

DOLG's Radioterapigrupes

Rekommandationer for Udførelse af

STRÅLEBEHANDLING VED LUNGE KRÆFT

2017

Udarbejdet af

Formand for DOLG's Radioterapiudvalg Olfred Hansen, læge.

Svetlana Borrisova, læge; Carsten Brink, fysiker; Torben S. Hansen, læge; Lone Hoffmann, fysiker; Mirjana Josipovic, fysiker; Azza Khalil, læge; Marianne Knap, læge; Mikkel Lund, fysiker; Ditte Sloth Møller, fysiker; Tine Bjørn Nielsen, fysiker; Christa Nyhus, læge; Wiviann Ottosson, fysiker; Gitte Persson, læge; Tine Schytte, læge.

Indhold

INDLEDNING	3
KURATIVT ANLAGT STRÅLEBEHANDLING	4
SMÅCELLET LUNGEKRÆFT (SCLC)	5
THORAKAL BESTRÅLING	5
<i>Behandlingsteknik</i>	5
<i>Target</i>	5
<i>Toksicitet</i>	6
PCI - PROFYLAKTISK CEREBRAL BESTRÅLING	7
<i>Behandlingsteknik</i>	7
<i>Target</i>	7
<i>Toksicitet</i>	7
KONSOLIDERENDE STRÅLEBEHANDLING TIL EXTENSIVE DISEASE SCLC.....	7
STEREOTAKTISK STRÅLEBEHANDLING AF PERIFÆRE LUNGE-TUMORER (SBRT)	8
<i>Behandlingsteknik</i>	8
<i>Target</i>	9
<i>Toksicitet</i>	9
STEREOTAKTISK STRÅLEBEHANDLING AF CENTRALE LUNGETUMORER (SBRT).....	9
LOKO-REGIONALT AVANCERET SYGDOM – KONVENTIONEL STRÅLEBEHANDLING.....	9
<i>Behandlingsteknik</i>	10
<i>Target</i>	11
<i>Toksicitet</i>	11
PALLIATION	12
THORAKAL BESTRÅLING	12
<i>Target</i>	12
<i>Dosis</i>	13
<i>Bivirkninger</i>	13
CEREBRALE METASTASER	13
<i>SCLC</i>	13
<i>NSCLC</i>	13
<i>Bivirkninger</i>	14
VENA CAVA SUPERIOR SYNDROM	14
KNOGLEMETASTASER.....	14
TVÆRSNITSSYNDROM	14
MULTICENTER PROTOKOLLERET BEHANDLING	15
REFERENCER	16
APPENDIX	17
A. MARGIN.....	FEJL! BOGMÆRKE ER IKKE DEFINERET.
B. TARGET DEFINITION.....	22
C. NORMALVÆVS DEFINITION	23

INDLEDNING

Den Danske Onkologisk Lungecancer Gruppe (DOLG) 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 kurativ 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.

Denne femte version er udarbejdet i 2016. Retningslinjerne er gennemgået og revideret, og der er tilføjet et afsnit om multicenter protokollerede behandlinger med referencer til igangværende protokoller.

KURATIVT ANLAGT STRÅLEBEHANDLING

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

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

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

I det følgende beskrives først indikationen for strålebehandling og hvad der ønskes bestrålet, derefter teknik, risikoorganer samt de hyppigste bivirkninger/senskader ved behandlingen.

Retningslinjerne er udarbejdet under hensyntagen til ICRU62 & ICRU83.

GTV = Gross tumor volume, dvs. al makroskopisk tumorvæv

CTV = Clinical target volume = GTV + margin = makroskopisk tumorvæv + subklinisk sygdom

PTV = Planning target volume = CTV + margin = geometrisk volumen, som sikrer at den ordinerede dosis leveres til CTV. Margin tager hensyn til de geometriske usikkerheder som organbevægelse og opstillingsusikkerheder.

PRV = Planning organ at risk volume = margin omkring risikoorgan, som tager hensyn til de geometriske usikkerheder

Det skal bemærkes at i modsætning til de tidligere rekommandationer har vi valgt at inkludere ITV i PTV, idet brugen af 4D teknikker har overflødiggjort begrebet.

SMÅCELLET LUNGEKRÆFT (SCLC)

THORAKAL BESTRÅLING

Indikationer: Patienter med SCLC i en almen tilstand, der tillader kurativt intenderet behandling. Sygdomsudbredningen skal være begrænset, dvs. en tumor der begrænser sig til én lungelap eller 2 tilstødende lungelapper, hilære, mediastinale samt samsidige supraklavikulære lymfeknuder. Der er mulighed for at behandle større tumorudbredning, såfremt dosisbegrænsninger i forhold til normalvæv overholdes.

Behandlingsstart: Så tidligt som muligt konkomitant med den cytostatiske behandling. Fx umiddelbart efter 1. serie eller i forbindelse med 2. serie.

Strålebehandlingen gives hyperfraktioneret (to fraktioner per dag med mindst 6 timer mellem behandlingerne), alternativt kan konventionel behandling (én fraktion per dag) benyttes såfremt det vurderes som værende mest hensigtsmæssigt for patienten.

Beskrivelse af hvad der ønskes bestrålet: Tumor (som den fremtræder på behandlingstidspunktet for strålebehandling), og de primært involverede lymfeknuder.

Behandlingsteknik

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

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

Planlægning: Det anbefales at anvende moderne dosisalgoritmer (fx Monte Carlo (MC), AcurosXB, 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.

Targetinddækning: GTV og CTV skal være dækket af 95% isodosekurven (99% af volumet). Der stiles mod at PTV er inddækket af 95% isodosekurven. Dette er specielt vigtigt i mediastinum. I frit lungevæv accepteres at PTV er inddækket af 90% isodosekurven. De enkelte snit ses igennem for at sikre targetinddækning.

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.

Fraktionering: 45 Gy/ 30 F, 10 F/W. Hvis hyperfraktionering ikke logistisk er muligt gives 60 Gy med 2 Gy fraktioner 5 FW. Såfremt patienten ikke er i performance status til hyperfraktioneret behandling kan anden dosering overvejes fx 45 Gy/ 25 F, 5F/W. Ved blandingstumorer (blandet SCLC/NSCLC) anbefales 66 Gy /33F 5 F/ W mod tumor og patologiske lymfeknuder.

