Thorakal stereotaktisk strålebehandling

Version 3.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
19. juni 2024 (DLCG)
Administrativ godkendelse
3. juli 2024 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 31. januar 2026

INDEKSERING
DOLG, DLCG, kurativ behandling, lungekræft, småcellet, begrænset sygdom

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog) 2
1. Anbefalinger (Quick guide) 4
    Thorakal stereotaktisk strålebehandling 4
    Follow-up efter stereotaktisk strålebehandling 4
2. Introduktion 5
3. Grundlag 6
    Thorakal stereotaktisk strålebehandling 6
    Follow-up efter stereotaktisk strålebehandling 9
4. Referencer 10
5. Metode 13
6. Monitorering 14
7. Bilag 16
8. Om denne kliniske retningslinje 21

Nyt siden sidst (ændringslog)

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.

Nyt siden version 2.2

Retningslinjeafsnit	**Beskrivelse af ændring**
Titel	Ændres til: thorakal stereotaktisk strålebehandling
Formål	Anbefalingerne går på primær NSCLC, og er nu udvidet til også at omfatte primær SCLC samt oligometastatisk sygdom eller progression i thorax, som er kandidater til stereotaktisk strålebehandling
Patientgruppe	Patienter med tumorer egnet til stereotaktisk strålebehandling, enten NSCLC, SCLC eller metastaser fra andre sygdomsgrupper
Målgruppe	Læger
Anbefalinger	Anbefaling 2 og 3 er tilføjet: 2. Patienter diagnosticeret med central lokal lungekræft stadium I-IIa jf. "8th edition of AJCC TNM classification of lung cancer" (1) kan i udvalgte tilfælde henvises til stereotaktisk strålebehandling, hvis patienten er vurderet medicinsk inoperabel eller hvis patienten ikke ønsker operation (A) 3. Patienter med oligometastatiske thorakale læsioner kan i udvalgte tilfælde henvises til stereotaktisk strålebehandling, hvis dette vurderes klinisk relevant. Antal og lokalisationen af thorakale læsioner bør være egnet til stereotaktisk strålebehandling og indikationen skal diskuteres med diagnose-specifik patient ansvarlig læge (C)
Litteratur- og evidensgennemgang	Der har været en grundig og gennemgribende kritisk ny litteratur gennemgang.
Patientpræferencer- og værdier	Tilføjet
Rationale	Tilføjet
Bemærkninger og overvejelser	Tilføjet
Referencer	Opdateret

Litteratursøgning	Der er foretaget nu litteratursøgning og litteraturgennemgang
Litteraturgennemgang	Der er foretaget nu litteratursøgning og litteraturgennemgang

1. Anbefalinger (Quick guide)

Thorakal stereotaktisk strålebehandling

1. Patienter diagnosticeret med perifer lokal lungekræft stadium I-IIa jf. "8th edition of AJCC TNM classification of lung cancer" (1) kan henvises til stereotaktisk strålebehandling. Enkelte patienter med stadium IIb sygdom uden lymfeknudemetastaser 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 lungekræft stadium I-IIa jf. "8th edition of AJCC TNM classification of lung cancer" (1) kan i udvalgte tilfælde henvises til stereotaktisk strålebehandling, hvis patienten er vurderet medicinsk inoperabel eller hvis patienten ikke ønsker operation (A)**

3. **Patienter med oligometastatiske thorakale læsioner kan i udvalgte tilfælde henvises til stereotaktisk strålebehandling, hvis dette vurderes klinisk relevant. Antal og lokalisationen af thorakale læsioner bør være egnet til stereotaktisk strålebehandling og indikationen skal diskuteres med diagnose-specifik patient ansvarlig læge (C)**

Follow-up efter stereotaktisk strålebehandling

4. **Follow-up efter stereotaktisk strålebehandling bør iværksættes grundet opsporing af behandlingsmæssige komplikationer, recidiv og ny primær lungekræft. Patienten tilbydes kontrolforløb efter endt stereotaktisk strålebehandling jf. Sundhedsstyrelsens anbefalinger for opfølgning (1). Kontrolforløb kan dog individualiseres afhængig af patient præferencer og muligheder for tiltag/behandling ved opfølgningsfund (B)**

