



Stereotaktisk strålebehandling af lokal ikke-småcellet lungekræft

GODKENDT

Faglig godkendelse

6. december 2018 (DMCG)

Administrativ godkendelse

12. december 2018 (Sekretariatet for
Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 6. december 2019

INDEKSERING

Kurativ behandling, lungekræft, lokal,
ikke-småcellet

Indholdsfortegnelse

Om denne kliniske retningslinje.....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	3
Stereotaktisk strålebehandling af NSCLC	3
Follow-up efter stereotaktisk strålebehandling.....	3
2. Introduktion	4
3. Grundlag	5
Stereotaktisk strålebehandling af NSCLC	5
Follow-up efter stereotaktisk strålebehandling.....	7
4. Referencer	8
5. Metode	10
6. Monitoreringsplan.....	14
7. Bilag	15

Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde:

<https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/kraeft/pakkeforloeb/beskrivelser>

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.

1. Anbefalinger (Quick guide)

Stereotaktisk strålebehandling af NSCLC

1. **Patienter diagnosticeret med perifer lokal ikke-småcellet lungekræft stadium I-IIa jf. "8th edition of AJCC TNM classification of lung cancer" [1] bør henvises til stereotaktisk strålebehandling og enkelte patienter med stadium IIb sygdom med tumorstørrelse under 5-(6) cm i diameter kan henvises til stereotaktisk strålebehandling, hvis patienten er vurderet medicinsk inoperabel eller hvis patienten ikke ønsker operation (A).**
2. **Patienter diagnosticeret med central lokal ikke-småcellet lungekræft stadium I-IIa jf. "8th edition of AJCC TNM classification of lung cancer" [1] bør henvises og enkelte patienter med stadium IIb sygdom med tumorstørrelse under 5 cm i diameter kan henvises til stereotaktisk strålebehandling, hvis patienten er vurderet medicinsk inoperabel eller hvis patienten ikke ønsker operation (A).**

Follow-up efter stereotaktisk strålebehandling

3. **Follow-up efter stereotaktisk strålebehandling bør iværksættes grundet opsporing af behandlingsmæssige komplikationer, recidiv og ny primær lungekræft. Patienten tilbydes kontrolforløb efter endt stereotaktisk strålebehandling med kontrol hver 3. måned i to år og derefter hvert halve år til samlet 5-års kontrol forløb (B).**

2. Introduktion

Denne retningslinje omhandler behandling af patienter med lokal ikke-småcellet lungekræft (NSCLC). Ved diagnosetidspunktet har ca. 25% af patienterne sygdom sv.t. til lokal stadium [2]. Standardbehandling er operation med fjernelse af den involverede lungelap (lobektomi). Patienter, der diagnosticeres med lokal NSCLC er en meget heterogen gruppe. Blandt andet har alder, komorbiditet og performance status indflydelse på behandlingsvalg. Omtrent 20% af patienterne med lokal NSCLC vurderes ikke kandidater til operation. Hvis der til en multidisciplinær team (MDT) konference vurderes, at patienten er medicinsk operabel, hvis patienten vurderes bedst tjent med strålebehandling eller hvis patienten ikke ønsker operation, kan patienten henvises til strålebehandling. Behandlingstilbuddet for denne gruppe af patienter er stereotaktisk strålebehandling (SBRT). SBRT er en hypofraktioneret behandling, hvor man giver højpræcisions strålebehandling over få fraktioner. Der er ingen international konsensus for behandlingsdosis og –varighed. Der anbefales dog, at den biologiske ækvivalente dosis (BED) skal være mindst 100 Gy.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. Ikke-småcellet lungekræft er en hurtigt fremadskridende sygdom, men hvis sygdommen diagnosticeres i et tidligt stadie, kan kurativ behandling tilbydes.

Selve behandlingen kan gives som stereotaktisk strålebehandling. Det konkrete formål er at sikre, at der hos patienter, der bliver diagnosticeret med lokal sygdom af NSCLC får en optimal behandling.

Patientgruppe

Denne kliniske retningslinje vedrører patienter, der har fået konstateret lokal ikke-småcellet lungekræft, der skal modtage kurativt intenderet strålebehandling.

Før kurativt anlagt strålebehandling planlægges, bør der foreligge tilstrækkelige undersøgelser til at udelukke forekomsten af fjerne metastaser. Der skal ligeledes foreligge en tilstrækkelig udredning af tumor med vurdering af evt. spredning til lokale og regionale lymfeknuder. Der henvises her til DMCG's retningslinje "Lunsecancer – Visitation, Diagnose, Stadie" for nærmere udredning og stadieinddeling [3].

I praksis vil det sige at der skal være udført en PET-CT-skanning, mediastinal udredning (fx EBUS) og evt. screening for hjernemetastaser (fx MR-skanning af cerebrum eller CT- skanning med kontrast). Der skal foreligge undersøgelse af patientens lungefunktion med spirometri. Det er hensigtsmæssigt, at der også foreligger diffusionsmåling.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle, som behandler patienter med lungekræft.