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

Target

GTV: Tumor + primært involverede lymfeknuder vurderet ud fra patologisvar og PET-CT scanninger. Lymfeknuder i mediastinum indtegnes på "mediastinalt vindue". Tumor i lungevævet indtegnes på "lungevindue".

CTV: *Lungetumor:* GTV + 0,5 cm. *Lymfeknuder:* Patologiske lymfeknuder før kemoterapi + 0,5 cm. CTV kan eventuelt modificeres, hvis GTV er lokaliseret op mod de store kar, knogler, trachea eller lungevæv uden at kompromittere GTV. Dog aldrig, hvis, der er direkte indvækst i det tilgrænsende væv.

PTV: CTV + institutions specifik margin (Se appendix A).

Toksicitet

Der skelnes mellem akutte vævsreaktioner og senskader.

Risiko organer: (A) medulla spinalis, (B) lunger, (C) esophagus, (D) hjerte, (E) body.

Anbefalinger for indtegnning af normalvæv ses i appendix C.

Akutte vævsreaktioner: Pneumonitis, esophagitis, L'hermittes syndrom, pericarditis, etc.

Senskader: Lungefibrose, fistler, esophagus striktur, hjertetoksicitet, stråleinduceret medullært tværsnit, etc.

Dosisbegrænsninger: Følgende dosisbegrænsninger for normalvæv overholdes. Dog kan foretages individuelle vurderinger.

(A) Medulla spinalis: Max 45 Gy og PRV medulla spinalis max 50 Gy. Alternativt max 50 Gy til spinalkanalen.

(B) Lunger: Max. 20 Gy til 35% af det totale lungevolumen (udenfor tumor, $V_{20}=35\%$), Mean Lung Dose (MLD) < 20 Gy, $V_5<60\%$ tilstræbes.

(C) Esophagus: Max 105% af ordineret dosis.

(D) Hjertet: Max 25 Gy til 50% af hjertet og max 30 Gy til 40% af hjertet

(E) Body: Globalt hotspot < 115%.

PCI - PROFYLAKTISK CEREBRAL BESTRÅLING

Indikation: Patienter med SCLC i PS 2 eller bedre (begrænset såvel som udvidet sygdom), der opnår respons på kemoterapi. Patienter, der er skrøbelige eller har høj alder, tåler ofte PCI dårligt. PCI til denne patientgruppe bør derfor overvejes nøje, og bør bero på en individuel vurdering. Specielt skal man være varsom ved patienter med tidligere cerebral apopleksi, begyndende demens etc. PCI kan eventuelt gives samtidig med thorakal bestråling ved SCLC med begrænset sygdom eller gives umiddelbart efter afsluttet kemoterapi.

PCI bør ikke gives samtidig med cytostatisk behandling. Der anbefales som minimum pause fra dagen før kemoterapi til og med to døgn efter afsluttet etoposide.

Beskrivelse af hvad der ønskes bestrålet: Cerebrum/cerebellum og intracranial hjernestamme.

Behandlingsteknik

Felt-planlægning: Patienten fikseres, behandlingen gives med opponerende sidefelter. 3D-CT planlægning anbefales for at sikre at hele cerebrum/cerebellum får bestråling og at lens skånes. Isocenteret kan med fordel lægges fremme ved det forreste horn eller basalt i feltet for at begrænse spredte stråler til lens.

Fraktionering: 25 Gy/10 F, 5 F/W.

Energi: Fotoner, fortrinsvist 6 MV

Target

CTV: Cerebrum/cerebellum

PTV: CTV + 0,5 cm

Toksicitet

Risiko-organer: (A) Lens

Senskader: Risiko for nedsatte kognitive evner. Grå stær.

Dosisbegrænsninger: Følgende dosisbegrænsninger for normalvæv

(a) Lens: max 6 Gy.

KONSOLIDERENDE STRÅLEBEHANDLING TIL EXTENSIVE DISEASE SCLC

Indikation: Patienter, der responderer på kemoterapi og har restsygdom i thorax kan tilbydes konsoliderende strålebehandling til restsygdom i thorax: 30 Gy/ 10F (1).

Behandling: se palliativ RT samt PCI

IKKE SMÅCELLET LUNGEKRÆFT (NSCLC)

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

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

Patienter med storcellede neuroendokrine tumorer behandles strålemæssigt som NSCLC.

LOKAL SYGDOM

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

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

STEREOTAKTISK STRÅLEBEHANDLING AF PERIFÆRE LUNGE-TUMORER (SBRT)

Det er primært perifere lunge tumorer der behandles med SBRT. Lungefunktion er ikke begrænsende for behandlingen. Der kan opnås tumor kontrol på 80 - 90%, og en 3-årsoverlevelse på 60% hos patienter med primær NSCLC, der behandles med SBRT(2;3). Lokal kontrol er bedre for T1 end for T2 NSCLC.

Indikationer:

-T1-2aN0M0 NSCLC inoperabel eller hvor patienten ikke ønsker operation.

-NSCLC recidiv, under hensyntagen til eventuel tidligere bestråling.

-Solitære eller oligo-lungemetastaser (max 3)

Behandlingsteknik

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

Planlægnings-skanning: 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 opopperende felter bør undgås.

Target-inddækning: Der sigtes mod en inhomogen dosisfordeling med stejle dosisgradienter mod det omliggende normalvæv. Der doseres centralt i GTV og PTV skal være dækket af 67% isodose-kurven. De enkelte snit ses igennem for at sikre target-inddækning.

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.

Fraktionering: Til perifere tumorer ordineres typisk 66–67,5 Gy/ 3 F, 2-3 F/W. I særlige tilfælde kan anvendes 45Gy/ 3F.

Energi: Fotoner 6-10 MV, gerne så lav energi som muligt. Der kan 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 (Se appendix A).

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 + bronkier.

Anbefalinger for indtegning af normalvæv ses i appendix C

Akutte vævsreaktioner: Pneumonitis, smerter i brystvæggen

Senskader: Lungefibrose, costafaktur

Dosisbegrænsninger: Følgende dosisbegrænsninger for normalvæv overholdes

(A) Medulla spinalis: Max 18 Gy og PRV medulla spinalis max 18 Gy. Alternativt max 18 Gy til spinalkanalen.