2. Introduktion

Denne retningslinje omhandler behandling af patienter med lungekræft og metastatiske thorakale tumores < 5-(6) cm. Cirka 25% af patienter med ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) har ved diagnosetidspunktet stadium I-II (2). Standardbehandlingen er kirurgisk resektion (2). Patienter, der diagnosticeres med lokal NSCLC er en meget heterogen gruppe. Blandt andet har alder, komorbiditet og performance status indflydelse på behandlingsvalg. Patienterne med lokal NSCLC, som ikke vurderes egnet til operation ved en multidisciplinær team (MDT) konference eller som ikke ønsker operation, kan henvises til stereotaktisk strålebehandling (SBRT). SBRT er en hypofraktioneret behandling, hvor man giver højpræcisions strålebehandling over få fraktioner. Der anbefales, at den biologiske ækvivalente dosis (BED) skal være mindst 100 Gy (3)

Patienter med småcellet lungekræft (SCLC) i stadium I kan i udvalgte tilfælde vurderes med henblik på resektion efterfulgt af adjuverende onkologisk behandling (2). Hos medicinsk ikke-operable patienter med små tumores, kan SBRT overvejes som et alternativ til kirurgi (4, 5, 6).

Patienter med oligometastatisk sygdom med thorakale læsioner under 5-(6) cm kan henvises til SBRT efter drøftelse på lunge MDT-konference, hvor kirurgiske muligheder for resektionen også diskuteres (7). Antal og lokalisationen af thorakale læsioner bør være egnet til SBRT og indikationen skal diskuteres med diagnose-specifik patient ansvarlig læge.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. Det konkrete formål er at sikre, at patienter, der bliver diagnosticeret med tidlig stadie af lungekræft, får tilbudt SBRT, som et alternativ til en kirurgisk behandling. Derudover, at patienter med få thorakale metastatiske læsioner under 5-(6) cm, med antal og lokalisationen egnet til SBRT, kan tilbydes SBRT, hvis det findes klinisk relevant.

Patientgruppe

Denne kliniske retningslinje vedrører patienter, der har fået konstateret tidlig stadie af lungekræft, som enten er medicinsk-inoperable eller som ikke ønsker kirurgi samt patienter, som har få metastatiske thorakale læsioner.

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 i det danske sundhedsvæsen.

3. Grundlag

Thorakal stereotaktisk strålebehandling

1. **Patienter diagnosticeret med perifer lokal lungekræft stadium I-IIa jf. "8th edition of AJCC TNM classification of lung cancer" (1) kan henvises til stereotaktisk strålebehandling. Enkelte patienter med stadium IIb sygdom uden lymfeknudemetastaser 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 lungekræft stadium I-IIa jf. "8th edition of AJCC TNM classification of lung cancer" (1) kan i udvalgte tilfælde henvises til stereotaktisk strålebehandling, hvis patienten er vurderet medicinsk inoperabel eller hvis patienten ikke ønsker operation (A)**

3. **Patienter med oligometastatiske thorakale læsioner kan i udvalgte tilfælde henvises til stereotaktisk strålebehandling, hvis dette vurderes klinisk relevant. Antal og lokalisationen af thorakale læsioner bør være egnet til stereotaktisk strålebehandling og indikationen skal diskuteres med diagnose-specifik patient ansvarlig læge (C)**

Litteratur og evidensgennemgang

Da der foreligger systematiske gennemgange af både retrospektive og prospektive kohorte studier, vurderes evidensgrundlaget at være niveau [2a] i henhold til Oxford evidensgradueringsskala. 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.

I internationale guidelines (heriblandt ESTRO) betragtes SBRT som værende standardbehandling til medicinsk inoperable patienter med tidlig stadie af NSCLC (8). I fleste studier inkluderer man patienter med tumores under 5-6 cm, da lokal kontrol forringes ved tumor størrelse over 5 cm (8). 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 (9, 10, 11).

Der skal foreligge en stadieinddeling baseret på anbefaling fra DLCG (12). Som hovedregel skal der foreligge biopsi-verificeret diagnose inden SBRT kan overvejes. Undtagelsesvis, kan der ved skrøbelige patienter, som ikke vurderes egnede til (re-)biopsi eller et diagnostisk kirurgisk indgreb, overvejes SBRT uden biopsi verifikation hvis følgende kriterier opfyldes:

- Beslutningen om at afstå fra biopsi drøftes på multidisciplinær team (MDT) konference
- Der påvises signifikant vækst over tid på kontrol CT
- Læsionen anses at være malignitetsuspekt på baggrund af morfologi (spikulerende tumor), FDG-optagelse på diagnostisk PET/CT og Herder model ≥ 70% (høj sandsynlighed for malignitet)
- Patienterne skal udredes med EBUS jf. DLCG anbefalinger (12)
- Tumor er synlig på CT og anses egnet til perifer SBRT (ikke centrale tumores)
- Patienten har forventet restlevetid > 6 måneder
- Beslutning om behandlingen skal diskuteres på MDT konference forud for henvisning.

