Kurativ behandling af lokal avanceret ikke-småcellet lungekræft

Version 3.1

GODKENDT
Faglig godkendelse
8. december 2025 (DLCG)
Administrativ godkendelse
9. december 2025 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 1. december 2030

INDEKSERING
DLCG, DOLG, kurativ behandling, lungekræft, ikke-småcellet, kemoradioterapi

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 3.0

Retningslinjen er kritisk gennemlæst af arbejdsgruppen og bortset fra små ændringer i anbefaling nr. 5 er indholdet vurderet at være gældende.

Der henvises til bilag 1 for tidligere versioners ændringslog.

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Anbefalinger 5	6.12.25. Opdatering Godkendt af Medicinrådet den 30. maj 2025 Durvalumab (Imfinzi) - Ikke-småcellet lungekræft stadie III Medicinrådets anbefaling vedr. durvalumab til behandling af ikke-småcellet lungekræft i stadie III efter behandling med kurativt intenderet platinbaseret kemoradioterapi - Patienter med PD-L1-ekspression ≥ 1 % version 2.0 er tilføjet

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog) 1
1. Anbefalinger (Quick guide) 2
Kurativ onkologisk behandling af ikke-småcellet lungekræft 2
Postoperativ strålebehandling af ikke-småcellet lungekræft 2
Follow-up efter kurativ onkologisk strålebehandling af ikke-småcellet lungekræft 3
2. Introduktion 4
3. Grundlag 5
Kurativ onkologisk behandling af ikke-småcellet lungekræft 5
Postoperativ strålebehandling af ikke-småcellet lungekræft 8
Follow-up efter kurativ onkologisk strålebehandling af ikke-småcellet lungekræft 9
4. Referencer 10
5. Metode 12
6. Monitorering 14
7. Bilag 15
8. Om denne kliniske retningslinje 18

1. Anbefalinger (Quick guide)

Kurativ onkologisk behandling af ikke-småcellet lungekræft

1. **Patienter med resektabel lokalavanceret ikke-småcellet lungekræft bør vurderes med henblik på operation eller konkomitant kemoradioterapi med 66 Gy/33 F (A)**

2. **Patienter med ikke-resektabel lokalavanceret ikke-småcellet lungekræft bør vurderes med henblik på konkomitant kemoradioterapi med 66 Gy/33 F (A)**

3. **Patienter med ikke-resektabel lokalavanceret ikke-småcellet lungekræft i dårlig almentilstand eller med betydelig komorbiditet bør vurderes med henblik på strålebehandling 66 Gy/30-33 F uden kemoterapi (A)**

4. **Der anbefales konkomitant platinholdigt kombinationskemoterapi (D), frem for sekventielt kemoradioterapi, som kan vælges i udvalgte tilfælde for patienter, der ikke kan tåle konkomitant behandling (A)**

5. **Patienter, der har gennemført kurativt anlagt kemoradioterapi for st. III NSCLC med PD-L1 TPS ≥ 1%, bør vurderes med henblik på 12 måneders konsoliderende durvalumab (A)**

Postoperativ strålebehandling af ikke-småcellet lungekræft

6. **Der anbefales ikke postoperativ strålebehandling ved radikal resektion (R0 resektion) af NSCLC (A)**

7. **Patienter opereret for NSCLC stadium I-III jf. "8th edition of AJCC TNM classification of lung cancer" (1), hvor der ikke er mikroskopisk frie resektionsrande (R1 resektion) kan vurderes til postoperativ strålebehandling med 60 Gy/30 F (D)**

8. **Ved manglende mikroskopisk radikalitet (R1 resektion) kan postoperativ strålebehandling gives konkomitant med kemoterapi, hvis sygdomsstadiet har indiceret adjuverende kemoterapi (A)**

9. **Ved manglende makroskopisk radikalitet (R2 resektion) kan postoperativ strålebehandling gives som konkomitant kemoradioterapi med 66 Gy/33 F (A)**

Follow-up efter kurativ onkologisk strålebehandling af ikke-småcellet lungekræft

10. **Follow-up efter kurativ onkologisk strålebehandling af NSCLC bør iværksættes grundet opsporing af behandlingsmæssige komplikationer, recidiv og ny primær lungekræft. Patienten tilbydes kontrolforløb jf. den kliniske retningslinje for opfølgning efter behandling for lungekræft. Kontrolforløb kan dog individualiseres afhængig af patient præferencer og muligheder for tiltag/behandling ved opfølgningsfund (B)**