(B) Lunger: Max 13 Gy til 30% af det totale lungevolumen eksklusive GTV ($V_{13}<30\%$)

(C) Esophagus: Max 1 cm³ over 21 Gy

(D) Hjerte: Max 1 cm³ over 21 Gy

(E) Trachea: Max 21 Gy og bronkier: Max 30 Gy

STEREOTAKTISK STRÅLEBEHANDLING AF CENTRALE LUNGETUMORER (SBRT)

Afventer data

LOKO-REGIONALT AVANCERET SYGDOM – KONVENTIONEL STRÅLEBEHANDLING

Patienter med stadium IIB, IIIA og stadium IIIB:

Patienterne skal behandles med konkomitant kemo-radioterapi, såfremt almentilstanden tillader det. Der kan behandles med 1 serie neoadjuverende platinholdig kemoterapi.

Postoperativ strålebehandling:

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

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

Mikroskopisk ikke radikal operation tilbydes strålebehandling, uden kemoterapi, med mindre patienten er kandidat til adjuverende kemoterapi.

Makroskopisk ikke radikalt operation, f.eks. efterladt tumorvæv ved bronkiestumpen, pleura parietale eller efterladt patologisk lymfeknude, gives konkomitant kemoradioterapi som ved primær inoperable.

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

Beskrivelse af hvad der ønskes bestrålet: Tumor (som den fremtræder på behandlingstidspunktet for strålebehandling), og de primært involverede lymfeknuder.

Ved manglende mikroskopisk radikalitet er target (CTV) defineret ud fra patologi beskrivelse og operationsbeskrivelse. Defineres med fordel sammen med opererende kirurg.

Behandlingsteknik

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

Planlægningsscanning: 4DCT baseret planlægning, alternativt holdt åndedræt (fx DIBH) eller gating teknik. PET-CT kan benyttes som hjælperedskab 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 tumor størrelsen. Der anvendes i.v.-kontrast og snittykkelse henover tumorområdet bør være højst 3 mm.

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

Targetinddækning: GTV og CTV skal være dækket af 95% isodosekurven (99% af volumen). Der stiles mod at PTV er inddækket af 95% isodosekurven. Dette er specielt vigtigt i mediastinum. I frit lungevæv accepteres at PTV er inddækket af 90% isodosekurven. De enkelte snit ses igennem for at sikre targetinddækning.

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. **Fraktionering:** 66 Gy/ 33 F, 5 F/W.

Ved *mikroskopisk rest sygdom* efter operation 60 Gy/ 30 F, 5 F/W.

Energi: Fotoner 6-10 MV, gerne så lavt som muligt. Der kan anvendes flattening filter free teknik.

Target

GTV: Tumor + primært involverede lymfeknuder vurderet ud fra patologisvar og PET-CT scanninger. Lymfeknuder i mediastinum indtegnes på "mediastinalt vindue". Tumor i lungevævet indtegnes på "lungevindue"

CTV: *Lungetumor:* GTV + 0,5 cm. *Lymfeknuder:* Patologiske lymfeknuder før kemoterapi + 0,5 cm. CTV kan eventuelt modificeres, hvis GTV er lokaliseret op mod de store kar, knogler, trachea eller lungevæv uden at kompromittere GTV. Dog aldrig, hvis der er direkte indvækst i det tilgrænsende væv.

PTV: CTV + institutions specifik margin (Se appendix A).

Toksicitet

Der skelnes mellem akutte vævsreaktioner og senskader.

Risikoorganer: (A) medulla spinalis, (B) lunger, (C) esophagus, (D) hjerte, (E) Body.

Anbefalinger for indtegning af normalvæv ses i appendix C.

Akutte vævsreaktioner: Pneumonitis, esophagitis, L'hermittes syndrom, pericarditis, etc.

Senskader: Lungefibrose, fistler, esophagus striktur, hjertetoksicitet, stråleinduceret medullært tværsnit, etc.

Dosisbegrænsninger: Følgende dosisbegrænsninger for normalvæv overholdes. Dog kan der foretages individuelle vurderinger.

(A) Medulla spinalis: 45 Gy og PRV medulla spinalis 50 Gy. Alternativt max 50 Gy til spinalkanalen

(B) Lunger: Max 20 Gy til 35% af det totale lungevolumen (eksklusiv GTV, $V_{20}<35\%$), Mean Lung Dose (MLD) < 20 Gy, $V_5<60\%$ tilstræbes.

(C) Esophagus: Max 66 Gy. Doser op til 70 Gy kan tillades i små områder (<1cm³).

(D) Hjerte: Max 25 Gy til 50% af hjertet ($V_{25}<50\%$) og max 40 Gy til 30% af hjertet ($V_{40}<30\%$)

(E) Body: Globalt hotspot < 115%.

PALLIATION

THORAKAL BESTRÅLING

Valg af dosis og fraktionering:

Palliativ thorakal strålebehandling ved SCLC og NSCLC gives almindeligvis med symptomlindring for øje. Hos en gruppe af patienter i god almentilstand (PS 0-2) kan strålebehandling også gives med livsforlængende og livsforbedrende sigte. Ganske vist finder et Cochrane review ikke stærk evidens for at flere fraktioner er bedre end få i forhold til 1 års overlevelse (4), selv om der er flere randomiserede studier, der viser signifikant øget overlevelse efter højere stråledoser. Der er i reviewet ikke foretaget vurdering af stråledosis som sådan (kun antal fraktioner) eller af overlevelse udover 1 år. Overlevelsesanalyserne i flere studier viser en tendens til fordel for en større dosis i form af en "hale" på overlevelseskurverne. 3-årsoverlevelsen ligger på 3-7% i de bedste arme af de randomiserede studier (5-8). Selektede data fra retrospektive studier og en enkelt randomiseret undersøgelse har vist en 5-årsoverlevelse i størrelsesordenen af 2-10% (5). I en større norsk fase III undersøgelse af patienter behandlet med pallierende sigte påvist, at strålebehandling mod den thorakale tumor givet midtvejs i behandlingen med kemoterapi øgede overlevelsen fra 7% til 28%, og at effekten holdt sig efterfølgende (9). Dosis i studiet var ret høj, 42 Gy/15F.