3. Grundlag

Stereotaktisk strålebehandling af NSCLC

- 1. Patienter diagnosticeret med perifer lokal ikke-småcellet lungekræft stadium I-IIa jf. "8th edition of AJCC TNM classification of lung cancer" [1] bør henvises til stereotaktisk strålebehandling og enkelte patienter med stadium IIb sygdom med tumorstørrelse under 5-(6) cm i diameter kan henvises til stereotaktisk strålebehandling, hvis patienten er vurderet medicinsk inoperabel eller hvis patienten ikke ønsker operation (A).**
- 2. Patienter diagnosticeret med central lokal ikke-småcellet lungekræft stadium I-IIa jf. "8th edition of AJCC TNM classification of lung cancer" [1] bør henvises og enkelte patienter med stadium IIb sygdom med tumorstørrelse under 5 cm i diameter kan henvises til stereotaktisk strålebehandling, hvis patienten er vurderet medicinsk inoperabel eller hvis patienten ikke ønsker operation (A).**

Litteratur

Der skal foreligge en stadietildeling på multidisciplinær team (MDT) konference og beslutning om behandling forud for henvisning. For stereotaktiske strålebehandlingsteknikker for henholdsvis perifer og central NSCLC se venligst bilag 2+3. Perifer NSCLC er defineret ved mindst 1 cm's afstand til hjerte, de store kar i mediastinum, esophagus og nerveplexer og central NSCLC mellem 0,5 og 2 cm's fra proximale bronkietræ. Hvis ovenstående krav ikke opfyldes kan der tilbydes konventionel (kemo-)radioterapi eller konform palliation.

Ikke alle patienter med nydiagnosticeret lokal ikke-småcellet lungekræft bliver vurderet medicinsk operable. Igennem de sidste par årtier har behandlingen i stedet for bestået af stereotaktisk strålebehandling (SBRT). SBRT er hypofraktioneret højpræcision strålebehandling rettet direkte mod tumoren. Siden introduktion af SBRT har flere single centre studier rapporteret fremragende lokal kontrol rater >80% efter SBRT [4-9]. I efterfølgende retrospektive opgørelser demonstreres, at overlevelsen efter SBRT er bedre end konventionel strålebehandling [10, 11]. Et nyligt randomiseret studie (SPACE) fandt ingen overlevelseshens forskel mellem SBRT og konventionel strålebehandling, derimod fandt man at patienterne behandlet med SBRT oplevede mindre toxicitet og havde bedre livskvalitet [12]. I en endnu ikke publiceret artikel fandt CHISEL studiet, at lokal recidiv frekvensen var lavere og overlevelsen bedre hos patienter behandlet med SBRT i forhold til patienter behandlet med konventionel strålebehandling [13].

I internationale guidelines (heriblandt ESTRO) betragtes SBRT som værende standardbehandling til medicinsk inoperable patienter med lokal NSCLC [14]. Der findes ingen international konsensus omkring dosis og fraktionering, men der er dog enighed om at BED (biologisk ækvivalente doser) skal være minimum 100 Gy for at opnå bedst mulig lokal kontrol [15-17]. For mere centralt beliggende tumorer kan SBRT være mere toksisk

grundet at "organ at risk" (OAR) ofte er af sekventiel karakter som eksempel trachea, centrale kar, esophagus og medulla spinalis. Det første studie om SBRT til centrale tumorer demonstrerede uacceptabel toksicitet med faldende lungefunktion, pneumonier, pleuravæske, dyspnø, hudreaktion og esophagitis [18]. En række andre undersøgelser har efterfølgende bekræftet den øgede risiko for toxicitet [19, 20]. De maksimale tolerable stråledoser, fraktionering og behandlingstid er ikke konsistent. Der foreligger dog studier der anbefaler maksimale doser i forhold til central beliggende tumorer [21, 22]. Et systematisk review primært bestående af retrospektive studier viste at man opnår tilfredsstillende lokal kontrol med acceptabel toksicitet så længe at dosis til periferien af tumor overholder dosisbegrænsninger [23]. Ved centrale tumorer er der således risiko for beskadigelse af de store kar, bronkier, medulla spinalis, esophagus og hjertet. For at nedsætte denne risiko kan man øge antallet af fraktioner og/eller nedsætte stråledosis

Da tidligere prospektive og retrospektive opgørelser kunne demonstrere fremragende lokal kontrol rater af perifert beliggende NSCLC behandlet med SBRT blev der iværksat randomiserede undersøgelser for at undersøge kirurgi versus SBRT hos medicinsk operable patienter. Der foreligger på nuværende tidspunkt en publiceret artikel af en pooled analyse af to små randomiserede undersøgelser (STARS og ROSEL) [24]. Begge studier måtte lukke før tid grundet langsom inklusion. Resultat fra artiklen viste en statistisk signifikant forskel i den estimerede 3-års overlevelse på henholdsvis 95% i SBRT gruppen mod 79% i kirurgi gruppen. Der er flere igangværende studier og der afventes resultater herfra.

Evidensgennemgang

Da der foreligger systematiske gennemgange af både retrospektive og prospektive kohorte studier, vurderes evidensgrundlaget til at være niveau 2a i henhold til Oxford evidensgraderingsskala. Derudover findes en række case-kontrol studier svarende til evidensgrundlag på Oxford 2009 niveau 3, og randomiserede studier mellem stereotaktisk og konventionel strålebehandling svarende til evidensgrundlag på Oxford 2009 niveau 1b. Dermed en samlet anbefaling med styrke A. Der foreligger desuden et randomiseret studie mellem kirurgi og SBRT sv.t. evidensgrundlag 1b sv.t. styrke A.

