

Toleransedoser og anbefalte dosegrænser til risikoorganer ved strålebehandling av sentralnervesystemet (CNS)

ReferansePublisert
Sider15.12.2023
18

Brandal, P., Marienhagen K., Nyström P.W., Danielsen T.
Toleransedoser til risikoorganer ved strålebehandling
av sentralnervesystemet (CNS). Teknisk dokument nr.
29. Østerås: Direktoratet for strålevern og
atomsikkerhet, 2023.

DSA,
Postboks 55,
No-1332 Østerås,
Norge.

EmneordTelefon
Faks
Email

Stråleterapi. Standardisering. Kvalitetssikring.
Risikoorganer. Toleransedoser, dosegrenser.

67 16 25 00
67 14 74 07
dsa@dsa.no
dsa.no

Resymé

Dokumentet presenterer en oversikt over anbefalte
dosegrenser til risikoorganer ved strålebehandling av
sentralnervesystemet (CNS). Tabellarisk oversikt over
anbefalte toleransegrenser, med tilhørende
kommentarer og litteraturliste.

ISSN 2387-5240

Reference

Brandal, P., Marienhagen K., Nyström P.W., Danielsen T.
Norwegian guidelines for dose constraints to organs at
risk relevant for neuro-oncology.
Technical Document no. 29. Østerås: Norwegian
Radiation and Nuclear Safety Authority, 2023.
Language: Norwegian.

Key words

Radiotherapy. Standardizing. Quality assurance.
Organs at risk. Dose constraints.

Abstract

Guidelines for dose constraints of organs at risk in
neuro-oncology for use in radiotherapy. Tabular
overview of recommended dose constraints, with
accompanying comments and bibliography.

Prosjektleder: Petra Witt Nyström / Turi Danielsen

Godkjent:

Avdelingsdirektør Kristin Frogg,
avdeling strålevern og miljøforvaltning

Toleransedoser og anbefalte dosegrenser til risikoorganer ved strålebehandling av sentralnervesystemet (CNS)

Innholdsfortegnelse

Forord		5
1	Innledning	7
1.1	Mål med faglige anbefalinger for toleransegrenser	7
2	Toleransegrenser til risikoorganer i sentralnervesystemet (CNS)	8
2.1	Forutsetninger og begrensninger	8
2.2	Lineær-kvadratisk modell	8
2.3	Anbefalte toleransegrenser	9
2.4	Kommentarer til toleransegrenser og toksisitet	12
2.4.1	Brainstem, BrainstemCore & BrainstemSurface	12
2.4.2	SpinalCord	12
2.4.3	OpticChiasm & OpticNerve	12
2.4.4	Eye	13
2.4.5	Cornea	13
2.4.6	Retina	13
2.4.7	Cochlea	13
2.4.8	LacrimalGland	13
2.4.9	Brain	14
2.4.10	Lens	14
2.4.11	Pituitary (& hypothalamus)	14
2.4.12	Hippocampus	14
2.4.13	Skin	15
2.4.14	Vestibular system (vestibulærapparatet)	15
2.4.15	Gradering av bivirkninger	15
3	Referanser	16

Forord

Direktoratet for strålevern og atomsikkerhets (DSAs) arbeid med kvalitetssikring i stråleterapi (KVIST) ble opprettet som følge av Norsk kreftplan som kom i 1997-1998 (1, 2), og senere forankret i de nasjonale kreftstrategiene (3, 4). KVIST er nå et løpende kvalitetssikringsprogram (5).

KVIST har som mål å jobbe med problemstillinger som angår alle landets stråleterapiavdelinger, og som kan løses på et nasjonalt plan. De siste årene har KVIST bidratt ved utarbeidelse av detaljerte faglige anbefalinger for strålebehandling innen flere diagnosegrupper i samarbeid med de nasjonale faggruppene og Helsedirektoratet. Målet er å sikre lik strålebehandling i hele landet.