Livsforlængende strålebehandling kræver en større stråledosis end dem, der skal til for at opnå symptomlindring, og det er nødvendigt, at den største del af tumorbyrden skal kunne indeholdes i strålefeltet. Der er størst chance for længere overlevelse, hvis der tillige er et tilbud om systemisk behandling (10). Den mediane overlevelse øges med ca. 2 måneder (11). Stråledosis skal være mindst af en størrelsesorden på 30 Gy /10 F eller i udvalgte situationer 25 Gy / 5 F. Man skal være opmærksom på, at risikoen for senfølger, specielt i forhold til nervevæv hos de, der lever mere end 1-2 år, øges med dosis per fraktion, og det bør tænkes ind i valget af fraktionering.

Behandling mhp symptomlindring alene:

Da der stort set ikke er forskel på de forskellige stråleregimers evne til at give symptomlindring, er det afgørende at de patienter, der tilbydes den livsforlængende strålebehandling, også realistisk set skal kunne nå at opnå det. Ved symptomlindring alene benyttes derfor typisk relative kortvarige regimer, 20 Gy / 4 F, 17 Gy / 2 F eller 10 Gy / 1 F. Der er ingen profylaktisk effekt af doser i denne størrelsesorden. Lindring af symptomer opnås hos 67% af patienter med varighed på 2-3 måneder (12). De symptomer, der typisk kan lindres, omfatter hæmoptyse, irritationshoste pga. endobronkiale processer, brystmerter og hæshed. Dyspnø kan skyldes at tumor giver anledning til atelektase, og i retrospektive materialer opnås udfoldelse hos knap 25% med ekstern strålebehandling, men det kræver at atelektasen ikke har bestået for længe. Andre tilstande omfatter strålebehandling af vena cava syndrom. I disse tilfælde er stentning dog førstevalg.

Target

Det væsentligste ved symptomatisk behandling er, at den symptomgivende tumormasse indeholdes i felterne, og ikke nødvendigvis at al tumorvæv medtages. Hvis der derimod skal opnås livsforlængelse, skal hele tumorområdet optimalt kunne dækkes med en margin på 0,5-1 cm til feltkanterne.

Behandlingsteknik

Pallierende strålebehandling kan leveres enten med konventionelle statiske felter eller med dynamiske felter (IMRT eller VMAT). Ved benyttelse af IMRT/VMAT teknik skal target og PTV indtegnes i overensstemmelse med billedtagings- og opsætningsstrategi. Med IMRT og VMAT kan man opnå mere konforme planer, men med højere lunge dosis som en mulig bekostning.

Dosis

Ved konventionel teknik, accepteres $\pm 20\%$ afvigelse i dosis hen over target, og maksimum 120% til normalvæv. Der tages almindeligvis ikke hensyn til respirationsbevægelser. Vedkonform teknik skal target dække med 95%, dog 90% i rent lungevæv og maksimum dosis til normalvævet er 110%.

Livsforlængende thorakal strålebehandling:

Patienter i rimelig AT gives 25 Gy /5 F eller 30 Gy /10 F. Patienter, der ikke kan gennemføre en kurativ behandling, men er i god AT og hvor der ønskes bedre tumorkontrol kan tilbydes 39Gy/ 13 F eller deltagelse i HERAN protokollen

Symptomlindrende thorakal strålebehandling:

Ved smertegivende proces, hæmoptyse, strikturerende processer: 10 Gy/1 F eller 20-25 Gy /4-5 F

Undgå hotspots i medulla spinalis.

Bivirkninger

Generende akutte bivirkninger stammer hyppigst fra esophagus med synkebesvær. Bivirkningen væsentligst afhængig af feltstørrelse.

Ved genbehandlinger over samme stykke af medulla er der risiko for medullær skade hvis levetiden overstiger 6 måneder. Man skal specielt være opmærksom på, at der typisk bruges store doser pr. fraktion. For patienter med kort restlevetid er risikoen for sene komplikationer ringe, og frihedsgraden for strålebehandling dermed større.

CEREBRALE METASTASER

SCLC: Ved synkrone metastaser kan tilbydes helhjernebestråling 30 Gy/ 10 F interponeret mellem 1.og 2. serie kemoterapi. Alternativt efter endt kemoterapi. Ved cerebrale symptomer tilbydes højdosis prednisolonbehandling, der opstartes på mistanken. Ved diagnosticering af multiple hjernemetastaser senere i forløbet tilbydes helhjernebestråling med 30 Gy/ 10 F til patienter med forventet overlevelse > 6 måneder, hvor der ikke er givet PCI. For patienter i dårlig form kan dosis ændres til 20 Gy/ 4-5 F (13) eller stråleterapi kan undlades (14). Stereotaksi og/ eller kirurgi benyttes almindeligvis ikke til patienter med SCLC.

NSCLC: Ved multiple hjernemetastaser behandles med helhjernebestråling 30 Gy/ 10 F og ved dårlig almentilstand tilbydes 20 Gy/ 4-5 F (13) eller stråleterapi kan undlades (14). Ved cerebrale symptomer suppleres med højdosis prednisolon behandling.

Ved solitære hjernemetastaser overvejes operation eller stereotaksi, forudsat patienten er i en almentilstand, der tillader det. Der skal foreligge en MR-skanning af cerebrum forud for vurderingen. Stereotaksi vil oftest være 1. valg ved centralt placerede metastaser, men der er ingen randomiserede undersøgelser, der kan vise hvilke metastaser, der bør opereres, og hvilke der skal have stereotaktisk strålebehandling. I en selekteret gruppe af patienter opnås langvarig sygdomskontrol. Der er ingen konsensus om, hvorvidt der efterfølgende skal tilbydes profylaktisk

helhjernebestråling, men tendensen går i retning af at undlade det, og i stedet satse på hyppige MR-kontroller mhp. ny stereotaktisk behandling eller helhjernebestråling. Der kan suppleres med helhjernebestråling 30 Gy/ 10 F, alternativt stereotaksi mod restsygdom 14 dage efter operationen.

Hos en gruppe af patienter med op til 3 hjernemetastaser, kan der også tilbydes en mere aggressiv behandling i form af stereotaktisk strålebehandling eller neurokirurgisk indgreb, hvis patienten er i god form og sygdom uden for CNS kan kontrolleres (15). Ved stereotaktisk strålebehandling bør hjernemetastaserne generelt højst være 3 cm i diameter, men i enkelte situationer tilbydes behandlingen også til patient med lidt større metastaser. Ved flere end 1, bør de øvrige metastaser være under 2,5 cm, og der må ikke være mere end 1 cm forskydning af midtlinjen.