Follow-up efter stereotaktisk strålebehandling

- 3. Follow-up efter stereotaktisk strålebehandling bør iværksættes grundet opsporing af behandlingsmæssige komplikationer, recidiv og ny primær lungekræft. Patienten tilbydes kontrolforløb efter endt stereotaktisk strålebehandling med kontrol hver 3. måned i to år og derefter hvert halve år til samlet 5-års kontrol forløb (B).**

Litteratur

Follow-up inkluderer klinisk undersøgelse, bivirkningsregistrering, CT-scanning af thorax og øvre abdomen og evt. lungefunktionsundersøgelse. Ved mistanke om recidiv henvises patienten direkte til recidivudredning på lokal lungemedicinsk afdeling evt. forudgået af en PET/CT-scanning.

I 2013 blev der publiceret et studie, der viste at recidivrisikoen var 6-10 % pr. person pr. år i de fire første år efter operation. Herefter faldt risikoen til 2 % [25]. I de to første år i follow-up perioden var der primært tale om lokal eller lokalavanceret recidiv. Herefter var der ved fund af tilbagefald primært tale om dissemineret sygdom [26]. Efter 5 års kontrol periode var risikoen for recidiv stort set forsvundet.

I 1998 blev der foretaget en systematisk gennemgang, der viste at risikoen for at udvikle en ny primær lungekræft er ca. 1-6% pr. person pr. år, og den risiko falder ikke over tid [25, 27].

Der er ikke foretaget prospektive studier, der belyser det optimale follow-up forløb efter kurativt intenderet behandling for lungekræft. Da de fleste lokalrecidiver forekommer indenfor de første to år efter kurativt intenderet behandling anbefales at følge patienterne tættere i den periode, da et muligt nyt kurativt intenderet forløb kan komme på tale. Dette underbygges af noget ældre studier, der viser, at behandling af ny primær lungekræft giver en 5 års overlevelse på 25-60 % [28, 29]. Formentlig er dette tal noget højere nu, idet behandlingen er optimeret siden da [30].

Evidensgennemgang

På baggrund af førnævnte systematiske gennemgang af prospektive studier, der viser effekt af follow-up forløb til at detektere lokal recidiv med et muligt fornyet kurativt intenderet forløb, vurderes evidensgrundlaget at være niveau IIa og anbefalingen graderes til styrke B.

4. Referencer

1. Gospodarowicz MK, Brierley JD, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. Wiley, 2017.
2. Dansk Lunge Cancer Register - National Årsrapport 2017. <http://www.lungecancerdk/documents/A794CA8C-9F19-4CAE-BAF7-359F63C107DFpdf> 2017.
3. McWilliam A, Vasquez Osorio E, Faivre-Finn C, Van Herk M. The effect of tumour laterality on survival for non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 2018; 115: S67-S68.
4. Hoyer M, Roed H, Hansen AT, Ohlhuis L, Petersen J, Nellemann H, Berthelsen AK, Grau C, Engelholm SA, von der Maase H. Prospective study on stereotactic radiotherapy of limited-stage non small-cell lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*: 66(4): S128-S135.
5. Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT, Papiez L, Williams M, Henderson MA, Timmerman R. 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* 2009; 75(3): 677-682.
6. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, Wennberg B, Gagliardi G, Lax I, Drugge N, Ekberg L, Friesland S, Johansson K-A, Lund J-Å, Morhed E, Nilsson K, Levin N, Paludan M, Sederholm C, Traberg A, Wittgren L, Lewensohn R. 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(20): 3290-3296.
7. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al. STereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA* 2010; 303(11): 1070-1076.
8. Ricardi U, Filippi AR, Guarneri A, Giglioli FR, Ciammella P, Franco P, Mantovani C, Borasio P, Scagliotti GV, Ragona R. Stereotactic body radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer: results of a prospective trial. *Lung Cancer* 2010; 68(1): 72-77.
9. Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, Norihisa Y, Mizowaki T, Sakamoto T, Sakamoto M, Mitsumori M, Shibuya K, Araki N, Yano S, Hiraoka M. 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* 2005; 63(5): 1427-1431.
10. Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, Welsh JW, Gomez DR, Swisher S, Buchholz TA, Smith BD. Comparative Effectiveness of 5 Treatment Strategies for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer in the Elderly. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics* 2012; 84(5): 1060-1070.
11. Jeppesen SS, Schytte T, Jensen HR, Brink C, Hansen O. Stereotactic body radiation therapy versus conventional radiation therapy in patients with early stage non-small cell lung cancer: An updated retrospective study on local failure and survival rates. *Acta Oncol* 2013; 52(7): 1552-1558.
12. Nyman J, Hallqvist A, Lund JS, Brustugun OT, Bergman B, Bergstrom P, Friesland S, Lewensohn R, Holmberg E, Lax I. SPACE - A randomized study of SBRT vs conventional fractionated radiotherapy in medically inoperable stage I NSCLC. *Radiother Oncol* 2016.
13. 2017 W. https://library.iaslc.org/search-speaker?search_speaker=52259.
14. Guckenberger M, Andratschke N, Dieckmann K, Hoogeman MS, Hoyer M, Hurkmans C, Tanadini-Lang S, Lartigau E, Mendez Romero A, Senan S, Verellen D. ESTRO ACROP consensus guideline on implementation and practice of stereotactic body radiotherapy for peripherally located early stage non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2017; 124(1): 11-17.
15. Kestin L, Grills I, Guckenberger M, Belderbos J, Hope AJ, Werner-Wasik M, Sonke JJ, Bissonnette JP, Xiao Y, Yan D. Dose-response relationship with clinical outcome for lung stereotactic body radiotherapy (SBRT) delivered via online image guidance. *Radiother Oncol* 2014; 110(3): 499-504.
16. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, Niibe Y, Karasawa K, Hayakawa K, Takai Y, Kimura T, Takeda A, Ouchi A, Hareyama M, Kokubo M, Hara R, Itami J, Yamada K, Araki T.

