



Kurativ behandling af lokal avanceret ikke-småcellet lungekræft

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

6. december 2018 (DMCG)

Administrativ godkendelse

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

REVISION

Planlagt: 6. december 2019

INDEKSERING

Kurativ behandling, lungekræft, ikke småcellet, lokalavanceret sygdom.

Indholdsfortegnelse

Om denne kliniske retningslinje.....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	3
Kurativ onkologisk behandling af ikke-småcellet lungekræft.....	3
Postoperativ strålebehandling af ikke-småcellet lungekræft.....	3
Neo-adjuverende kemoterapi 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.....	7
Neo-adjuverende kemoterapi af ikke-småcellet lungekræft.....	8
4. Referencer	9
5. Metode	10
6. Monitoreringsplan.....	14
7. Bilag	15

Om denne kliniske retningslinje

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

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

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

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

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

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

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

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

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

1. Anbefalinger (Quick guide)

Kurativ onkologisk behandling af ikke-småcellet lungekræft

1. Patienter med resektabel lokalavanceret ikke-småcellet lungekræft bør vurderes med henblik på operation eller konkomittant kemoradioterapi med 66 Gy/33 F (A).
2. Patienter med ikke-resektabel lokalavanceret ikke-småcellet lungekræft bør vurderes med henblik på konkomittant kemoradioterapi med 66 Gy/33 F (A).
3. Patienter med ikke-resektabel lokalavanceret ikke-småcellet lungekræft i dårlig almentilstand eller med betydelig comorbiditet bør vurderes med henblik på strålebehandling 66 Gy/33 F uden kemoterapi (A).
4. Der anbefales platinholdigt kombinationskemoterapi hvis der vælges konkomittant kemoradioterapi (D).

Postoperativ strålebehandling af ikke-småcellet lungekræft

5. Patienter opereret for ikke-småcellet lungekræft stadium I-III jf. "8th edition of AJCC TNM classification of lung cancer" [1], hvor der er ikke er frie resektionsrande (R1 resektion) kan vurderes til postoperativ strålebehandling (D).
6. Der anbefales ikke postoperativ strålebehandling ved komplet resektion af NSCLC (A).
7. Ved manglende mikroskopisk radikalitet (R1) kan postoperativ strålebehandling gives konkomittant med kemoterapi, hvis sygdomsstadiet har indiceret adjuverende kemoterapi (A).

Neo-adjuverende kemoterapi af ikke-småcellet lungekræft

8. Patienter vurderet kandidater til operation for ikke-småcellet lungekræft, men hvor indgrebet kan gøres mere skånsomt, kan vurderes med henblik på neo-adjuverende kemoterapi i form af to-tre serier platinholdig dublet efterfulgt af evaluerende CT-scanning til vurdering på MDT konference. I Danmark benyttes cisplatin/carboplatin og vinorelbine (A).

2. Introduktion

Denne retningslinje omhandler 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 [2]. 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 tale om N2 sygdom på diagnosetidspunktet. Kurativt intenderet kemoradioterapi er også behandlingsvalget ved medicinsk inoperable patienter med N1 sygdom eller sygdom, hvor der vurderes teknisk operabilitet ikke vil være muligt. Endelig stadietildeling inden opstart af kurativt intenderet kemoradioterapi foretages på en multidisciplinær team (MDT) konference.

Formål

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

Selve behandlingen kan gives som konventionel fraktioneret strålebehandling, oftest i kombination med kemoterapi såfremt patientens almentilstand tillader dette. Det konkrete formål er at sikre, at der hos patienter, der bliver diagnosticeret med lokalavanceret sygdom af NSCLC får en optimal behandling.

Patientgruppe

Denne kliniske retningslinje vedrører patienter med lokalavanceret sygdom af NSCLC, hvor kurativt intenderet (kemo)radioterapi kan komme på tale.

