



Kurativ behandling af småcellet lungekræft

Version 3.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

19. juni 2024 (DLGG)

Administrativ godkendelse

3. juli 2024 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 31. januar 2026

INDEKSERING

DOLG, DLGG, kurativ behandling, lungekræft, småcellet, begrænset sygdom

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog).....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	3
2. Introduktion	4
3. Grundlag	6
4. Referencer	10
5. Metode	12
6. Monitorering	14
7. Bilag	15
8. Om denne kliniske retningslinje.....	16

Nyt siden sidst (ændringslog)

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

Nyt siden version 2.2

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring <i>Beskriv kort de udførte ændringer ud for det relevante afsnit, så det er tydeligt, hvilke ændringer der er foretaget og hvorfor</i>
Anbefalinger	<p>Anbefaling 3. er ændret til: "Patienter i god almentilstand kan tilbydes konkomitant, hyperfraktioneret accelereret thorakal strålebehandling med 60 Gy/ 40 F/ 10 ugentligt på 4 uger eller til udvalgte patienter 45 Gy/ 30 F/ 10 ugentligt på 3 uger."</p> <p>Anbefaling 5. er tilføjet: "Follow-up efter kurativ kemoradioterapi af småcellet lungekræft bør iværksættes grundet opsporing af behandlingsmæssige komplikationer og recidiv af lungekræft. Patienten tilbydes kontrolforløb efter endt strålebehandling jf. Sundhedsstyrelsens anbefalinger for opfølgning. Kontrolforløb kan dog individualiseres afhængig af patient præferencer og chancer for tiltag ved opfølgningssund."</p>
Litteratur- og evidensgennemgang	Grundlag og evidensgennemgang er kritisk gennemlæst og opdateret.
Patientpræferencer- og værdier	Tilføjet
Rationale	Tilføjet
Bemærkninger og overvejelser	Tilføjet
Referencer	Opdateret.
Litteratursøgning	Der er foretaget ny litteratursøgning og litteraturgennemgang.
Litteraturgennemgang	Der er foretaget ny litteratursøgning og litteraturgennemgang.
Behov for yderligere forskning	Beskrevet.
Forfattere	Opdateret.

1. Anbefalinger (Quick guide)

Kurativ onkologisk behandling af småcellet lungekræft

1. Patienter med meget begrænset udbredning (stadie I sv.t. "very limited disease") kan vurderes med henblik på operation eller stereotaktisk strålebehandling og 4 serier adjuverende platinholdig kemoterapi (C)
2. Patienter med begrænset stadie (stadie I-III sv.t. "limited disease") kan henvises til vurdering med henblik på kurativt intenderet behandling med 4 serier platinholdig kombinationskemoterapi med etoposid konkomitant med thorakal stråleterapi (A)
3. Patienter i god almentilstand kan tilbydes konkomitant, hyperfraktioneret accelereret thorakal strålebehandling med 60 Gy/ 40 F/ 10 ugentligt på 4 uger eller til udvalgte patienter 45 Gy/ 30 F/ 10 ugentligt på 3 uger (A)
4. Profylaktisk helhjernebestråling (PCI) med 25 Gy/10 F kan overvejes til egnede patienter med henblik på at nedsætte risikoen for hjernemetastaser (A)

Follow-up efter kurativ kemoradioterapi af småcellet lungekræft

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

2. Introduktion

Denne retningslinje omhandler kurativ behandling af patienter med begrænset sygdom af småcellet lungekræft (SCLC). Omkring 12% af alle nydiagnosticerede patienter med lungekræft har SCLC, hvoraf under 1/3 har begrænset sygdom på diagnosetidspunktet (2). SCLC stadielindes på baggrund af TNM klassifikationen (3). Af behandlingsmæssige årsager anvendes desuden en mere enkel inddeling i 2 stadier: begrænset (limited disease, LD) og udvidet sygdom (extended disease, ED). Der er tale om begrænset sygdom, når der ikke er sygdomsmanifestation uden for samsidige thoraxhalvdel, mediastinum og evt. samsidige supraklavikulære lymfeknuder. Patienter med pleuraeksudat regnes almindeligvis for at have udvidet sygdom. I det tilfælde, hvor der er et minimalt eksudat og hvor det er sandsynligt, at eksudatet ikke er forårsaget af cancerudsæd til pleura, kan stadiet regnes for begrænset. Ideelt set kræves der, at pleuravæsken er uden tumorceller. Uden klinisk overbevisende forklaring på et pleuraeksudat vil en negativ cytologi ikke kvalificere en patient til at have begrænset sygdom, selv om der ikke findes metastaser uden for thorax. Hæmorrhagisk eksudat anses for at være malignt. I praksis har patienter med sygdomsudbredning, der kan indeholdes i et kurativt strålevolumen, begrænset sygdomsstadie. Kirurgi eller stereotaktisk strålebehandling har som udgangspunkt kun plads i behandlingen af SCLC, i de sjældne tilfælde, hvor der er tale om yderst begrænset sygdomsudbredning (very limited disease, VLD) (4, 5, 6, 7, 8).