Bivirkninger

Akutte: Tryksymptomer fra cerebrum.

Sene: Risiko for nedsatte kognitive evner ved helhjernebestråling efter operation eller stereotaksi.

Dosis ved stereotaksi: 20 Gy/ 1 F eller 27 Gy/ 3 F.

VENA CAVA SUPERIOR SYNDROM

I sværere tilfælde er behandlingen stentning af v. cava ved røntgenafdelingen, såfremt dette er muligt. Der suppleres oftest med strålebehandling.

Akut kemoterapi er indiceret ved SCLC. Kemoterapien kan kombineres med stråleterapi.

I situationer hvor stentning eller kemoterapi ikke er primærbehandlingen gives strålebehandling. Dosis af strålebehandlinger er sædvanligvis 25 Gy/ 5 F eller 30 Gy/ 10 F afhængig af forventet restlevetid.

KNOGLEMETASTASER

Smertegivende knoglemetastaser behandles med stråledosis 8 Gy/ 1 F. Ved truende fraktur foretrækkes kirurgi, fx anlæggelse af et marvsøm, evt. suppleret med strålebehandling.

Der er i randomiserede studier ikke forskel på den smertelindrende effekt af pallierende strålebehandling, om der behandles med en eller flere fraktioner. Det tyder dog på at fx 30 Gy/ 10 F er bedre ved frakturrisiko frem for 8 Gy/ 1 F og nedsætter sandsynligheden for genbehandling fra 20 % til 8 %.

Stereotaksi kan overvejes ved solitære metastaser.

TVÆRSNITSSYNDROM

Tværsnitssyndrom fra lungecancer kan skyldes knoglemetastaser, direkte indvækst af tumor til knoglen, tryk fra knoglefragmenter ved kompressionsfraktur og sjældent intramedullære metastaser.

Patienterne skal behandles akut, idet status af de neurologiske udfald ved behandlingsstart er den bedste markør for, hvorledes behandlingsresultatet bliver. Målet med behandlingen er at bevare eller genskabe neurologiske funktioner, at palliere smerter og bevare den spinale stabilitet. Selvom ubehandlet medullært spinalt tværsnitssyndrom ikke er fatalt, så er konsekvenserne voldsomme og svært mutilerende, også for patienter, som har en kort levetid tilbage.

For patienter med SCLC, hvor medullært tværsnit er den primære manifestation, er behandlingen kemoterapi, ellers er den foretrukne behandling kirurgi med efterfølgende strålebehandling hvis kirurgi kan lade sig gøre, ellers strålebehandling alene.

I tilfælde, hvor den kliniske mistanke om medullært tværsnit er stærk, gives højdosis steroid, fx prednisolon 100 mg. Ved blærepåvirkning skal der anlægges kateter à demeure, idet det øger muligheden for at genskabe en normal blærefunktion.

Strålebehandling som monoterapi gives specielt hos lungecancer-patienter med multiple medullære kompressioner, hvor en dekompression må forventes at føre til instabilitet af columna. Ligeledes længerevarende udfald med total paralyse (typisk mere end 1 døgn) hvor chancen for at genskabe den neurologiske funktion ved et operativt indgreb er meget lille

Stråledosis efter kirurgi er 30 Gy/ 10 F eller 25 Gy/ 5 F (I enkelte tilfælde kan 20 Gy/ 4 F benyttes) givet 14 dage efter indgrebet. Hvis der ikke skønnes chance for neurologisk remission, er smertestillende strålebehandling 8-10 Gy/ 1 F at foretrække.

MULTICENTER PROTOKOLLERET BEHANDLING

Nar1a12: kurativt anlagt kemo-radioterapi til NSCLC (NCT02354274)

Hilus: kurativt anlagt strålebehandling til centrale tumorer med stereotaksi til NSCLC og metastaser

Thora: kurativt anlagt strålebehandling til SCLC (NCT02041845)

EARL: Tidligt konsoliderende strålebehandling til NSCLC

Heran: Semikurativ strålebehandling til NSCLC

Reference List

- (1) Slotman BJ, van TH, Praag JO, Kneijens JL, El Sharouni SY, Hatton M, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015 Jan 3;385(9962):36-42.
- (2) Baumann P, Nyman J, Hoyer M, Wennberg B, Gagliardi G, Lax I, et al. Outcome in a Prospective Phase II Trial of Medically Inoperable Stage I NonSmall-Cell Lung Cancer Patients Treated With Stereotactic Body Radiotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2009 Jul 10;27(20):3290-6.
- (3) Hoyer M, Roed H, Hansen AT, Ohlhuis L, Petersen J, Nellesmann H, et al. Prospective study on stereotactic radiotherapy of limited-stage non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 Nov 15;66(4 Suppl):S128-S135.
- (4) Stevens R, Macbeth F, Toy E, Coles B, Lester JF. Palliative radiotherapy regimens for patients with thoracic symptoms from non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Jan 14;1:CD002143.
- (5) Sundstrom S, Bremnes RM, Brunsvig P, Aasebo U, Kaasa S. Palliative thoracic radiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer: can quality-of-life assessments help in selection of patients for short- or long-course radiotherapy? *J Thorac Oncol* 2006 Oct;1(8):816-24.
- (6) Kramer GW, Wanders SL, Noordijk EM, Vonk EJ, van Houwelingen HC, van den Hout WB, et al. Results of the Dutch National study of the palliative effect of irradiation using two different treatment schemes for non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005 May 1;23(13):2962-70.
- (7) Rees GJ, Devrell CE, Barley VL, Newman HF. Palliative radiotherapy for lung cancer: two versus five fractions. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1997;9(2):90-5.
- (8) Macbeth FR, Bolger JJ, Hopwood P, Bleehen NM, Cartmell J, Girling DJ, et al. Randomized trial of palliative two-fraction versus more intensive 13-fraction radiotherapy for patients with inoperable non-small cell lung cancer and good performance status. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1996;8(3):167-75.
- (9) Strom HH, Bremnes RM, Sundstrom SH, Helbekkmo N, Flotten O, Aasebo U. Concurrent palliative chemoradiation leads to survival and quality of life benefits in poor prognosis stage III non-small-cell lung cancer: a randomised trial by the Norwegian Lung Cancer Study Group. *Br J Cancer* 2013 Sep 17;109(6):1467-75.
- (10) Nawrocki S, Krzakowski M, Wasilewska-Tesluk E, Kowalski D, Rucinska M, Dziadziuszko R, et al. Concurrent chemotherapy and short course radiotherapy in patients with stage IIIA to IIIB non-small cell lung cancer not eligible for radical treatment: results of a randomized phase II study. *J Thorac Oncol* 2010 Aug;5(8):1255-62.
- (11) Fairchild A, Harris K, Barnes E, Wong R, Lutz S, Bezjak A, et al. Palliative thoracic radiotherapy for lung cancer: a systematic review. *J Clin Oncol* 2008 Aug 20;26(24):4001-11.
- (12) Detterbeck FC, Jones DR, Morris DE. Palliative treatment of lung cancer. In: Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman JG, editors. *Diagnosis and treatment of lung cancer. An evidence-based guide for the practicing clinician.* 1 ed. Philadelphia: W.B.Saunders Company; 2001. p. 419-36.
- (13) Tsao MN, Lloyd N, Wong RK, Chow E, Rakovitch E, Laperriere N, et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Apr 18;(4):CD003869.
- (14) Mulvenna P, Nankivell M, Barton R, Faivre-Finn C, Wilson P, McColl E, et al. Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain

metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase 3, non-inferiority, randomised trial. Lancet 2016 Oct 22;388(10055):2004-14.

- (15) Kawabe T, Phi JH, Yamamoto M, Kim DG, Barfod BE, Urakawa Y. Treatment of brain metastasis from lung cancer. Prog Neurol Surg 2012;25:148-55.

APPENDIX

A. MARGIN

CTV-PTV marginer ved kurativt intenderet strålebehandling af SCLC og NSCLC

De resulterende CTV-PTV marginer i moderne radioterapi er patientindividuelle, afhængige af billedvejledning samt lokale forhold.

Konceptet **PTV** (Planning Target Volume) blev introduceret i ICRU Report 50 (1) og er siden flere gange gendefineret, senest i ICRU Report 83 (2). PTV er, i modsætning til GTV og CTV, som er kliniske koncepter, et geometrisk koncept. PTV dannes med en sufficient margin omkring CTV og bruges til at forme dosisfordelingen, hvorved det sikres, at den ordinerede dosis bliver leveret til CTV med en klinisk acceptabel sandsynlighed.

PTV dannes ved at tilføje marginer til CTV; disse marginer skal tage højde for alle usikkerheder i positionen, størrelsen og formen af CTV, usikkerheder i patientens opsætning og de maskinelle usikkerheder. PTV for den primære tumor (PTV-T) behøver ikke nødvendigvis være det samme som PTV for lymfeknuder (PTV-N).

Der findes forskellige tilgange til at beregne CTV-PTV marginer, vi vælger at bruge den mest udbredte van Herk's formel (3):

$$CTV - PTV \text{ margin} = 2.5 * \Sigma_{\{x,y,z\}} + B * \left(\sqrt{\sigma_1^2_{\{x,y,z\}} + \dots + \sigma_n^2_{\{x,y,z\}} + A^2_{\{x,y,z\}} - \sigma_p} \right)$$

B – afhænger af om PTV skal dækkes med 90% (B=1.28) eller 95% (1.64) af dosis

Σ – kvadratisk sum af standard afvigelser (SD) af alle systematiske fejl

σ_n – SD af alle n tilfældige fejl

A – SD af peak-to-peak amplituden af tumorbevægelsen; ved anvendelse af MIP eller lignende metoder til indtegnning af GTV udgår denne komponent, da respirationen er inkluderet i selve MIP. Ligeledes udgår denne komponent ved behandling i dyb holdt åndedræt og erstattes med både systematisk og tilfældig usikkerhed af tumorens intra-fractionelle position i dyb holdt åndedræt (4).

σ_p – penumbra

De forskellige systematiske og tilfældige komponenter skal ikke adderes lineært, men som kvadratroden af summen af kvadrater. Marginer beregnes anisotropisk, som minimum i alle tre retninger (dvs. kranio-kaudalt, antero-posteriort samt medio-lateralt).

Mange usikkerheder er afhængige af lokale forhold og endvidere svære at differentiere, derfor valgte vi at vurdere dem i større grupper, defineret på følgende måde:

Indtegningsusikkerhed

Defineres som usikkerheden i lægens definering af tumorkanten. I litteraturen (5) er indtegningsusikkerheden for lokal avanceret sygdom vurderet til omkring 4 mm ved PET baseret indtegnning. Tallet er relativt stort, da det også indeholder usikkerhed om en vævsforandring (som f.eks. atelektase) skal inkluderes i target eller ej. Da ICRU (6) anbefaler, at marginer ikke vokser sig unødvendigt store med efterfølgende uacceptabel risiko for toksicitet, vælger man mange steder ikke at inkludere indtegningsusikkerhed i marginberegninger. Et pragmatisk valg er at medtage en indtegningsusikkerhed på 1-2 mm for lokal avanceret lungekræft.

Indtegningsusikkerheden skal forsøges minimeret vha. klare retningslinjer for indtegnning og brug af atlas.

Ved stereotaktisk behandling af lungetumorer er indtegningsusikkerheden vurderet til 1.5mm (transaksialt) og 2.6mm (cranio-caudalt) (7). Disse kan anvendes i marginformlen, hvis dette ønskes.

Herudover kan der tages forbehold for partial volume effekten som afhænger af CT snittykkelsen

Respiration

Respirationen udmåles fra 4DCT som peak-to-peak amplitude, hvor SD svarer til ca. en tredje del af amplituden.

Ved anvendelse af MIP eller lignende respirationsinkluderende metoder til indtegnning af GTV udgår denne komponent.

Ved anvendelse af gating i dybt hold åndedræt tilføjes intrafraktionelle usikkerheder i marginberegning (4).

Penumbra

Penumbraen er i lungevæv 6-7 mm og i blødt væv 3-4 mm. Penumbraen skal helst bestemmes lokalt, værdier fra litteraturen kan dog også anvendes, da dennes påvirkningen på margin er under 0.5 mm.