Før behandling planlægges, bør der foreligge tilstrækkelige undersøgelser til at klarlægge endelig stadietildeling. Dette indebærer tilstrækkelig udredning af tumor med vurdering af evt. spredning til lokale og regionale lymfeknuder samt vurdering for fjernmetastaser. Der henvises her til DMCG's retningslinje "Lungecancer – Visitation, Diagnose, Stadiet" for nærmere udredning og stadietildeling [3]. I praksis vil det sige, at der skal være udført en PET-CT-skanning, mediastinal udredning (f.eks. EBUS) og screening for hjernemetastaser (fx MR-skanning af cerebrum eller CT-skanning med kontrast). Der skal foreligge undersøgelse af patientens lungefunktion med spirometri og en DLCO (diffusionskapacitet for CO).

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 konkomittant kemoradioterapi med 66 Gy/33 F (A).**
- 2. Patienter med ikke-resektabel lokalavanceret ikke-småcellet lungekræft bør vurderes med henblik på konkomittant kemoradioterapi med 66 Gy/33 F (A).**
- 3. Patienter med ikke-resektabel lokalavanceret ikke-småcellet lungekræft i dårlig almentilstand eller med betydelig comorbiditet bør vurderes med henblik på strålebehandling 66 Gy/33 F uden kemoterapi (A).**
- 4. Der anbefales platinholdigt kombinationskemoterapi hvis der vælges konkomittant kemoradioterapi (D).**

Litteratur

Der skal foreligge en stadietildeling på multidisciplinær team (MDT) konference og beslutning om behandling forud for henvisning til kurativ intenderet (kemo)-radioterapi. For strålebehandlingsteknikker se venligst bilag 2.

Behandling af resektabel lokalavanceret NSCLC har været undersøgt i et randomiseret studie fra 2007 [4]. I alt 579 var kandidater til induktionskemoterapi med efterfølgende vurdering for operation (hvoraf 40% fik postoperativ strålebehandling) eller konventionelt fraktioneret strålebehandling med totaldosis 60 Gy. Der blev ikke fundet forskel i median overlevelse på 16.4 måneder vs. 17.5 måneder eller i 5 års overlevelsen på 15.7% vs. 14% for henholdsvis opererede eller strålebehandlede patienter. Da der ikke er fundet overlevelsesgevinst er behandlingsvalget afhængig af de forskellige institutioner. I Danmark træffes beslutning på MDT konference. Konkomittant kemoradioterapi vælges i tilfælde, hvor der vurderes gevinst til patienten grundet den mindre invasive procedure af strålebehandling og dermed mindre postoperativ morbiditet- og mortalitetsrisiko.

Behandling af ikke-resektabel lokalavanceret NSCLC overvejes, når det på MDT konference vurderes at komplet resektion (frie resektionsrande) ikke kan komme på tale. Den optimale stråledosering 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 [5]. I RTOG 0617 studiet undersøgte man konkomittant kemoterapi i form af carboplatin-paclitaxel (+/- cetuximab) med to konventionelt fraktioneret stråleregimer med samlet doser på henholdsvis 60 Gy og 74 Gy [6]. 313 patienter fik standard (60 Gy) strålebehandling +/- cetuximab og 231 fik højdosis (74 Gy) strålebehandling +/- cetuximab. Median overlevelsen var 28.7 måneder for standard strålebehandling og 20.3 måneder for højdosis strålebehandling, HR=1.38 (95% CI; 1.09-1.76, p=0.004). Der var ingen overlevelsesgevinst ved tillæg af cetuximab. Grundet overlevelsesforskelle anbefales

ikke højdosis strålebehandling til gruppen af patienter med lokalavanceret NSCLC. Det danske NARLAL studie har vist at de to dosisniveauer 60 Gy/30 F og 66 Gy/33 F ikke giver signifikant forskellig alvorlig toksicitet og som standard bruges der derfor 66 Gy/33 F som stråler regime i Danmark [7].

Samme stråledoser blev benyttet i en metaanalyse fra 2010, hvor der undersøgtes konkomittant og sekventiel kemoradioterapi [8]. I alt 1.205 patienter var inkluderet i analyser, der viste at konkomittant kemoradioterapi forbedrede overlevelsen i forhold til sekventiel behandling med en HR=0.84 (95% CI; 0.74-0.95, p=0.004). I metaanalysen blev det ligeledes demonstreret, at konkomittant behandling i forhold til sekventiel behandling gav bedre lokoregional kontrol med en HR=0.77 (95% CI; 0.62-0.95, p=0.01), mens der ikke var forskel i behandling i forhold til fjernmetastasing. I gruppen med konkomittant behandling blev der dog set hyppigere oesophagitis.

