

Retningslinjer for strålebehandling i DAHANCA

2018



Indholdsfortegnelse

1. FORORD	2
2. KOMPATIBILITET MED TIDLIGERE RETNINGSLINJER	4
3. UDREDNING FØR BEHANDLING	4
4. TERAPISKANNING	5
5. DEFINITIONER AF VOLUMINA	5
5.1 ICRU GENERELLE DEFINITIONER AF VOLUMINA	5
5.2 DAHANCA PRINCIPPER FOR SELEKTION AF VOLUMINA	6
5.3 PRAKTISK INDTEGNINGSVEJLEDNING	7
6. NORMALVÆV	8
6.1 ATLAS OVER RELEVANTE NORMALVÆV	8
6.2 DOSIS-VOLUMENFORHOLD	8
7. DOSISPLANLÆGNING	13
7.1 DOSIS ORDINATION	13
7.2 BEREGNING AF DOSIS	13
7.3 PRIORITERING AF KRAVENE	13
7.4 GOD PLANLÆGNINGSSKIK	14
7.5 BIOLOGISK DOSISPLANLÆGNING	16
8. BEHANDLING	16
8.1 BILLEDVEJLEDNING	16
8.2 REPLANLÆGNING	17
9. SPECIELT FOR PROTON STRÅLEBEHANDLING	17
10. TOTAL BEHANDLINGSTID	18
11. KVALITETSSIKRING	19
11.1 DEN INDLEDENDE KVALITETSSIKRING	19
11.2 DEN DAGLIGE KVALITETSSIKRING	20
11.3 DEN OPFØLGENDE KVALITETSSIKRING	20
12. GENNEMGANG AF SPECIFIKKE INDIKATIONER	22
CAVUM ORIS TUMORER	22
NASOPHARYNX TUMORER	23
OROPHARYNX TUMORER	24
HYPOPHARYNX TUMORER	25
SUPRAGLOTTISKE LARYNX TUMORER	26
GLOTTISKE LARYNX TUMORER	26
SUBGLOTTISKE LARYNX TUMORER	27
POSTOPERATIV STRÅLEBEHANDLING EFTER PRIMÆR LARYNGEKTOMI	28
SINONASALE TUMORER	28
SPYTKIRTEL TUMORER	30
LYMFEKNUDEMETASTASE PÅ HALSEN FRA UKENDT PRIMÆRTUMOR	31
APPENDIX 1: INDTEGNING AF NORMALVÆV	33
APPENDIX 2: DOSIS- OG FRAKTIONERINGSREGIMER	36
APPENDIX 3: NOMENKLATUR	37

1. Forord

DAHANCA, den danske hoved-hals cancer gruppe, blev dannet i 1976. Gruppen har en lang tradition for kliniske studier og nationale retningslinjer for strålebehandling af hoved-hals cancer. DAHANCA var også den første danske kooperative gruppe, der indførte standarder for brug af CT-baseret konform strålebehandling og for IMRT.

Første udgave af disse retningslinjer blev introduceret i 2000 efter vedtagelse på DAHANCA møde i december 1999. Der indførtes hermed ICRU-kompatibel terminologi på alle danske hoved-hals onkologiske centre.

Anden udgave (2002) blev vedtaget på DAHANCA-mødet den 13. december 2001. Det blev foretaget følgende mindre justeringer:

- Muligheden for at give 62 Gy til højt differentieret T1a glottisk larynxcancer blev fjernet
- Det elektive targetvolumen ved oropharynx cancer ændret fra level II-IV til "Level II, III (+ retropharyngeale ved tumor i pharynx bagvæg), evt. level IV ved N2-3".

Tredje udgave (2004) blev vedtaget på DAHANCA-strålekvalitetsmøde den 14. september 2004. Det drejede sig om følgende større ændringer:

- Ny definition af CTV-T "Område med kendt makroskopisk tumor (GTV), efterladt mikroskopisk tumormæv eller regioner med kapselgennemvækst", således at betegnelsen kan bruges til postoperativ strålebehandling
- Opdeling af CTV-E i "CTV-E(højrisiko)" og "CTV-E(lavrisiko)". PTV-E(højrisiko), som kun er relevant ved postoperativ strålebehandling og IMRT, behandles med 60 Gy.
- Nye definitioner for elektiv targetvolumen (Brussels-Rotterdam konsensus, indgår som bilag 2), i stedet for Wijers.
- Tilføjet modifikation af elektivt lymfeknude region II " ... dog med individuel vurdering af fordele og ulemper ved at inkludere den øverste del af level II" for larynx, hypopharynx.
- Vejledning for anvendelse af IMRT, herunder fraktionering og dosisbegrænsninger for normalvæv er indsat som appendix.

Fjerde udgave (2013) blev godkendt på DAHANCA møde 10. december 2012. Der er foretaget en komplet revision af samtlige kapitler, bl.a. for at bringe retningslinjerne i overensstemmelse med de seneste publikationer fra ICRU og for at definere en række vigtige parametre i kvalitetssikringsprocessen.

- Der er tilføjet en detaljeret oversigt over normalvæv og dosisbegrænsninger
- Begreberne CTV-T, CTV-N, CTV-E(højrisiko), CTV-E(lavrisiko), ITV er nu inkluderet i de nye begreber CTV1, CTV2, CTV3
- Der har været længerevarende drøftelser af marginer omkring GTV. Diskussionen har været affødt af stor variation i tolkningen af de eksisterende retningslinjer, med anvendelse af marginer fra 0-10 mm omkring GTV. De i kapitel 7 nævnte principper er derfor et kompromis, hvor der foreslås en koncentrisk margin på 5 mm + 5 mm omkring hhv. CTV1 og CTV2.
- Der er tilføjet tabeller over 'minor' og 'major' afvigelser fra dosis-og fraktionering, samt en tabel over anbefalede dosis-fraktioneringsregimer for konventionel, accelereret og accelereret hyperfraktioneret strålebehandling.

Følgende mindre revisioner til fjerde udgave blev vedtaget 22. maj 2014:

- Side 7: Præcisering af at den samlede geometriske margin fra GTV til CTV2 ikke bør overstige 12 mm.
- Side 7: Gregoire 2014 reference tilføjet.
- Side 8: Det præciseres at medulla spinalis altid skal indtegnes og at hjernestammen skal indtegnes i alle tilfælde hvor der planlægges behandling af CTV3.

- Side 10: Cochlea dosisbegrænsning rettet til $D5\% \leq 55\text{Gy}$.
- Side 15: Alle afbrydelser i behandlingen, både tilsigtede (helligdage mv.) og utilsigtede skal forsøges kompenseres. Ordet "*utilsigtet*" derfor fjernet.
- Side 17: Specifikation af minimum dosis til CTV1.
- Side 20-22: Kontralateral Level IV indeholdes ikke i CTV3 N1-3 ved oropharynx og larynx cancer. Teksten ændres til "N1-3: Bilateral level II, III og lymfeknudeområder mindst 2 cm kranielt og kaudalt for GTV-N. På involveret side også level IV."
- Side 23: Tilføjet "Hvis der er planlagt primær total laryngektomi med efterfølgende (kemo-) radioterapi kan elektive lymfeknuder evt. strålebehandles. Behandlingsplanen laves individuelt i det multidisciplinære team."
- Side 25 (postoperativ strålebehandling af spytkirteltumorer): Tilføjet "Ved pN0 strålebehandles de elektive lymfeknuder ikke".
- Side 26 (ukendt primærtumor): Ordlyd bragt i overensstemmelse med "Karcinommetastase på halsen fra ukendt primærtumor" 2013 retningslinjer

Femte udgave (2018) blev godkendt på DAHANCA møde den 19.9. 2018. De væsentligste ændringer og tilføjelser er

- Indsat nye afsnit om protonterapi, postoperativ strålebehandling og perineural spredning
- Opdateret normalvævstabel på baggrund af internationale retningslinjer, og nu også med bl.a. hippocampus
- Afsnit om CTV ved nasopharynx cancer opdateret pga. af nye internationale retningslinjer
- Bilag med ny standardiseret nomenklatur for OAR og targets

Følgende fagpersoner har gennem tiderne bidraget til udarbejdelse af retningslinjerne:

Rigshospitalet

Overlæge Hanne Sand Hansen

Overlæge Torsten Landberg

Professor Lena Specht

Overlæge Claus Andrup Kristensen

Overlæge Jeppe Friborg

Cheffysiker Håkan Nyström

Hospitalsfysiker Per Engström

Hospitalsfysiker Bob Smulders

Hospitalsfysiker Ashildur Logadottir

Herlev Hospital

Overlæge Jens Bentzen

Overlæge Elo Andersen

Hospitalsfysiker Finn Laursen

Hospitalsfysiker Mogens Bak

Hospitalsfysiker Eva Samsøe

Hospitalsfysiker Eva Maria Sjölin

Næstved Sygehus

Hospitalsfysiker Ashildur Logadottir

Overlæge Mohammad Farhadi

Odense Universitetshospital

Overlæge Jørgen Johansen

Overlæge Lars Bastholt

Overlæge Susanne Larsen

Hospitalsfysiker Hans Lynggaard Riis

Hospitalsfysiker Christian Rønn Hansen

Aalborg Sygehus

Overlæge Lisbeth Juhler Andersen

Overlæge Maria Andersen

Cheffysiker Jesper Carl

Hospitalsfysiker Hella Maria Brøgger Sand

Hospitalsfysiker Martin Skovmos Nielsen

Aarhus Universitetshospital

Professor Cai Grau

Overlæge Marie Overgaard

Overlæge Carsten Rytter

Overlæge Hanne Primdahl

Overlæge Kenneth Jensen

Hospitalsfysiker Jens Juul Christensen

Hospitalsfysiker Jørgen B. B. Petersen

Hospitalsfysiker Mette Skovhus Thomsen

Hospitalsfysiker Anne Vestergaard

Hospitalsfysiker Anne Holm

Hospitalsfysiker Ulrik Elstrøm

Dansk center for Partikelterapi

Hospitalsfysiker Peter Skyt

Overlæge Kenneth Jensen

Den nyeste version af retningslinjerne kan downloades fra DAHANCA's hjemmeside www.dahanca.dk.

2. Kompatibilitet med tidligere retningslinjer

Siden 2000 har DAHANCA haft retningslinjer for CT-baseret strålebehandling af hoved-hals cancer i Danmark. De aktuelle er baseret på principper og terminologi i ICRU 50, 62 og 83, og inkluderer anvendelse af 3D konform strålebehandling og intensitetsmoduleret stråleterapi (IMRT). Hvis der undtagelsesvis anvendes konventionel 2D planlægning henvises til tidligere retningslinjer som kan findes på www.dahanca.oncology.dk. I disse refereres til *feltafgrænsninger*: Det kliniske target lå typisk 0,5-1,0 cm inden for feltafgrænsningen.

3. Udredning før behandling

Udredning af hoved-halscancer foregår efter nationale retningslinjer både i forhold til indhold af undersøgelsesprogrammet og den optimale forløbstid. Som hovedregel tilstræbes at en patient henvist med relevante symptomer udredes med biopsi, skanninger og evt. undersøgelse i generel anæstesi, se nærmere på www.dahanca.dk.

Udredningen skal sikre så udførlig en beskrivelse og dokumentation af tumor udbredning at man kan klassificere sygdommen efter international standard (UICC). Patientens udredning, diagnose og behandling skal diskuteres på *multidisciplinær tumorkonference* (MDT). Udredningen skal sikre, at den anatomiske *tumor-udbredning* kan beskrives detaljeret, således at det er muligt at afgrænse både makroskopisk og mikroskopisk tumorudbredning samt sandsynlig tumorprogression med henblik på definition af høj- og lavrisikoområder og dermed korrekt dosisordination i forbindelsen med stråleterapi.

Ved postoperativ stråleterapi skal der foreligge oplysninger om resektionsmargin (R0, R1, R2). Lymfeknudemetastaser skal være beskrevet ift. region, samt om der er ekstranodulær vækst eller ruptur. Det er vigtigt, at der foreligger en skitse/tegning af tumorudbredningen til hjælp ved targetdefinition i planlægning af stråleterapi. Endvidere indgår præirradiatorisk tandlægevurdering med relevante røntgenoptagelser, således at tandekstraktion kan være afviklet forud for påbegyndelse af strålebehandling. CT-skanning til dosisplanlægning kan dog foretages tæt på tandekstraktion, hvis det skønnes, at ekstraktion og postoperative bløddelsforandringer ikke væsentligt påvirker patientens okklusion, lejring eller anatomi ift. targetområde. Ved definition af volumina kan man med fordel involvere den kirurg, som har opereret patienten.

4. Terapiskanning

Strålebehandlingen planlægges på baggrund af *CT-terapiskanning* med kontrast (bortset fra T1 glottisk larynxcancer, hvor kontrast ikke er nødvendig). Det anbefales at scanne med en snittykkelse på maksimalt 2 mm. Fiksering af patienterne under skanning og behandling er obligatorisk.

PET/CT skanning med FDG eller andre tracere kan i visse tilfælde med fordel benyttes til identifikation af f.eks. positive lymfeknuder og til støtte i indtegnning af GTV-T og GTV-N.

MR skanning kan anvendes for at opnå tydeligere fremstilling af bløddelskomponenter og for at minimere artefakter fra bl.a. tænder.

5. Definitioner af volumina

Ved CT-baseret strålebehandling defineres en række volumina, kliniske targets (CTV) og risikoorganer (OAR), i dosisplanlægningssystemet. ICRU har fastlagt den internationale terminologi for disse volumina. De tre relevante udgaver af ICRUs retningslinjer er [ICRU 50](#) (1993), [ICRU 62](#) (1999) og [ICRU 83](#) (2010). I ICRU 83 er definitionerne de samme som i ICRU 62, dog nævnes 'Remaining volume at risk' (RVR) - defineret som volumen mellem CTV + OAR og den eksterne patientkontur - at kunne afgrænse et vigtigt og relevant volumen, idet hensyn til RVR under dosisplanlægning ved IMRT vil mindske risikoen for at overse et højdosisområde uden for de relevante behandlingsområder, men som kan være af betydning for estimering af risiko for senkomplikationer inkl. karcinogenese. I ICRU 83 nedtones betydningen af anvendelse af intern margin ved tumorer i hoved-hals regionen, hvor den indre bevægelse formodes at være begrænset. I praksis inkluderes evt. margin for intern bevægelse i det kliniske target (CTV).