- 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* 2007; 2(7 Suppl 3): S94-100.
17. Koshy M, Malik R, Weichselbaum RR, Sher DJ. Increasing radiation therapy dose is associated with improved survival in patients undergoing stereotactic body radiation therapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 91(2): 344-350.
 18. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, Papiez L, Tudor K, DeLuca J, Ewing M, Abdulrahman R, DesRosiers C, Williams M, Fletcher J. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(30): 4833-4839.
 19. Mangona VS, Aneese AM, Marina O, Hymas RV, Ionascu D, Robertson JM, Gallardo LJ, Grills IS. Toxicity after central versus peripheral lung stereotactic body radiation therapy: a propensity score matched-pair analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 91(1): 124-132.
 20. Modh A, Rimner A, Williams E, Foster A, Shah M, Shi W, Zhang Z, Gelblum DY, Rosenzweig KE, Yorke ED, Jackson A, Wu AJ. Local control and toxicity in a large cohort of central lung tumors treated with stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 90(5): 1168-1176.
 21. Karlsson K, Nyman J, Baumann P, Wersall P, Drugge N, Gagliardi G, Johansson KA, Persson JO, Rutkowska E, Tullgren O, Lax I. Retrospective cohort study of bronchial doses and radiation-induced atelectasis after stereotactic body radiation therapy of lung tumors located close to the bronchial tree. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87(3): 590-595.
 22. Kong FM, Ritter T, Quint DJ, Senan S, Gaspar LE, Komaki RU, Hurkmans CW, Timmerman R, Bezjak A, Bradley JD, Movsas B, Marsh L, Okunieff P, Choy H, Curran WJ, Jr. 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(5): 1442-1457.
 23. Senti S, Haasbeek CJ, Slotman BJ, Senan S. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for central lung tumours: a systematic review. *Radiother Oncol* 2013; 106(3): 276-282.
 24. Chang JY, Senan S, Paul MA, Mehran RJ, Louie AV, Balter P, Groen HJM, McRae SE, Widder J, Feng L, van den Borne BEEM, Munsell MF, Hurkmans C, Berry DA, van Werkhoven E, Kresl JJ, Dingemans A-M, Dawood O, Haasbeek CJA, Carpenter LS, De Jaeger K, Komaki R, Slotman BJ, Smit EF, Roth JA. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *The Lancet Oncology* 2015; 16(6): 630-637.
 25. Lou F, Huang J, Sima CS, Dycoco J, Rusch V, Bach PB. Patterns of recurrence and second primary lung cancer in early-stage lung cancer survivors followed with routine computed tomography surveillance. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145(1): 75-81; discussion 81-72.
 26. Demicheli R, Fornili M, Ambrogi F, Higgins K, Boyd JA, Biganzoli E, Kelsey CR. Recurrence dynamics for non-small-cell lung cancer: effect of surgery on the development of metastases. *J Thorac Oncol* 2012; 7(4): 723-730.
 27. Johnson BE. Second lung cancers in patients after treatment for an initial lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(18): 1335-1345.
 28. Hamaji M, Allen MS, Cassivi SD, Deschamps C, Nichols FC, Wigle DA, Shen KR. Surgical treatment of metachronous second primary lung cancer after complete resection of non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145(3): 683-690; discussion 690-681.
 29. Rosengart TK, Martini N, Ghosn P, Burt M. Multiple primary lung carcinomas: prognosis and treatment. *Ann Thorac Surg* 1991; 52(4): 773-778; discussion 778-779.
 30. Hansen N-CG, Laursen CB, Jeppesen SS, Jakobsen E. Improved overall survival after early recurrence of lung cancer following the introduction of CT-based follow-up for patients initially treated with curative intent by (chemo)radiotherapy (CRT). *Eur Respir J* 2017; 50(suppl 61).

5. Metode

Litteratursøgning

Litteraturen er fremsøgt ad hoc, hvorfor der ikke foreligger en samlet søgestrategi.

Litteraturgennemgang

Der er i denne første version af Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppens (DOLG), i samarbejde med Dansk Lunge Cancer Gruppe (DLCG), kliniske retningslinje for "Lokal ikke-småcellet lungekræft" anvendt 2 systemer for graduering af anbefalingernes styrke vurderet ud fra den bagvedliggende evidens, som fører til anbefalingerne. Der er dels anvendt nedenstående forenklede udgave af Oxford-skalaen (Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009) <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>).

Et medlem under DOLG's radioterapiudvalg (Stefan Starup Jeppesen, læge) har tilpasset retningslinjen med afsæt i en allerede eksisterende retningslinje i DOLG regi. Retningslinjesekretariatets vejledninger og metoder er benyttet til opdatering af nuværende retningslinje. Der er undervejs i processen løbende blevet sparrat med kvalitetskonsulent i Retningslinjesekretariatet. Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe nedsatte i 2003 et radioterapiudvalg med deltagelse af de 6 onkologiske centre i Danmark. Formålet var at optimere den kurativt anlagte strålebehandling af lungekræft i Danmark i 2003. Kommissoriet for udvalget var at udarbejde nationale retningslinjer for kurativt intenderet strålebehandling af lungekræft (SCLC og NSCLC) samt at vurdere forskellige behandlingsteknikker med det formål at sikre ensartet behandling for patienter med lungekræft her i landet. Første udgave udkom 2004. Anden opdaterede udgave blev udarbejdet 2007-8 og var udvidet med rekommandationer for palliativ strålebehandling af thorakale tumorer. Tredje udgave udkom 2009 og var opdateret på flere områder mht. target afgrænsning og fraktionering. Den fjerde version er udarbejdet i 2012-2014 med deltagelse af repræsentanter fra de onkologiske centre i Aalborg, Aarhus, Vejle, Odense, Herlev og Rigshospitalet. Fjerde version af rekommandationerne har gennemgået en fornyelse. Der har specielt været fokus på marginer, billedvejledning, definition af target og definition af normalvæv etc. For at sikre ensartethed omkring target og normalvævs definition, samt udarbejdelse af stråleplaner har der været afholdt flere workshops blandt læger og fysikere.

