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 1991; 21(1): 109-122.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. Schultheiss TE. The radiation dose-response of the human spinal cord. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2008; 71: 1455-1459.
88. 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.
89. van der Kogel AJ. Dose-volume effects in the spinal cord. *Radiotherapy and Oncology* 1993; 29(2): 105-109.
90. Schultheiss TE *et al.* Volume effects in rhesus monkey spinal cord. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 1994; 29(1): 67-72

91. Powers BE *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.
92. Ang KK *et al.* Impact of spinal cord repair kinetics on practice of altered fractionation schedules. *Radiotherapy and Oncology* 1992; 25(4): 287-294.
93. Bijl HP *et al.* Dose-volume effects in the rat cervical spinal cord after proton irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Jan 1;52(1):205-211.
94. Bijl HP *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.
95. Park C *et al.* Universal survival curve and single fraction equivalent dose: useful tools in understanding potency of ablative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Mar 1; 70(3):847-52.
96. Garcia LM *et al.* Fitting the linear-quadratic model to detailed data sets for different dose ranges. *Phys. Med. Biol.* 2006; 51: 2813-2823.
97. Guerrero M, Li XA. Extending the linear-quadratic model for large fraction doses pertinent to stereotactic radiotherapy. *Phys. Med. Biol.* 2004; 49: 4825-4835.
98. Hoppe BS *et al.* Acute skin toxicity following stereotactic body radiation therapy for stage I non-small-cell lung cancer: who's at risk? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Dec 1;72(5):1283-1286.
99. Pettersson N, Nyman J, Johansson KA. Radiation-induced rib fractures after hypofractionated stereotactic body radiation therapy of non-small cell lung cancer: a dose- and volume-response. *Radiother Oncol.* 2009 Jun;91(3):360-368.
100. International Commission on Radiation Units and Measurements, ICRU. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. ICRU report 50. Bethesda, ML: ICRU, 1993.
101. 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.
102. 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.
103. Koukourakis M *et al.* The impact of overall treatment time on the results of radiotherapy for non-small cell lung carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 1996; 34(2): 315-322.
104. Retningslinjer for retningslinjer. Oslo: Statens helsetilsyn, 1998. http://www.shdir.no/vp/multimedia/archive/00000/is-2653-1_957a.pdf (11.01.06)
105. Emami *et al.* The impact of regional nodal radiotherapy (dose/volume) on regional progression and survival in unresectable non-small cell lung cancer: an analysis of RTOG data. *Lung Cancer* 2003; 41(2):207-214.
106. Sobin LH, Wittekind C, eds. TNM classification of malignant tumours. Fifth edition. International Union Against Cancer. New York: Wiley-Liss, 1997.
107. 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)
108. 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.

109. 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.
110. Wennberg and Lax. The impact of fractionation in SBRT: Analysis with the linear quadratic model and the universal survival curve model. Acta Oncologica, 2013; 52: 902-909.
111. Kong FM *et al.* Consideration of dose limits for organs at risk of thoracic radiotherapy: atlas for lung, proximal bronchial tree, esophagus, spinal cord, ribs, and brachial plexus. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;81:1442-1457.
112. Bonomo P *et al.* Stereotactic body radiotherapy for cardiac and paracardiac metastases: University of Florence experience. Radiol Med 2013; 118: 1055-1065.
113. Chang JY *et al.* Stereotactic Ablative Radiation Therapy for Centrally Located Early Stage or Isolated Parenchymal Recurrences of Non-Small Cell Lung Cancer: How to Fly in a "No Fly Zone". Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014; 88: 1120-1128.
114. Timmerman RD. An overview of hypofractionation and introduction to this issue of seminars in radiation oncology. Semin Radiat Oncol 2008; 18(4):215-222.
115. Emami B. Tolerance of Normal Tissue to Therapeutic Radiation. Reports of Radiotherapy and Oncology. Spring 2013, Vol.1, No.1., 35-48.
116. Leyn P *et al.* Survival after Trimodality treatment for Superior Sulcus and Central T4 Non-small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol 2009; 4: 62-68.
117. Shen KR *et al.* Special treatment issues in lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Diagnosis and management of lung cancer. ACCP Guidelines, Chest 2007; 132: 290s-305s.
118. Suntharalingam M *et al.* Radiation Therapy Oncology Group Protocol 02-29: A Phase II Trial of Neoadjuvant Therapy With Concurrent Chemotherapy and Full-Dose Radiation Therapy Followed by Surgical Resection and Consolidative Therapy for Locally Advanced Non-small Cell Carcinoma of the Lung. Int J Radiation Oncol Biol Phys, 2012; 84(2): 456-463.
119. Baumann *et al.* Outcome in a Prospective Phase II Trial of Medically Inoperable Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Treated With Stereotactic Body Radiotherapy. J Clin Oncol 2009; 27: 3290-3296.
120. Senti *et al.* Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for central lung tumours: A systematic review. Radiotherapy and Oncology 2013; 106: 276-282.
121. Versteegen *et al.* Stage I-II non-small-cell lung cancer treated using either stereotactic ablative radiotherapy (SABR) or lobectomy by video-assisted thoracoscopic surgery (VATS): outcomes of a propensity score-matched analysis. Annals of Oncology 2013; 24: 1543-1548.
122. Benedict *et al.* Stereotactic body radiation therapy: The report of AAPM Task Group 101. Medical Physics 2010; 37(8): 4078-4101.
123. Pan *et al.* Radiation-associated liver injury. Quantec: Organ-specific paper. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2010; 76(3);, S94-S100.
124. Ong *et al.* Treatment of large stage I-II lung tumors using stereotactic body radiotherapy (SBRT): Planning considerations and early toxicity. Radiotherapy and Oncology 2010; 97:, 431-436.