5.1 ICRU generelle definitioner af volumina

1. *GTV* = makroskopisk tumor volumen omfatter alt verificeret tumorvæv fra klinisk undersøgelse og billed-diagnostiske procedurer. GTV defineres ud fra forskellige billedmodaliteter og den kliniske undersøgelse. Hjælpekonturer så som "GTV_præop", "GTV_MR" eller "GTV_PET" kan defineres.

2. *CTV* = klinisk target volumen omfatter det makroskopiske tumorvolumen, når dette findes, og volumina med suspect (subklinisk) tumor (f.eks. margin omkring det makroskopiske tumorvolumen og regionale lymfeknuder, når det skønnes, at de skal behandles). CTV skal inkludere evt. margin for interne anatomiske ændringer i CTV (form, størrelse, bevægelse), som sjældent er relevant i hoved-halsregionen.

3. *PTV* = planlægnings target volumen er et geometrisk volumen, hvis formål er at sikre, at den ordinerede dosis afsættes i CTV. PTV omfatter de usikkerheder, der relaterer til dosisafviklingen, blandt andet opsætningsusikkerheder, mekaniske usikkerheder o. lign. Den samlede PTV-margin findes ved en analyse af de

systematiske og de tilfældige usikkerheder. Den samlet usikkerhed indenfor en gruppe, findes ved at addere de enkelte del-usikkerheder i kvadrat ([ICRU 62](#)). Bemærk: Ved protonterapi benyttes ikke PTV, se afsnit om protonterapi.

4. *OAR* = risikoorgan = kritiske normalvæv.

5. *PRV* = planlægnings risikoorganvolumen omfatter risikoorgan med intern margin og set-up margin som beskrevet for PTV; mest relevant for serielle organer.

6. *RVR* = remaning volume at risk = resterende risikovolumen defineret som volumen mellem CTV + OR og den eksterne patientkontur

7. *TV* = treated volume = det behandlede volumen, omfatter det volumen, der modtager den specificerede dosis nødvendig for behandlingens formål (tumor kontrol).

8. *IV* = irradiated volume = det bestrålede volumen, omfatter det volumen der modtager en absorberet dosis, der er væsentlig for normalvævstolerance.

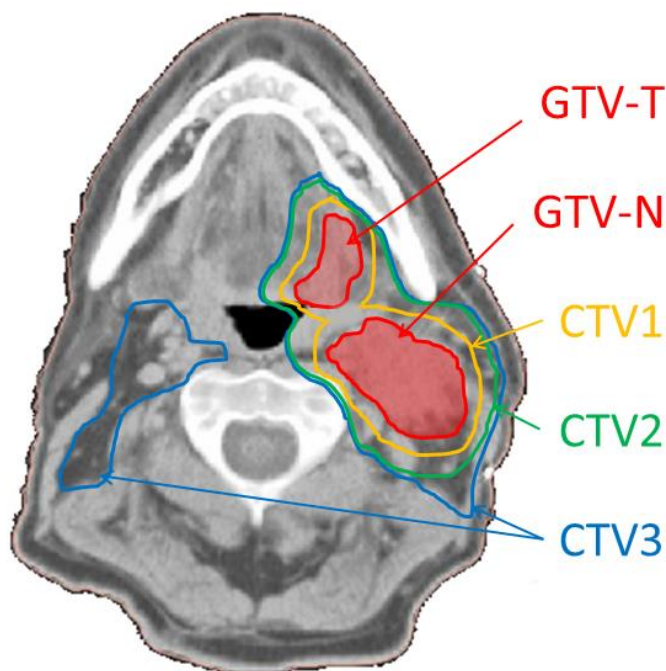
5.2 DAHANCA principper for selektion af volumina

Ved planlægningen af strålebehandling anvender DAHANCA nedenstående volumen definitioner og terminologi. GTV udvælges og indtegnes på baggrund af journaloplysninger, billeddiagnostik og andre oplysninger. De elektive områder udvælges på baggrund af vurdering af risiko for subklinisk spredning til disse områder. Som det fremgår, er der to risikoniveauer: højrisiko (CTV2) og standard risiko (CTV3). Principperne er baseret på at regionale lymfeknudeområder med mindst 10 % risiko for spredning skal behandles. Det er vigtigt at skelne mellem patienter med N0 og N+ sygdom, da der er en væsentlig forskel i de anbefalede CTV'er.

Følgende overordnede principper anvendes i DAHANCA:

GTV: Makroskopisk tumor i T (GTV-T) og N position (GTV-N) vurderet ud fra klinisk undersøgelse og billeddiagnostiske procedurer. Hvis tumor ikke er synlig på CT-terapiskanning, f.eks. ved postoperativ strålebehandling, indtegnes det involverede område ud fra den tilgængelige information, inklusiv klinisk undersøgelse, MR og PET skanning.

CTV1: Omfatter primærtumor (GTV-T) og makroskopisk involverede lymfeknuder (GTV-N) med en koncentrisk margin, der som udgangspunkt er 5 mm i alle retninger, dog større hvis primærtumor er dårlig defineret, og mindre hvis den adderede margin går ud i fri luft, eller hvis margin overskrider naturlige barrierer som f.eks. knoglevæv. Såfremt der ikke er knogleindvækst skal knoglevæv altså ikke inkluderes.



CTV2: Indeholder CTV1 og det volumen udenfor CTV1 som har højeste risiko for subklinisk spredning. Omfatter som udgangspunkt GTV med koncentrisk margin på 10 mm i alle retninger, dog mindre hvis den adderede margin går ud i fri luft eller overskrider naturlige barrierer som f.eks. knoglevæv. Den samlede geometriske margin fra GTV til CTV2 bør ikke overstige 12 mm. Kan individuelt udvides til at inkludere specielle højrisiko anatomiske regioner, f.eks. som nævnt under de specifikke lokalisationer. Ved postoperativ strålebehandling omfatter CTV2

radikalt opererede tumorområder (T- og N-position).

CTV3: Indeholder CTV2 og de regionale elektive lymfeknudere regioner uden margin. Bemærk at CTV3 er signifikant afhængig af lymfeknudeinvolvering; der skal skelnes mellem N0 og N+, ud fra grundprincipperne beskrevet i hhv. Gregoire 2003¹, Gregoire 2006² og Gregoire 2014³. Hos N+ patienter inkluderes de relevante elektive lymfeknudeområder mindst 2 cm kranielt og kaudalt for GTV-N. Ved indvækst af patologiske lymfeknuder i muskel inkluderes på samme vis hele musklen mindst 2 cm over og under GTV-N. Operationsområdet udenfor præoperativt GTV+10 mm inkluderes i CTV3 ved postoperativ behandling.

PTV1, PTV2, PTV3: Indeholder CTV med den specifikke set-up margin (SM), som kan variere med feltlokalisering, patientfiksering og anvendelse af billedvejledt korrektion. Det anbefales, at de enkelte afdelinger skaffer specifikke data for deres respektive SM. PTV kan deles i subPTV'er, f.eks. mod overflade eller ved overlap med OAR eller PRV.

Ved planlægning med protoner anvendes ikke PTV.

5.3 Praktisk indtegningsvejledning

Behandlingsplanlægning kræver definition af targetområde og risikoorganer, fastsættelse af dosis pr. fraktion, totaldosis for targetområde og risikoorganer. Der bør inden targetindtegnelse foreligge en klar og beskrevet indikation, dosisordination og entydig targetdefinition detaljeret beskrevet i journalen eller med henvisning til standardvejledning, instruks eller protokol for den givne behandling.

Eksempel på arbejdsgang:

1. GTV-T og GTV-N indtegnes - når det findes - på CT-snit i dosisplanlægningssystemet i samarbejde mellem onkolog og radiolog og/eller nuklearmedicinere. Der indtegnes på basis af tilgængelige oplysninger i journal, inkl. al billeddiagnostik, tumorskitse og andre oplysninger fra multidisciplinær konference. Hvis der ikke er makroskopisk synlig tumor, f.eks. efter tumorektomi, indtegnes det oprindelige tumorområde på baggrund af kliniske og billeddiagnostiske oplysninger. Indtegnelse ved postoperativ strålebehandling sker optimalt i samarbejde med operatøren.
2. CTV1 genereres ved at kopiere konturerne fra GTV uden margin og ekspandere isotropisk med den ønskede margin, som udgangspunkt 5 mm.
3. CTV2 dannes på tilsvarende vis ved at ekspandere GTV isotropisk med den ønskede margin, som udgangspunkt 10 mm. CTV2 modificeres herefter for knogle, luft, hud og specielle anatomiske regioner.
4. CTV1 indskrænkes for den del der går udenfor CTV2.
5. CTV3 indtegnes på baggrund af atlas, se f.eks. DAHANCA.oncology.dk.

¹ Gregoire V et al. CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node negative neck: DAHANCA, EORTC, EORTC, NCIC, RTOG consensus guidelines. *Radiotherapy and Oncology* 69 (2003) 227–236, 2003.

² Grégoire V, Eisbruch A, Hamoir M, Levendag P. Proposal for the delineation of the nodal CTV in the node-positive and the post-operative neck. *Radiother Oncol.* 2006 Apr;79(1):15-20.

³ Grégoire V, Ang K, Budach W, Grau C, Hamoir M, Langendijk JA, Lee A, Le QT, Maingon P, Nutting C, O'Sullivan B, Porceddu SV, Lengele B. *Radiother Oncol.* 110:172-181,2014

6. Risikoorganer identificeres ud fra det forventede behandlingsområde og indtegnes ud fra atlas. Medulla spinalis skal altid indtegnes. Hjernestammen skal indtegnes i alle tilfælde hvor der planlægges behandling af CTV3.
7. Det kan derfor være nyttigt afslutningsvis at visualisere de ind tegnede og genererede target-områder i 3D i form af beam's eye view således at man kan fange klinisk uhensigtsmæssige spring i konturerne og sluttelig rette CTV til, så CTV repræsenterer et klinisk biologisk relevant volumen.
8. Når targetindtegningen er færdiggjort overdrages opgaven til dosisplanlægning (fysiker, radiograf) sammen med overvejelser om bl.a. bolus og prioriteringer.
9. Journalfør og afslut overdragelsen med signatur (initialer), suppleret med initialer for godkendelse af ordination og indtegnings.

6. Normalvæv

6.1 Atlas over relevante normalvæv

Kendskab til anatomi for de relevante normalvæv i hoved-halsregionen kan skaffes fra lærebøger i anatomi og radiologi. Definitionen af normalvæv er ikke altid i overensstemmelse med en snæver anatomisk/funktionel definition, men er tilstræbt at være operationel ved indtegningen og sikker for patienten (f.eks. adskillelsen mellem hjernestamme og rygmarv).

6.2 Dosis-volumenforhold

I tabellen nedenfor er angivet de relevante dosis-volumenbegrænsninger, som skal overholdes hhv. tages i betragtning ved planlægning af strålebehandling. Bemærk at tolerancedoser generelt bygger på data fra studier med konventionel strålebehandling af voksne. Ved ændret fraktionering kan tolerancen være anderledes, og nedenstående gælder således kun for fraktionsstørrelser mindre end eller lig med 2 Gy. Tabellen gælder ikke for strålebehandling af børn. Der er for nogle normalvæv alternative normalvævsmodeller, med varierende parametre. For andre er der stort set ingen relevante data, og dosis-volumenbegrænsninger (constraints) hviler bl.a. på diskussion og konsensus i DAHANCA kvalitetssikringsgruppen. Modellerne og constraints er udvalgt både med øje på den tilgængelige evidens, men også for at de skal være operationelle, dvs. simple og relevante for de dosisniveauer der benyttes ved hoved-halskræftbehandling.

Ved optimering af dosisplaner, skal man holde sig for øje at risikoen sjældent er defineret ved en enkelt DVH værdi, men afhængig af komplekse dosis-volumensammenhænge, og dermed gælder for alt væv uden for target at det skal spares "as low as reasonable possible", - selvfølgelig prioriteret af hensyn til alle de andre normalvæv.