2. Introduktion

Denne retningslinje omhandler intenderet kurativ behandling af patienter med lokalavanceret sygdom af ikke-småcellet lungekræft (NSCLC). Ca. 85% af alle nydiagnosticerede patienter med lungekræft har NSCLC, hvoraf ca. 1/4 har lokalavanceret sygdom på diagnosetidspunktet(1). Standardbehandling er operation med fjernelse af den involveret lungelap (lobektomi) ved lokal NSCLC med evt. N1 sygdom på diagnosetidspunktet og kurativt intenderet kemoradioterapi ved lokalavanceret NSCLC, hvis der er tale om N2 sygdom(2). Intenderet kurativ kemoradioterapi er også behandlingsvalget ved medicinsk inoperable patienter med N1 sygdom eller sygdom, der vurderes teknisk inoperabel. Endelig stadieinddeling inden opstart af kemoradioterapi foretages på en multidisciplinær team (MDT) konference.

Før behandling planlægges, bør der foreligge tilstrækkelige undersøgelser til at klarlægge endeligt TNM stadie.Dette indebærer tilstrækkelig udredning af tumor med patologisk klassifikation inkl. PD-L1 ifølge tumor proportion score (TPS) gradering og vurdering af evt. spredning til lokale og regionale lymfeknuder samt udelukkelse af fjernmetastaser. Der henvises til DMCG's retningslinje "Lungecancer – Visitation, Diagnose, Stadie" for nærmere udredning og stadieinddeling(3). I praksis vil det sige, at der skal være udført en FDG-PET/CT-skanning, mediastinal udredning (f.eks. EBUS) og screening for hjernemetastaser (MR-skanning af cerebrum eller CT- skanning med kontrast). Der skal foreligge undersøgelse af patientens lungefunktion med spirometri og evt. DLCO (diffusionskapacitet for CO).

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. NSCLC er en alvorlig sygdom, men hvis sygdommen diagnosticeres i et tidligt stadie kan kurativ behandling tilbydes. Retningslinjen skal sikre at patienter diagnosticeret med lokalavanceret sygdom af NSCLC får en optimal behandling med kurativt sigte.

Patientgruppe

Denne kliniske retningslinje vedrører patienter med lokalavanceret NSCLC, der har almentilstand der tillader kurativt intenderet (kemo)radioterapi.

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 med behandling af lungekræft.

3. Grundlag

Kurativ onkologisk behandling af ikke-småcellet lungekræft

1. **Patienter med resektabel lokalavanceret ikke-småcellet lungekræft bør vurderes med henblik på operation eller konkomitant kemoradioterapi med 66 Gy/33 F (A)**

2. **Patienter med ikke-resektabel lokalavanceret ikke-småcellet lungekræft bør vurderes med henblik på konkomitant kemoradioterapi med 66 Gy/33 F (A)**

3. **Patienter med ikke-resektabel lokalavanceret ikke-småcellet lungekræft i dårlig almentilstand eller med betydelig komorbiditet bør vurderes med henblik på strålebehandling 66 Gy/30-33 F uden kemoterapi (A)**

4. **Der anbefales konkomitant platinholdigt kombinationskemoterapi (D), frem for sekventielt kemoradioterapi, som kan vælges i udvalgte tilfælde for patienter, der ikke kan tåle konkomitant behandlingsmodalitet (A)**

5. **Patienter, der har gennemført kurativt anlagt kemoradioterapi for st. III NSCLC med PD-L1 TPS ≥ 1%, bør vurderes med henblik på 12 måneders konsoliderende durvalumab (A)**

Litteratur og evidensgennemgang

Da der foreligger et randomiseret studie mhp. kurativ intenderet kemoradioterapi eller operation til resektable patienter, vurderes evidensgrundlaget til at være niveau [1b] i henhold til Oxford 2009 og evidensgraduering af anbefalingen bliver derved styrke A. Da der foreligger flere randomiserede undersøgelser og yderligere systematisk review, vurderes evidensgrundlaget mhp. kurativ intenderet kemoradioterapi med 66 Gy/33 F til at være niveau [1a] i henhold til Oxford 2009 og evidensgraduering af anbefalingen bliver derved styrke A. Det samme er gældende for systematisk review af konkomitant kemoradioterapi vs. strålebehandling alene. Da der foreligger ekspertkonsensus beslutning for anbefalet kemoterapi regime vurderes evidensgrundlaget til at være niveau 5 i henhold til Oxford 2009 evidensgraduering af styrke D. Da der foreligger flere randomiserede undersøgelser, og yderligere systematisk review samt meta-analyse, vurderes evidensgrundlaget mhp. konkomitant versus sekventielt kemoradioterapi til at være niveau [1a] i henhold til Oxford 2009 og evidensgraduering af anbefalingen bliver derved styrke A. Samlet bliver styrken af de følgende anbefalinger vedrørende intenderet kurativ onkologisk behandling til patienter med lokalavanceret NSCLC af styrke A, og for type af platinbaseret kemoterapi styrke D.