Der er ikke data, der viser, hvilket kemoterapiregime, der øger effekten af strålebehandling mest. I forskellige guidelines angives det, at der bør gives et platinholdigt regime, dvs. et regime der indeholder cisplatin eller carboplatin [9]. Anbefalingen hviler dog ikke på resultater af studier, hvor behandlingsregimer med og uden platin er sammenlignet. Med hensyn til platin er cisplatin det bedst undersøgte og giver mindre knoglemarvs-toksicitet end carboplatin.

I et Cochrane review er det demonstreret, at der er en overlevelsesgevinst hos konkomittant kemoradioterapi sammenlignet med strålebehandling alene [10]. I alt var der 871 patienter, der modtog kemoradioterapi og 736 patienter, der modtog strålebehandling alene. Der var en overlevelsesgevinst med en HR=0.71 (95% CI; 0.64-0.80, p<0.001). Behandling med strålebehandling alene anbefales fortsat til patienter, der ikke kan tåle kemoterapi grundet comorbiditet, høj alder eller dårlig almentilstand.

Evidensgennemgang

Da der foreligger et randomiseret studie mhp. kurativ intenderet kemoterapi eller operation til resektable patienter, vurderes evidensgrundlaget til at være niveau Ib 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 Ia i henhold til Oxford 2009 og evidensgraduering af anbefalingen bliver derved styrke A. Det samme er gældende for systematisk review af konkomittant 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.

Samlet bliver styrken af de følgende anbefalinger vedrørende kurativ intenderet onkologisk behandling til patienter med lokalavanceret NSCLC af styrke A, og for platinbaseret kemoterapi af styrke D.

Postoperativ strålebehandling af ikke-småcellet lungekræft

- 5. Patienter opereret for ikke-småcellet lungekræft stadium I-III jf. "8th edition of AJCC TNM classification of lung cancer" [1], hvor der er ikke mikroskopisk er frie resektionsrande (R1 resektion) kan vurderes til postoperativ strålebehandling (D).**
- 6. Der anbefales ikke postoperativ strålebehandling ved komplet resektion af NSCLC (A).**
- 7. Ved manglende mikroskopisk radikalitet (R1) kan postoperativ strålebehandling gives konkomittant med kemoterapi, hvis sygdomsstadiet har indiceret adjuverende kemoterapi (A).**

Litteratur

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 [11]. 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 data på effekten for postoperativ strålebehandling ved R1 resektion. Der bør overvejes postoperativ strålebehandling med 60 Gy/30 F med 5 ugentlige fraktioner ved mikroskopisk ikke radikal operation uden kemoterapi med mindre patienten er kandidat til adjuverende kemoterapi. Ved makroskopisk ikke radikal operation f.eks. ved tumorvæv ved bronkiestumpen, pleura parietale eller efterladt patologisk lymfeknude gives konkomittant kemoradioterapi som ved primært inoperable. 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.

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 publiceret data for at underbygge 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 V og anbefalingen graderes med styrke D.

Neo-adjuverende kemoterapi af ikke-småcellet lungekræft

- 8. Patienter vurderet kandidater til operation for ikke-småcellet lungekræft, men hvor indgrebet kan gøres mere skånsomt, kan vurderes med henblik på neo-adjuverende kemoterapi i form af to-tre serier platinholdig dublet efterfulgt af evaluerende CT-scanning til vurdering på MDT konference. I Danmark benyttes cisplatin/carboplatin og vinorelbine (A).**

Litteratur

Teoretisk kan man forestille sig at neo-adjuverende kemoterapi kan indebære en række fordele i forhold til det man opnår ved adjuverende behandling, herunder a) reduktion af tumorstørrelse, som kan lette det efterfølgende operative indgreb, b) tidlig bekæmpelse af eventuelle mikrometastaser og c) bedre tolerabilitet når kemoterapi gives før et operativt indgreb. Omvendt kan man også forestille sig en negativ effekt af, at det kirurgiske indgreb udskydes. Neo-adjuverende kemoterapi er ikke særlig godt undersøgt sammenlignet med adjuverende kemoterapi og bliver derfor stort set ikke benyttet i Danmark.