Nomenklaturen for normalvæv er tilstræbt at følge Santanam (1). Suffix: L/R=left / right. Ved $D_{\max}$ forstås $D_{0,027 \text{ cm}^3}$ ($[3 \times 3 \times 3] \text{ mm}^3$). Se Appendix 3

	Struktur (i alfabetisk rækkefølge inden for grupperne)	Dosisbegrænsning OAR [Gy]	Dosisbegrænsning PRV [Gy]	Kommentarer inkl. endepunkt	Reference vedr. dosisbegrænsning
ABSOLUT	BrainStem	$D_{\max} \leq 54\text{Gy}$	$D_{\max} \leq 60\text{Gy}$	Ved behandling af $\leq 10\text{ cm}^3$ af OAR til max 59 Gy er risikoen meget lille for neurologiske skader , hvorfor det kan gøres for at få targetdækning, efter patientinformation. Til de yderste 3 mm af hjernestammen kan gives 64 Gy for at få targetdækning med begrænset risiko for neurologiske mén*.	Mayo et al. IJROBP vol 76 (3) S36-S41, 2010 *Weber IJROBP Vol 63 (2) 401-, 2005 *Debus IJROBP Vol 39 (5) 967-, 1997
	SpinalCord	$D_{\max} \leq 45\text{Gy}$	$D_{\max} \leq 50\text{Gy}$	Ved dosis op til 60 Gy er risikoen for neurologiske skader estimeret til 6 % hvorfor små overdoseringer kan tillades for at opnå targetdækning, efter patientinformation.	Kirkpatrick et al. IJROBP 76 (3) s42-9, 2010
SKAL	Chiasm Optic-Nerve_L OpticNerve_R	$D_{\max} \leq 54\text{Gy}$	$D_{\max} \leq 60\text{Gy}$	$D_{\max} \leq 55\text{ Gy}$ medfører meget lille risiko for synspåvirkning . 60 Gy giver ca. 7% risiko, så constraint kan overskrides for at få targetdækning efter patientinformation.	Mayo et al IJROBP 76 (3) S28-35, 2010
	Eye-Back_LEyeBack_R (øje undtagen EyeFront)	$D_{\max} \leq 45\text{Gy}$	$D_{\max} \leq 50\text{Gy}$	Retinopati kan optræde allerede efter 30 Gy, hvorfor dosis skal være så lav som mulig. Til gengæld er der en volumeneffekt, så f.eks. laterale retina kan forsøges skånet separat.	Jeganathan et al. IJROBP 79 (3) 650-9, 2011
	EyeFront_L EyeFront_R (cornea, iris, lens)*	$D_{\max} \leq 30\text{Gy}$	$D_{\max} \leq 35\text{Gy}$	Conjunctivitis, tørt øje syndrom og katarakt. *Øjets linser fremgår ikke af listen som et selvstændigt risikoorgan. De er beliggende inden i et eksisterende OAR og evt. specifikke bivirkninger kan behandles.	Jeganathan et al. IJROBP 79 (3) 650-9, 2011

	Lacri- mal_LLacrima- R (gl. lacrimalis)	$D_{\text{mean}} \leq 25$ Gy	$D_{\text{mean}} \leq 30$ Gy	Tørt øje syndrom. Selv ved overskridelser af andre constraints til synsbanerne er gl lacrimalis værd at spare pga. af muligheden for at bevare øjet in situ.	Jeganathan et al. IJROBP 79 (3) 650-9, 2011
BØR	Brain	$D_{1\text{ccm}} < 58\text{Gy}$ $D_{\text{max}} \leq 68\text{Gy}$ Undgå hotspots.		Ved $D_{\text{max}}=72$ Gy er risikoen for nekrose 5% efter 5 år. Kognitive forstyrrelser kan ses ved lavere doser.	Su et al. R&O 104 (2012) 312-. Lawrence et al. IJROBP vol 76 (3) S20-27, 2010
	Cochlea_L Cochlea_R	$D_{\text{mean}} \leq 45\text{Gy}$ og $D_{5\%} \leq 55\text{Gy}$	$D_{\text{mean}} \leq 50\text{Gy}$ og $D_{5\%} \leq 60\text{Gy}$	Risiko for klinisk høretab måske 15% ved middeldoser ≤ 47 Gy <i>når strålebehandling gives med cisplatin.</i>	Bhandare et al. IJROBP 76 (3) S pp S50-57, 2010; Chan et al IJROBP 73, (5) 1335-1342, 2009; Hichcock et al IJROBP 73 (3) 779-88, 2009
	Esophagus (cervical esophagus+ esophagus inlet muscle+ cricopharyngeal muscle)	$D_{\text{mean}} \leq 30\text{Gy}$		Begrænsede data for stråleinducerede synkeproblemer i øsofagus	
	LarynxG (glottic larynx)	$D_{\text{mean}} < 40$ Gy,		Mange forskellige data for synkeproblemer i litteraturen. Ingen tegn på en meget stejl dosis responskurve.	Review: Batth et al. Head Neck 36: 291–298, 2014
	LarynxSG (supraglottic larynx)	$D_{\text{mean}} < 40$ Gy		Mange forskellige data for synkeproblemer i litteraturen. Ingen tegn på en meget stejl dosis responskurve.	Review: Batth et al. Head Neck 36: 291–298, 2014

Mandible	$D_{\max} \leq 72\text{Gy}$	Osteoradionekrose. Meget sparsomme data	<i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> April ; 76(5): 1333–1338 2010
Oralcavity	$D_{\text{mean}} \leq 30\text{Gy}$ for ikke involverede del af mundhulen	Extended oral cavity jf. Brouwer. Xerostomi og mucositis	Beetz R&O 105 (2012) 101-6 Hawkins R&O 2017 ePub Dean R&O 120 (2016) 21-27
Parotid_L Parotid_R	1) Kontralateral parotis: $D_{\text{mean}} \leq 20\text{Gy}$ 2) Begge parotider: $D_{\text{mean}} \leq 26\text{Gy}$	Xerostomi	Deasy et al IJROBP 76 (3) S58-63, 2010
PCM_Low (nedre pharynx konstriktor)	$D_{\text{mean}} < 55\text{ Gy}$	Mange forskellige data for synkeproblemer i litteraturen. Ingen tegn på en meget stejl dosis responskurve.	Review: Batth et al. Head Neck 36: 291–298, 2014
PCM_Mid (mellem pharynx konstriktor)	$D_{\text{mean}} < 55\text{ Gy}$	Mange forskellige data for synkeproblemer i litteraturen. Ingen tegn på en meget stejl dosis responskurve.	Review: Batth et al. Head Neck 36: 291–298, 2014
PCM_Up (øvre pharynx konstriktor)	$D_{\text{mean}} < 55\text{ Gy}$	Mange forskellige data for synkeproblemer i litteraturen. Ingen tegn på en meget stejl dosis responskurve.	Review: Batth et al. Head Neck 36: 291–298, 2014
Pituitary	$D_{\text{mean}} \leq 20\text{Gy}$	Ingen tærskeldosis. Hormonforstyrrelser ses tiltagende ved doser $>20\text{ Gy}$	Darzy et al. Pituitary 12;40-50. 2009
Submandibular_L Submandibular_R	$D_{\text{mean}} \leq 35\text{Gy}$	Xerostomi	Deasy et al IJROBP 76 (3) S58-63, 2010

	Thyroid	$D_{\text{mean}} \leq 40 \text{ Gy}$	Der er tilsyneladende ingen specifik tærskeldosis for hormonforstyrrelser	Rønjom et al, R&O 109 317–322. 2013 Boomsma R&O 99 1-5. 2011
KAN	Carotid_L Carotid_R	$D_{\text{max}} \leq 40 \text{ Gy}$	Søges skånet for at undgå stenose og cerebral iskæmi , hvis der ikke er et elektivt område feks T1 _{a/b} glottisk larynx cancer eller ipsilateral behandling.	Choi et al: Radiat Oncol J. 34:26-33. 2016
	BuccalMuc_L/R	$D_{\text{mean}} \leq 30 \text{ Gy}$ for ikke involveredel af OAR	Xerostomi (og måske mucositis) Data kun for så vidt at buccal mucosa er inkluderet i nogle definitioner af Oral cavity	Dean R&O 120 (2016) 21-27 Hawkin R&O ePub (2017)
	Lips	$D_{\text{mean}} \leq 20 \text{ Gy}$	Mucositis, Cheilitis	RTOG 1016
	Hippocampus	$D_{40\% \text{ EQD}_2} = 7,3 \text{ Gy}$ (<11 Gy på 33 fx med $\alpha/\beta=3$)	Hukommelsesproblemer hos hhv. 11% og 66% ved overholdelse/ overskridelse af constraint. Ved dosioptimering skal man overveje konsekvensen for andre OAR ved at inddrage et OAR med så lav constraint.	*Gondi et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 85: 348–354.

Absolut: Disse organer er livsvigtige/ nødvendige for førlighed og skal absolut defineres og som udgangspunkt prioriteres over targetdækning.

Skal: Serielle organer der skal defineres og skånes, om end ikke nødvendigvis prioriteres over targetdækning.

Bør: Indeholder normalvæv, hvor der er evidens for klinisk gevinst ved at skåne dem, samt organer med alvorlig, men behandelig toksicitet.

Kan: Indeholder normalvæv, hvor der indtil videre er dårlig evidens for stråleinducerede bivirkninger og usikre endepunkter. Kan defineres afhængigt af lokale retningslinjer/ forskningsprojekter.

Der henvises i øvrigt til indtegningsvejledning (Appendix 1).

7. Dosisplanlægning

Dosishastigheden skal være mindst 0,1 Gy/min i det kliniske targetområde i henhold til ICRU.

7.1 Dosis ordination

Den ordinerede dosis til et target (CTV) angiver ønsket middeldosis til området.

7.2 Beregning af dosis

For *fotoner* tilstræbes, at middeldosis svarer til den ordinerede dosis. Det tilstræbes at dosis i henholdsvis CTV2_{only} (CTV2 minus CTV1) og CTV3_{only} (CTV3 minus CTV2) ligger så tæt som praktisk muligt på de tilhørende ordinationer.

For CTV1 gælder, at dette skal være dækket af 95%-107% af den ordinerede dosis. For CTV2 og CTV3 gælder, at disse skal være dækket af mindst 95% af de ordinerede doser. Desuden tilstræbes, at 95% isodosekurven for hhv. PTV1, PTV2 og PTV3 er så sammenfaldende med indtegningerne af netop PTV1, PTV2 og PTV3, som det er praktisk muligt. Se tabellen i afsnit 11.3.3.

Globalt må maksimalt 1,8 cm³ modtage over 107% af den ordinerede dosis til CTV1.

Dosisberegningen for fotoner skal tage hensyn til densitetsforskelle i patienten ud fra CT-skanningen, både for de primære stråler og for de spredte stråler.

For *elektroner* tilstræbes, at den minimale absorberede dosis i PTV er 92,5% af den ordinerede dosis, og at den maksimale absorberede dosis er mindre end 107% af den ordinerede dosis.

Dosisberegningen for elektroner skal helst fortages på baggrund af CT-skanningen, dog kan hudnære tumorer forsat beregnes ud af en simpel manuel håndberegning.

Som standard anvendes simultant integreret boost (SIB), som ordineres med forskellig totaldosis til hhv. CTV1, CTV2 og CTV3 mens antal fraktioner er konstant. Dosis per fraktion til de elektive områder er derfor mindre end ved konventionel fraktionering, hvilket er begrundelsen for at øge totaldosis fra mindst 46 Gy (2 Gy/fx) til hhv. 50 Gy (1,5 Gy/fx) og 56 Gy (1,0 Gy/fx). Se Appendix 2.

7.3 Prioritering af kravene

IMRT optimeringsalgoritmerne i dosisplanlægnings-systemerne har brug for prioriteringer af de forskellige mål og ønsker. For at disse prioriteringer ikke bliver tilfældig, men til bedst mulig gavn for patienterne anbefales nedenstående standard prioritering. Prioriteringen kan naturligvis i det enkelte kliniske tilfælde være anderledes.

1. **Kritisk normalvæv, potentielt letale komplikationer, prioriteret.**

SpinalCord
BrainStem

2. **Targetdækning**

GTV
CTV1

3 **Kritisk serielt normalvæv**

EyeFront
Chiasm
EyeBack

4. Targetdækning

CTV2
CTV3
PTV1
PTV2
PTV3

5. Sensitivt normalvæv

Brain
Cochlea
Esophagus
LarynxSG
LarynxG
Mandible
OralCavity
Parotid
PCM
Pituitary
Submandibular
Thyroid
Carotid
BuccalMuc
Lips
Hippocampus

6. Undgå overdosering af PTV2 og PTV3

7.4 God planlægningsskik

Afsnittet om god planlægningsskik omhandler flere af de overvejelser, man kan gå igennem, når der skal laves en dosisplan.

7.4.1 Huddosis og build-up områder

Ved brug af IMRT er der en risiko for at man "booster" hudnære områder tæt på target. Dette skyldes, at PTV ofte er tæt på hudoverfladen, endda til tider udenfor patienten. For felter som går igennem dette område vil der være build-up, build-down og manglende indspredning (alt efter feltretning). Det resulterer i manglende dosis i hudoverfladen. IMRT optimeringsalgoritmen vil forsøge at kompensere med ekstra dosis i dette område, hvilket medfører en ekstra bestråling af hudoverfladen i forhold til 3D konform behandlingsteknik. Dette er uønsket og skal undgås for ikke at påføre patienterne unødige bivirkninger.

Det findes flere metoder til at undgå denne uønskede effekt. Hvilken der benyttes bestemmes ofte af hvilke muligheder dosisplanlægningssystemet tillader. De fleste benytter et IMRT PTV, som er reduceret i volumen i forhold til PTV'et. Dette volumen er den del af PTV'et, som befinder sig fra få mm under hudoverfladen. Ved denne metode undgår man at IMRT algoritmen "booster" overfladen. Man skal dog være varsom med helt at undlade at benytte det oprindelige PTV, idet det jo netop tager hensyn til en del forskellige usikkerheder, som også er til stede omkring huden i patienten.

7.4.2 Feltretninger og kollimatorvinkler

Hvis der ikke anvendes rotations-IMRT, kan feltretningerne med fordel vejledes af tumorområdernes placering og udbredning. Her skal man tænke på felternes divergens samt isocentrenes placering. Ved at placere

felter og kollimatorvinkler fornuftigt, kan IMRT algoritmen nemmere opnå højere konformitet. Hvis 0° eller 180° vælges til alle felter, kan der skabes 'MLC tongue-and-groove' effekter, der ikke nødvendigvis tages højde for i dosisplanlægningssystemet. Ved at vælge forskellige kollimatorvinkler opnås også større modeleringsmuligheder for IMRT optimeringsalgoritmen.

7.4.3 Unilateral strålebehandling

Unilateral strålebehandling kan uden problemer gives ved hjælp af IMRT. Det er som beskrevet i 7.5.2 vigtigt at vælge fordelagtige feltretninger, og i unilateral bestråling vil indgangsvinkler i det behandlede område ofte være at foretrække. Det er dog vigtigt ikke at udelukke feltretninger fra den ikke-behandlede side, da konformitet og homogeniteten ofte kan forbedres. Felter med indgangsvinkel gennem den ikke-behandlede side vil oftest have lille vægt i den samlede plan, hvis 'objectives' sættes op til at sikre dette, f.eks. ved at dele RVR (se afsnit 7.6) op i en højre og venstre del. Det er vigtigt at OAR på den ikke-involverede side får så lille dosis som muligt og gerne også langt under de normale tolerancer.

7.4.4 Konformitetsindex (CI)

Konformitets index (Conformity Index CI) kan bruges til at kontrollere, at en given dosisplan ikke bestråler for store volumener unødvendigt.