Der skal foreligge en stadieinddeling på multidisciplinær team (MDT) konference og beslutning om behandling forud for henvisning til kurativ intenderet (kemo)-radioterapi. Der henvises til DMCG's retningslinje "Lungecancer – Visitation, Diagnose, Stadie" for nærmere udredning og stadieinddeling(3). Derudover skal der screenes for hjernemetastaser (MR-skanning af cerebrum eller CT- skanning med kontrast) (4)Der skal ligeledes foreligge undersøgelse af patientens lungefunktion med spirometri og evt. DLCO (diffusionskapacitet

for CO) men der er ingen fastlagt nedre grænse for den lavest acceptable FEV1 eller DLCO (5) For strålebehandlingsteknikker se venligst bilag 3.

Behandling af resektabel lokalavanceret NSCLC med N2 sygdom har været undersøgt i et randomiseret studie fra 2007(2), hvor 579 var kandidater til induktionskemoterapi med efterfølgende operation (hvoraf 40% fik postoperativ strålebehandling) eller konventionelt fraktioneret strålebehandling med totaldosis 60 Gy. Der blev ikke fundet forskel i hverken median overlevelse (16.4 måneder vs. 17.5 måneder) eller i 5 års overlevelsen (15.7% vs. 14%) for henholdsvis opererede eller strålebehandlede patienter. I Danmark træffes beslutningen om behandlingsmodalitet på MDT konference. Konkomitant kemoradioterapi vælges i de tilfælde, hvor det vurderes at være gevinst for patienten pga den mindre invasive procedure ved strålebehandling og dermed mindre postoperativ morbiditet- og mortalitetsrisiko.

Behandling af ikke-resektabel lokalavanceret NSCLC overvejes, når det på MDT konference vurderes at radikal resektion (R0 - frie resektionsrande) ikke er muligt. Den optimale stråledosis og fraktionering har været undersøgt i tidligere studier. Internationalt blev standarddosis til patienter med NSCLC på 60 Gy/30 F etableret igennem en række RTOG studier(6). I RTOG 0617 studiet undersøgte man konkomitant kemoterapi i form af carboplatin-paclitaxel (+/- cetuximab) med to normofraktionerede stråleregimer med samlet dosis på henholdsvis 60 Gy og 74 Gy(7). 217 patienter fik standard (60 Gy) strålebehandling +/-cetuximab og 207 fik højdosis (74 Gy) strålebehandling +/- cetuximab. Medianoverlevelsen var 28.7 måneder ved 60 Gy og 20.3 måneder ved 74 Gy, HR=1.38 (95% CI; 1.09-1.76, p=0.004). Der var ingen overlevelsesgevinst ved tillæg af cetuximab. Grundet signifikant dårligere overlevelse, anbefales ikke strålebehandling med 74 Gy til patienter med lokalavanceret NSCLC.

Det danske NARLAL studie har vist at de to dosisniveauer 60 Gy/30 F og 66 Gy/33 F ikke medfører signifikant forskellig alvorlig toksicitet og som standard benyttes derfor 66 Gy/33 F som stråleregime i Danmark (8) Samme stråledoser blev benyttet i en metaanalyse fra 2010, hvor man undersøgte konkomitant og sekventiel kemoradioterapi(9). I alt 1.205 patienter var inkluderet i analysen, der viste at konkomitant kemoradioterapi signifikant forbedrede overlevelsen med en absolut gevinst i OS sv.t. 5,7% / 3 år og 4,5% / 5 år samt en forbedret lokoregional kontrol med en absolut gevinst på 6% / 3 år og 6,1% / 5 år i forhold til sekventiel behandling. Der var ingen forskel mellem konkomitant og sekventiel behandling i forhold til fjernmetastasering. I gruppen med konkomitant behandling blev der set mere akut grad 3-4 oesophagitis (4% ved sekventiel og 18% ved konkomitant behandling).