Cochrane Collaboration Review Group præsenterede i 2007 en metaanalyse baseret på 7 randomiserede undersøgelser, der i alt inkluderede 988 patienter [12]. Undersøgelserne sammenlignede alle neo-adjuverende kemoterapi og kirurgi overfor kirurgi alene. I undersøgelserne indgik patienter med stadium I, II og IIIA.

Konklusionen på metaanalysen var, at præoperativ kemoterapi gav en absolut 5-års overlevelsesgevinst på 6% (fra 14% til 20%) i gennemsnit for alle stadier. Hazard ratio (HR) var 0.82 (95% CI, 0.69-0.97, $p=0.022$).

I det største enkeltstudie, der foreløbig er rapporteret, blev 519 patienter randomiseret til enten at blive behandlet med operation alene eller 3 serier platinbaseret kemoterapi efterfulgt af operation [13]. De fleste patienter (61%) havde stadium I sygdom, 31% havde stadium II sygdom, og 7% havde stadium III sygdom. Der blev ikke påvist forskel i overlevelsen i de to grupper HR = 1.02 (95% CI; 0.80-1.31, $p=0.86$). De postoperative komplikationer var ens, og der var ikke forskel på livskvaliteten i de to grupper. Konklusivt er neo-adjuverende kemoterapi forud for operation for NSCLC en mulighed i udvalgte tilfælde. Hos teknisk inoperable patienter anbefales kurativt intenderet kemo-radioterapi.

Der er foretaget systematisk review af randomiserede undersøgelser af neo-adjuverende og adjuverende kemoterapi til NSCLC. I forhold til overlevelse ses en HR = 0.80 (95% CI; 0.74-0.87, $p<0.001$) ved adjuverende behandling og en HR = 0.81 (95% CI; 0.68-0.97, $p<0.001$) ved neo-adjuverende behandling [14].

I betragtning af at overlevelsen af neo-adjuverende og adjuverende kemoterapi er sammenlignelige vælges i Danmark som udgangspunkt adjuverende behandling, da der er større evidensgrundlag.

Evidensgennemgang

På baggrund af førnævnte randomiserede undersøgelser og systematisk review/metaanalyse af neoadjuverende kemoterapi vurderes evidensgrundlaget til at være niveau Ia i henhold til Oxford 2009 evidensgraderingsskala.

Samlet bliver styrken af de følgende anbefalinger vedrørende neo-adjuverende platinholdig kemoterapi til patienter med NSCLC af styrke A.