8 Vedlegg

8.1 Evidensnivåer

Kunnskap kan graderes på mange måter. Følgende klassifisering anbefales av Helsedirektoratet ved utarbeidelse av retningslinjer [104]

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 Elektiv mediastinal bestråling

Elektiv strålebehandling av ikke-affiserte glandelstasjoner er mer og mer omdiskutert. En Cochrane analyse viser at det ikke finnes grunn for rutinemessig elektiv strålebehandling av mediastinum. Hos stadium I-pasienter som ikke fikk mediastinal strålebehandling var isolerte regionale residiver svært sjeldent (0-3 %). For stadium II-pasienter som hadde fått mediastinal strålebehandling var det ingen overlevelsesgevinst. I en nylig evaluering av 4 RTOG undersøkelser ble 1705 pasienter vurdert med tanke på residiv innenfor eller utenfor strålefeltet. Det ble ikke funnet forskjell i residivfrekvens, median overlevelse og 2-års overlevelse. Også her ble konklusjonen at elektiv strålebehandling av mediastinale glandelstasjoner sannsynligvis er unødvendig [105].

Ming Chen har undersøkt om den lave insidensen av isolerte regionale residiver kunne være en følge av den tilfeldige strålebelastningen som de omkringliggende glandelområdene får ved planlagt lokal strålebehandling. Konklusjonen var at dette var en usannsynlig forklaring.

Yuan *et al* publiserte i 2007 en randomisert fase III studie som sammenlignet 68 – 74 Gy involved field (dvs primærtumor og makroskopisk affiserte lymfeglandler, basert på CT) kjemoradioterapi med 60 – 64 Gy elektiv lokoregional kjemoradioterapi (200 pas, alle i stadium III). Pasienter som fikk involved field opp til 68 – 74 Gy hadde signifikant bedre lokal kontroll (51 % versus 36 %) og bedre 2-års overlevelse (39,4 % versus 25,6 %) [58].

Det finnes dermed gode argumenter for å bare strålebehandle patologisk glandelfunn definert ved CT/PET-CT eller mediastinoscopi. **Evidensnivå 2.**

Det er for få data angående de hilusnære glandlene (stasjonene 10 og 11) til å kunne komme med en anbefaling for disse. Om disse betegnes som et elektivt målvolument er fremdeles en individuell vurdering.

8.3 TNM og stadieindeling NSCLC

Referanse [106]

8.3.1 *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
- 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.

8.3.2 *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).