Ikke alle patienter med nydiagnosticeret lokal NSCLC bliver vurderet medicinsk operable. Gennem de sidste årtier har behandlingen i stedet for bestået af SBRT. Der foreligger kun få randomiserede studier (STARS and ROSEL) der sammenligner kirurgi med SBRT (13) og fase III studier viste sig besværlige at gennemføre grundet patient præferencer ved inklusionen (13). Der er flere igangværende studier og der afventes resultater herfra

Lokal kontrol efter SBRT er høj, over 85% i fleste publicerede rapporter og studier (3, 13). Derudover, foreligger der retrospektive studier, som demonstrerer, at overlevelsen efter SBRT er bedre end konventionel strålebehandling (14, 15). Et randomiseret studie (SPACE) fandt ingen overlevelsesforskel mellem SBRT og konventionel strålebehandling, derimod fandt man at patienterne behandlet med SBRT oplevede mindre toxicitet og havde bedre livskvalitet (16). CHISEL studiet viste at incidensen af lokal recidiv var lavere (2% vs 6%) og median overlevelsen bedre (5 år vs 3 år) hos patienter behandlet med SBRT med 54Gy/3 Fraktioner (F) eller 48Gy/ 4 F (ved < 2 cm fra thorax væggen) sammenholdt med konventionel dosering med enten 66Gy/33F el 50Gy/20F (17).

Patienter med SCLC har sjældent stadie I-II ved diagnosetidspunkt (18). Udvalgte patienter i stadium I kan vurderes med henblik på anatomisk resektion efterfulgt af adjuverende onkologisk behandling (ref). Hos medicinsk ikke-operable patienter med små tumores, kan SBRT overvejes som et alternativ til kirurgi, men evidensen er lav og ikke understøttet af prospektive studier (19, 20, 21, 22).

En thorakal tumor anses for central, når tumoren er lokaliseret inden for 0,5 - 2,5 cm i alle retninger fra proksimale bronkietræ eller spiserøret. Det proksimale bronkietræ inkluderer trachea, hovedbronkier og intermediær bronkus og 5 lobære bronkier. Derudover anses tumoren også for central, hvis den er lokaliseret < 0,5 cm fra medulla, hjerte og aorta. Tumores lokaliserede med en afstand < 0,5 cm til trachea, hovedbronkier, intermediær bronkus samt spiserøret, anses for ultra-centralt beliggende. Andre thorakale tumores anses som perifert lokaliserede (23).

Det første studie om SBRT til centrale tumorer demonstrerede uacceptabel toksicitet med faldende lungefunktion, pneumonier, pleuravæske, dyspnø, hudreaktion, esophagitis og overdødelighed (24). En række

andre undersøgelser har efterfølgende bekræftet den øgede risiko for toxicitet (25, 26, 27). De maksimale tolerable stråledoser, fraktionering og behandlingstid er ikke veldokumenteret. Der foreligger dog studier, der anbefaler maksimale doser i forhold til central beliggende tumorer (27, 28, 29). Et systematisk review primært bestående af retrospektive studier viste, at man opnår tilfredsstillende lokal kontrol med acceptabel toksicitet så længe dosis til periferien af tumoren overholder dosisbegrænsninger (30). For mere centralt beliggende tumores må dosis til tumor ved SBRT tilpasses grundet risiko for toksicitet. For at reducere denne risiko kan man øge antallet af fraktioner og/eller nedsætte stråledosis. Der pågår aktuelt kliniske studier i Danmark, der undersøger gennemførlighed og tolerabilitet af SBRT ved centrale og ultra-centrale tumores (STRICT- og STAR-LUNG) (31).

Patienter med oligometastatisk thorakal sygdom med primær lungekræft eller andre cancere og med læsioner under 5-(6) cm kan henvises til SBRT efter drøftelse på lunge MDT-konference, hvor kirurgiske muligheder for resektionen også diskuteres (32). Der foreligger kun retrospektive studier, der undersøger overlevelsen og lokal kontrol efter SBRT ved oligometastatisk sygdom (32) og prospektivt, kun fase II studier, der bekræfter PFS og OS gevinst ved SBRT versus standard behandling i udvalgte patienter med oligometastatisk thorakal sygdom (32). Der pågår større prospektive studier og der afventes resultater herfra. Antal og lokalisationen af thorakale læsioner bør være egnet til SBRT og indikationen skal være klinisk meningsfuld.