En KVIST-arbeidsgruppe utarbeidet i perioden 2018-2020 en nasjonal anbefaling for inntegning av risikoorganer i sentralnervesystemet (6). I forbindelse med dette arbeidet, ønsket Norsk nevroonkologisk interessegruppe (NNOIG) å etablere toleransegrenser for aktuelle risikoorganer. Arbeidsgruppen som utarbeidet inntegningsanbefalingen, ønsket opprinnelig å få med toleransegrenser i de aktuelle dokumentene, men det ble da for omfattende. Det ble senere opprettet en KVIST-arbeidsgruppe for dette arbeidet, og oppnevnt deltakere med utgangspunkt i gruppen for inntegning. Gruppen ble supplert med flere deltakere etter forespørsel til sykehus som tilbyr stråleterapi, men som ikke allerede hadde medlemmer i gruppen. Arbeidsgruppen tok utgangspunkt i allerede foreslåtte toleransegrenser fra NNOIG, som ble etablert på grunnlag av Kirsten Marienhagens kartlegging av toleransegrenser brukt i Sverige, Danmark og Norge (for det største sykehuset med stråleterapi i hver helseregion).

Arbeidsgruppen har bestått av onkologer, medisinske fysikere og fagstråleterapeuter fra sju av sykehusene som tilbyr stråleterapi i Norge i tillegg til representanter fra KVIST-gruppen. Dokumentet er sendt på uformell høring til alle stråleterapiavdelingene. DSA takker alle medvirkende for omfattende innsats for å få på plass sin anbefaling.

Ålesunds representant i arbeidsgruppen har tatt dissens, og anbefaler at rapporten ikke publiseres, og at stråleterapisentre i Norge forholder seg til grenseverdier angitt i gjeldende internasjonale guidelines (7), samt læreboken «Basic Clinical Radiobiology» (8) for omregning av stråledoser.

Arbeidsgruppen er ansvarlig for innholdet i dokumentet. Det vil være aktuelt med revisjon av anbefalingen etter en tids bruk.

Arbeidsgruppens mandat har vært:

- Utarbeide nasjonale retningslinjer for dosegrenser til risikoorganer i hoderegionen basert på tilgjengelig litteratur

Arbeidsgruppen har bestått av:

- Elisabeth Urstad Aasland, fysiker, Stavanger universitetssjukehus, Helse Stavanger HF
- Petter Brandal, onkolog, Oslo Universitetssykehus HF
- Jorunn Brekke, onkolog, Haukeland universitetssjukehus, Helse Bergen HF
- Morten Egeberg Evensen, stråleterapeut, Oslo Universitetssykehus HF frem til august 2022, Vestre Viken HF, Drammen sykehus
- Kristine Indahl Helle, fysiker, Haukeland universitetssjukehus, Helse Bergen HF
- Taran Paulsen Hellebust, fysiker, Oslo Universitetssykehus HF
- Josefine Ståhl Kornerup, fysiker, St. Olavs hospital HF, Universitetssykehuset i Trondheim
- Christoffer Lervåg, fysiker, Ålesund sjukehus, Helse Møre og Romsdal HF
- Kirsten Marienhagen, onkolog, Universitetssykehuset Nord-Norge HF, Tromsø
- Christina Ramberg, fysiker, Oslo Universitetssykehus HF

- Tora Skeidsvoll Solheim, onkolog, St. Olavs hospital HF, Universitetssykehuset i Trondheim
- Veronika Tømmerås, fysiker, Universitetssykehuset Nord-Norge HF, Tromsø
- Irene Berntsen, stråleterapeut, KVIST frem til november 2021, Oslo Universitetssykehus HF
- Turi Danielsen, medisinsk fysiker, KVIST
- Kjersti de Regt Liebe, stråleterapeut, KVIST
- Petra Witt Nyström, onkolog, KVIST og leder av arbeidet frem til medio mai 2022, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Arbeidsgruppen begrenset arbeidet til i første omgang kun å omfatte risikoorganer relatert til bestråling av hjernen. Det vil kunne bli aktuelt å fortsette arbeidet med inkludering av aktuelle resterende risikoorganer i hode/hals-regionen, og deretter risikoorganer i andre regioner i kroppen. Det vil i det videre arbeidet være aktuelt at arbeidsgruppens medlemmer endres, ut fra fagområde.