Den femte version er udarbejdet i 2016. Retningslinjerne er gennemgået og revideret.

Formulering af anbefalinger

Anbefalinger er formuleret af medlemmerne af Radioterapiudvalget.

Interessentinvolvering

Der er i denne første reviderede udgave taget udgangspunkt i allerede eksisterende retningslinje i DOLG. Medlemmerne i DOLG er udelukkende læger, men denne retningslinje er udarbejdet i samarbejde med DOLG's radioterapiudvalg, hvor der også er fysikere, der arbejder med strålebehandling.

Høring og godkendelse

Processen i revisionerne har været, at den er blevet udformet til DMCG's kliniske retningslinjer. Herefter er den sendt til høring i Radioterapiudvalget. Her blev vurderet behov for revision af de respektive afsnit, som de havde været involveret i. Det har herunder været op til hver enkelt forfatter eller forfattere af et delafsnit efter eget princip at foretage litteratursøgning og udvælge relevant litteratur til reference.

Efter modtagelse af revisionsforslag blev disse redigeret ind i den bestående tekst. Herefter blev retningslinjen sendt til medlemmer af DOLG til information.

Hver enkelt medforfatters involvering i revisionsprocessen har været meget forskellig mht metode og omfang, hvor nogle selv direkte har foretaget betydelige revisioner af teksten, mens andre er kommet med forslag og referencer til revision.

Forfattere

Medlemmer af Radioterapiudvalget og DOLG

- Svetlana Kunwald, Onkologi, Læge, Aalborg Universitetshospital
- Hella Sand, Onkologi, Fysiker, Aalborg Universitetshospital
- Tine Mcculloch, Onkologi, Læge, Aalborg Universitetshospital
- Rasmus Kjeldsen, Onkologi, Læge, Aalborg Universitetshospital

- Marianne Knap, Onkologi, Læge, Aarhus Universitetshospital
- Azza Khalil, Onkologi, Læge, Aarhus Universitetshospital
- Ditte Sloth Møller, Onkologi, Fysiker, Aarhus Universitetshospital
- Lone Hoffmann, Onkologi, Fysiker, Aarhus Universitetshospital
- Peter Meldgaard, Onkologi, Læge, Aarhus Universitetshospital
- Elizaveta Mitkina Tabaksblat, Onkologi, Læge, Aarhus Universitetshospital
- Marianne Ingerslev Holt, Onkologi, Læge, Aarhus Universitetshospital
- Maria Kandi, Onkologi, Læge, Aarhus Universitetshospital
- Hjørdis Hjalting Schmidt, Onkologi, Læge, Aarhus Universitetshospital
- Lise Saksø Mortensen, Onkologi, Læge, Aarhus Universitetshospital

- Gitte Persson, Onkologi, Læge, Herlev Hospital
- Svetlana Borissova, Onkologi, Læge, Herlev Hospital
- Jon Lykkegaard Andersen, Onkologi, Læge, Herlev Hospital
- Patrik Sibolt, Onkologi, Fysiker, Herlev Hospital
- Wiviann Ottosson, Onkologi, Fysiker, Herlev Hospital
- Lotte Engell-Nørregård, Onkologi, Læge, Herlev Hospital
- Cecilia Bech Horsted, Onkologi, Læge, Herlev Hospital
- Kristin Skougaard, Onkologi, Læge, Herlev Hospital

- Halla Skuladottir, Onkologi, Læge, Regionshospitalet Herning
- Carsten Rytter, Onkologi, Læge, Regionshospitalet Herning
- Hanne Linnet, Onkologi, Læge, Regionshospitalet Herning
- Rasmus Blechingberg Friis, Onkologi, Læge, Regionshospitalet Herning

- Lars Bo Drivsholm, Onkologi, Læge, Hillerød Sygehus
- Stine Wahlstrøm, Onkologi, Læge, Hillerød Sygehus
- Kristine Chemnitz, Onkologi, Læge, Hillerød Sygehus

- Kenneth F. Hofland, Onkologi, Læge, Næstved Sygehus
- Miroslaw Stelmach, Onkologi, Læge, Næstved Sygehus