Forskellige guidelines angiver, at der bør gives et platinholdigt regime med enten cisplatin eller carboplatin(10). Anbefalingen hviler dog ikke på resultater af prospektive studier, hvor behandlingsregimer med og uden platin er sammenlignet men baseres på retrospektive analyser. Ved en retrospektiv opgørelse af effekten af carboplatin over for cisplatin ved patienter > 65 år med stadium III NSCLC, var der ingen forskel i overlevelse efter kemoradioterapi men mindre toksicitet ved carboplatin(11). Med hensyn til platin er cisplatin det bedst undersøgte og giver mindre knoglemarvstoksicitet end carboplatin, men cisplatin øger risikoen for nefro-, neuro- og ototoksicitet.

I et Cochrane review er det demonstreret, at der en overlevelsesgevinst ved konkomitant kemoradioterapi

sammenlignet med strålebehandling alene(12). I alt modtog 871 patienter kemoradioterapi og 736 patienter strålebehandling alene. Der var en overlevelsesgevinst med en HR=0.71. Behandling med strålebehandling alene anbefales fortsat til patienter, der ikke kan tåle kemoterapi grundet komorbiditet, høj alder eller dårlig almentilstand(13). Der kan overvejes moderat hypofraktioneret strålebehandling med 66 Gy / 30 F (2.2 Gy / fraktion) 5 gange ugentligt frem for 66 Gy / 33 F / 5w (13) Der pågår to nationale studier HERAN-1 og HERAN-2 der undersøger effekten af inhomogen strålebehandling ved patienter som ikke findes egnet til standard kurativt anlagt kemoradioterapi. Resultaterne afventes.

I et 2:1 randomiseret fase 3 studie (12) har man undersøgt effekten af konsoliderende durvalumab i op til 12 måneder over for placebo efter gennemført kurativt anlagt kemo-stråleterapi med behandlingsopstart < 42 dage efter afsluttet strålebehandling. For denne selekterede patientgruppe (ingen progression, ingen svære bivirkninger og god PS (0-1) efter stråleterapi) behandlet med standard stråledosis (54-74 Gy) var der forbedret 2-årsoverlevelse (66.3% vs 55.6%) og forbedret median progressionsfri-overlevelse (17.2 mdr vs 5.6 måneder). Den mediane tid til død eller fjernmetastaser var 28.3 mdr. i durvalumab-gruppen og 16.2 mdr. i placebogruppen. Man konkluderede, at durvalumab gav en signifikant overlevelsesgevinst. I et real-world studie (PACIFIC-R), fandt man en lignende median PFS på 21.7 mdr. Omkring 16,5% oplevede bivirkninger som førte til at behandlingen ophørte(14). I DK er adjuverende durvalumab godkendt til patienter med st. III NSCLC og PD-L1 TPS ≥ 1% uden sygdomsprogression efter gennemført kemoradioterapi(15).

Rygning er en velkendt risikofaktor for lungekræft og tobaksrelaterede sygdomme. Da det ikke er muligt at undersøge i et randomiseret anlagt studie om effekten af rygning er skadelig for patienter, som behandles med strålebehandling, foreligger der kun retrospektive studier som viste at rygestop havde en positiv effekt på overlevelse efter kurativt anlagt strålebehandling (16, 17). Derfor bør alle patienter anbefales at ophøre med tobak og tilbydes hjælp til rygestop.

Patientværdier og – præferencer

Patienterne antages at ønske størst mulig sandsynlighed for helbredelse gennem en behandling med mindst mulig risiko og færrest mulige efterfølgende gener. Anbefalingerne i nærværende retningslinje stræber efter de samme målsætninger. Behandlingsmodalitet kan i særlige tilfælde tilpasses patientpræferencer men der skal tages i betragtning at effekten af behandlingen er bedst hvis kemoradioterapi gives konkomitant med 66 Gy / 33 F.

Rationale

Rationalet bag den udvikling, der gennem en årrække har været indenfor lungekræft, har været at stræbe efter det mest skånsomme behandlingsmodalitet med den bedste effekt.