Tekst fra dette tekniske dokumentet kan kopieres og brukes forutsatt kildeangivelse. Ønskes mer informasjon kan det fås ved henvendelse til DSAs KVIST-gruppe: kvist2@dsa.no.

1 Innledning

Den teknologiske utviklingen innen stråleterapi har gitt mulighet til mer konform fordeling av høye doser rundt målvolument og dermed lavere doser til nærliggende risikoorganer. Dette gir mulighet for doseeskalering med uendret toksisitet, eller alternativt redusert toksisitet (både akutt og sen) med samme dosedekning / samme grad av tumorkontroll som tidligere. For å kunne gi moderne strålebehandling på en trygg måte, behøves presis og nøyaktig inntegning av risikoorganer. Enhetlig inntegning av risikoorganer er en forutsetning for vurdering av doser og sammenligning av planer.

En norsk anbefaling for inntegning av risikoorganer ble utgitt i 2020 (6). Denne følger konsensusanbefalinger fra "European Particle Therapy Network" (EPTN) med tilhørende atlas (9, 10), samtidig som den er tilpasset norske forhold.

Ved strålebehandling vil man alltid gi noe stråledose til vev i nærheten av målvolument. Ved planlegging av strålebehandling består arbeidet i stor grad i å bestemme hvordan fordelingen av denne dosen skal være, basert på hva de ulike organene nær målvolument tåler (samtidig som man gir tilstrekkelig dose til området som ønskes bestrålt). Det er derfor nødvendig å ha en klar oppfatning av hvilke doser man maksimalt bør gi til de ulike organene, samt forventet bivirkning/skade, for å gi en dosefordeling som er best mulig tilpasset den enkelte pasient. Dette dokumentet er en videreføring av inntegningsanbefalingen fra 2020, med hensikt å etablere en nasjonal anbefaling for toleransedoser for risikoorganer i sentralnervesystemet.

Dokumentet består i hovedsak av en tabell med anbefalte toleransegrenser, med tilhørende kommentarer og litteraturliste. Det presiseres at toleransegrensene i dette dokumentet er veiledende.

EPTN oppdaterte nylig atlasen tilhørende konsensusanbefalingene med ytterligere 10 risikoorganer (11, 12). Disse risikoorganene er, med enkelte unntak, ikke inkludert her.

1.1 Mål med faglige anbefalinger for toleransegrenser

Målsettingen med anbefalingen er å etablere en felles forståelse av toleransegrenser til risikoorganer i sentralnervesystemet (CNS, central nervous system), både internt i - og mellom stråleterapiavdelingene i landet. Dette vil bidra til kvalitetsheving av det kliniske, pasientrettede arbeidet i stråleterapiavdelingene. Anbefalingen kan bidra til økt kvalitet i nasjonale studier hvor strålebehandling inngår som del av standardbehandling eller er del av utprøvende terapi. Videre vil anbefalingen være nyttig i det pågående arbeidet med planlegging og oppstart av nasjonale protonsentre.

I dagens stråleterapiplanlegging benyttes blant annet kliniske mål eller toleransedoser. En faglig anbefaling for toleransegrenser kan legges inn i programvaren, og benyttes som utgangspunkt for vurderinger av doseplaner.

Anbefalingen kan også være til hjelp i utdanningen og opplæringen av onkologer, stråleterapeuter og medisinske fysikere.