- Karin Holmskov, Onkologi, Læge, Odense Universitetshospital

- Olfred Hansen, Onkologi, Læge, Odense Universitetshospital
 - Tine Schytte, Onkologi, Læge, Odense Universitetshospital
 - Charlotte Kristiansen, Onkologi, Læge, Odense Universitetshospital
 - Stefan Starup Jeppesen, Onkologi, Læge, Odense Universitetshospital
 - Carsten Brink, Onkologi, Fysiker, Odense Universitetshospital
 - Morten Nielsen, Onkologi, Fysiker, Odense Universitetshospital
 - Eva Holtved, Onkologi, Læge, Odense Universitetshospital
 - Lotte Holm Land, Onkologi, Læge, Odense Universitetshospital
 - Lise Eckhoff, Onkologi, Læge, Odense Universitetshospital
-
- Mette Pøhl, Onkologi, Læge, Rigshospitalet
 - Mirjana Josipovic, Onkologi, Fysiker, Rigshospitalet
 - Jakob Borup Thomsen, Onkologi, Fysiker, Rigshospitalet
 - Jens Benn Sørensen, Onkologi, Læge, Rigshospitalet
 - Seppo Langer, Onkologi, Læge, Rigshospitalet
 - Edyta Maria Urbanska, Onkologi, Læge, Rigshospitalet
-
- Jeanette Haar Ehlers, Onkologi, Læge, Sjællands Universitetshospital, Roskilde
 - Lene Adrian, Onkologi, Læge, Sjællands Universitetshospital, Roskilde
-
- Kim Wedervang, Onkologi, Læge, Sønderborg Sygehus
-
- Torben S. Hansen, Onkologi, Læge, Vejle Sygehus
 - Mikkel Lund, Onkologi, Fysiker, Vejle Sygehus
 - Rune S. Thing, Onkologi, Fysiker, Vejle Sygehus
 - Bente Thornfeldt Sørensen, Onkologi, Læge, Vejle Sygehus
 - Christa Haugaard Nyhus, Onkologi, Læge, Vejle Sygehus
 - Lisbeth Bertelsen, Onkologi, Læge, Vejle Sygehus

6. Monitoreringsplan

Standarder og indikatorer

Udredning og behandling af lungekræft i Danmark har gennem de seneste 15 år været tæt monitoreret gennem resultater samlet i Dansk Lunge Cancer Register (DLCR) med indrapportering til hospitalsledelsessystemet, online feedback til involverede afdelinger og årlige offentlige rapporter. Lungekræft var således en af de første kræftformer, som blev monitoreret i det Nationale Indikator Projekt (NIP). Denne monitorering er fortsat over i Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Listen over monitorerede indikatorer for kvalitet i udredning og behandling er anført i tabelform på næste side.

Plan for audit og feedback

Kvalitetsindikatorerne har gennem de seneste 15 år årligt været gennem en audit-proces, hvor de opgjorte resultater er blevet kritisk gennemgået mhp. kvalitetsforbedringer og relevansen af de fastsatte standarder for hver enkelt indikator er blevet vurderet for behov for justering. Resultaterne af disse audits fremgår af de årlige årsrapporter.

Med hensyn til de kliniske retningslinjer under Dansk Lunge Cancer Gruppe, så har processen for deres opdatering hidtil ikke været systematisk og ensartet. De enkelte retningslinjer for udredning, patologi, kirurgi og onkologi har hver især efter hver enkelt arbejdsgruppes vurdering af behov for opdatering gennemgået revision, og de vurderes for så vidt alle for opdaterede i forhold til gældende standarder.

Fremover vil opdateringsprocessen blive systematiseret ved en årlig audit af retningslinjen i forhold til behov for opdatering i henhold til nytilkommet klinisk evidens. Samtidig er der gennem den aktuelle proces i regi af RKKP blevet sikret kliniske retningslinjer af mere ensartet karakter.

7. Bilag

Bilag 1 – Evidens- og Anbefalingsstyrkegradueringskala

(Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009).

<https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>).



Evidensniveauer og styrkegradninger af anbefalinger, baseret på Oxford 2009

Anbefaling	Evidens-niveau	Behandling/forebyggelse/skadevirkninger	Prognose	Diagnose	Differentialdiagnose / prævalensstudier	Sundhedsøkonomiske- og beslutningsanalyser	
A	1a	Systematisk review eller metaanalyse af homogene randomiserede kontrollerede forsøg	Systematisk review af prospektive kohortestudier eller en klinisk beslutningsregel, der er valideret på en testpopulation	Systematisk review af homogene niveau 1 diagnostiske studier eller en klinisk beslutningsregel, der er valideret på en testpopulation	Systematisk review af homogene prospektive kohortestudier	Systematisk review af homogene niveau 1 økonomiske studier	
	1b	Randomiseret kontrolleret forsøg (RCT) (med smalt konfidensinterval)	Prospektivt kohortestudie med > 80 % follow-up	Uafhængig blindet sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten.	Prospektivt kohortestudie med solid follow-up	Analyse, der sammenligner alle alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitetsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable	
	1c	Absolut effekt ("Alt eller intet")	Absolut effekt ("Alt eller intet")	"Patognomoniske" testresultater	Absolut effekt ("Alt eller intet")	Klart god eller bedre, men billigere Klart dårlig eller værre, men dyrere Klart bedre eller værre, men til samme pris	
B	2a	Systematisk review af homogene kohortestudier	Systematisk review af homogene retrospektive kohortestudier eller af ubehandlede kontrolgrupper fra randomiserede kontrollerede forsøg	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 diagnostiske studier	Systematisk review (med homogenitet) baseret på 2b studier	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 økonomiske studier	
	2b	Kohortestudier	Retrospektivt kohortestudie eller den ubehandlede kontrolgruppe fra et randomiseret kontrolleret forsøg. Alternativt en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation	Uafhængig sammenligning af ikke-konsekutive patienter eller et snævert spektrum af patienter, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten. Alternativt en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation	Retrospektivt kohortestudie eller utilstrækkelig follow-up	Analyse, der sammenligner et mindre antal alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitetsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable	
	2c	Databasestudier	Databasestudier		Økologiske studier		
	3a	Systematisk review af case-control undersøgelser		Systematisk review (med homogenitet) baseret på 3b studier	Systematisk review (med homogenitet) baseret på 3b studier	Systematisk review (med homogenitet) baseret på 3b studier	
	3b	Case-control undersøgelser		Uafhængig sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, men hvor ikke alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten	Uafhængig sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, eller meget begrænset population	Analyser uden præcise opgørelser for relevante omkostninger, men som også omfatter en sensitivitetsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable	
C	4	Opgørelser, kasuistikker, case-series	Opgørelser, kasuistikker, case-series	Studier, hvor referencetesten ikke er anvendt blindt og uafhængigt	Opgørelser eller afløste referencestandarder	Analyse uden sensitivitetsanalyse	
D	5	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret økonomisk teori	
MS	-	Motherhood statement; en anbefaling hvor der ikke ligger - og aldrig vil komme til at ligge - evidens. Til eksempel: "Det anbefales, at man ikke springer ud af et fly uden en faldskærm".					