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. SCLC er en hastigt fremadskridende sygdom og adskiller sig bl.a. fra ikke-småcellet lungekræft ved at være mere aggressiv med hurtig fordoblingstid. Det konkrete formål er at sikre, at patienter, der bliver diagnosticeret med SCLC i begrænset sygdomsstadie får en optimal behandling og at patienter med udvidet sygdomsstadie ikke gennemgår unødigt behandling.

Patientgruppe

Denne kliniske retningslinje vedrører patienter med SCLC med begrænset sygdomsstadie, hvor kurativt intenderet kemoradioterapi kan komme på tale. Før behandling planlægges, bør patienten være undersøgt i en sådan grad at evt. spredning til lokale og regionale lymfeknuder er klarlagt og TNM stadie kan fastlægges på MDT. Der henvises her til DMCG's retningslinje "Lungecancer –Visitation, Diagnose, Stadie" for nærmere udredning og stadielindes (9). I praksis vil det sige, at der skal være udført en PET-CT-skanning, mediastinal udredning (f.eks. EBUS) og screening for hjernemetastaser (MR-skanning af cerebrum eller evt. CT-skanning med kontrast) da risiko for hjernemetastaser er højere på diagnosetidspunkt for patienter med SCLC sammenlignet med patienter med ikke-småcellet lungekræft (10). Der skal foreligge undersøgelse af patientens lungefunktion med spirometri og evt. DLCO (diffusionskapacitet for CO) (11).

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle med behandling af lungekræft.

3. Grundlag

Kurativ onkologisk behandling af småcellet lungekræft

1. **Patienter med meget begrænset udbredning (stadie I sv.t. "very limited disease") kan vurderes med henblik på operation eller stereotaktisk strålebehandling og 4 serier adjuverende platinholdig kemoterapi (C)**
2. **Patienter med begrænset stadie (stadie I-III sv.t. "limited disease") kan henvises til vurdering med henblik på kurativt intenderet behandling med 4 serier platinholdig kombinationskemoterapi med etoposid konkomitant med thorakal stråleterapi (A)**
3. **Patienter i god almentilstand kan tilbydes konkomitant, hyperfraktioneret accelereret thorakal strålebehandling med 60 Gy/ 40 F/ 10 ugentligt på 4 uger eller til udvalgte patienter 45 Gy/ 30 F/ 10 ugentligt på 3 uger (A)**
4. **Profylaktisk helhjernebestråling (PCI) med 25 Gy/10 F kan overvejes til egnede patienter med henblik på at nedsætte risikoen for hjernemetastaser (A)**

Litteratur og evidensgennemgang

Da der foreligger opgørelse af kirurgisk behandlede patienter uden kontrolgruppe vurderes evidensgrundlaget til at være niveau IV i henhold til Oxford 2009 af styrke C. Da der foreligger flere randomiserede undersøgelser og yderligere systematisk metaanalyse vurderes evidensgrundlaget mhp. kurativt intenderet kemoradioterapi til at være niveau [1a] i henhold til Oxford 2009 evidensgraduering af styrke A. I forhold til dosering og fraktionering af strålebehandling foreligger der et randomiseret studie, hvorfor evidensgrundlaget vurderes til at være niveau [1b] i henhold til Oxford 2009 med evidensgraduering af styrke A. Desuden foreligger en metaanalyse omkring PCI sv.t. evidens grundlag [1b] styrke A. Samlet bliver styrken af de foreliggende anbefalinger vedrørende kurativ kemoradioterapi til patienter med begrænset sygdom af SCLC af styrke A.