2 Toleransegrenser til risikoorganer i sentralnervesystemet (CNS)

Det presiseres at toleransegrensene i dette dokumentet er veiledende. I tillegg til usikkerhet i toleransedosene, vil ulike pasienter/personer ha ulike preferanser. Det er derfor viktig at alle pasienter informeres om og samtykker til risiko for potensielle bivirkninger ved stråleterapi. Pasient har rett til informasjon ut fra sykehusets og behandlerens plikt til å informere (strålevernforskriftens § 43, pasient- og brukerrettighetslovens § 3-2 og helsepersonellovens § 10). Dette gjelder uavhengig av om man overstiger angitte toleransedoser eller ei, men er selvsagt spesielt viktig der man går over grensene angitt i dette dokumentet.

2.1 Forutsetninger og begrensninger

- Datagrunnlaget anbefalingene baseres på, er svakt. I hovedsak kommer dataene fra retrospektive enkeltcenterstudier, der strålebehandlingen er gitt med eldre behandlingsteknikker slik at dosen til risikoorganer (OAR, organ(s) at risk) må estimeres. Videre er det ofte lite eller ingen informasjon om fraksjonering, kun om total stråledose gitt (7).
- Toleransegrenser for maksimumsdoser er angitt i EQD2Gy, dvs. ved fraksjonsdoser på 2 Gy.
- Toleransegrenser gjelder for voksne (≥ 18 år).
(For barn, se (13))
- Det er viktig å ta hensyn til risikofaktorer som kan redusere stråletoleransen til et risikoorgan (dvs. gjøre OAR mer følsom); for eksempel tidligere kirurgi (flere kirurgiske inngrep medfører økt risiko), kjemoterapi, alder, diabetes, hypertensjon, røyking, med mer.
- Nytteverdien av strålebehandling må veies opp mot risiko for bivirkninger, særlig i tilfeller der målvolument overlapper med risikoorganer som har lavere stråletoleranse enn rekvirert stråledose. Neoplastisk entitet (svulsttype), inkludert en vurdering av pasientens totalsituasjon inkludert fremtidsutsikter, vil innvirke på avveiningen som gjøres. Slike vurderinger skal så langt det er mulig baseres på informert samtykke fra pasient, og beslutningene bør journalføres.
- I enkelte tilfeller kan en viss overskridelse av kategori 1/2-kriterier (Tabell 1, fra s 10) være nødvendig. Dette skal så langt det er mulig baseres på informert samtykke fra pasient.

Det forutsettes at inntegning av risikoorganer følger de nasjonale anbefalingene, inkludert inntegningsveiledning, i dokumentet

[Marienhagen K., Djupvik, L.H., & Danielsen T. Faglige anbefalinger for inntegning av risikoorganer i CNS. Teknisk dokument nr. 16. Østerås: Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet, 2020. \(6\)](#)

2.2 Lineær-kvadratisk modell

Innen klinisk strålebiologi er den lineær-kvadratiske modellen etablert som en approksimativ, pragmatisk metode for å konvertere fraksjoneringsregimer til biologisk effektiv dose (8). For begrensninger i modellen henvises til Joiner & van der Kogel, 2018 (8).

Ofte benyttes modellen til å sammenlikne fraksjoneringsregimer ved å regne om til EQD2, dvs. ekvivalent dose for fraksjoner på 2 Gy.

$$EQD2 = \frac{D(d + \alpha/\beta)}{(2 + \alpha/\beta)}$$

D= totaldose

d=fraksjonsdose

α/β for aktuelt vev

Eksempel:

Pasient som skal behandles med 1,8 Gy x 33, der målvolumet for strålebehandling ligger nær hjernestammen. Hjernestammestrukturen BrainstemCore skal maksimalt få 54 Gy (**Tabell 1**):

Maks stråledose til BrainstemCore i aktuell doseplan = 1,73 Gy x 33 = 57,1 Gy

Om man antar at α/β for BrainstemCore er 2 Gy, vil den lineær-kvadratiske modellen gi følgende:

$$EQD2(\alpha/\beta=2) = 57,1 \text{ Gy} \times (1,73 + 2)/(2+2) = 53,2 \text{ Gy}.$$

Dette betyr at man, dersom man mener den lineær-kvadratiske modellen er gyldig for denne situasjonen, holder seg innenfor stråledosetoleransen til BrainstemCore.