Version 2018. Retningslinjekomitéens oversættelse og fortolkning af OCEBM Levels of Evidence Working Group. "The Oxford 2009 Levels of Evidence".

Bilag 2 – SBRT behandlingsteknik til perifer NSCLC

Fiksering: Patienten behandles med armene fikseret over hovedet, hvis hensigtsmæssigt.

Planlægningskanning: 4DCT baseret planlægning, alternativt holdt åndedræt (fx DIBH) eller gating teknik. PET-CT kan benyttes som hjælperedskaber til GTV indtegnning. 4D scanning bruges til at vurdere tumorbevægelse og definition af GTV via fx midtventilationsfasen, midtposition, Maximum Intensity Projection (MIP) eller lignende metoder. Der kan med fordel foretages supplerende CT i holdt åndedræt for at have en scanning med minimale bevægelsesartefakter som reference for tumorstørrelsen. Der anvendes i.v.-kontrast og snittykkelse henover tumorområdet bør være højst 3 mm.

Planlægning: Der anbefales at anvende moderne dosialgoritmer (fx Monte Carlo (MC), AAA, Collapsed Cone (CC) eller tilsvarende). Der kan anvendes multiple felter, statiske felter, IMRT, VMAT, co-planær eller non co-planær teknik. Direkte opponerende felter bør undgås.

IGRT: Valg af PTV margin skal understøttes af billedvejledningsprotokol. Der bør anvendes daglig billedvejledning med bløddelsmatch. Billederne bør løbende evalueres med henblik på tilpasning af behandling ud fra afdelingens adaptive strategi. Forskellige fikseringsmetoder ved brug af CBCT og bløddelsmatch er ligeværdige.

Ordination, fraktionering og target-inddækning: Nominel ordination til perifere tumorer er typisk 66–67,5 Gy/ 3 F, 2-3 F/W. I særlige tilfælde kan dosis reduceres til 45Gy/3 F. Der doseres til GTV, og PTV skal være dækket af 67% isodose-kurven. Der sigtes mod en inhomogen dosisfordeling med stejle dosisgradienter mod det omliggende normalvæv. De enkelte snit ses igennem for at sikre target-inddækning.

I praksis bruges en af to metoder til sikring af dosis til GTV, baseret på inddækning eller middeldosis:

- Inddækning: $V_{95\%}(GTV) > 99\%$; $V_{100\%}(GTV) > 0\%$
 - Eksempel: Nominel ordination 66 Gy/3 F; $V_{62.7Gy}(GTV) > 99\%$; $V_{66Gy}(GTV) > 0\%$
- Middeldosis: $Middeldosis(GTV) = 100\%$; $V_{90\%}(GTV) > 98\%$
 - Eksempel: Nominel ordination 67,5 Gy/3 F; $Middeldosis(GTV) = 67,5\text{ Gy}$; $V_{60.8Gy}(GTV) > 98\%$

I begge tilfælde søges PTV dækket af 45 Gy; $V_{45Gy}(PTV) > 98\%$. Såfremt nominel ordination reduceres til 45 Gy/3 F, søges PTV dækket af 30 Gy.

Energi: Fotoner 6-10 MV, gerne så lav energi som muligt. Der kan med fordel anvendes flattening filter free behandling

Target

GTV: Tumor. Der anvendes lungevindue, hvor tumor grænser op til lungevæv og mediastinalt vindue, hvor tumor grænser op mod mediastinum eller thoraxvæg.

CTV: Der anvendes ikke CTV

PTV: GTV + institutionsspecifik margin.

Toksicitet

I de fleste tilfælde er der kun få bivirkninger til SBRT. Der vil dog oftest opstå blivende forandringer i lungerne på det sted, hvor tumoren var lokaliseret. Ved tumorer lokaliseret tæt på brystvæggen er der øget risiko for smerter samt costa frakturer.