Bemærkninger og overvejelser

Der sker en kontinuerlig udvikling inden for behandlingen af NSCLC med mere avancerede strålebehandlingsteknikker og mere præcis og individualiseret behandlingsmodalitet, som medfører færre komplikationer. Samtidig er der en rivende udvikling i behandling af lokalavanceret NSCLC, og derfor forventes hyppige opdateringer af vejledningen.

Postoperativ strålebehandling af ikke-småcellet lungekræft

6. **Der anbefales ikke postoperativ strålebehandling ved radikal resektion (R0 resektion) af NSCLC (A)**

7. **Patienter opereret for NSCLC stadium I-III jf. "8th edition of AJCC TNM classification of lung cancer" (1), hvor der er ikke mikroskopisk frie resektionsrande (R1 resektion) kan vurderes til postoperativ strålebehandling med 60 Gy 30 F (D)**

8. **Ved manglende mikroskopisk radikalitet (R1 resektion) kan postoperativ strålebehandling gives konkomitant med kemoterapi, hvis sygdomsstadiet har indiceret adjuverende kemoterapi (A)**

9. **Ved manglende makroskopisk radikalitet (R2 resektion) kan postoperativ strålebehandling gives som konkomitant kemoradioterapi med 66 Gy/33 F (A)**

Litteratur og evidensgennemgang

På baggrund af førnævnte systematiske review, der viser at der ikke er effekt af postoperativ strålebehandling ved R0 resektion vurderes evidensgrundlaget til at være niveau Ia i henhold til Oxford 2009 og anbefalingen graderes med styrke A. Der foreligger ikke publicerede data der underbygger postoperativ strålebehandling ved R1 resektion. Der synes dog fornuftigt med postoperativ strålebehandling for ikke radikalt opereret patienter, hvilket også er anbefalet af ekspertudvalg sv.t. evidens 5 og anbefalingen graderes med styrke D.

I 2015 viste et Cochrane review af 11 studier med 2.343 patienter, at der ikke var effekt af postoperativ strålebehandling til patienter med R0 resektion af NSCLC (18) (13). Tværtimod blev der set en øgning i relativ risiko for død på 18 %. Der anbefales derfor ikke postoperativ strålebehandling til patienter med R0 resektion.

Der foreligger ikke tilstrækkelige data på effekten for postoperativ strålebehandling ved R1 resektion. De fleste internationale retningslinjer anbefaler dog postoperativ strålebehandling efter ikke-radikal kirurgi (R1-R2 resektion) af NSCLC (19, 20) . Det virker derfor naturligt at overveje postoperativ strålebehandling med 60 Gy/30 F med 5 ugentlige fraktioner ved mikroskopisk ikke radikal operation (R1 resektion), stadie af NSCLC skal tages i betragtning hvad angår konkomitant brug af kemoterapi. Ved stadie I er brug af kemoradioterapi ikke afklaret eller tilstrækkelig undersøgt(20). Derfor er denne anbefaling af ekspertudvalg vurderet at svare til evidens 5 og anbefalingen graderes med styrke D.

Ved makroskopisk ikke radikal operation (R2 resektion) f.eks. ved tumorvæv ved bronkiestumpen, pleura parietale eller efterladt patologisk lymfeknude gives konkomitant kemoradioterapi som ved primært inoperable(20). Det anbefales at sætte klips under operationen, hvis det 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 stadium T3-T4 og N2-3 efter operationen.

Follow-up efter kurativ onkologisk strålebehandling af ikke-småcellet lungekræft

10. Follow-up efter kurativ onkologisk strålebehandling af NSCLC bør iværksættes grundet opsporing af behandlingsmæssige komplikationer, recidiv og ny primær lungekræft. Patienten tilbydes kontrolforløb jf. den kliniske retningslinje for opfølgning efter behandling for lungekræft. Kontrolforløb kan dog individualiseres afhængig af patient præferencer og muligheder for tiltag/behandling ved opfølgningsfund (B)

Litteratur og evidensgennemgang

På baggrund af nedenstående systematiske gennemgang af prospektive studier, der viser en gavnlig effekt af follow-up forløb for at detektere lokal recidiv med et muligt fornyet kurativt intenderet forløb, vurderes evidensgrundlaget at være niveau [2a] og anbefalingen graderes til styrke B.

Follow-up inkluderer klinisk undersøgelse, bivirkningsregistrering, CT-scanning af thorax og abdomen. Ved mistanke om recidiv henvises patienten direkte til recidivudredning på lokal lungemedicinsk afdeling. Der foreligger ikke 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(21).