8.3.3 *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)

8.3.4 Stadieinndeling (kilde: www.oncolex.no)

Stadium 0	Stadium I		Stadium II		Stadium III		Stadium IV
	A	B	A	B	A	B	
Carcinoma insitu	T1 N0 M0	T2 N0 M0	T1 N1 M0	T2 N1 M0 T3 N0 M0	T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0	T1-4 N3 M0 T4 N0-3 M0	T1-4 N0-3 M1

8.4 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 radioaktive, 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 opp til 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

Før strålebehandlingen kan starte, må det gjøres en del forarbeid for å sikre at affiserte områder dekkes av strålefeltet på best mulig måte, samtidig som de friske områdene skånes best mulig. Det er flere måter strålebehandling kan forberedes på. I de fleste tilfeller tas det CT-bilder (Computer Tomografi) av det området som skal behandles. CT-bildene rekonstrueres til en tredimensjonal modell av kroppen, der ønsket behandlingsområde og friske organer kan tegnes inn med stor nøyaktighet. Referansepunkter markeres på pasientens hud med tusj. Referansepunktene skal brukes til innstilling av pasient på behandlingsapparat og må ikke vaskes bort. I tillegg kan det være aktuelt å tatovere små prikker i forbindelse med referansepunktene.

Selve planleggingen av behandlingen tar vanligvis rundt 2-5 dager.

For å underlette at behandlingen gis i samme posisjon fra dag til dag lages det noen ganger en form (vacfiks) som pasienten ligger i. Noen pasienter får også et trykk (bukpresse) mot magen rett under brystkassen for å redusere tumors bevegelse pga pusting.

For behandling i hode/hals området lages det en maske. Dette er for å holde hodet stabilt under behandlingen og tusjmerkene kan dermed settes på masken i stedet for på huden.

Gjennomføring av behandlingen

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

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.

8.5 Røyking under pågående strålebehandling

Det finnes ingen studier som har vist en sikker negativ effekt av røyking når det gjelder respons av NSCLC pasienter som får kurativ rettet strålebehandling, men både for øre-, nese- halscancer behandling og SCLC behandling er sammenhengen klar. Røyking under pågående strålebehandling bør derfor frarådes.

8.6 Ikke planlagte pauser i strålebehandlingsserier

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 er dermed ikke mulig å gi en konkret anbefaling om hvordan dette skal gjøres. Det blir en individuell vurdering gjort på bakgrunn av pasientens totale sykdomstilstand og lengden av behandlingsavbrevet. [107,108,109].

8.7 Toleransedoser til risikoorganer ved stereotaksi

Her er tabellene som Timmerman [114] har publisert for toleransedoser til risikoorganer ved stereotaktisk strålebehandling med tre fraksjoner (tabell 1) og fem fraksjoner (tabell 2):

Tabell 1

Serial Tissue	Volume (mL)	Volume Max (Gy)	Max Point Dose (Gy)	Endpoint (\geq Grade 3)
THREE-FRACTION TREATMENT				
Optic pathway	<0.2	15 (5 Gy/fx)	19.5 (6.5 Gy/fx)	Neuritis
Cochlea			20 (6.67 Gy/fx)	Hearing loss
Brainstem	<1	18 (6 Gy/fx)	23 (7.67 Gy/fx)	Cranial neuropathy
Spinal cord	<0.25	18 (6 Gy/fx)	22 (7.33 Gy/fx)	Myelitis
	<1.2	11.1 (3.7 Gy/fx)		
Cauda equina	<5	21.9 (7.3 Gy/fx)	24 (8 Gy/fx)	Neuritis
Sacral plexus	<3	22.5 (7.5 Gy/fx)	24 (8 Gy/fx)	Neuropathy
Esophagus*	<5	21 (7 Gy/fx)	27 (9 Gy/fx)	Stenosis/fistula
Ipsilateral brachial plexus	<3	22.5 (7.5 Gy/fx)	24 (8 Gy/fx)	Neuropathy
Heart/pericardium	<15	24 (8 Gy/fx)	30 (10 Gy/fx)	Pericarditis
Great vessels	<10	39 (13 Gy/fx)	45 (15 Gy/fx)	Aneurysm
Trachea and ipsilateral bronchus*	<4	15 (5 Gy/fx)	30 (10 Gy/fx)	Stenosis/fistula
Skin	<10	22.5 (7.5 Gy/fx)	24 (8 Gy/fx)	Ulceration
Stomach	<10	21 (7 Gy/fx)	24 (8 Gy/fx)	Ulceration/fistula
Duodenum*	<5	15 (5 Gy/fx)	24 (8 Gy/fx)	Ulceration
Jejunum/ileum*	<5	16.2 (5.4 Gy/fx)	27 (9 Gy/fx)	Enteritis/obstruction
Colon*	<20	20.4 (6.8 Gy/fx)	30 (10 Gy/fx)	Colitis/fistula
Rectum*	<20	20.4 (6.8 Gy/fx)	30 (10 Gy/fx)	Proctitis/fistula
Bladder wall	<15	15 (5 Gy/fx)	30 (10 Gy/fx)	Cystitis/fistula
Penile bulb	<3	21.9 (7.3 Gy/fx)	42 (14 Gy/fx)	Impotence
Femoral heads (right and left)	<10	21.9 (7.3 Gy/fx)		Necrosis
Renal hilum/vascular trunk	<2/3 volume	18.6 (6.2 Gy/fx)		Malignant hypertension
Parallel Tissue	Critical Volume (mL)	Critical Volume Dose Max (Gy)	Endpoint (\geqGrade 3)	
Lung (right and left)	1,500	10.5 (3.5 Gy/fx)		Basic lung function
Lung (right and left)	1,000	11.4 (3.8 Gy/fx)		Pneumonitis
Liver	700	17.1 (5.7 Gy/fx)		Basic liver function
Renal cortex (right and left)	200	14.4 (4.8 Gy/fx)		Basic renal function