Der findes flere forskellige CI, beregnet på forskellig vis⁴, ens for dem alle er, at de giver et tal for hvor langt fra den teoretiske ideelle plan, den givne plan er.

Der kan være gode grunde til at benytte de forskellige. Den mest simple er RTOGs:

$$\text{Conformity Index}_{\text{RTOG}} = V_{\text{RI}} / \text{TV}$$

hvor V_{RI} er volumen af området omgivet af reference isodose-kurven (95% af ordineret dosis) og TV er volumen af target. Dette CI har den styrke, at det er simpelt og intuitivt. Sammen med DAHANCA's krav om dosisdækning giver det en indikation af planens brugbarhed. Jo tættere på 1 desto bedre er planen, forudsat at dosisdækningen er i orden.

CI kan bruges som en af mange metoder til at udvælge den bedste plan af flere. To ellers identiske planer med forskellig CI, vil den med CI tættest på 1 være at foretrække.

7.4.5 Overdosering i PTV2 og PTV3

Ved brugen af IMRT er det muligt at opnå en høj grad af dosisdækning samt CI tæt på 1. Dog kan der være en forholdsvis høj overdosering i PTV2 og PTV3, da PTV1 typisk vil være placeret centralt i disse områder. Middeldosis af PTV2_{only} og PTV3_{only} skal tilstræbes at ligge så tæt på den ordinerede dosis, som det er praktisk muligt. Det er vigtigt i plan-evalueringen at se, hvor evt. overdosering af PTV2 og PTV3 er placeret. Hvis overdoseringen mod forventning ikke ligger nær PTV1, så bør det overvejes, om middeldosis af PTV2_{only} og PTV3_{only} kan reduceres yderligere.

7.4.6 Normalvævs dosisgrænser

I afsnit 6 beskrives, hvilke dosisgrænser DAHANCA anbefaler. Disse grænser er et mål for den klinisk acceptable risiko for bivirkninger. Men det er vigtigt at huske, at reduktion af dosis, både over og under disse dosisgrænser, altid vil reducere risikoen for bivirkninger. For eksempel, hvis middeldosis til parotis kan reduceres fra 50 Gy til 40 Gy, reduceres risikoen for bivirkninger ifølge Dijkema et al⁵ fra ca. 75% til 50%.

⁴ Feuvret et al Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 64, No. 2, pp. 333–342, 2006.

⁵ Dijkema et al Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 78, No. 2, pp. 449–453, 2010

7.4.7 Dosis i RVR

Ud over targets og specifikke risikoorganer med tilhørende margin, kan man definere et Remaining Volume at Risk (RVR), altså det volumen indenfor patienten, der ikke er target eller specifikt risikoorgan. Dette volumen kan benyttes til at sikre, at feltretninger som passerer gennem væv langt væk fra target får mindre vægt i den samlede plan, f.eks. til at undgå høj dosis i skuldrene. Det kan også benyttes til at sikre, at totaldosis til patienterne ikke bliver for høj. Desuden benyttes RVR til at rapportere, hvilken dosis der er givet udenfor targets og risikoorganerne.

7.5 Biologisk dosisplanlægning

Betegnelsen biologisk dosisplanlægning anvendes når dosisfordeling og fraktionering er optimeret ved brug af radiobiologiske dosis-responsmodeller. Optimeringen kan enten være direkte ved at biologiske modeller indgår i optimeringsfunktionen for IMRT, eller indirekte ved at en dosisfordeling for en plan evalueres med brug af biologiske modeller. Target definition baseret på funktionel eller molekylær billeddannelse betegnes normalt ikke som biologisk dosisplanlægningen med mindre dosisfordelingen i target søges optimeret på baggrund af billeddata.

Ved problemer med at overholde constraints kan konsekvenserne af den biologiske effekt af lavere dosis per fraktion inddrages i overvejelserne.

De fleste kommercielt tilgængelige dosisplanlægningssystemer tilbyder muligheder for biologisk dosisplanlægning med muligheder for evaluering alene eller optimering. Modeller anvendt og anbefalet i QUANTEC projektet er beskrevet af Marks⁶

Der findes et stort antal biologiske modeller og det er uden for disse retningslinjers rammer at beskrive disse. Så længe fysiske dosisvolumengrænser på kritisk normalvæv: rygmarv, hjernestamme, chiasma opticus, synsnerver og retina er overholdt kan biologisk optimering anvendes til at optimere dosisfordelingen til de mindre kritiske normalvæv. I specielle tilfælde som genbehandling og 'last resort' behandlinger, hvor der skal balanceres mellem target dækning og kritisk normalvævs doser, kan biologisk optimering af target dosisfordelingen også indgå i optimeringen.

Biologisk dosisplanlægning bør kun indgå som en støtte til en klinisk beslutning efter en kritisk vurdering. Validiteten og rækkevidden af modeller og parametre bør vurderes og ekstrapolationer udover målte data undgås. Modeller og modelparametre bør testes mod kliniske data.

8. Behandling

8.1 Billedvejledning

Lejrning af patienter bør verificeres med 2D billeder og/eller CBCT-scanninger efter behov. Tolerancer og hyppighed fastlægges lokalt under hensyntagen til PTV margin og opstillingsusikkerhed. PTV margin bør fastlægges baseret på lokale studier⁷ og skal kompensere for systematiske og tilfældige fejl hidrørende fra hhv. forberedelse og udførelse af strålebehandlingen.

Anatomiske strukturer til match defineres i forhold til targetlokalisering. Således kræver behandling af tumorer i nasopharynx typisk mere kranielt lokaliserede matchstrukturer end fx behandling af tumorer i hypopharynx. Matchområdet 'region of interest' (ROI) skal endvidere tage hensyn til udstrækningen af elektive volumener. Ved match på knogler, vælges strukturer som er minimalt bevægelige, det betyder, at det bør undgås at matche på fx tungen. Atlas, dens og de cervikale hvirvler udgør ofte et fornuftigt udgangs-

⁶ LB Marks, IJROBP vol 76, No.3-S10-S19

⁷ M. van Herk: "Errors and Margins in Radiotherapy", *Sem. Rad. Onc.* **14** (1), pp. 52-64 (2004).

punkt for match i forhold til medulla. Ved CBCT-match, er det ofte muligt at matche på bløddeler eller tumor. Her vælges et fornuftigt ROI som omfatter targetområdet og den tilstødende medulla, således at det sikres at targetvolumina og kritisk normalvæv er tilstrækkeligt inddækket hhv. skånet. Såvel manuelt som automatisk match skal kontrolleres visuelt i forhold til justering af knogleanatomisk position (fx de vertebrale korpora) og position af tilgængeligt blødt væv. Det enkelte center skal fastlægge tolerancer i overensstemmelse med PRV og PTV margins.

Ved indgåelse af kompromis, prioriteres hensyn til normalvæv og targets som beskrevet i kap. 6, med mindre andet er besluttet og dokumenteret.

8.2 Replanlægning

Det bør undervejs i behandlingen vurderes, om patientens anatomi ændrer sig så meget, at patientens fiksfation kompromitteres eller dosisfordelingen ændres signifikant. I givet fald laves en ny stråleplan. En sådan vurdering kan tage udgangspunkt i regelmæssige CBCT-scanninger og f.eks. en CT-scanning midtvejs, hvis det skønnes nødvendigt. Dette er specielt relevant hos patienter med stort vægttab eller med store tumorer, hvor der ofte ses en markant reduktion af CTV1 under strålebehandlingen. Ved markant reduktion af vægt eller CTV1, bør stråleplanen vurderes med henblik på såvel normalvævstolerance som targetdækning. Replanlægning skal altid finde sted, hvis tolerancedosis til kritiske organer skønnes overskredet, eller hvis det vurderes at target ikke længere er tilstrækkeligt dækket med den indeværende dosisplan.

9. Specielt for proton strålebehandling

Patienter som er mulige kandidater til protonterapi skal identificeres på de lokale kræftafdelinger. Her foretages sammenlignende dosisplanlægning, dvs. der udarbejdes dosisplaner med både fotoner og protoner, således at man kan kvantificere om den enkelte patient forventes at have gavn af protonterapi. Hvis patienten skal tilbydes og accepterer protonterapi skal den endelige dosis planlægning foregå på DCPT. Efter endt behandling afsluttes patienten fra DCPT og overgår herefter til opfølgning lokalt.

De overordnede principper om dosisordination, definitioner af kliniske targets (CTV1, CTV2 og CTV3), targetudvælgelse, normalvævsdefinitioner, nomenklatur og normalvævsbegrænsninger gælder for både fotoner og protoner. Der er dog en række faktorer, som bevirker at dosisplanlægning med protoner adskiller sig fra dosisplanlægning med fotoner og dette kræver at en række andre overvejelser gennemgås. Fordelene, såvel som usikkerhederne, ved protonbehandling afspejles af den karakteristiske dybdedosiskurve, som er kendetegnet ved en brat afsætning af dosis i en bestemt dybde (Bragg peak).

a. Forberedelse og skanning:

Fiksationsudstyret skal vælges med høj homogenitet, dvs. uden skarpe konturer og generelt med så lidt materiale som muligt i feltretningerne. Planlægnings-CT skanningen til brug ved proton-dosisberegning skal kalibreres mhp. optimal oversættelse af Hounsfield units (HU) til proton-stopping-power. Det er disse faktorer, der bevirker at patienterne ikke umiddelbart kan endeligt forberedes til behandling på fotoncentre. Skanning med vanligt udstyr til fotonterapi, evt. diagnostiske skanninger, kan dog bruges til sammenlignende dosisplanlægning, dvs. en kvantitativ analyse af dosimetriske fordele og ulemper ved protonterapi. Fotonproton plansættet kan evt. kvantificeres med Δ Dosis og Δ NTCP (Normal Tissue Complication Probability), knyttet til specifikke normalvæv.

b. Dosisplanlægning:

Ved dosisplanlægning med protoner er der andre overvejelser end ved fotonplanlægning i forhold til valg af feltvinkler, feltantal, teknikker til at sikre hudnær dosis samt håndtering af lateral penumbra. Såvel udarbejdelse af den endelige dosisplan til protonterapi, som udarbejdelse af sammenlignende dosisplaner, kræver derfor særlig træning, som er defineret af DCPT.

Usikkerheder ved setup, skanning og dosisberegning håndteres på en anden måde end ved fotonplanlægning, hvor PTVet sikrer at den ordinerede dosis leveres til CTVet. Med protoner optimeres dosis til forskellige scenarier, hvor patientlejring og/eller CT-kalibrering ændres en smule. Dette koncept kaldes for "robust optimering". Dosisplanlægningssystemet bruger de "let forvredne" scenarier til at sikre at dosis også i "worst-case" dækker targets, mens normalvævet skånes tilstrækkeligt. Ligesom PTV kan have forskellige størrelser fra patientgruppe til patientgruppe, vil robuste optimeringsparametre også være forskellige. Parametrene vil ændre sig med tiden i takt med at ny viden om usikkerheden i behandlingen kommer frem. DCPT vil løbende opdatere de robuste optimeringsparametre, hvorfor det er vigtigt at sikre at man til enhver tid benytter de anbefalede parametre. Dette gælder også ved planlægning af sammenlignende dosisplaner

Med intensitetsmoduleret protonterapi (IMPT) leveres dosis ved hjælp af en række smalle stråler (spots). Placeringen af spots er vigtig i forhold til planens kvalitet og leveringstid. Klasseløsninger vil definere et godt udgangspunkt for spotplacering. Områderne hvor disse spots kan placeres defineres af specifikke voluminer; "robust target volumes" (RTVs). RTVerne dannes ud fra en beregning af usikkerhederne fra robust optimeringsparametrene og kan også benyttes til at tildele visse dele af et behandlingsvolumen bidrag fra et bestemt felt. For at fordele usikkerhederne for de enkelte felter, tilstræbes altid at et target område behandles af mindst to felter, gerne flere.

Ved hoved-halskræft er der ofte hudnære targets. Da den mindste protonenergi, som kan leveres af DCPTs cyklotron (70 MeV) sv.t. Bragg peak i ca. 4 cm dybde, kan det være svært at opnå dosis i de første cm af patienten. Dette løses ved at indsætte en plastikplade (rangeshifter) mellem gantry og patienten. Her ved reduceres protonenergien og spots kan placeres tættere på eller i patientens overflade. Dette leder imidlertid til mindre plads omkring patienten hvorved feltretningerne begrænses og spotstørrelsen øges, hvilket igen leder til en bredere penumbra. Fordelen ved protonerne ligger i feltets retning, hvor indgangs- og udgangsdosis næsten altid er mindre end for fotoner. Det er disse fysiske egenskaber, som dosisplanen skal udnytte for at få det optimale ud af protonplanlægningen.

Da proton- og fotonterapi hver for sig benytter forskellige koncepter til at håndtere usikkerheder, er det en udfordring at vurdere om targetinddækning og dosis til kritiske organer er sammenlignelige mellem de to teknikker. Man evaluerer protonplanen både ved "worst case" og ved den nominelle plan, dvs. protonplanen uden usikkerhedsparametre tilføjet, for target og kritiske normalvæv. Det bedste bud på at sammenligne dosis til ikke-kritiske normalvæv er at sammenligne fotonplanen med den nominelle protonplan.

c. Behandling

Selve håndteringen af patientopstilling til protonbehandling ligner fotonbehandling i mange aspekter. Der benyttes CBCT og korrigeres for både translationer og rotationer. Dog kræver protonbehandling en mere udtalt opmærksomhed omkring dybde og densitetsændringer (fx skulderposition, fiksatoren og anatomiske ændringer) da protoners dosisafsætning i væv er meget følsomt overfor ændringer i disse parametre.

10. Total behandlingstid

Ved hver fraktion skal alle felter behandles. Patienter som behandles med 6 fraktioner per uge skal behandles med 1 daglig fraktion, mandag-fredag. Den 6. fraktion skal gives enten i weekenden, eller som en ekstra fraktion på en af ugens hverdage, men altid med mindst 6 timers interval. Patienter som behandles med 10 fraktioner per uge skal behandles med max. 2 daglige fraktioner, altid med mindst 6 timers interval. Det skal tilstræbes, at der gives mindst 4 Gy inden den første behandlingsafbrydelse (weekend), og tilsvarende bør behandlingen ikke afsluttes med mindre end 4 Gy efter en weekend.