2.3 Anbefalte toleransegrenser

OAR

Toleransegrenser for OAR i tabellen er i stor grad hentet fra Lambrecht et al., 2018 (7). Der oppgis EPTNs konsensus for toleransedoser, for maksimumsdoser i EQD2, basert på data med svært ulike fraksjonsdoser til risikoorganene. For enkelte risikoorganer er datagrunnlaget svakt, for andre noe bedre.

Volumeffekter er i hovedsak ikke spesifikt omtalt her, men kan tenkes å være av betydning og bør i enkelte tilfeller vurderes, se (8). Volumeffekter omtales for noen av organene i litteraturen som toleransedosene i **Tabell 1** baseres på, også de serielle.

PRV (planning organ at risk volume)

Toleransegrenser for PRV i **Tabell 1** er stort sett basert på svakere datagrunnlag enn for OAR.

Det ble diskutert i arbeidsgruppen om man skulle åpne for omregning etter den lineær-kvadratiske modellen ved konvensjonell fraksjonering (1,8-2,0 Gy/fraksjon; p.t. 28-33 fraksjoner). Det var noe uenighet rundt dette temaet. Flertallet mente at datagrunnlaget er for svakt for dette, og at man derfor skal ha en tabell med felles toleransedose for 28-33 fraksjoner. Arbeidsgruppen har imidlertid uttrykkelig spesifisert at det i gitte situasjoner kan være aktuelt å bruke den lineær-kvadratiske modellen for å regne om.

Anbefaling: Ved konvensjonell fraksjonering (1,8-2,0 Gy/fraksjon og 28-33 fraksjoner) anbefaler arbeidsgruppen at toleransedosene i **Tabell 1** i utgangspunktet benyttes uten omregning.

Den lineær-kvadratiske modellen for omregning, som angitt i kapittel 2.2, må alltid brukes med forsiktighet. Forståelse av den lineær-kvadratiske modellen, inkludert usikkerhetene i modellen og α/β -estimatene i tabellen, kjennskap til litteraturen som ligger til grunn for toleransegrensene i tabellen og erfaring med nevroonkologisk strålebehandling, er helt avgjørende ved omregning.