4. Referencer

1. Gospodarowicz MK, Brierley JD, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. Wiley, 2017.
2. Dansk Lunge Cancer Register - National Årsrapport 2017.
<http://www.lunsecancerdk/documents/A794CA8C-9F19-4CAE-BAF7-359F63C107DFpdf> 2017.
3. Gajra A, Jatoi A. Non-Small-Cell Lung Cancer in Elderly Patients: A Discussion of Treatment Options. *J Clin Oncol* 2014; 32(24): 2562-2569.
4. van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, Legrand C, Smit EF, Schramel F, Tjan-Heijnen VC, Biesma B, Debruyne C, van Zandwijk N, Splinter TA, Giaccone G. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(6): 442-450.
5. Perez CA, Pajak TF, Rubin P, Simpson JR, Mohiuddin M, Brady LW, Perez-Tamayo R, Rotman M. 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): 1874-1881.
6. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, Bogart J, Hu C, Forster K, Magliocco A, Kavadi V, Garces YI, Narayan S, Iyengar P, Robinson C, Wynn RB, Koprowski C, Meng J, Beitler J, Gaur R, Curran W, Jr., Choy H. 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. *Lancet Oncol* 2015; 16(2): 187-199.
7. Hansen O, Knap MM, Khalil A, Nyhus CH, McCulloch T, Holm B, Brink C, Hoffmann L, Schytte T. 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. *Radiother Oncol* 2017; 123(2): 276-281.
8. Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, Belderbos J, Clamon G, Ulutin HC, Paulus R, Yamanaka T, Bozonnet MC, Uitterhoeve A, Wang X, Stewart L, Arriagada R, Burdett S, Pignon JP. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(13): 2181-2190.
9. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, Kim AW, Michaud GC, Balekian AA, Diekemper R, Detterbeck FC, Arenberg DA. 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-e340S.
10. O'Rourke N, Roque IFM, Farre Bernado N, Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *The Cochrane database of systematic reviews* 2010(6): Cd002140.
11. Burdett S, Rydzewska L, Tierney J, Fisher D, Parmar MK, Arriagada R, Pignon JP, Le Pechoux C. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016; 10: Cd002142.
12. Burdett SS, Stewart LA, Rydzewska L. Chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *The Cochrane database of systematic reviews* 2007(3): Cd006157.
13. Gilligan D, Nicolson M, Smith I, Groen H, Dalesio O, Goldstraw P, Hatton M, Hopwood P, Manegold C, Schramel F, Smit H, van Meerbeeck J, Nankivell M, Parmar M, Pugh C, Stephens R. Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. *Lancet* 2007; 369(9577): 1929-1937.
14. Lim E, Harris G, Patel A, Adachi I, Edmonds L, Song F. Preoperative versus postoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: systematic review and indirect comparison meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Oncol* 2009; 4(11): 1380-1388.

5. Metode

Litteratursøgning

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

Litteraturgennemgang

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

Et medlem under DOLG's radioterapiudvalg (Stefan Starup Jeppesen, læge) har tilpasset retningslinjen med afsæt i en allerede eksisterende retningslinje i DOLG regi. Retningslinjeseekretariatets vejledninger og metoder er benyttet til opdatering af nuværende retningslinje. Der er undervejs i processen løbende blevet sparret med kvalitetskonsulent i Retningslinjeseekretariatet. Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe nedsatte i 2003 et radioterapiudvalg med deltagelse af de 6 onkologiske centre i Danmark. Formålet var at optimere den kurativt anlagte strålebehandling af lungekræft i Danmark i 2003. Kommissoriet for udvalget var at udarbejde nationale retningslinjer for 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.

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

Formulering af anbefalinger

Anbefalinger er formuleret af medlemmerne af Radioterapiudvalget.

Interessentinvolvering

Ingen interessekonflikter.

Høring og godkendelse

Processen i revisionen har været, at den er blevet udformet til DMCG's kliniske retningslinjer og efter DMCG's retningslinjeskabelon- og metode. Herefter er den sendt til høring i Radioterapiudvalget. Her blev vurderet behov for revision af de respektive afsnit, som de havde været involveret i. Det har herunder været op til hver

enkelt forfatter eller forfattere af et delafsnit efter eget princip at foretage litteratursøgning og udvælge relevant litteratur til reference.

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

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

Forfattere

Medlemmer af Radioterapiudvalget og DOLG

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

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

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

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

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

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

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

6. Monitoreringsplan

Standarder og indikatorer

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

Plan for audit og feedback

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

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

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

7. Bilag

Bilag 1 – Evidens- og Anbefalingsstyrkegradueringskala

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

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



Evidensniveauer og styrkegradninger af anbefalinger, baseret på Oxford 2009

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

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

Bilag 2 – Strålebehandlingsteknik til lokalavanceret NSCLC

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

Planlægningscanning: 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 tumorstørrelsen. Der anvendes i.v.-kontrast og snittykkelse henover tumorområdet bør være højst 3 mm.

Planlægning: Der anbefales at anvende moderne dosialgoritmer (fx Monte Carlo (MC), AAA, Collapsed Cone (CC) eller tilsvarende). Der kan anvendes multiple felter, statiske felter, IMRT, VMAT, co-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 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 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. Men doser op til 70 Gy kan tillades i små områder ($< 1\text{cm}^3$).

(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 $< 115\%$.