Maskinelle usikkerheder

Maskinelle usikkerheder inkluderer bl.a. forskel mellem kV og MV isocenter, MLC positionering, reproducerbarhed af billedmatch (8) og lejeforflytning. Maskinelle usikkerheder er typisk sub mm.

Ved at bruge 3 i stedet for 6 frihedsgrader til at korrigere for positioneringsusikkerhed introduceres en usikkerhed på ca. 1 mm (SD) i alle retninger (9). Denne usikkerhed kan opgøres, som en del af afvigelserne.

Afhængigt af billedsystemet kan der være inter- og intraobserver usikkerheder i billedmatchet af størrelsesorden 2 mm (SD) eller mindre (8).

Interfraktionel usikkerhed

Interfraktionelle ændringer i targetposition er hyppige og klinisk relevante både for SBRT behandlinger (10-13) og for behandling af lokalt avanceret lungekræft (14-18). Inter-fraktionelle flyt mellem tumor og columna er gennemsnitligt rapporteret til 5 – 7mm (3D vektor), men kan være op til 3 cm.

For lokalt avanceret lungekræft bestråles ofte flere geografisk adskilte targets (tumorer og lymfeknuder) og forskellig interfraktionel bevægelse af disse targets observeres hyppigt (16-17).

Daglig billedvejledning reducerer den interfraktionelle usikkerhed og tillader mindre CTV-PTV margin (19-20). Brug af daglig CBCT scan til billedvejledning giver en væsentligt øget præcision i forhold til portbilleder (21). Den højeste nøjagtighed opnås ved opsætning på enten anatomiske surrogater eller på primær tumor (16,18,22-23) og giver mindre marginer, lavere lungedosis og lavere risiko for stråle pneumonitis (24). Forskellig bevægelse af tumor og lymfeknuder indebærer at en opsætningsstrategi, som prioriterer det ene target vil betyde en større usikkerhed på de resterende targets, og margin på de to targets skal afspejle dette. Primær tumorens position kan oftest ses og evalueres direkte på CBCT. Lymfeknuderne er på grund af lav kontrast i mediastinum sværere at se, men deres position er ofte godt repræsenteret af anatomiske surrogater (15-18,25). Carina er ofte brugt som surrogat (15-18,25) og repræsenterer lymfeknuder i station 4,5 og 7 godt, mens andre surrogater bedre repræsenterer lymfeknuder i station 1,2,6,10,11 (16). Der er ikke forskel på baselineskiftet ved de fikseringsmetoder der anvendes i dagens praksis (26).

Intrafraktionelle flyt

Intrafraktionelle flyt svarer til forskellen i gennemsnitlig position af target under selve behandlingen og kan være forskellig for primær tumor og lymfeknuder (13,17, 27, 30).

Adaptiv behandling

Herudover introducerer anatomiske forandringer (31-32) (som f.eks. opløsning af atelektase, pleuravæske og respons på behandling) en usikkerhed i den leverede dosisfordeling (31,32334). Det anbefales at udarbejde instrukser med angivelse af tolerance for, hvornår disse usikkerheder er uacceptable og patienten skal omplanlægges. Den adaptive strategi skal afspejle den anvendte margin.

Referencer

[1] ICRU 50

[2] ICRU 83

[3] van Herk et al. - The probability of correct target dosage: Dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *IJROBP* 2000. 47(4):1121-1135.

[4] Josipovic et al. Geometric uncertainties in voluntary deep inspiration breath hold radiotherapy for locally advanced lung cancer *Radiother Oncol.* 2016 Mar;118(3):510-4. doi: 10.1016/j.radonc.2015.11.004.

[5] Steenbakkers et al. - Reduction of observer variation using matched CT-PET for lung cancer delineation: A three dimensional analysis. *IJROBP* 2006. 64:435-48.

[6] ICRU 62

[7] Persson et al. Interobserver delineation variation in lung tumour stereotactic body radiotherapy. *Br J Radiol.* 2012 Sep;85(1017):e654-60

[8] Josipovic et al Deep inspiration breath-hold radiotherapy for lung cancer: impact on image quality and registration uncertainty in cone beam CT image guidance *Br J Radiol.* 2016 Dec;89(1068):20160544

[25] Nielsen et al. - A dual centre study of setup accuracy for thoracic patients based on Cone-Beam CT data. *Radiotherapy & Oncology* 2012; 102 (281-286).

[9] Josipovic et al. - Translational and rotational intra- and inter-fractional errors in patient and target position during a short course of frameless stereotactic body radiotherapy. *Acta Oncologica* 2012; 51:610-617.

[10] Purdie TG, Bissonette J.P, Franks K, Bezjak A, Payne D, Sie F, et al. Cone-beam computed tomography for on-line image guidance of lung stereotactic radiotherapy: Localization, verification, and intrafraction tumor position. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 243–52

[11] Worm ES, Hansen AT, Petersen JB, Muren LP, Præstegaard LH, Høyer M. Inter- and intrafractional localisation errors in cone-beam CT guided stereotactic radiation therapy of tumours in the liver and lung. *Acta Oncol.* 2010 Oct;49(7):1177-83.

[12] Grills IS, Hugo G, Kestin LL, Galerani AP, Chao KK, Wloch J, Yan D. Image-guided radiotherapy via daily online cone-beam CT substantially reduces margin requirements for stereotactic lung radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Mar 15;70(4):1045-56

[13] Sonke JJ, Rossi M, Wolthaus J, van Herk M, Damen E, Belderbos J. Frameless stereotactic body radiotherapy for lung cancer using four-dimensional cone beam CT guidance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Jun 1;74(2):567-74

[14] Gottlieb KL et al. - Investigation of respiration induced intra- and inter-fractional tumour motion using a standard Cone Beam CT. *Acta Oncol.* 2010 Oct;49(7):1192-8.

[15] Ottosson et al. - Evaluation of setup accuracy for NSCLC patients; studying the impact of different types of cone-beam CT matches based on whole thorax, columna vertebralis, and GTV. *Acta Oncologica* 2010; 49:1184-1191.