Patientværdier og – præferencer

Der kan være plads til at individualisere kontrolforløb ved udvalgte patienter, som ikke ønsker tæt kontrolforløb eller hvor mulighederne for kurativ eller palliativ behandling ved recidiv ikke længere er tilstede(22).

4. Referencer

1. Årsrapport. Dansk Lunge Cancer Register,; 2022.
2. Van Meerbeeck JP, Van Schil PE, Senan S, Group EO-LC. Reply: Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2007;2(12):1138-9.
3. Lungecancer - Visitation, diagnose og stadie [Internet]. 2023. Available from: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/lungecancer/dlcg_visitation_diagn_stadie_v.3.0_admgodk_121223.pdf.
4. Schoenmaekers J, Hofman P, Bootsma G, Westenend M, de Booij M, Schreurs W, et al. Screening for brain metastases in patients with stage III non-small-cell lung cancer, magnetic resonance imaging or computed tomography? A prospective study. Eur J Cancer. 2019;115:88-96.
5. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier JP, Varela G, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). Eur Respir J. 2009;34(1):17-41.
6. Perez CA, Pajak TF, Rubin P, Simpson JR, Mohiuddin M, Brady LW, et al. Long-term observations of the patterns of failure in patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy. Report by the Radiation Therapy Oncology Group. Cancer. 1987;59(11):1874-81.
7. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. The LancetOncology. 2015;16(2):187-99.
8. Hansen O, Knap MM, Khalil A, Nyhus CH, McCulloch T, Holm B, et al. A randomized phase II trial of concurrent chemoradiation with two doses of radiotherapy, 60Gy and 66Gy, concomitant with a fixed dose of oral vinorelbine in locally advanced NSCLC. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2017;123(2):276-81.
9. Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(13):2181-90.
10. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, Kim AW, Michaud GC, Balekian AA, et al. Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013;143(5 Suppl):e314S-e40S.
11. Ezer N, Smith CB, Galsky MD, Mhango G, Gu F, Gomez J, et al. Cisplatin vs. carboplatin-based chemoradiotherapy in patients >65 years of age with stage III non-small cell lung cancer. Radiother Oncol. 2014;112(2):272-8.
12. O'Rourke N, Roque I Figuls M, Farre Bernado N, Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2010;(6):CD002140. doi(6):CD002140.
13. Joo JH, Song SY, Kim SS, Jeong Y, Jeong SY, Choi W, et al. Definitive radiotherapy alone over 60 Gy for patients unfit for combined treatment to stage II-III non-small cell lung cancer: retrospective analysis. Radiat Oncol. 2015;10:250.
14. Girard N, Bar J, Garrido P, Garassino MC, McDonald F, Mornex F, et al. Treatment Characteristics and Real-World Progression-Free Survival in Patients With Unresectable Stage III NSCLC Who Received

Durvalumab After Chemoradiotherapy: Findings From the PACIFIC-R Study. J Thorac Oncol. 2023;18(2):181-93.
15. Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende durvalumab som mulig standardbehandling til ikke-småcellet lungekræft stadie III. Medicinrådet; 2019.
16. Perdyan A, Jassem J. Impact of Tobacco Smoking on Outcomes of Radiotherapy: A Narrative Review. Curr Oncol. 2022;29(4):2284-300.
17. Caini S, Del Riccio M, Vettori V, Scotti V, Martinoli C, Raimondi S, et al. Quitting Smoking At or Around Diagnosis Improves the Overall Survival of Lung Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Thorac Oncol. 2022;17(5):623-36.
18. Burdett S, Rydzewska L, Tierney J, Fisher D, Parmar MK, Arriagada R, et al. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2016;9:CD002142.
19. Robinson CG, Patel AP, Bradley JD, DeWees T, Waqar SN, Morgensztern D, et al. Postoperative radiotherapy for pathologic N2 non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: a review of the National Cancer Data Base. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2015;33(8):870-6.
20. Hancock JG, Rosen JE, Antonicelli A, Moreno A, Kim AW, Detterbeck FC, et al. Impact of adjuvant treatment for microscopic residual disease after non-small cell lung cancer surgery. Ann Thorac Surg. 2015;99(2):406-13.
21. Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, Vicente D, Planchard D, Paz-Ares L, et al. Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2022;40(12):1301-11.
22. Huang K, Palma DA. Follow-up of patients after stereotactic radiation for lung cancer: a primer for the nonradiation oncologist. J Thorac Oncol. 2015;10(3):412-9.