Risiko organer:

- A. Medulla spinalis
- B. Lunger
- C. Esophagus
- D. Hjerte
- E. Trachea + bronchier
- F. Aorta
- G. Thorax-væg
- H. Hudnære områder

Akutte vævsreaktioner: Pneumonitis, smerter i brystvæggen

Senskader: Lungefibrose, costafaktur

Dosisbegrænsninger: Følgende dosisbegrænsninger for normalvæv overholdes

- A. PRV Medulla spinalis (alternativt spinalkanal): $D_{0,3cc} < 18$ Gy.
- B. Totalt lungevolumen eksklusive GTV: $V13 < 30\%$
- C. Esophagus: $D_{0,3cc} < 21$ Gy. Eventuelt også PRV Esophagus: $D_{0,3cc} < 30$ Gy.
- D. Hjerte: $D_{1cc} < 21$ Gy.
- E. Trachea: $D_{1cc} < 21$ Gy. Bronchier: $D_{0,3cc} < 30$ Gy.
- F. Aorta: $D_{0,3cc} < 30$ Gy.
- G. Blød thorax-væg: $D_{0,3cc} < 35$ Gy. Costae: $D_{0,3cc} < 45$ Gy.
- H. Hudnære områder: $D_{0,3cc} < 35$ Gy eller $D_{20cc} < 30$ Gy. Ved punktdoser over 25 Gy er der øget risiko for hudreaktion.

Dosisbegrænsningerne A. til F. har højst prioritet og bør altid respekteres. Endelig prioritering mellem targetinddækning og dosisbegrænsningerne G. og H. vurderes patientspecifikt og besluttet lokalt.

Bilag 3 – SBRT behandlingsteknik til central NSCLC

Fiksering: Patienten behandles med armene fikseret over hovedet, hvis hensigtsmæssigt.

Planlægningskanning: 4DCT baseret planlægning, alternativt holdt åndedræt (fx DIBH) eller gating teknik. PET-CT kan benyttes som hjælperedskaber til GTV indtegnning. 4D scanning bruges til at vurdere tumorbevægelse og definition af GTV via fx midtventilationsfasen, midtposition, Maximum Intensity Projection (MIP) eller lignende metoder. Der kan med fordel foretages supplerende CT i holdt åndedræt for at have en scanning med minimale bevægelsesartefakter som reference for tumorstørrelsen. Der anvendes i.v.-kontrast og snittykkelse henover tumorområdet bør være højst 3 mm.

Planlægning: Der anbefales at anvende moderne dosisalgoritmer (fx Monte Carlo (MC), AAA, Collapsed Cone (CC) eller tilsvarende). Der kan anvendes multiple felter, statiske felter, IMRT, VMAT, co-planær eller non co-planær teknik. Direkte opponerende felter bør undgås.

IGRT: Valg af PTV margin skal understøttes af billedvejledningsprotokol. Der bør anvendes daglig billedvejledning med bløddelsmatch. Billederne bør løbende evalueres med henblik på tilpasning af behandling ud fra afdelingens adaptive strategi. Forskellige fikseringsmetoder ved brug af CBCT og bløddelsmatch er ligeværdige.

Ordination, fraktionering og target-inddækning: Nominel ordination til centrale tumorer 50 Gy/ 5 F, 3-4 F/W. Der må behandles 3 dage i træk; herefter minimum en dags pause. Vurdering af dosisfordeling foregår efter samme princip som beskrevet i Bilag 2: SBRT behandlingsteknik til perifær NSCLC. PTV søges dækket af 30 Gy.

Alternativt bruges nominel ordination på 56 Gy/8 F, 4 F/W, som beskrevet i HILUS-protokollen.

Energi: Fotoner 6-10 MV, gerne så lav energi som muligt. Der kan med fordel anvendes flattening filter free behandling

Target

GTV: Tumor. Der anvendes lungevindue, hvor tumor grænser op til lungevæv og mediastinalt vindue, hvor tumor grænser op mod mediastinum eller thoraxvæg.

CTV: Der anvendes ikke CTV

PTV: GTV + institutionsspecifik margin.

Toksicitet

I de fleste tilfælde er der kun få bivirkninger til SBRT. Der vil dog oftest opstå blivende forandringer i lungerne på det sted, hvor tumoren var lokaliseret. Ved centrale tumorer er der øget risiko bronkieblødninger, pneumoni, atelektase og fistler.

Risiko organer:

- A. Medulla spinalis
- B. Lunger
- C. Esophagus
- D. Hjerte

- E. Trachea
- F. Hovedbronchier
- G. Plexus brachialis
- H. Thoraxvæg
- I. Store kar
- J. Hudnære områder

Akutte vævsreaktioner: Pneumonitis, esophagitis, dysphagi, pericarditis

Senskader: Lungefibrose, kronisk pericarditis, vaskulær event.

Dosisbegrænsninger: Følgende dosisbegrænsninger for normalvæv overholdes ved nominal ordination 50 Gy/5 F:

- A. PRV Medulla spinalis (alternativt spinalkanal): $D_{0,3cc} < 25$ Gy
- B. Totalt lungevolumen eksklusive GTV ($V_{15Gy} < 30\%$)
- C. Esophagus: $D_{1cc} < 35$ Gy
- D. Hjerte: $D_{1cc} < 35$ Gy
- E. Trachea: $D_{0,3cc} < 35$ Gy
- F. Hovedbronchier: Maksimal dosis 37,5 Gy
- G. Plexus brachialis: $D_{0,3cc} < 30$ Gy
- H. Thoraxvæg inkl. Costae udenfor PTV: $D_{0,3cc} < 37,5$ Gy
- I. Store kar: Maksimal dosis 40 Gy
- J. Hudnære områder: $D_{0,3cc} < 40,5$ Gy. Ved doser over 32,5 Gy er der øget risiko for hudreaktion.

Dosisbegrænsninger A. til G. samt H. har højst prioritet og bør altid respekteres. Endelig prioritering mellem targetinddækning og dosisbegrænsningerne H. og J. vurderes patientspecifikt og besluttes lokalt.

Ved nominal ordination på 56 Gy/8 F bruges dosisbegrænsninger fra HILUS protokollen.