Såfremt der sker en afbrydelse af behandlingen, skal de(n) manglende fraktion(er) søges givet inden en uge. Dette kan ske ved enten at give ekstra fraktion(er) i weekend, eller ved at give ekstra behandling samme dag som en planlagt fraktion, men med et interval på mindst 6 timer. Kompensationen for en manglende behandling skal gives så hurtigt som muligt efter behandlingsafbrydelsen er opstået, såfremt patienten skønnes at kunne klare dette. Det er vigtigt, at den planlagte behandlingstid overholdes så stringent som muligt. Som hovedregel skal man dog ikke give mere end 1 ekstra fraktion pr. uge. Af hensyn til den akutte toksicitet må der ikke gives daglige behandlinger uafbrudt i mere end 13 dage, subsidiært, hvis der ikke behandles i weekend, må der ikke gives mere end 3 dage med 2 daglige behandlinger inden for 2 uger. Ved længerevarende pauser kan det være nødvendigt at kompensere pausen ved at anvende andre fraktionsringsmønstre, herunder evt. hyperfraktionering. For detaljer, se Dale et al⁸.

11. Kvalitetssikring

I kliniske studier er det relevant at kvalitetssikre de grundlæggende behandlingsmetoder. Kvalitetssikring kan deles op i tre faser. Første fase: den indledende kvalitetssikring, som blandt andet omfatter retningslinjer, dosis audits, indtegnings workshops. Anden fase er den daglige kvalitetssikring, som blandt andet omfatter tekniske kontrol af acceleratorerne, kontrol af indtegninger, dosisplaner og behandlingsopstillinger. Tredje fase er den opfølgende kvalitetssikring, som blandt andet omfatter indrapportering, stikprøvekontrol med evaluering af større og mindre afvigelser ('major' og 'minor deviations').

11.1 Den indledende kvalitetssikring

Principperne i den tekniske kvalitetssikring i DAHANCA bygger på "Practical Guidelines for the Implementation of a Quality System in Radiotherapy" fra European Society for Therapeutic Radiology and Oncology, "Comprehensive QA for Radiation Oncology", Report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 40 og "Absorbed Dose Determination in Photon and Electron Beams", Technical Report Series 398, fra International Atomic Energy Agency.

Nedenfor beskrives, hvordan man sikrer, at der gives den korrekte behandling af hoved-hals cancer inden for DAHANCA regi. Ud over disse eksterne DAHANCA retningslinjer, skal der være interne retningslinjer, som beskriver hvordan det enkelte center i detaljer udfører strålebehandling af hoved-halscancer og derved sikrer, at behandlingen sker i overensstemmelse med DAHANCA retningslinjerne.

11.1.1 Dosis audit

Processen fra CT over dosisplanlægning og til behandling er kompleks. Det er nødvendigt at have kontrol med hver enkelt delproces. Det er dog alligevel nødvendigt at kontrollere hele processen som helhed, da snitfladerne mellem de enkelte processer og kontroller ikke altid fanger alle fejl. En mulig måde at gøre dette på er en dosis audit.

En dosis audit indbefatter, at det enkelte center får stillet et fantom til rådighed, som skal behandles ud fra specifikke retningslinjer til specifikke dosisniveauer. Dosis til fantomet bliver målt på forskellig vis og sammenholdt med den elektroniske dosisplan, som centeret har produceret, og som ligger til grund for behandlingen. Det anbefales at der minimum hvert 5. år via DAHANCA's kvalitetssikringsgruppe udføres en ekstern dosis audit.

11.1.2 Indtegnings-workshops

Grundlag for dosisplanlægning er indtegnning af tumor og det kliniske target. Indtegnings-vejledningen i disse retningslinjer skal sikre, at indtegningerne bliver så ensartede så muligt. Da der ikke er noget præcist

⁸ Dale et al, Clin Oncol 14:382-393, 2002

facit, er der behov for løbende at evaluere indtegningspraksis. Der bør derfor hvert 3. år udføres nationale indtegningsworkshops med inddragelse af alle centre, arrangeret af kvalitetssikringsgruppen.

11.2 Den daglige kvalitetssikring

Der skal foreligge lokale instrukser for hvordan den daglige kvalitetssikring foretages.

11.2.1 Indtegningskontrol

Indtegningen af kliniske targets og normalvæv skal godkendes af en speciallæge før dosisplanen kan godkendes. Indtegningen skal som udgangspunkt følge beskrivelsen i kapitel 5. Hvis der er afvigelser, bør dette beskrives i patientens journal.

11.2.2 Dosisplankontrol

Alle dosisplaner skal gennemgå uafhængig kontrol. Det kontrolleres at den ønskede ordination er fulgt, at der er tilfredsstillende dosisdækning på alle CT-snit og at dosisgrænserne er overholdte (se kapitel 6 og 7).

11.2.3 Billedkalibrering

Hvert center skal have en procedure som beskriver, hvordan man sikrer at billede-isocentret passer med behandlings-isocentret.

11.3 Den opfølgende kvalitetssikring

Den tekniske og kliniske udvikling går hurtigt og derfor er der løbende behov for at tilpasse kvalitetssikringen og retningslinjerne til de aktuelle behandlingsteknikker og behandlingsmuligheder. Rapportering af den givne behandling er derfor vigtig.

11.3.1 Rapportering af strålebehandlingsoplysninger

For alle patienter indberettes den ordinerede dosis for CTV1, CTV2 og CTV3 på 'Primær Behandling'-skemaet til DAHANCA sekretariatet. Opstart, afslutning og evt. pauser bør også indberettes.

11.3.2 Central elektronisk kvalitetssikring

For patienter som indgår i kliniske protokoller, hvor der er aftalt central elektronisk kvalitetssikring, overføres de relevante dosisplaner i DICOM-RT format efter nærmere retningslinjer

11.3.3 Kvalitetssikrings audits

I forbindelse med kliniske forsøg i DAHANCA skal der udføres en kvalitetssikrings audit. Dette kan foregå enten for hele kohorten, eller som en stikprøvekontrol på en række tilfældigt udvalgte patienter. Et panel af eksperter fra forskellige centre gennemgår behandlingsforløb og dosisplaner. Det vil blive vurderet om patienterne er blevet behandlet efter de gældende retningslinjer. Evt. afvigelser kategoriseres som 'minor' eller 'major' ud fra princippet om afvigelsen potentielt har indvirkning på overlevelses-chancerne. Hvis dette er tilfældet, vurderes fejlen som major, ellers er den kun 'minor'.

	Per protocol	Minor deviations	Major deviations
Dosisordination til CTV1	66, 68, 70, 76 Gy		
Middeldosis CTV1	±1 %	±2 %	
Minimum dosis til CTV1	95% af dosis til 99% af CTV1, samt 90% af dosis til sidste 1 % af CTV1	95% af dosis til 98% af CTV1, samt 90% af dosis til sidste 2 % af CTV1	Mindre end 95% af dosis til 2% eller mere af CTV1
Minimum dosis til PTV1, eksklusiv huddelen	95% af dosis til 98% af PTV1, samt 90% af dosis til sidste 2 % af PTV1	95% af dosis til 95% af PTV1, samt 90% af dosis til sidste 5 % af PTV1	Mindre end 95% af dosis til 5% eller mere af PTV1
Maksimum dosis til mere end 1,8 cm ³ (D1,8cm ³)	≤107% af CTV1 dosis	≤ 110% af CTV1 dosis	> 110% af CTV1 dosis
Maximum dosis til spinal cord (D0.027 cm ³)	≤ 45 Gy	45-50	> 50 Gy
Maximum dosis til PRV spinal cord (D0.027 cm ³)	≤ 50 Gy	50-55	> 55 Gy
Maximum dosis til brain stem (D0.027 cm ³)	≤ 54 Gy	54-59	> 59 Gy
Maximum dosis til PRV brain stem (D0.027 cm ³)	≤ 60 Gy	60-65	> 65 Gy
Behandlingslængde	For accelereret strålebehandling (6 og 10 fx/uge): ≤41 dage For 5 fx/uge: ≤48 dage	For accelereret strålebehandling (6 og 10 fx/uge): 42-46 dage For 5 fx/uge: 49-53 dage	For accelereret strålebehandling (6 og 10 fx/uge): ≥47 dage For 5 fx/uge: ≥ 54dage

12. Gennemgang af specifikke indikationer

Cavum oris tumorer

Anatomi: Cavum oris omfatter kindslimhinde, gingiva, hård gane, tunge (forreste 2/3) og mundbund. Ved *lateral beliggende* tumorer forstås tumorer i kind, gingiva og trigonum retromolare uden spredning til kontralaterale lymfeknuder. *Midtlinje* tumorer findes i *orale tunge, mundbund og den hårde gane*. Disse tumorer samt de tumorer, der strækker sig ind i disse regioner med primært udgangspunkt i kind og gumme har tendens til bilateral lymfeknudemetastasering. Lymfedrænage fra anterior tunge kan gå direkte til level III og IV, sidstnævnte dog kun yderst sjældent. Tungecancer og tumorer der vokser ind i tungemuskulaturen skal altid - uanset tumors faktiske lokalisation - behandles som midtlinjetumor.

Primærbehandlingen er fastlagt i de nationale retningslinjer (www.dahanca.dk). Som hovedprincip anvendes kirurgi hos alle patienter med operable tumorer, hvor der kan forventes godt funktionelt og kosmetisk resultat. Operation kombineres med postoperativ strålebehandling ved uradikalitet (R1 eller R2) i T eller N position, pN2-3 og/eller pT3-4, og eller alle N-stadier med ekstranodal vækst. Indtegning kan med fordel gøres i samarbejde med opererende kirurg.

Primær strålebehandling:

CTV1: Omfatter primærtumor (GTV-T) og makroskopisk involverede lymfeknuder (GTV-N) med en koncentrisk margin, der som udgangspunkt er 5 mm i alle retninger, dog større hvis primærtumor er dårlig defineret, og mindre hvis den adderede margin går ud i fri luft eller overskrider naturlige barrierer som f.eks. knoglevæv. Såfremt der ikke er knogleindvækst skal knoglevæv altså ikke inkluderes

CTV2: Omfatter som udgangspunkt CTV1 med koncentrisk margin på 5 mm i alle retninger, dog mindre hvis den adderede margin går ud i fri luft eller overskrider naturlige barrierer som f.eks. knoglevæv, dog hvis tumor klods op af knogle: T1-2 2 mm kortikal knogle, T3-4 ingen modifikation. Kan individuelt udvides til at inkludere højrisiko anatomiske regioner, dvs. den frie del af tungen ved involvering af tunge (evt. kun samsidige tungehalvdel ved laterale tumorer), eller samsidige mundbund ved indvækst i denne.

CTV3: Generelt behandles begge sider af halsen, men ved tumorer i kind, gingiva og trigonum retromolare uden indvækst i mundbund, tungebasis eller hårde gane, og uden spredning til kontralaterale lymfeknuder, behandles ipsilateralt. Elektive lymfeknuderegioner omfatter

- N0: level I, II, III.
- N1-3: level I, II, III og lymfeknudeområder mindst 2 cm kranielt og kaudalt for GTV-N. Ved indvækst af patologiske lymfeknuder i muskel inkluderes på samme vis hele musklen mindst 2 cm over og under GTV-N.

Postoperativ strålebehandling:

CTV1: Makroskopisk tumor (R2), mikroskopisk ikke-radikalt opererede områder (R1) eller områder med ekstrakapsulær vækst (ECE), med en koncentrisk margin, der som udgangspunkt er 5 mm i alle retninger, dog større hvis primærtumor er dårlig defineret, og mindre hvis den adderede margin går ud i fri luft eller overskrider naturlige barrierer som f.eks. knoglevæv. Såfremt der ikke er knogleindvækst skal knoglevæv altså ikke inkluderes.

CTV2: Omfatter som udgangspunkt CTV1 med koncentrisk margin på 5 mm i alle retninger, dog mindre hvis den adderede margin går ud i fri luft eller overskrider naturlige barrierer som f.eks. knoglevæv. Kan individuelt udvides til at inkludere andre højrisiko anatomiske regioner.

Såfremt der ikke er et CTV1, dvs. hos radikalt opererede patienter (R0), er CTV2 det radikalt opererede primære tumorområder med minimum 10 mm margin. Såfremt man er i tvivl om hvor de involverede lymfeknuder har siddet eller ikke kan identificere dem på den præ-operative skanning skal hele det involverede level inkluderes. Selv om indikationen for postoperativ strålebehandling alene er pga. uradikalitet i N-position, kapselgennemvækst eller N2-N3 sygdom skal primærtumorlejet (R0) generelt inkluderes, da senere recidivbehandling i T-position er vanskelig.

CTV3: Resterende operationsområde og eventuelle elektive områder. De regionale elektive lymfeknuderregioner uden margin. Generelt behandles begge sider af halsen, men ved tumorer i kind, lateral gingiva og trigonum retromolare uden indvækst i mundbund, tungebasis eller hårde gane, og uden spredning til kontralaterale lymfeknuder, behandles ipsilateralt.

Bemærk: Hvis indikationen for postoperativ strålebehandling alene er pga. uradikalitet i T-position, efter halsdissektion uden faktorer der indikerer behov for strålebehandling, skal der ved pT1-pT2 tumorer ikke gives elektiv bestråling af halsen.

Elektive lymfeknuderregioner omfatter

- pN0: level I, II, III. Ved involvering af kranienerve medtages hele nerven til basis cranii.
- pN1-3: level I, II, III, og lymfeknudeområder mindst 2 cm kranielt og kaudalt for det præoperative GTV-N. Ved indvækst af patologiske lymfeknuder i muskel inkluderes på samme vis hele musklen mindst 2 cm over og under det præoperative GTV-N.

Nasopharynx tumorer

Anatomi: Næsesvælget afgrænses af choanae (anteriort), præ-vertebral muskulaturen (posteriort), den mediale grænse af det parapharyngeale rum (lateralt), basis cranii (superiort), og kaudale rand af C1 (inferiort).