Selvom sygdommen stadiemæssigt betegnes som SCLC med begrænset sygdom, er den ofte dissemineret på diagnosetidspunktet. SCLC er kendetegnet ved hastig progression samt ofte stor sygdomsbyrde og morbiditet, men også høj grad af følsomhed for behandling med kemoterapi og radioterapi. Behandlingen bør derfor iværksættes hurtigt, og individuel modifikation er ofte nødvendig. For patienter med begrænset sygdom er medianoverlevelsen 15-37 måneder (12, 13). En lille andel af patienter med begrænset sygdom vil have "very limited disease" (stadie I) på diagnosetidspunktet. Her kan det være muligt at foretage operation, da denne gruppe af patienter har en 5 års overlevelse på omkring 50% (14). Dette estimat bygger dog på studier, hvor kirurgi har været foretaget som led i diagnostisk udredning, hvorved diagnosen er stillet. Der foreligger ikke randomiserede studier, men det kan overvejes at give adjuverende behandling med 4 serier platinbaseret kemoterapi. Patienter med SCLC har sjældent stadie I-II på diagnosetidspunktet (2). Udvalgte patienter i stadium I kan vurderes med henblik på anatomisk resektion efterfulgt af adjuverende onkologisk behandling (6, 7, 8). Hos medicinsk ikke-operable patienter med små tumores, kan SBRT overvejes som et alternativ til kirurgi, men evidensen er lav og ikke understøttet af prospektive studier (4, 5, 15).

I lighed med patienter med SCLC i udvidet sygdomsstadie er kombinationsbehandling med platin førstevalg. I 2019 blev der foretaget et systematisk review af 12 randomiserede studier for at belyse effekten af cisplatin-sammenlignet med carboplatin-baseret kemoterapi til behandling af SCLC (16). Der blev ikke fundet forskel i overlevelsen med HR = 1.08 (95% CI; 0.98-1.07) på trods af bedre respons ved cisplatin behandling (RR = 0.88; 95%CI; 0.78-0.99). Der blev hyppigere konstateret hæmatologisk toxicitet ved behandling med carboplatin, mens der hyppigere var non-hæmatologisk toxicitet ved cisplatin (16). Cisplatin er bedst undersøgt og giver mindre knoglemarvstoksicitet end carboplatin, hvorimod cisplatin øger risikoen for nefro-, neuro- og ototoksicitet.

I et studie med 417 patienter blev der randomiseret mellem normofraktioneret strålebehandling med 1 fraktion dagligt (1.8 Gy, 25 F) og hyperfraktioneret strålebehandling med 2 fraktioner dagligt (1.5 Gy 2x dagligt, 30 F) (17). Alle patienter modtog 4 serier cisplatin og etoposid. Strålebehandlingen blev givet i forbindelse med første serie cisplatin og etoposid. 5-års overlevelsen var 26% i gruppen af patienter, der blev behandlet med 2 fraktioner dagligt sammenlignet med 16% i gruppen af patienter med 1 fraktion dagligt (p=0.04). Der blev dog observeret mere toxicitet i gruppen af patienter der fik 2 fraktioner dagligt. Såfremt der på behandlingstidspunktet vurderes at patienten er i god performance status, bør der tilbydes hyperfraktioneret strålebehandling med cisplatin og etoposid, såfremt patienten accepterer risikoen for reversibel toxicitet under strålebehandlingen. Resultaterne af CONVERT studiet, som var et randomiseret studie mellem hyperfraktioneret vs. konventionel fraktioneret strålebehandling ændrede ikke ved at hyperfraktioneret strålebehandling forblev standardbehandlingen (13). Senest er strålebehandlingen givet som 60 Gy/ 40 F, 10 fraktioner ugentligt i 4 uger undersøgt overfor 45 Gy/ 30 F, 10 fraktioner ugentligt på 3 uger i et fase II studie, og fundet mere effektiv med forbedret 2-års overlevelse uden større toksicitet med median follow-up på 49 mdr. Fraktioneringen med 60 Gy/ 40 F, 10 fraktioner ugentligt i 4 uger er derfor blevet standard regime i DK og et godt behandlingsalternativ til 45 Gy, men udvalgte patienter, fx mere skrøbelige eller med øget risiko for toxicitet kan fortsat behandles med 45 Gy / 30 F, 10 fraktioner ugentligt (12).