Tabell 2

Serial Tissue	Volume (mL)	Volume Max (Gy)	Max Point Dose (Gy)	Endpoint (\geq Grade 3)
FIVE-FRACTION TREATMENT				
Optic pathway	<0.2	20 (4 Gy/fx)	25 (5 Gy/fx)	Neuritis
Cochlea			27.5 (5.5 Gy/fx)	Hearing loss
Brainstem	<1	26 (5.2 Gy/fx)	31 (6.2 Gy/fx)	Cranial neuropathy
Spinal cord	<0.25	22.5 (4.5 Gy/fx)	30 (6 Gy/fx)	Myelitis
	<1.2	13.5 (2.7 Gy/fx)		
Cauda equina	<5	30 (6 Gy/fx)	34 (6.4 Gy/fx)	Neuritis
Sacral plexus	<3	30 (6 Gy/fx)	32 (6.4 Gy/fx)	Neuropathy
Esophagus*	<5	27.5 (5.5 Gy/fx)	35 (7 Gy/fx)	Stenosis/fistula
Ipsilateral brachial plexus	<3	30 (6 Gy/fx)	32 (6.4 Gy/fx)	Neuropathy
Heart/pericardium	<15	32 (6.4 Gy/fx)	38 (7.6 Gy/fx)	Pericarditis
Great vessels	<10	47 (9.4 Gy/fx)	53 (10.6 Gy/fx)	Aneurysm
Trachea and ipsilateral bronchus*	<4	18 (3.6 Gy/fx)	38 (7.6 Gy/fx)	Stenosis/fistula
Skin	<10	30 (6 Gy/fx)	32 (6.4 Gy/fx)	Ulceration
Stomach	<10	28 (5.6 Gy/fx)	32 (6.4 Gy/fx)	Ulceration/fistula
Duodenum*	<5	18 (3.6 Gy/fx)	32 (6.4 Gy/fx)	Ulceration
Jejunum/ileum*	<5	19.5 (3.9 Gy/fx)	35 (7 Gy/fx)	enteritis/obstruction
Colon*	<20	25 (5 Gy/fx)	38 (7.6 Gy/fx)	colitis/fistula
Rectum*	<20	25 (5 Gy/fx)	38 (7.6 Gy/fx)	proctitis/fistula
Bladder wall	<15	18.3 (3.65 Gy/fx)	38 (7.6 Gy/fx)	cystitis/fistula
Penile bulb	<3	30 (6 Gy/fx)	50 (10 Gy/fx)	Impotence
Femoral heads (right and left)	<10	30 (6 Gy/fx)		Necrosis
Renal hilum/vascular trunk	<2/3 volume	23 (4.6 Gy/fx)		Malignant hypertension
Parallel Tissue	Critical Volume (mL)	Critical Volume Dose Max (Gy)	Endpoint (\geqGrade 3)	
Lung (right and left)	1,500	12.5 (2.5 Gy/fx)		Basic lung function
Lung (right and left)	1000	13.5 (2.7 Gy/fx)		Pneumonitis
Liver	700	21 (4.2 Gy/fx)		Basic liver function
Renal cortex (right and left)	200	17.5 (3.5 Gy/fx)		Basic renal function

*Avoid circumferential irradiation.



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

StrålevernRapport 2015:15

Faglige anbefalinger for strålebehandling ved ikke-småcellet lungekreft