[16] Hoffmann L., Holt M.I., Knap M.M., Khalil A.A., and Møller D.S.: Anatomical landmarks accurately determine interfractional lymph node shifts during radiotherapy of lung cancer patients. *Radiother Oncol* 2015; undefined: pp. 9-14

[17] Schaake E.E., Rossi M.M.G., Buikhuisen W.A., et al: Differential motion between mediastinal lymph nodes and primary tumor in radically irradiated lung cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 90: pp. 959-966

[18] Jan N, Balik S, Hugo GD, Mukhopadhyay N, Weiss E. Interfraction Displacement of Primary Tumour and Involved Lymph Nodes Relative to Anatomic Landmarks in Image Guided Radiation Therapy of Locally Advanced Lung Cancer, *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2014;88:210-215.

[19] van Elmpt W, Ollers M, van Herwijnen H, den Holder L, Vercoulen L, Wouters M, Lambin P, De Ruyscher D. Volume or position changes of primary lung tumor during (chemo-)radiotherapy cannot be used as a surrogate for

mediastinal lymph node changes: the case for optimal mediastinal lymph node imaging during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011

[22] Higgins J, Bezjak A, Franks K, et al. Comparison of spine, carina and tumour as registration landmarks for volumetric image-guided lung radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1404-1413.

[20] Grills IS, Hugo G, Kestin LL, Galerani AP, Chao KK, Wloch J, Yan D. Image-guided radiotherapy via daily online cone-beam CT substantially reduces margin requirements for stereotactic lung radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Mar 15;70(4):1045-56

[21] Borst GR, Sonke JJ, Betgen A, et al. Kilo-voltage cone-beam computed tomography setup measurements for lung cancer patients; first clinical results and comparison with electronic portal-imaging device. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68:555-561, 2007

[25] Lavoie C, Higgins J, Bissonnette JP, et al. Volumetric image guidance using carina vs spine as registration landmarks for conventionally fractionated lung radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:1086-1092.

[23] Sonke JJ, Lebesque J, van Herk M. Variability of four-dimensional computed tomography patient models. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Feb 1;70(2):590-8.

[24] Tvilum M, Khalil AA, Møller DS, Hoffmann L, Knap MM. Clinical outcome of image-guided adaptive radiotherapy in the treatment of lung cancer patients. *Acta Oncol*. 2015;54(9):1430-7

[27] Seppenwoolde Y, Shirato H, Kitamura K, Shimizu S, van Herk M, Lebesque JV, Miyasaka K. Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Jul 15;53(4):822-34.

[28] Peguret N, Dahele M, Cuijpers JP, Slotman BJ, Verbakel WF. Frameless high dose rate stereotactic lung radiotherapy: intrafraction tumor position and delivery time. *Radiother Oncol*. 2013 Jun;107(3):419-22.

[29] Intra-fractional uncertainties in cone-beam CT based image-guided radiotherapy (IGRT) of pulmonary tumors. Guckenberger M, Meyer J, Wilbert J, Richter A, Baier K, Mueller G, Flentje M. *Radiother Oncol*. 2007 Apr;83(1):57-64.

[30] Rossi MM, Peulen HM, Belderbos JS, Sonke JJ. Intrafraction Motion in Stereotactic Body Radiation Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer: Intensity Modulated Radiation Therapy Versus Volumetric Modulated Arc Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 Jun 1;95(2):835-43.

[33] Britton KR, Starkschall G, Liu H et al. Consequences of anatomic changes and respiratory motion on radiation dose distributions in conformal radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73:94-102.

[31] Møller DS, Khalil AA, Knap MM, et al. Adaptive radiotherapy of lung cancer patients with pleural effusion or atelectasis. *Radiother Oncol*. 2014;110:517-22

[32] Kwint M, Conijn S, Schaake E, et al. Intra thoracic anatomical changes in lung cancer patients during the course of radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2014;113:392-7.

[34] Møller DS, Holt MI, Alber M, Tvilum M, Khalil AA, Knap MM, Hoffmann L. Adaptive radiotherapy for advanced lung cancer ensures target coverage and decreases lung dose. *Radiother Oncol*. 2016 Oct;121(1):32-38.

B. TARGET DEFINITION

C. NORMALVÆVS DEFINITION

Normalt vævs indtegning

Trakea

Indtegningen skal indeholde hele væggen. Distale afgrænsning er 2 cm cranielt for carina. Indtegnes på mediastinalt vindue.

Esophagus

Skal indeholde alle lag af esophagusvæggen, indtegnes fra cartilago cricoidea til gastroesophagale overgang. Indtegnes på mediastinalt vindue.

Bronkier

Skal indeholde hele bronkie-væggen. Cranielle begrænsning 2 cm superiort for carina. Indtegnes til delingen mellem lapbronkier og segmentbronkier. Indtegnes på mediastinalt vindue.

Lunger

Begge lunger indtegnes eksklusiv GTV. Hvis autoindtegning benyttes, er det vigtigt at gå indtegningen igennem, så alt luftfyldt lungevæv er indeholdt i strukturen. Små kar ved hilus (< 1cm indeholdes i lungestrukturen).

Hjerte

Er defineret som hjertemuskel inklusiv perikardiet. Kraniel grænse, hvor trunchus pulmonalis ses som isoleret struktur. Indtegnes til apex. Indtegnes på mediastinalt vindue.

Medulla

Medulla spinales indtegnes og PRV tillægges, alternativt indtegnes hele spinalkanalen. Indtegnes på mediastinalt vindue. Indtegnes fra samme niveau som esophagus indtegningen starter til L2

Ved doser > 70 Gy er følgende strukturer relevante at indtegne:

Plexus brachialis

Indtegnes ved apikalt beliggende tumorer. C₅-T₁ rødder. Indtegnes på mediastinalt vindue.

Aorta

Indtegnes fra hjertets cranielle begrænsning til niveau med L2. Indtegnes på mediastinalt vindue.

Lever

Indtegnes ved basalt beliggende tumorer. Indtegnes på mediastinalt vindue.

Thoraxvæg

Struktur 2 cm omkring lunger og mediastinum.

Bindevæv

Alt væv, inden for thorax væggenes begrænsning, der ikke er defineret i ovenstående strukturer.

Der henvises til følgende artikler:

Kong et al: IJROBP 2011 Dec 1; 81(5):1442-57.

MH Nielsen et al: Acta Oncol 2013 May;52(4):703-10 (hjerte indtegning)