I et randomiseret studie fra 2007 blev det påvist at profylaktisk helhjernebestråling (PCI –prophylactic cranial irradiation) kunne mindske risikoen for udvikling af symptomgivende hjernemetastaser til patienter med udvidet sygdom af SCLC (14.6% vs. 40.4%, +/- PCI behandling), dog var der ingen signifikant forskel i overlevelsen (10). For patienter med begrænset sygdom, har en nylig meta-analyse vist at PCI forbedrer OS med HR 0.62 (95% CI: 0.57–0.69) med forbehold for retrospektiv karakter af data, risiko for selektionsbias og manglende up-front baseline MR skanninger (18). Derudover oplevede 83% af patienterne over 60 år kronisk neurotoksicitet 12 mdr. efter PCI vs 56% hos patienter yngre end 60 (19). Anbefalet fraktionering er 25 Gy / 10 F / 5 ugentligt, da dosis > 25 Gy har vist sig at være associeret med højere mortalitet uden signifikant reduktion i incidensen af hjernemetastaser (20). PCI bør påbegyndes umiddelbart efter og senest 6 uger efter afsluttet kemoterapi.

Et nyligt review og metaanalyse (9 studier med 1384 patienter) konkluderede, at hos den subgruppe af patienter, der havde fået udført up-front MR, kunne der ikke påvises en signifikant overlevelsesgevinst ved PCI. Dog sås en lavere incidens af hjernemetastaser efter PCI. Studiet indeholder dog både ED- og LD-SCLC. Hos patienter med ED-SCLC, blev der udført MR efter endt kemoterapi forud for PCI. Patientgrundlaget uden

MR og LD-SCLC bestod af 27137 patienter, (27 studier) (21). På baggrund af ovenstående kan yngre patienter i god almen tilstand og uden kognitive problemer foreligges muligheden for PCI med 25 Gy/10 F mhp at nedsætte risikoen for recidiv med hjernemetastaser.

MR af cerebrum anbefales ikke rutinemæssigt i kontrolforløb, hvis man i samråd med patienten fravælger PCI, da der ikke findes evidens for MR surveillance i kontrol forløb (21). Effekten af hippocampusbesparende PCI (HA-PCI) undersøges fortsat mht om det nedsætter risikoen for kognitive bivirkninger. Ikke alle fase III studier viser at HA-PCI mindsker risikoen for reduktion af kognitive evner og nedsat hukommelse. Der blev ikke fundet flere hjernemetastaser efter HA-PCI (22, 23, 24).

Patientværdier og – præferencer

Patienterne antages at ønske størst mulig sandsynlighed for helbredelse gennem en behandling med mindst mulig risiko og færrest mulige efterfølgende gener. Anbefalingerne i nærværende retningslinje stræber efter de samme målsætninger. Behandlingsmodalitet kan i særlige tilfælde tilpasses patientpræferencer, men der skal tages i betragtning at effekten af behandlingen er bedst hvis kemoradioterapi gives konkomitant med 60 Gy / 40 F, 10 gange ugentligt.

Rationale

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

Bemærkninger og overvejelser

Der sker en kontinuerlig udvikling indenfor behandling af SCLC med mere avanceret strålebehandlingsteknikker og mere præcis og individualiseret behandlingsmodalitet, som medfører færre komplikationer. Samtidig er der behov for yderligere forskning i PCIs rolle ved patienter med begrænset sygdom. Der forventes yderligere opdateringer af vejledningen.

Follow-up efter kurativ kemoradioterapi af småcellet lungekræft

- 5. Follow-up efter kurativ kemoradioterapi af småcellet lungekræft bør iværksættes grundet opsporing af behandlingsmæssige komplikationer og recidiv af lungekræft. Patienten tilbydes kontrolforløb efter endt strålebehandling jf. Sundhedsstyrelsens anbefalinger for opfølgning (1). Kontrolforløb kan dog individualiseres afhængig af patient præferencer og muligheder for tiltag/behandling ved opfølgingsfund (B).**