Beslutning om behandlingen skal diskuteres på MDT konference forud for henvisning. For stereotaktiske strålebehandlingsteknikker for henholdsvis perifer og central tumores, se venligst bilag 2+3.

Rygning er en velkendt risikofaktor for lungekræft og tobaksrelaterede sygdomme. Det vurderes ikke muligt at undersøge i et randomiseret studie om effekten af rygning er skadelig for patienter, som behandles med strålebehandling. Der foreligger kun retrospektive studier som viste at rygestop havde en positiv effekt på overlevelse efter kurativt anlagt strålebehandling (33, 34, 35, 36). 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 for senfølger. Anbefalingerne i nærværende retningslinje stræber efter de samme målsætninger med vægt på patientinddragelse i beslutningen om stereotaktisk strålebehandling versus kirurgi og overvejelser om fordele og ulemper ved begge strategier.

Rationale

Rationalet bag den udvikling, der gennem en årrække har været inden for stereotaktisk strålebehandling, har været at stræbe efter det mest skånsomme behandlingsmodalitet med den bedste effekt.

Bemærkninger og overvejelser

Der sker en kontinuerlig udvikling indenfor thorakal stereotaktisk strålebehandling med mere avanceret stråleteknik og viden om tolerabilitet og effektivitet. Samtidig sker der en betydelig udvikling i den individualiserede patientbehandling ved oligometastatisk sygdom, og derfor forventes stærkere evidens og behov for opdateringer af vejledningen.

Follow-up efter stereotaktisk strålebehandling

4. **Follow-up efter stereotaktisk strålebehandling bør iværksættes grundet opsporing af behandlingsmæssige komplikationer, recidiv og ny primær lungekræft. Patienten tilbydes kontrolforløb efter endt stereotaktisk strålebehandling jf. Sundhedsstyrelsens anbefalinger for opfølgning (1). 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 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 er ikke foretaget prospektive studier, der belyser det optimale follow-up forløb efter thorakal stereotaksi. Ifølge ESTRO anbefales billeddiagnostisk og klinisk opfølgning grundet risiko for lokalrecidiv og ny primær tumor (8). Da lungeforandringer, der opstår efter SBRT, kan være svære at skelne mellem lokalrecidiv eller strålesequelae, kræver vurdering af CT skanninger en høj radiologisk ekspertise (8, 37).

Patientværdier og – præferencer

Patienter der behandles med SBRT tilhører oftest en anden patientgruppe end medicinsk operable patienter. Der kan derfor være plads til at individualisere kontrolforløb ved udvalgte patienter, som ikke ønsker tæt kontrolforløb eller hvor chancerne for kurativ behandling ikke længere er tilstede (38).

4. Referencer

1. Pakkeforløb for lungekræft. Sundhedsstyrelsen; 2018.
2. Lungecancer kirurgisk behandling [Internet]. DMCG.DK. 2023. Available from: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/lungecancer/dlcg_kir_bh_v.3.0_admgodk_14.12.2023.pdf.
3. Ricardi U, Filippi AR, Guarneri A, Giglioli FR, Ciammella P, Franco P, et al. Stereotactic body radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer: results of a prospective trial. Lung Cancer. 2010;68(1):72-7.
4. Shioyama Y, Onishi H, Takayama K, Matsuo Y, Takeda A, Yamashita H, et al. Clinical Outcomes of Stereotactic Body Radiotherapy for Patients With Stage I Small-Cell Lung Cancer: Analysis of a Subset of the Japanese Radiological Society Multi-Institutional SBRT Study Group Database. Technol Cancer Res Treat. 2018;17:1533033818783904.
5. Verma V, Simone CB, 2nd, Allen PK, Lin SH. Outcomes of Stereotactic Body Radiotherapy for T1-T2N0 Small Cell Carcinoma According to Addition of Chemotherapy and Prophylactic Cranial Irradiation: A Multicenter Analysis. Clin Lung Cancer. 2017;18(6):675-81.e1.
6. Verma V, Simone CB, 2nd, Allen PK, Gajjar SR, Shah C, Zhen W, et al. Multi-Institutional Experience of Stereotactic Ablative Radiation Therapy for Stage I Small Cell Lung Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017;97(2):362-71.
7. Gutiérrez E, Sánchez I, Díaz O, Valles A, Balderrama R, Fuentes J, et al. Current Evidence for Stereotactic Body Radiotherapy in Lung Metastases. Curr Oncol. 2021;28(4):2560-78.
8. Guckenberger M, Andratschke N, Dieckmann K, Hoogeman MS, Hoyer M, Hurkmans C, et al. ESTRO ACROP consensus guideline on implementation and practice of stereotactic body radiotherapy for peripherally located early stage non-small cell lung cancer. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2017;124(1):11-7.
9. Kestin L, Grills I, Guckenberger M, Belderbos J, Hope AJ, Werner-Wasik M, et al. Dose-response relationship with clinical outcome for lung stereotactic body radiotherapy (SBRT) delivered via online image guidance. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2014;110(3):499-504.
10. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2007;2(7 Suppl 3):S94-100.
11. 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. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2015;91(2):344-50.
12. Lungecancer visitation, diagnose, stadie [Internet]. DMCG:DK. 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.
13. Chang JY, Senan S, Paul MA, Mehran RJ, Louie AV, Balter P, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. The LancetOncology. 2015;16(6):630-7.
14. Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, Welsh JW, Gomez DR, Swisher S, et al. Comparative effectiveness of 5 treatment strategies for early-stage non-small cell lung cancer in the elderly. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2012;84(5):1060-70.