Target indtegnning på baggrund af CT og MR.

CTV1: Omfatter primærtumor (GTV-T) og makroskopisk involverede lymfeknuder (GTV-N) med en koncentrisk margin, der som udgangspunkt er 5 mm i alle retninger, dog større hvis primærtumor er dårlig defineret, og mindre hvis den adderede margin går ud i fri luft eller overskrider naturlige barrierer som f.eks. knoglevæv. Såfremt der ikke er knogleindvækst skal knoglevæv altså ikke inkluderes.

CTV2: Omfatter som udgangspunkt CTV1 med koncentrisk margin på 5 mm i alle retninger, dog mindre hvis den adderede margin går ud i fri luft eller overskrider naturlige barrierer som f.eks. knoglevæv. Udover den koncentriske margen indeholder CTV2 også

- A) resterende del af nasopharynx
- B) basis cranii med bilaterale foramen ovale, rotundum og lacera.
- C) nedre del af sinus sphenoidalis (5-10mm), hele sinus hvis denne er involveret.
- D) posteriore 5mm af cavum nasi og sinus maxillaris (hele sinus hvis denne er involveret).
- E) anteriore 1/3 af clivus, dog hele clivus hvis denne er involveret
- F) ipsilaterale sinus cavernosus ved mistanke om invasion
- G) det parapharyngeale rum

CTV3: CTV2 og bilaterale levels II-III, Va, VIIb og VIIa. Ipsilaterale levels IV og Vb ved N+ sygdom (ikke VIIa). Inkluder Ib ved involvering af Ib, gl. submandibularis eller strukturer der drænerer til Ib (mundhule og anteriore næsehule). Lymfeknudeområder mindst 2 cm kranielt og kaudalt for GTV-N. Ved indvækst af patologiske lymfeknuder i muskel inkluderes på samme vis hele musklen mindst 2 cm over og under GTV-N.

Oropharynx tumorer

Anatomi: Oropharynx afgrænses af forreste ganebue, smagsløgene (papillae vallatae), overgangen mellem hårde og bløde gane, og epiglottis. Oropharynx omfatter således tungens bagerste tredjedel, vallecula, tonsiller, ganebuer, glosso-tonsillærfuren, svælgets bagvæg, og bløde gane.

Radikal strålebehandling

CTV1: Omfatter primærtumor (GTV-T) og makroskopisk involverede lymfeknuder (GTV-N) med en koncentrisk margin, der som udgangspunkt er 5 mm i alle retninger, dog større hvis primærtumor er dårlig defineret, og mindre hvis den adderede margin går ud i fri luft eller overskrider naturlige barrierer som f.eks. knoglevæv. Såfremt der ikke er knogleindvækst skal knoglevæv altså ikke inkluderes.

Hvis tonsillen er fjernet som diagnostisk procedure udgør hele tonsillejet og samsidige ganebuer CTV1. Vær opmærksom på den kliniske undersøgelse inkl. palpationsfund. Tumorer i tungebasis er ofte meget vanskelige at afgrænse ved CT / MR, og det kan være nødvendigt at inkludere store dele af tungebasis i CTV1 eller CTV2.

CTV2: Omfatter som udgangspunkt CTV1 med koncentrisk margin på 5 mm i alle retninger, dog mindre hvis den adderede margin går ud i fri luft eller overskrider naturlige barrierer som f.eks. knoglevæv. Kan individuelt udvides til at inkludere højrisiko anatomiske regioner, f.eks. hele tungebasis ved primærtumor i tungebasis, eller samsidig tungebasis ved indvækst fra tonsilcancer.

CTV3: Tumorer i tonsil, ganebuer og tonsilleje, uden indvækst i midtlinjestrukturer behandles med ensidig elektiv bestråling. Tumorer i tungebasis, bløde gane og svælgets bagvæg – eller tonsilcancer der vokser ind i disse - kræver bilateral elektiv lymfeknudebestråling.

Elektive lymfeknuderegioner er

- N0: Bilateral level II, III samt laterale retropharyngeale lymfeknuder ved tumor i pharynx bagvæg. Level 1b ved indvækst i cavum oris.
- N1-3: Bilateral level II, III og lymfeknudeområder mindst 2 cm kranielt og kaudalt for GTV-N. På involveret side også level IV. Ved indvækst af patologiske lymfeknuder i muskel inkluderes på samme vis hele musklen mindst 2 cm over og under GTV-N. Bilaterale level VIIa (retropharyngeale lymfeknuder) ved tumor i svælgets bagvæg. Samsidig level 1b ved indvækst i cavum oris.

Postoperativ strålebehandling

Indikationerne for post-operativ strålebehandling efter primær operation af oropharynxcancer er her givet i henhold til DAHANCA 34 protokollen:

- T-position: Resektionsmargin < 2mm eller T3/T4 tumor
- N position: >2 lymfeknude metastaser eller 2 lymfeknude metastaser og begge >1 cm, ekstrakapsulær spredning, <10 lymfeknuder per side ved halsdissektion.

CTV1: Makroskopisk tumor (R2), mikroskopisk ikke-radikalt opererede områder (R1) eller områder med ekstrakapsulær vækst (ECE), med en koncentrisk margin, der som udgangspunkt er 5 mm i alle retninger,

dog større hvis primærtumor er dårlig defineret, og mindre hvis den adderede margin går ud i fri luft eller overskrider naturlige barrierer som f.eks. knoglevæv. Såfremt der ikke er knogleindvækst skal knoglevæv altså ikke inkluderes.

CTV2: Omfatter som udgangspunkt CTV1 med koncentrisk margin på 5 mm i alle retninger, dog mindre hvis den adderede margin går ud i fri luft eller overskrider naturlige barrierer som f.eks. knoglevæv. Kan individuelt udvides til at inkludere andre højrisiko anatomiske regioner.

Såfremt der ikke er et CTV1, dvs. hos radikalt opererede patienter (R0), er CTV2 det radikalt opererede primære tumorområde med minimum 10 mm margin. Selv om indikationen for postoperativ strålebehandling alene er i N-positionen skal primærtumorlejet (R0) generelt inkluderes, i lighed med praksis ved mundhulecancer. Såfremt man er i tvivl om hvor de involverede lymfeknuder har siddet eller ikke kan identificere dem på den præ-operative skanning skal hele det involverede level inkluderes.

CTV3: Resterende operationsområde og eventuelle elektive områder.

Bemærk: Hvis indikationen for postoperativ strålebehandling alene er i T-position, efter halsdissektion uden faktorer der indicerer behov for strålebehandling, skal der ved pT1-pT2 tumorer ikke gives elektiv bestråling af halsen.

Tumorer i tonsil, ganebuer og tonsilleje, uden indvækst i midtlinjestrukturer behandles med ensidig elektiv bestråling. Tumorer i tungebasis, bløde gane og svælgets bagvæg – eller tonsilcancer der vokser ind i disse – kræver bilateral elektiv lymfeknudebestråling.

Elektive lymfeknuderegioner er

- pN0: Bilateral level II, III samt laterale retropharyngeale lymfeknuder ved tumor i pharynx bagvæg. Samsidig level 1b ved indvækst i cavum oris.
- pN1-3: Bilateral level II, III og lymfeknudeområder mindst 2 cm kranielt og kaudalt for GTV-N. På involveret side også level IV. Ved indvækst af patologiske lymfeknuder i muskel inkluderes på samme vis hele musklen mindst 2 cm over og under GTV-N. Laterale retropharyngeale lymfeknuder ved tumor i svælgets bagvæg. Samsidigt level 1b ved indvækst i cavum oris.

Hypopharynx tumorer

Anatomi: Hypopharynx afgrænses af oropharynx, larynx, og esophagus. *Forvæggen* omfatter området fra arybrusk/plica aryepiglottica til underkanten af ringbrusken (pharyngo-oesophagalt område). *Sinus piriformis* omfatter plica pharyngo-epiglottica til den øverste begrænsning af esophagus. Lateralt fra skjoldbrusken og medalt fra den hypopharyngeale overflade af plica aryepiglottica og arybrusk/ringbrusk. *Hypopharynx bagvæg går* fra den øverste kant af tungebenet (bunden af vallecula) til underkanten af ringbrusken og fra apex i den ene sinus piriformis til apex i den kontralaterale.

CTV1: Omfatter primærtumor (GTV-T) og makroskopisk involverede lymfeknuder (GTV-N) med en koncentrisk margin, der som udgangspunkt er 5 mm i alle retninger, dog større hvis primærtumor er dårlig defineret, og mindre hvis den adderede margin går ud i fri luft eller overskrider naturlige barrierer som f.eks. knoglevæv. Såfremt der ikke er knogleindvækst skal knoglevæv altså ikke inkluderes.

CTV2: Omfatter som udgangspunkt CTV1 med koncentrisk margin på 5 mm i alle retninger, dog mindre hvis den adderede margin går ud i fri luft eller overskrider naturlige barrierer som f.eks. knoglevæv. Ved T1/2

tumorer kan den prevertebrale fascie og larynxbrusken betragtes som barrierer. Kan individuelt udvides til at inkludere højrisiko anatomiske regioner.

CTV3: Elektive lymfeknuderegioner er

- N0: bilateral level II, III, IV, dog med individuel vurdering af fordele og ulemper ved at inkludere den øverste del af level II
- N1-3: bilateral level II, III, IV og lymfeknudeområder mindst 2 cm kranielt og kaudalt for GTV-N. Ved indvækst af patologiske lymfeknuder i muskel inkluderes på samme vis hele musklen mindst 2 cm over og under GTV-N. Hvis primærtumor involverer subglottis eller esophagus inkluderes også level VI.

Supraglottiske larynx tumorer

Anatomi: Supraglottis omfatter larynx over stemmebåndsniveau, dvs. suprahyoide del af epiglottis (lingual og laryngeal overflade over os hyoideum); plica aryepiglottica (laryngeale overflade); arytenoid området; infrahyoidal epiglottis; plica ventricularis og sinus Morgani.

CTV1: Omfatter primærtumor (GTV-T) og makroskopisk involverede lymfeknuder (GTV-N) med en koncentrisk margin, der som udgangspunkt er 5 mm i alle retninger, dog større hvis primærtumor er dårlig defineret, og mindre hvis den adderede margin går ud i fri luft eller overskrider naturlige barrierer som f.eks. knoglevæv. Såfremt der ikke er knogleindvækst skal knoglevæv altså ikke inkluderes.

CTV2: Omfatter som udgangspunkt CTV1 med koncentrisk margin på 5 mm i alle retninger, dog mindre hvis den adderede margin går ud i fri luft eller overskrider naturlige barrierer som f.eks. knoglevæv. For T1 tumorer betragtes cartilago thyroidea og den prelaryngeal muskulatur som barriere. For T2 tumorer betragtes den præ-laryngeale muskulatur som barriere. Kan individuelt udvides til at inkludere højrisiko anatomiske regioner, f.eks. larynxslimhinden over de sande stemmelæber.

CTV3: Elektive lymfeknuderegioner er

- N0: bilateral level II og III.
- N1-3: bilateral level II, III og lymfeknudeområder mindst 2 cm kranielt og kaudalt for GTV-N. På involveret side også level IV. Ved indvækst af patologiske lymfeknuder i muskel inkluderes på samme vis hele musklen mindst 2 cm over og under GTV-N.
- Hvis primærtumor involverer subglottis eller esophagus inkluderes også level VI.

Hos tracheostomerede inkluderes hele tracheostomaet i CTV3.

Glottiske larynx tumorer

Anatomi: Regionen omfatter plicae vocales, commissura anterior og commissura posterior.

For T1N0 gælder:

CTV1: Omfatter i princippet primærtumor (GTV-T) med en koncentrisk margin, der som udgangspunkt er 5 mm i alle retninger, dog større hvis primærtumor er dårlig defineret, og mindre hvis den adderede margin går ud i fri luft eller overskrider naturlige barrierer som f.eks. knoglevæv. Cartilago thyroidea betragtes som en barriere. Der er intet CTV2.

For T2N0 gælder:

CTV1: Omfatter i princippet primærtumor (GTV-T) med en koncentrisk margin, der som udgangspunkt er 5 mm i alle retninger, dog større hvis primærtumor er dårlig defineret, og mindre hvis den adderede margin går ud i fri luft eller overskrider naturlige barrierer som f.eks. knoglevæv. Cartilago thyreoidea betragtes som en barriere. Hvis man ikke kan se tumor indtegnes stemmelæben.

CTV2: Omfatter som udgangspunkt CTV1 med koncentrisk margin på 5 mm i alle retninger, dog mindre hvis den adderede margin går ud i fri luft eller overskrider naturlige barrierer som f.eks. knoglevæv. Kan individuelt udvides til at inkludere højrisiko anatomiske regioner. CTV2 kan undlades ved superficielle tumorer hvor anterior kommissur ikke er involveret.

CTV3: Der skelnes mellem følgende:

- Der anvendes som udgangspunkt ikke elektiv lymfeknudebestråling.
- Ved ikke-superficielle tumorer T2N0 kan lymfeknudebestråling dog overvejes. De elektive områder afhænger i så tilfælde af hvilke områder tumor er vokset ind i. Det vil oftest betyde level II og III, dog med individuel vurdering af fordele og ulemper ved at inkludere den øverste del af level II.
- I tilfælde af supraglottisk udbredning behandles som beskrevet under supraglottiske larynx tumorer.
- I tilfælde af subglottisk udbredning behandles som beskrevet under subglottiske larynx tumorer.
- Hos tracheostomerede inkluderes hele tracheostomaet i CTV3.

For T3-4N0 og alle lymfeknudepositive gælder:

CTV1: Omfatter primærtumor (GTV-T) og makroskopisk involverede lymfeknuder (GTV-N) med en koncentrisk margin, der som udgangspunkt er 5 mm i alle retninger, dog større hvis primærtumor er dårlig defineret, og mindre hvis den adderede margin går ud i fri luft eller overskrider naturlige barrierer som f.eks. knoglevæv. Såfremt der ikke er knogleindvækst skal knoglevæv altså ikke inkluderes. Mukosa indenfor cartilago thyreoidea skal være inkluderet i CTV1.