Litteratur og evidensgennemgang

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

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

Patientværdier og –præferencer

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

4. Referencer

1. Sundhedsstyrelsen. Pakkeforløb for lungekræft - For fagfolk. 2018.
2. Register DLC. National Årsrapport 2022. 2022.
3. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11(1):39-51.
4. Verma V, Simone CB, 2nd, Allen PK, Gajjar SR, Shah C, Zhen W, et al. Multi-Institutional Experience of Stereotactic Ablative Radiation Therapy for Stage I Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;97(2):362-71.
5. Verma V, Simone CB, 2nd, Allen PK, Lin SH. Outcomes of Stereotactic Body Radiotherapy for T1-T2N0 Small Cell Carcinoma According to Addition of Chemotherapy and Prophylactic Cranial Irradiation: A Multicenter Analysis. *Clin Lung Cancer.* 2017;18(6):675-81 e1.
6. Schreiber D, Rineer J, Weedon J, Vongtama D, Wortham A, Kim A, et al. Survival outcomes with the use of surgery in limited-stage small cell lung cancer: should its role be re-evaluated? *Cancer.* 2010;116(5):1350-7.
7. Luchtenborg M, Riaz SP, Lim E, Page R, Baldwin DR, Jakobsen E, et al. Survival of patients with small cell lung cancer undergoing lung resection in England, 1998-2009. *Thorax.* 2014;69(3):269-73.
8. Jones CD, Cummings IG, Shipolini AR, McCormack DJ. Does surgery improve prognosis in patients with small-cell lung carcinoma? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;16(3):375-80.
9. DLCC. Visitation, Diagnostik og Stadietinddeling. 2023. Contract No.: Web Page.
10. Li N, Chu Y, Song Q. Brain Metastasis in Patients with Small Cell Lung Cancer. *Int J Gen Med.* 2021;14:10131-9.
11. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier JP, Varela G, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J.* 2009;34(1):17-41.
12. Gronberg BH, Killingberg KT, Flotten O, Brustugun OT, Hornslien K, Madebo T, et al. High-dose versus standard-dose twice-daily thoracic radiotherapy for patients with limited stage small-cell lung cancer: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(3):321-31.
13. Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, Appel W, Barlesi F, Bhatnagar A, et al. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(8):1116-25.
14. Yu JB, Decker RH, Detterbeck FC, Wilson LD. Surveillance epidemiology and end results evaluation of the role of surgery for stage I small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2010;5(2):215-9.
15. Shioyama Y, Onishi H, Takayama K, Matsuo Y, Takeda A, Yamashita H, et al. Clinical Outcomes of Stereotactic Body Radiotherapy for Patients With Stage I Small-Cell Lung Cancer: Analysis of a Subset of the Japanese Radiological Society Multi-Institutional SBRT Study Group Database. *Technol Cancer Res Treat.* 2018;17:1533033818783904.
16. Griesinger F, Korol EE, Kayaniyil S, Varol N, Ebner T, Goring SM. Efficacy and safety of first-line carboplatin-versus cisplatin-based chemotherapy for non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Lung Cancer.* 2019;135:196-204.
17. Turrisi AT, 3rd, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med.* 1999;340(4):265-71.
18. Tomassen ML, Pomp J, van der Stap J, van Lindert ASR, Peters M, Belderbos JSA, et al. The overall survival impact of prophylactic cranial irradiation in limited-stage small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2022;33:145-52.

19. Wolfson AH, Bae K, Komaki R, Meyers C, Movsas B, Le Pechoux C, et al. Primary analysis of a phase II randomized trial Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0212: impact of different total doses and schedules of prophylactic cranial irradiation on chronic neurotoxicity and quality of life for patients with limited-disease small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(1):77-84.
20. Le Pechoux C, Dunant A, Senan S, Wolfson A, Quoix E, Faivre-Finn C, et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(5):467-74.
21. Gaebe K, Erickson AW, Li AY, Youssef AN, Sharma B, Chan KKW, et al. Re-examining prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2024;67:102396.
22. Rodriguez de Dios N, Counago F, Murcia-Mejia M, Rico-Oses M, Calvo-Crespo P, Samper P, et al. Randomized Phase III Trial of Prophylactic Cranial Irradiation With or Without Hippocampal Avoidance for Small-Cell Lung Cancer (PREMER): A GICOR-GOIEP-SEOR Study. *J Clin Oncol*. 2021;39(28):3118-27.
23. de Ruyter MB, Groot PFC, Deprez S, Pullens P, Sunaert S, de Ruyscher D, et al. Hippocampal avoidance prophylactic cranial irradiation (HA-PCI) for small cell lung cancer reduces hippocampal atrophy compared to conventional PCI. *Neuro Oncol*. 2023;25(1):167-76.
24. Belderbos JSA, De Ruyscher DKM, De Jaeger K, Koppe F, Lambrecht MLF, Lievens YN, et al. Phase 3 Randomized Trial of Prophylactic Cranial Irradiation With or Without Hippocampus Avoidance in SCLC (NCT01780675). *J Thorac Oncol*. 2021;16(5):840-9.