15. 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 Oncologica (Stockholm, Sweden). 2013;52(7):1552-8.
16. Nyman J, Hallqvist A, Lund J, Brustugun OT, Bergman B, Bergström P, et al. SPACE - A randomized study of SBRT vs conventional fractionated radiotherapy in medically inoperable stage I NSCLC. Radiother Oncol. 2016;121(1):1-8.
17. Ball D, Mai GT, Vinod S, Babington S, Ruben J, Kron T, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard radiotherapy in stage 1 non-small-cell lung cancer (TROG 09.02 CHISEL): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2019;20(4):494-503.
18. Årsrapport. Dansl Lunge Cancer Register; 2022.
19. Jones CD, Cummings IG, Shipolini AR, McCormack DJ. Does surgery improve prognosis in patients with small-cell lung carcinoma? Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2013;16(3):375-80.
20. Lad T, Piantadosi S, Thomas P, Payne D, Ruckdeschel J, Giaccone G. A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy. Chest. 1994;106(6 Suppl):320s-3s.
21. Lüchtenborg M, Riaz SP, Lim E, Page R, Baldwin DR, Jakobsen E, et al. Survival of patients with small cell lung cancer undergoing lung resection in England, 1998-2009. Thorax. 2014;69(3):269-73.
22. Schreiber D, Rineer J, Weedon J, Vongtama D, Wortham A, Kim A, et al. Survival outcomes with the use of surgery in limited-stage small cell lung cancer: should its role be re-evaluated? Cancer. 2010;116(5):1350-7.
23. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28(suppl_4):iv1-iv21.
24. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, Papiez L, Tudor K, DeLuca J, et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2006;24(30):4833-9.
25. Mangona VS, Aneese AM, Marina O, Hymas RV, Ionascu D, Robertson JM, et al. Toxicity after central versus peripheral lung stereotactic body radiation therapy: a propensity score matched-pair analysis. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2015;91(1):124-32.
26. Modh A, Rimner A, Williams E, Foster A, Shah M, Shi W, et al. Local control and toxicity in a large cohort of central lung tumors treated with stereotactic body radiation therapy. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2014;90(5):1168-76.
27. Lindberg K, Grozman V, Karlsson K, Lindberg S, Lax I, Wersäll P, et al. The HILUS-Trial-a Prospective Nordic Multicenter Phase 2 Study of Ultracentral Lung Tumors Treated With Stereotactic Body Radiotherapy. J Thorac Oncol. 2021;16(7):1200-10.
28. Karlsson K, Nyman J, Baumann P, Wersall P, Drugge N, Gagliardi G, et al. Retrospective cohort study of bronchial doses and radiation-induced atelectasis after stereotactic body radiation therapy of lung tumors located close to the bronchial tree. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2013;87(3):590-5.
29. Kong FM, Ritter T, Quint DJ, Senan S, Gaspar LE, Komaki RU, et al. Consideration of dose limits for organs at risk of thoracic radiotherapy: atlas for lung, proximal bronchial tree, esophagus, spinal cord, ribs, and brachial plexus. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2011;81(5):1442-57.
30. Senthi S, Haasbeek CJ, Slotman BJ, Senan S. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for central lung tumours: a systematic review. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2013;106(3):276-82.