CTV2: Omfatter som udgangspunkt CTV1 med koncentrisk margin på 5 mm i alle retninger, dog mindre hvis den adderede margin går ud i fri luft eller overskrider naturlige barrierer som f.eks. knoglevæv. Kan individuelt udvides til at inkludere højrisiko anatomiske regioner, f.eks. supraglottis ved supraglottisk udbredning, og subglottis ved subglottisk udbredning.

CTV3: Elektive lymfeknuderegioner er

- N0: bilaterale level II og III.
- N1-3: bilaterale level II, III og lymfeknudeområder mindst 2 cm kranielt og kaudalt for GTV-N. På involveret side også level IV. Ved indvækst af patologiske lymfeknuder i muskel inkluderes på samme vis hele musklen mindst 2 cm over og under GTV-N. Hvis primærtumor involverer subglottis eller esophagus inkluderes også level VI.

Hos tracheostomerede inkluderes hele tracheostomaet i CTV3.

Subglottiske larynx tumorer

Anatomi: Regionen omfatter larynx under stemmebåndsniveau.

CTV1: Omfatter primærtumor (GTV-T) og makroskopisk involverede lymfeknuder (GTV-N) med en koncentrisk margin, der som udgangspunkt er 5 mm i alle retninger, dog større hvis primærtumor er dårlig defineret.

ret, og mindre hvis den adderede margin går ud i fri luft eller overskrider naturlige barrierer som f.eks. knoglevæv. Såfremt der ikke er knogleindvækst skal knoglevæv altså ikke inkluderes.

CTV2: Omfatter som udgangspunkt CTV1 med koncentrisk margin på 5 mm i alle retninger, dog mindre hvis den adderede margin går ud i fri luft eller overskrider naturlige barrierer som f.eks. knoglevæv. Kan individuelt udvides til at inkludere højrisiko anatomiske regioner, f.eks. glottis / supraglottis.

CTV3: Elektive lymfeknuderegioner er

- N0: bilaterale level III, IV, VI, samt level II ved tumorer med supraglottisk udbredning.
- N1-3: bilaterale level III, IV, VI, level II ved tumorer med supraglottisk udbredning, og lymfeknudeområder mindst 2 cm kranielt og kaudalt for GTV-N. Ved indvækst af patologiske lymfeknuder i muskel inkluderes på samme vis hele musklen mindst 2 cm over og under GTV-N.

Hos tracheostomerede inkluderes hele tracheostomaet i CTV3.

Postoperativ strålebehandling efter primær laryngektomi

Hvis der er planlagt primær total laryngektomi med efterfølgende (kemo)radioterapi kan elektive lymfeknuder evt. strålebehandles i stedet for at opereres. Behandlingsplanen laves individuelt i det multidisciplinære team.

CTV1: Makroskopisk tumor (R2), mikroskopisk ikke-radikalt opererede områder (R1) eller områder med ekstrakapsulær vækst (ECE), med en koncentrisk margin, der som udgangspunkt er 5 mm i alle retninger, dog større hvis primærtumor er dårlig defineret, og mindre hvis den adderede margin går ud i fri luft eller overskrider naturlige barrierer som f.eks. knoglevæv. Såfremt der ikke er knogleindvækst skal knoglevæv altså ikke inkluderes.

CTV2: Omfatter som udgangspunkt CTV1 med koncentrisk margin på 5 mm i alle retninger, dog mindre hvis den adderede margin går ud i fri luft eller overskrider naturlige barrierer som f.eks. knoglevæv. Kan individuelt udvides til at inkludere andre højrisiko anatomiske regioner.

Såfremt der ikke er et CTV1, dvs. hos radikalt opererede patienter (R0), er CTV2 det radikalt opererede primære tumorområder med minimum 10 mm margin. Såfremt man er i tvivl om hvor de involverede lymfeknuder har siddet eller ikke kan identificere dem på den præ-operative skanning skal hele det involverede level inkluderes.

CTV3: Resterende operationsområde og eventuelle elektive områder. Som hovedregel inkluderes de regionale elektive lymfeknuderegioner uden margin og tracheostomaet med 5 mm margin. Elektive lymfeknude-regioner er afhængig af evt. subglottisk udbredning. Se under de specifikke lokalisationer.

Sinonasale tumorer

Anatomi: Sinonasalområdet inkluderer cavum nasi (bag vestibulum), sinus maxillaris, sinus ethmoidalis, sinus sphenoidalis og sinus frontalis. Alle områderne er begrænset af knoglestrukturer undtagen næsehulens forreste og bagerste afgrænsning.

Valg af behandling er fastlagt i de nationale retningslinjer (www.dahanca.dk). Som hovedprincip anvendes kirurgi ved alle patienter med operable tumorer. Efterfølgende postoperativ strålebehandling gives til radi-

kalt opererede pT3-pT4 tumorer samt til alle stadier ved manglende radikalitet eller usikkerhed om denne. Endvidere kan postoperativ strålebehandling overvejes til pT2 tumorer, og undlades ved pT1 tumorer der er opereret med sikker radikalitet. Der må ofte indgås kompromisser mellem ”standard target” indtegning/dækning mhp. at beskytte normalvæv. Denne prioritering må altid bero på en konkret vurdering.

Primær strålebehandling

CTV1: Ved primær strålebehandling omfatter CTV1 primærtumor (GTV-T) med en koncentrisk margin, der som udgangspunkt er 5 mm i alle retninger, dog større hvis primærtumor er dårlig defineret, og mindre hvis den adderede margin går ud i fri luft eller overskrider naturlige barrierer som f.eks. knoglevæv. Såfremt der ikke er knogleindvækst skal knoglevæv altså ikke inkluderes.

CTV2: Omfatter som udgangspunkt CTV1 med koncentrisk margin på 5 mm i alle retninger, dog mindre hvis den adderede margin går ud i fri luft eller overskrider naturlige barrierer som f.eks. knoglevæv. Herudover inkluderes hele den involverede region, dvs. hele den involverede sinus eller hele den samsidige cavum nasi. Kan individuelt udvides til at inkludere andre højrisiko anatomiske regioner.

CTV3: De elektive lymfeknuderregioner er:

- **N0:** Ved lymfeknude-negativ sygdom behandles elektive lymfeknuderregioner kun hvis tumor involverer hud, cavum oris eller pharynx. Der skal i så tilfælde gives elektiv bestråling mod level Ib-II og evt. III, ved indvækst i cavum oris, oropharynx samt ansigtshud. Desuden inkluderes level IV, V, VIIa (retropharyngeale) og VIIb (retrostyloide) ved indvækst i nasopharynx. Ipsilateral elektiv strålebehandling kan anvendes hvis der alene er indvækst i gingiva eller andre strukturer som ikke involverer midtlinje. Elektiv behandling af halsen (operation eller strålebehandling) kan overvejes ved T3-T4 tumorer, særligt hvis der er tale om planocellulært karcinom udgået fra sinus maxillaris.
- **N1-3:** De involverede regioner og lymfeknudeområder mindst 2 cm kranielt og kaudalt for GTV-N. Ved indvækst af patologiske lymfeknuder i muskel inkluderes på samme vis hele musklen mindst 2 cm over og under GTV-N. Ipsilateral elektiv strålebehandling kan anvendes hvis der alene er indvækst i gingiva eller andre strukturer som ikke involverer midtlinje.

Postoperativ strålebehandling

CTV1: Ved postoperativ strålebehandling omfatter CTV1 evt. makroskopisk ikke radikalt opereret område (R2), mikroskopisk ikke radikalt opererede områder (R1) med 5 mm margin, dog større hvis primærtumor er dårlig defineret, og mindre hvis den adderede margin går ud i fri luft eller overskrider naturlige barrierer som f.eks. kompakt knoglevæv.

CTV2: Omfatter som udgangspunkt CTV1 med koncentrisk margin på 5 mm i alle retninger, dog mindre hvis den adderede margin går ud i fri luft eller overskrider naturlige barrierer som f.eks. knoglevæv. Herudover inkluderes **hele** den involverede region, dvs. hele den involverede sinus eller hele den samsidige cavum nasi. Kan individuelt udvides til at inkludere andre højrisiko anatomiske regioner.

Såfremt der ikke er et CTV1, dvs. hos radikalt opererede patienter, er CTV2 det radikalt opererede primære tumorområde (R0) med 10 mm margin og hele den involverede region, dvs. hele den involverede sinus eller hele den samsidige cavum nasi. Såfremt evt. involverede lymfeknuder ikke kan identificeres på den præoperative skanning skal hele det involverede level inkluderes.

CTV3: Resterende operationsområde og eventuelle elektive områder. De elektive lymfeknuderregioner er:

- **N0:** Ved lymfeknude-negativ sygdom behandles elektive lymfeknuderregioner kun hvis der er tumor-udbredning til regioner der normalt ”udløser” elektiv bestråling, dvs. hud, gane, cavum oris eller pharynx. Der skal som minimum gives elektiv bestråling mod level Ib, II og evt. III ved indvækst i

cavum oris, oropharynx samt ansigtshud. Evt. også level IV og V ved indvækst i nasopharynx. Ipsilateral elektiv strålebehandling kan anvendes hvis der alene er indvækst i gingiva eller andre strukturer som ikke involverer midtlinje.

- N1-3: Ved pN1 sygdom uden perinodal vækst hos patienter der har fået foretaget halsdissektion anbefales det ikke at give elektiv postoperativ strålebehandling. Det anbefales derimod til pN2-pN3 sygdom uanset kirurgisk behandling. I dette tilfælde medtages T-site uanset radikaliteten. De involverede regioner bilateralt og lymfeknudeområder mindst 2 cm kranielt og kaudalt for GTV-N. Ved indvækst af patologiske lymfeknuder i muskel inkluderes på samme vis hele musklen mindst 2 cm over og under GTV-N. Ipsilateral elektiv strålebehandling kan anvendes hvis der alene er indvækst i gingiva eller andre strukturer som ikke involverer midtlinje.

Spytkirtel tumorer

Anatomi: Spytkirtel tumorer opstår både i de makroskopiske glandler (parotis, submandibularis og sublingualis) samt i mikroskopiske tumorer i hele hoved-hals områdets slimhinder, dog oftest cavum oris.

Spytkirteltumorer inddeles i lav- og højmaligne på basis af histologien. Primærbehandlingen er fastlagt i de nationale retningslinjer (www.dahanca.dk). Som hovedprincip anvendes kirurgi ved alle patienter med operable tumorer. Postoperativ strålebehandling anbefales ved uradikalitet i T (R1 eller R2), T $\geq$ T3, N+, perineural vækst, recidiv og højmalig histologi, uanset øvrige risikofaktorer.

DAHANCA's inddeling af spytkirteltumorer i klinisk relevante prognostiske grupper:

Lavmalige: Acinic cell karcinom, polymorphous low-grade adenokarcinom, basal celle adenokarcinom epitelialt-myoepitelialt karcinom, højt og middelhøjt differentieret mucoepidermoidt karcinom, adenokarcinom NOS (Not Otherwise Specified), højt differentieret non-invasivt og minimalt invasivt karcinom i pleomorft adenom, clear celle karcinom NOS, sialoblastom

Højmaligne: Adenoidt cystisk karcinom, adenokarcinom NOS, middelhøjt og lavt differentieret karcinom i pleomorft adenoma med invasions dybde >1,5 mm, lavt differentieret mucoepidermoidt karcinom, salivary duct karcinom, primært planocellulært karcinom, udifferentieret karcinom (lymphoepitelialt karcinom), storcellet karcinom, mucinøst adenokarcinom, onkocytært karcinom, karcinosarkom, småcellet karcinom, myoepitelialt karcinom

Perineural vækst er en histopatologisk beskrivelse (perineural invasion, PNI) der er mulig risikoparameter for locoregionalt recidiv og fjernmetastaser. Perineural spredning (perineural spread, PNS) er et klinisk/makroskopisk begreb der beskriver spredning langs nerver. Det er oftest asymptomatisk men ses bedst - peroperativt og på MR-skanninger. PNI betyder ikke nødvendigvis PNS. PNI er en indikation for strålebehandling. PNS er en indikation for at udvide CTV. Indtegningsatlas, se bl.a. [Biau, Radiother Oncol 2018](#).

Primær strålebehandling:

CTV1: Ved primær strålebehandling omfatter CTV1 primærtumor (GTV-T) med 5 mm margin og hele den involverede spytkirtelregion.

CTV2: Omfatter som udgangspunkt CTV1 med koncentrisk margin på 5 mm i alle retninger, dog mindre hvis den adderede margin går ud i fri luft eller overskrider naturlige barrierer som f.eks. knoglevæv.

CTV3: Som hovedregel kan man behandle ipsilateralt, men hvis primær tumor involverer midtlinje eller andre områder med bilateral lymfedrænage, behandles begge sider af halsen. Elektive lymfeknuderregioner omfatter for

- Parotis: level Ib + II + III + VIII (parotid group)
- Submandibularis: level I + II + III
- For de øvrige spytkirtler anvendes principperne for den relevante slimhinderegion (oftest cavum oris) og lymfeknudeområder mindst 2 cm kranielt og kaudalt for GTV-N. Ved indvækst af patologiske lymfeknuder i muskel inkluderes på samme vis hele musklen mindst 2 cm over og under GTV-N.

Ved perineural spredning (PNS) langs kranieners hovedgrene bestråles disse til basis cranii.

Postoperativ strålebehandling:

CTV1: Makroskopisk tumor (R2), mikroskopisk ikke-radikalt opererede områder (R1) eller områder med ekstrakapsulær vækst (ECE), med en koncentrisk margin, der som udgangspunkt er 5 mm i alle retninger, dog større hvis primærtumor er dårlig defineret, og mindre hvis den adderede margin går ud i fri luft eller overskrider naturlige barrierer som f.eks. knoglevæv.