5. Metode

Litteratursøgning

Litteratursøgningen til version 3.0 blev foretaget 27. november 2023. Der er søgt på PubMed på baggrund af nedenstående PICO. Ved tidligere versioner er der kun søgt ad hoc. I litteratursøgningen blev en række søgeord kombineret og der blev sat nogle limits på søgningerne. Ud over søgningen på PubMed er der også foretaget en håndsøgning.

Limits

Tidsbegrænsning 2013- 2023

Sprog: Dansk, engelsk

Design RCT

Søgningen gav 163 hits. Screening af titler og abstract gav 36 resultater.

Populationen	Interventionen	Sammenligningsintervention	Outcomes
MRI brain metastases screening Small-cell lung cancer/ Early stage small-cell lung cancer SCLC	Concurrent / concomitant radiotherapy / radiation therapy atezolizumab / pembrolizumab / nivolumab / cemiplimab induction chemotherapy definitive / curative radiation/radiotherapy sequential chemoradiation followed by consolidative immunotherapy / immune checkpoint inhibitors Neoadjuvant Chemoradiotherapy Curative radiation therapy Concurrent and concomitant chemoradiotherapy Profylactic Cranial Irradiation (PCI)	Surgery Segmentectomy Wedge resection OR Radiation therapy Concomitant radiation therapy Radiochemotherapy	Effectiveness Follow-up Complications Side effects Risks Outcomes

Litteraturgennemgang

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

Formulering af anbefalinger

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

Interessentinvolvering

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

Høring

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

Godkendelse

Faglig godkendelse:

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

Administrativ godkendelse:

3. juli 2024.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

De aktuelle anbefalinger udløser ikke ekstraudgifter i sundhedsvæsenet.

Behov for yderligere forskning

Der er behov for yderligere forskning i profylaktisk hippocampusbesparende helhjernebestråling og forbedring af effektiviteten af kurativ strålebehandling. Derudover om PCI profiterer patienter, der udredes efter dagens standard.

Forfattere og habilitet

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

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

Jf. [Habilitetspolitikken](#) henvises til deklARATION via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger>

Plan for opdatering

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

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra DLCG i regi af Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP), idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer.

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

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

Sent On: Mon Nov 27 02:27:07 2023

Search: (((MRI brain metastases OR screening OR Small-cell lung cancer OR Early stage small-cell lung cancer OR SCLC) AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter] AND (english[Filter]))) AND ((Concurrent OR concomitant OR radiotherapy OR radiation therapy OR atezolizumab OR pembrolizumab OR nivolumab OR cemiplimab OR induction chemotherapy OR definitive OR curative radiation OR radiotherapy OR sequential OR chemoradiation followed by consolidative immunotherapy OR immune checkpoint inhibitors OR Neoadjuvant Chemoradiotherapy OR Curative radiation therapy OR Concurrent and concomitant chemoradiotherapy OR Prophylactic Cranial Irradiation (PCI)) AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter] AND (english[Filter]))) AND ((Surgery OR Segmentectomy OR Wedge resection OR Radiation therapy OR Concomitant radiation therapy OR Radiochemotherapy) AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter] AND (english[Filter]))) AND ((Effectiveness OR Follow-up OR Complications OR Side effects OR Risks OR Outcomes OR) AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter] AND (english[Filter]))) AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter] AND (english[Filter]))) Filters: Randomized Controlled Trial, English

8. Om denne kliniske retningslinje

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

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

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

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

Retningslinjen indeholder, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundsiggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).

Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "[Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations](#)", findes her:

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

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

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: <https://www.sst.dk/>

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