31. . Available from: https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05354596.
32. Virbel G, Le Fèvre C, Noël G, Antoni D. Stereotactic Body Radiotherapy for Patients with Lung Oligometastatic Disease: A Five-Year Systematic Review. Cancers (Basel). 2021;13(14).
33. Perdyan A, Jassem J. Impact of Tobacco Smoking on Outcomes of Radiotherapy: A Narrative Review. Curr Oncol. 2022;29(4):2284-300.
34. 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.
35. Spratt DE, Wu AJ, Adeseye V, Din SU, Shaikh F, Woo KM, et al. Recurrence Patterns and Second Primary Lung Cancers After Stereotactic Body Radiation Therapy for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer: Implications for Surveillance. Clin Lung Cancer. 2016;17(3):177-83.e2.
36. Roach MC, Rehman S, DeWees TA, Abraham CD, Bradley JD, Robinson CG. It's never too late: Smoking cessation after stereotactic body radiation therapy for non-small cell lung carcinoma improves overall survival. Pract Radiat Oncol. 2016;6(1):12-8.
37. Huang K, Dahele M, Senan S, Guckenberger M, Rodrigues GB, Ward A, et al. Radiographic changes after lung stereotactic ablative radiotherapy (SABR)--can we distinguish recurrence from fibrosis? A systematic review of the literature. Radiother Oncol. 2012;102(3):335-42.
38. 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 december 2023. 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 24. 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 Early stage non-small cell lung cancer	Stereotactic body radiotherapy Stereotactic body radiation therapy/SBRT Stereotactic ablative radiation therapy/SABR Stereotactic irradiation	Surgery Lobectomy Segmentectomy Wedge resection Thermal ablation	Effectiveness Follow-up Complications Side effects Risks Outcomes

Litteraturgennemgang

Litteraturen er gennemgået af afdelingslæge, ph.d Weronika M. Szejniuk og ovelæge 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 klinisk retningslinje for kurativ behandling af lokal avanceret ikke-småcellet lungekræft.

Interessentinvolvering

Ud over 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 professor, ph.d 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:
3. juli 2024.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

De aktuelle anbefalinger udløser ikke ekstraudgifter i sundhedsvæsenet.

Behov for yderligere forskning

Der pågår aktuel forskning også i DOLG regi.

Forfattere og habilitet

Weronika M. Szejniuk, afdelingslæge. Klinik Kirurgi og Kræftbehandling, 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/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger

Plan for opdatering

Den næste revision er planlagt til senest den 31. januar 2026

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra DLCG i regi af Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP), 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 – Søgestrategi

Fri Nov 24 06:59:43 2023

Search: ((((Non-small cell lung OR cancer/NSCLC OR Lung cancer OR Early stage non-small cell lung cancer) AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (english[Filter]))) AND ((Stereotactic body radiotherapy OR Stereotactic body radiation therapy/SBRT OR Stereotactic ablative radiation therapy/SABR OR Stereotactic irradiation) AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (english[Filter]))) AND ((Surgery OR Lobectomy OR Segmentectomy OR Wedge resection OR Thermal ablation) AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (english[Filter]))) AND ((Effectiveness OR Follow-up OR Complications OR Side effects OR Risks OR Outcomes) AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (english[Filter])))) AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (english[Filter]))) Filters: Randomized Controlled Trial, English

Bilag 2 – SBRT behandlingsteknik til perifer NSCLC

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

Planlægningsskanning: 4DCT baseret planlægning, alternativt holdt åndedræt (fx DIBH) eller gating teknik. PET-CT kan benyttes som hjælperedskaber 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 snitttykkelse 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 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 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

<u>Target</u>

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, costafraktur

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 besluttes lokalt.

Bilag 3 – SBRT behandlingsteknik til central NSCLC

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

Planlægningsskanning: 4DCT baseret planlægning, alternativt holdt åndedræt (fx DIBH) eller gating teknik. PET-CT kan benyttes som hjælperedskaber 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 snitttykkelse 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, modificeret efter 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 bracialis
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 nominel 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 bracialis: $D_{0,3cc} < 30$ 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 nominel ordination på 56 Gy/8 F bruges dosisbegrænsninger vejledt af tidligere protokolleret behandling (HILUS).

8. 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, 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 RKKP.