CTV2: Omfatter som udgangspunkt CTV1 med koncentrisk margin på 5 mm i alle retninger, dog mindre hvis den adderede margin går ud i fri luft eller overskrider naturlige barrierer som f.eks. knoglevæv. Såfremt der ikke er et CTV1, dvs. hos radikalt opererede patienter (R0), er CTV2 det radikalt opererede primære tumorområder med minimum 10 mm margin. Hele den involverede spytkirtellog skal være inkluderet i CTV2. Såfremt man er i tvivl om hvor de involverede lymfeknuder har siddet eller ikke kan identificere dem på den præ-operative skanning skal hele det involverede level inkluderes.

CTV3: Resterende operationsområde og eventuelle elektive områder. Ved perineural spredning (PNS) langs kranieners hovedgrene bestråles disse til basis cranii.

Ved pN0 strålebehandles de elektive lymfeknuder ikke. Ved pN1-3 skal man som hovedregel behandle ipsilateralt, men hvis primær tumor involverer midtlinje eller andre områder med bilateral lymfedrænage, behandles begge sider af halsen. Elektive lymfeknuderregioner omfatter for

- Parotis: level Ib + II + III
- Submandibularis: level Ia + Ib + II + III
- For de øvrige spytkirtler anvendes principperne for den relevante slimhinderegion (oftest cavum oris).

Lymfeknudeområder skal inkluderes mindst 2 cm kranielt og kaudalt for evt. GTV-N. Ved indvækst af patologiske lymfeknuder i muskel inkluderes på samme vis hele musklen mindst 2 cm over og under GTV-N.

Lymfeknudemetastase på halsen fra ukendt primærtumor

Anatomi: Ved begrebet 'cervikale karcinommetastaser fra ukendt primærtumor' forstås i det følgende den situation, hvor det trods et sufficent undersøgelsesprogram ikke er lykkedes at identificere primærtumor ved behandlingsstart.

Udredning og behandling af denne sygdom følger de nationale retningslinjer (www.dahanca.dk). Der skelnes mellem lymfeknudemetastaser fra planocellulære karcinomer og andre histologier.

Planocellulære lymfeknudemetastaser i halsen lymfeknuder vil med stor sandsynlig stamme fra en ukendt primærtumor i hoved-halsområdet mukosa. For andre histologier er der mange muligheder, fra primær-

tumorer, som kan behandles med kurativt sigte (germinative tumorer, småcellet lungecancer) til behandlingsresistente tumorer som malignt melanom.

Strålebehandling ved planocellulært karcinom

Ved lymfeknudemetastase fra planocellulært karcinom er der som hovedregel indikation for at behandle både de regionale lymfeknudere regioner og potentielle primærtumorområder i mukosa, hvorimod dette ikke er indiceret ved andre histologier. Ved strålebehandling af halsen kan man vanskeligt behandle ipsilaterale regioner uden i et vist omfang at medbestråle de modsidige regioner. Dette kan vanskeliggøre senere strålebehandling af den kontralaterale hals i en evt. recidivsituation. Det anbefales derfor at give primær bilateral elektiv lymfeknudebestråling.

CTV1: Områder med kendt makroskopisk tumorvæv (ikke-opereret eller R2), efterladt mikroskopisk tumorvæv (R1) eller områder med kapselgennemvækst. Ved primær strålebehandling omfatter CTV1 de makroskopisk involverede lymfeknuder (GTV-N) med en 5 mm koncentrisk margin retninger, dog mindre hvis den adderede margin går ud i fri luft eller overskrider naturlige barrierer som f.eks. knoglevæv.

CTV2: Omfatter som udgangspunkt CTV1 med koncentrisk margin på 5 mm i alle retninger, dog mindre hvis den adderede margin går ud i fri luft eller overskrider naturlige barrierer som f.eks. knoglevæv. Kan individuelt udvides til at inkludere områder med høj risiko for subklinisk spredning og evt. mukosaområder med ekstra høj risiko for skjult primærtumor.

CTV3: Al slimhinde i ca. 5 mm dybde i larynx og pharynx fra basis cranii til underkanten af cartilago cricoideae inkl. tonsillejer; **tungebasis dog 10 mm hvis der ikke er foretaget resektion**. Elektive lymfeknudere regioner omfatter bilaterale level II, III, IV, og lymfeknudeområder mindst 2 cm kranielt og kaudalt for GTV-N. Herudover level V ved bestyrket mistanke om primærtumor i nasopharynx, samt lymfeknudeområder mindst 2 cm kranielt og kaudalt for GTV-N. Ved indvækst af patologiske lymfeknuder i muskel inkluderes på samme vis hele musklen mindst 2 cm over og under GTV-N.

Strålebehandling ved andre histologier end planocellulært karcinom

Ved adenokarcinom er de terapeutiske muligheder afhængige af primærtumors sandsynlige lokalisation. Mulighederne omfatter bl.a. spytkirtler, thyreoidea, cavum nasi/bihuler, lunger, mammae, mavetarm kanal, endometrium, ovarium og prostata. Det er ofte muligt ud fra lokalisation, specialfarvning, tumormarkører og evt. jodscintigrafi at give et bud på udgangspunkt, og den videre udredning og behandling justeres herefter. Hvis primærtumor fortsat er ukendt kan man give strålebehandling med 'involved field', idet slimhinde bestråling eller elektiv lymfeknudebestråling ikke er indiceret. For andre tumorer henvises til lærebøger for de enkelte histologiske tumortyper.

Appendix 1: Indtegning af normalvæv

Organ	Cranial	Caudal	Anterior	Posterior	Lateral	Medial	Reference Indtegning*
BrainStem	Bottom of the 3rd ventricle	tip of the dens of C2					Brouwer. Dog kranielt til bunden af 3. ventrikel
SpinalCord	tip of the dens of C2						Brouwer
Chiasm			N opticus. Dvs chiasma er en streg og ikke et "H"	Optic tract	A carotis interna/ cerebri media		Brouwer
OpticNerve_L OpticNerve_R							Brouwer
EyeBack_L EyeBack_R (øje undtagen EyeFront)			Eye posterior of EyeFront				Brouwer
EyeFront_L EyeFront_R (cornea, iris, lens)*			Structures anterior of the vitreous humour				Brouwer
Lacrimonal_L Lacrimonal_R (gl. lacrimonal- is)	Supralateral to the eye						Brouwer
Brain	Entire Brain except brainstem						Brouwer
Cochlea_L Cochlea_R	Hypodense volume in temporal bone anterior to canalis auditoria interna						Brouwer
Esophagus (cervical esophagus+ esophagus inlet muscle+ cricopharyngeal muscle)	First slice caudal to the arytenoid cartilages	Sternal notch	Posterior edge of cricoid cartilage. tracheal lumen	Prevertebral muscle	Thyroid cartilage, fatty tissue, thyroid gland. Thyroid cartilage		Cervical esophagus+ esophagus inlet muscle+ cricopharyngeal muscle som i Christianen
LarynxG (glottic larynx)	Upper edge of the arythenoid cartilages	Lower edge of cricoid cartilage (if soft tissue is present)	Thyroid cartilage	Inferior PCM, pharyngeal lumen/ cricoid cartilage	Thyroid cartilage	Pharyngeal lumen (lumen excluded)	Christianen

LarynxSG (supraglottic larynx)	Tip of epiglottis	First slice cranial to the upper edge of the arytenoid cartilages	Hyoid bone, pre-epiglottic space, thyroid cartilage	Pharyngeal lumen, inferior PCM	Thyroid cartilage	Pharyngeal lumen (lumen excluded)	Christianen
Mandible	Mandible teeth excluded						Brouwer
Oralcavity (=Brouwer extended oral cavity)	Hard palate mucosa and mucosal reflections near the maxilla	The base of tongue mucosa and hyoid posteriorly and the mylohyoid m. and ant. belly of the digastric m. anteriorly	Inner surface of the mandible and maxilla	Post. borders of soft palate, uvula, and more inferiorly the base of tongue	Inner surface of the mandible and maxilla		Brouwer
Parotid_L Parotid_R							Brouwer
PCM_Low (nedre pharynx konstriktor)	First slice caudal to the lower edge of hyoid bone	Lower edge of the arytenoid cartilages	Soft tissue of supraglottic/glottic larynx	Prevertebral muscle	Superior horn of thyroid cartilage		Christianen
PCM_Mid (mellem pharynx konstriktor)	Upper edge of C3	Lower edge of hyoid bone	Base of tongue, hyoid	Prevertebral muscle	Greater horn of hyoid bone	Pharyngeal lumen	Christianen
PCM_Up (øvre pharynx konstriktor)	Caudal tip of the pterygoid plates (hamulus)	Lower edge of C2	Hamulus of pterygoid plate; mandibula; base of tongue; pharyngeal lumen	Prevertebral muscle	Medial pterygoid muscle	Pharyngeal lumen	Christianen
Pituitary	Gland as seen on MRI or inner part of sella turcica						Brouwer
Submandibular_L Submandibular_R	Med. pterygoid m., mylohyoid m.	Fatty tissue	Lat. Surface mylohyoid m., hyoglossus m.	Parapharyngeal space, sternocleidomastoid m.	Med. surface med. pterygoid m., med. surface mandibular bone, platysma	Lat. surface mylohyoid m., hyoglossus m., superior and middle pharyngeal	Brouwer

						constrictor m., anterior belly of the digastric m.	
Thyroid							
A_Carotid_L A_Carotid_R							Brouwer
Buccal mucosa	Bottom of maxillary sinus	Upper edge teeth sockets	Lips, teeth	Med. pterygoid m.	Buccal fat	Outer surface of the mandible and maxilla, oral cavity/base of tongue/soft palate	Brouwer
Lips	Hard palate (lateral), anterior nasal spine (at the midline)	Lower edge teeth sockets, cranial edge mandibular body	Outer surface of the skin	Mandibular body, teeth, tongue, air (if present)	Depressor anguli oris m. buccinator m. levator anguli oris, m./risorius m. (ovenævnte er musklerne lateralt for m orbicularis oris)	Hard palate (lateral), anterior nasal spine (at the midline)	Brouwer
Hippocampus	Bilateral structures. Defined by MRI T1-hypointense signal medial to the temporal horn.						Gondi

Christianen: Christianen et al: R&O 101 394-402. 2011

Brouwer: Brouwer et al. Oncology 117 83–90. 2015. Komplet atlas (CT og MR) kan [downloades her](#).

Gondi: Gondi et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. November 15; 78(4): 1244–1252. 2010
<http://www.rtog.org/CoreLab/ContouringAtlases/HippocampalSparing.aspx>

Appendix 2: Dosis- og fraktioneringsregimer

Ved anvendelse af IMRT med simultant integreret boost kan nedenstående dosis- og fraktioneringsregimer anvendes. Tabellen indeholder desuden tidligere anvendte regimer for 2D og 3D konform strålebehandling.

Fraktioneringsregimer DAHANCA 2013	CVT1					CTV2					CTV3			
	total dosis	fx	dose/ fx	fx/ uge		total dosis	fx	dose/ fx	fx/u ge		total dosis	fx	dose/ fx	fx/ uge
Konventionel fraktionering (SIB)	66	33	2	5		60	33	1,82	5		50	33	1,52	5
Konventionel fraktionering (SIB)	68	34	2	5		60	34	1,76	5		50	34	1,47	5
Accelereret fraktionering SIB IMRT	66	33	2	6		60	33	1,82	6		50	33	1,52	6
Accelereret fraktionering SIB IMRT	68	34	2	6		60	34	1,76	6		50	34	1,47	6
Accelereret hyperfraktionering SIB IMRT	76	56	1,36	10		66	56	1,18	10		56	56	1,00	10

Appendix 3: Nomenklatur

<u>OAR/PRV</u>	<u>DAHANCA nomenclature</u>	<u>TARGETS</u>	<u>DAHANCA</u>	<u>(AAPM)</u>
Body	Body	GTV tumor	GTV-T	GTVp
Brain	Brain	GTV lymph node	GTV-N	GTVn
Brainstem	BrainStem	CTV high dose	CTV1	CTV_High
Left buccal mucosa	BuccalMuc_L	CTV intermediate dose	CTV2	CTV_Mid
Right buccal mucosa	BuccalMuc_R	CTV low dose	CTV3	CTV_Low
Left carotid artery	Carotid_L	(CTV surgical bed)	CTVsb	CTVsb
Right carotid artery	Carotid_R	PTV high dose	PTV1	PTV_High
Chiasm	Chiasm	PTV intermediate dose	PTV2	PTV_Mid
Left cochlea	Cochlea_L	PTV low dose	PTV3	PTV_Low
Right cochlea	Cochlea_R			
Esophagus	Esophagus			
Left eye back	EyeBack_L			
Right eye back	EyeBack_R			
Left eye front	EyeFront_L			
Right eye front	EyeFront_R			
Hippocampus	Hippocampus			
Left lacrimal gland	Lacrimal_L			
Right lacrimal gland	Lacrimal_R			
Glottic larynx	LarynxG			
Supraglottic larynx	LarynxSG			
Left lens	Lens_L			
Rigth lens	Lens_R			
Lips	Lips			
Mandible	Mandible			
Left optic nerve	OpticNerve_L			
Right optic nerve	OpticNerve_R			
Oral cavity	OralCavity			
Left parotid gland	Parotid_L			
Rigth parotid gland	Parotid_R			
Lower pharyngeal constrictor muscle	PCM_Low			
Middle pharyngeal constrictor muscle	PCM_Mid			
Upper pharyngeal constrictor muscle	PCM_Up			
Pituitary	Pituitary			
PRVs*	PRV_BrainStem			
	PRV_Chiasm			
	PRV_EyeBack_L			
	PRV_EyeBack_R			
	PRV_EyeFront_L			
	PRV_EyeFront			
	PRV_Lacrimal_L			
	PRV_Lacrimal_R			
	PRV_Lens_L			
	PRV_Lens_R			
	PRV_OpticNerve_L			
	PRV_OpticNerve_R			
	PRV_SpinalCord			
Spinal cord	SpinalCord			
Left submandibular gland	Submandibular_L			
Right submandibular gland	Submandibular_R			
Thyroid	Thyroid			
Supraglottic larynx	LarynxSG			