5. Metode

Litteratursøgning

Litteratursøgningen til version 3.0 blev foretaget i november 2023 (se søgestreng i bilag 2). Ved tidligere versioner er der kun søgt ad hoc. I litteratursøgningen blev en række søgeord kombineret og der blev sat nogle limits på søgningerne. Der er søgt på PubMed den 29. november 2023: Ud over søgningen på PubMed er der også foretaget en håndsøgning.

Limits
Tidsbegrænsning 2013- 2023
Sprog: Dansk, engelsk
Design: RCT

Populationen	**Interventionen**	**Sammenlignings intervention**	**Outcomes**
Non-small cell lung cancer/NSCLC Lung cancer Locally advanced non-small cell lung cancer Unresectable stage III non-small cell lung cancer Unresected locally advanced non-small cell lung cancer/NSCLC Stage III non-small cell lung carcinoma MRI brain metastases screening	Concurrent / concomitant radiotherapy / radiation therapy consolidation immunotherapy / immune checkpoint inhibitors induction chemotherapy definitive / curative radiation/radiotherapy sequential chemoradiation followed by consolidative immunotherapy / immune checkpoint inhibitors	Surgery Pneumonectomy Lobectomy Segmentectomy OR Radiation therapy Concomitant radiation therapy Radiochemotherapy	Effectiveness Follow-up Complications Side effects Risks Outcomes

Litteraturgennemgang

Litteraturen er gennemgået af Weronika M. Szejniuk og Charlotte Kristiansen. Der er inkluderede randomiserede fase II og III studier publiceret på engelsk. Evidensen var vurderet efter styrke og evidensgrundlaget i henhold til Oxford 2009.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er blevet formuleret af kliniske eksperter i retningslinjegruppen, og har taget udgangspunkt i internationale guidelines samt tidligere version af kliniske retningslinjer for kurativ behandling af lokal avanceret ikke-småcellet lungekræft.

Interessentinvolvering

Udover medlemmerne af DOLG og kliniske eksperter har der ikke været interessentinvolvering i udarbejdelsen af retningslinjen.

Høring

Opdateringen og formuleringen af retningslinjen var udført af kliniske eksperter fra DOLG og efterfølgende blev det kritisk gennemlæst af reviewer prof. Tine Schytte. Udarbejdet forslag blev forelagt DOLG medlemmer som har fungeret som forfatterkollegie. Efter modtagelse af revisionsforslag er disse blevet redigeret ind i den bestående tekst af Weronika M. Szejniuk og Charlotte Kristiansen. Det samlede resultat er sendt retur til forfatterkollegiet og godkendt. Nedenfor er oplistet forfatterkollegiet bag den aktuelle revisionsversion.

Godkendelse

Faglig godkendelse:
Retningslinjen har været i høring internt i DLCG og er godkendt af den faglige baggrundsgruppe – DOLG.

Administrativ godkendelse:
9. december 2025.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

De aktuelle anbefalinger udløser ikke ekstraudgifter i sundhedsvæsenet.

Behov for yderligere forskning

Der pågår kliniske studier i DOLG regi og der er behov for yderligere forskning i indikationen til postoperativ strålebehandling ved R1 resektion.

Forfattere og habilitet

Weronika M. Szejniuk, afdelingslæge. Klinik Kirurgi og Kræftbehandling og Onkologisk afdeling, Aalborg Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.

Charlotte Kristiansen, overlæge. Onkologisk afdeling, Sygehus Lillebælt, Vejle. Ingen interessekonflikter.

Jf. Habilitetspolitikken henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/tilknytning-og-oekonomisk-stoette,-for-fag-og-sundhedspersoner/offentliggjort-liste/liste-over-personer-der-modtager-oekonomisk-stoette-eller-har-tilknytning-til-virksomheder/

Plan for opdatering

Den næste revision er planlagt til senest den 1. december i 2030. Opdateringen vil ske i DOLG regi.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 10 af skabelonen.

6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra DLCG i regi af Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut, idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer.

Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indikatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

7. Bilag

Bilag 1 – Ændringslog fra tidligere versioner

Nyt siden version 2.2

Retningslinjen er kritisk gennemlæst og opdateret. Der er foretaget ny litteratursøgning og litteraturgennemgang. Der er tilføjet nye anbefalinger vedrørende follow-up. Retningslinjer er kritisk gennemlæst af arbejdsgruppen og anbefalinger samt indhold er vurderet gældende. Forfatterlisten er opdateret og der er foretaget ændring af versionsnummer, faglig- og administrativ godkendelsesdato samt dato for revision.

Retningslinjeafsnit	**Beskrivelse af ændring**
Anbefalinger	Anbefaling 4. er ændret til: "*Der anbefales konkomitant platinholdigt kombinationskemoterapi, frem for sekventielt kemoradioterapi, som kan vælges i udvalgte tilfælde for patienter, der ikke kan tåle konkomitant behandlingsmodalitet.*" Anbefaling 5. er ændret til: *"PD-L1 TPS ≥ 25%" i stedet for "PD-L1 TPS > 25%."* Anbefaling 7. Dosis af postoperativ strålebehandling efter R1 resektion anbefales med 60 Gy / 30 F. Anbefaling 10. er tilføjet: *"Follow-up efter kurativ onkologisk strålebehandling af NSCLC bør iværksættes grundet opsporing af behandlingsmæssige komplikationer, recidiv og ny primær lungekræft. Patienten tilbydes kontrolforløb jf. Sundhedsstyrelsens anbefalinger for opfølgning. Kontrolforløb kan dog individualiseres afhængig af patient præferencer og muligheder for tiltag/behandling ved opfølgningsfund."* Anbefaling 10. om neoadjuverende kemoterapi er slettet og kapitel er flyttet til retningslinjer omhandlende adjuverende behandling version X.X 6.12.25. Opdatering Godkendt af Medicinrådet den 30. maj 2025 Medicinrådets anbefaling vedr. durvalumab til behandling af ikke-småcellet lungekræft i stadie III efter behandling med kurativt intenderet platinbaseret kemoradioterapi - Patienter med PD-L1-ekspression ≥ 1 % version 2.0 er tilføjet
Litteratur- og evidensgennemgang	Grundlag og evidensgennemgang er kritisk gennemlæst og opdateret.
Patientpræferencer- og værdier	Tilføjet.
Rationale	Tilføjet.

Bemærkninger og overvejelser	Tilføjet.
Referencer	Opdateret.
Litteratursøgning	Der er foretaget ny litteratursøgning og litteraturgennemgang.
Litteraturgennemgang	Der er foretaget ny litteratursøgning og litteraturgennemgang.
Behov for yderligere forskning	Beskrevet.
Forfattere	Opdateret.

Bilag 2 – Søgestrategi

Sent On: Wed Nov 29 04:39:47 2023

Search: ((((Non-small cell lung cancer OR NSCLC Lung cancer OR Locally advanced non-small cell lung cancer OR Unresectable stage III non-small cell lung cancer OR Unresected locally advanced non-small cell lung cancer OR NSCLC OR Stage III non-small cell lung carcinoma) AND ((y_10[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (english[Filter]))) AND ((Concurrent OR concomitant OR radiotherapy OR radiation therapy OR Consolidation OR immunotherapy OR immune checkpoint inhibitors OR induction chemotherapy OR definitive OR curative OR radiation OR radiotherapy OR Sequential OR chemoradiation followed by consolidative immunotherapy OR immune checkpoint inhibitors) AND ((y_10[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (english[Filter]))) AND ((Surgery OR Pneumonectomy OR Lobectomy OR Segmentectomy OR Radiation therapy OR Concomitant radiation therapy OR Radiochemotherapy) AND ((y_10[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (english[Filter]))) AND ((Effectiveness OR Follow-up OR Complications OR Side effects OR Risks OR Outcomes) AND ((y_10[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (english[Filter]))) AND ((clinical practice guidelines) AND ((y_10[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (english[Filter])))) AND ((y_10[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (english[Filter]))) Filters: in the last 10 years, Humans, English

Bilag 3 – Strålebehandlingsteknik til lokalavanceret NSCLC

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 indtegning. 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-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 specifikke marginer.

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, V20<35%), Mean Lung Dose (MLD) < 20 Gy, V5<60% tilstræbes.
(C) Esophagus: Max 66 Gy. Men doser op til 70 Gy kan tillades i små områder (<1cm3).
(D) Hjerte: Max 25 Gy til 50% af hjertet (V25<50%) og max 40 Gy til 30% af hjertet (V40< 30%)
(E) Body: Globalt hotspot < 115%.

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. 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, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).

Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. 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:

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.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både AGREE II, GRADE og RIGHT.

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/

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