Tabell 1: Anbefalte toleransedoser for risikoorganer i CNS

Prioritering	Struktur	Toleransedose i EQD2 for maksdoser; D _{0.03cc} : klinisk relevant maksimumsdose	Kommentar/ endepunkt	α/β	Referanse*
1	Brainstem	D _{0.03cc} ≤ 54 Gy	Nekrose Permanent nevropati	2	Lambrecht et al., 2018 (7)
1	Brainstem_PRV	D _{0.03cc} ≤ 63 Gy	Nekrose Permanent nevropati	2	Radiotherapy Guidelines DAHANCA, 2020 (14)
1	BrainstemCore***	D _{0.03cc} ≤ 54 Gy	Nekrose Permanent nevropati	2	Lambrecht et al., 2018 (7)
1	BrainstemSurface*** (ytterste 2 mm)	D _{0.03cc} ≤ 60 Gy	Nekrose Permanent nevropati	2	Lambrecht et al., 2018 (7)
1	BrainstemSurface_PRV	D _{0.03cc} ≤ 63 Gy	Nekrose Permanent nevropati	2	Radiotherapy Guidelines DAHANCA, 2020 (14)
1	SpinalCord	D _{0.03cc} ≤ 50 Gy	Nekrose/myelopati	2**	Kirkpatrick et al., 2010 (15)
1	SpinalCord_PRV	D _{0.03cc} ≤ 54 Gy	Nekrose/ myelopati	2	
2	OpticChiasm	D _{0.03cc} ≤ 55 Gy	Optisk nevropati med synstap	2	Lambrecht et al., 2018 (7)
2	OpticChiasm_PRV	D _{0.03cc} ≤ 60 Gy	Optisk nevropati med synstap	2	Mayo et al., 2010 (16)
2	OpticNerve_L/R	D _{0.03cc} ≤ 55 Gy	Optisk nevropati med synstap	2	Lambrecht et al., 2018 (7)
2	OpticNerve_L/R_PRV	D _{0.03cc} ≤ 60 Gy	Optisk nevropati med synstap	2	Mayo et al., 2010 (16)
2	Eye_L/R (hvis man ikke tegner substrukturer)	D _{0.03cc} ≤ 30 Gy	Se retina/cornea	3	Jeganathan et al., 2011 (17)
2	Eye_L/R_PRV (hvis man ikke tegner substrukturer)	D _{0.03cc} ≤ 35 Gy	Se retina/cornea	3	Radiotherapy Guidelines DAHANCA, 2020 (14)
2	Cornea_L/R****	D _{0.03cc} ≤ 30 Gy	Keratitt (erosjon/ulcerasjon) Viktig også for å bevare øyet in situ	3	Jeganathan et al., 2011 (17)
		D _{0.03cc} ≤ 50 Gy	Erosjon/ulcerasjon	3	Lambrecht et al., 2018 (7)
2	Cornea_L/R_PRV	D _{0.03cc} ≤ 35 Gy	Keratitt (erosjon/ulcerasjon) Viktig også for å bevare øyet in situ	3	Radiotherapy Guidelines DAHANCA, 2020 (14)
2	Retina_L/R****	D _{0.03cc} ≤ 45 Gy	Retinopati med synstap /glaukom	3	Lambrecht et al., 2018 (7)
2	Retina_L/R_PRV	D _{0.03cc} ≤ 50 Gy	Retinopati med synstap /glaukom	3	Radiotherapy Guidelines DAHANCA, 2020 (14)
3	Cochlea_L/R	D _{mean} ≤ 45 Gy	Hørselstap	3	Lee et al., 2015 (18)
		D _{mean} ≤ 32 Gy	Tinnitus	3	Lambrecht et al., 2018 (7)
3	LacrimalGland_L/R	D _{mean} ≤ 25 Gy	Keratoconjunctivitis sicca (tørt øye-syndrom) Viktig for å bevare øyet in situ	3	Lambrecht et al., 2018 (7)

Prioritering	Struktur	Toleransedose i EQD2 for maksdoser; D _{0,03cc} : klinisk relevant maksimumsdose	Kommentar/ endepunkt	α/β	Referanse*
3	Brain	ALARA	Symptomatisk nekrose Risiko for både akutte og sene bivirkninger/ ødem	2	Lambrecht et al., 2018 (7)
3	Lens_L/R	D _{0,03cc} ≤ 10 Gy	Katarakt. Lav prioritet da linsen enkelt kan erstattes	1	Lambrecht et al., 2018 (7)
3	Pituitary	D _{mean} ≤ 45 Gy	Panhypopituitarisme (hypofysesvikt)	2	Lambrecht et al., 2018 (7)
		D _{mean} ≤ 20 Gy	Veksthormonmangel		
3	Hippocampi	D _{40%} ≤ 7,3 Gy (toleransedose i EQD2 for begge hippocampi)	Kognitiv svikt/hukommelsestap En bør prøve å spare kontralateral hippocampus best mulig		Gondi et al., 2013 (19) / Lambrecht et al., 2018 (7)
4	Hypothalamus_L/R	ALARA D _{mean} ≤ 45 Gy	Hormonmangel	2	D _{mean} ≤ 45 Gy har ikke referanse
4	Skin	D _{0,03cc} ≤ 25 Gy ev. ALARA V ₂₅ Gy	Permanent alopeci	2	Lambrecht et al., 2018 (7)

* For Lambrecht et al., 2018 (7) er toleransedoser i tabellen som i artikkelen. For øvrige referanser er toleransedoser satt ut fra sannsynlighet for normalvevsskade angitt i artiklene.

** Kirkpatrick et al., 2010 (15) fant estimat for α/β = 0,87 Gy.

*** Bør tegnes dersom grense for Brainstem overskrides

**** Bør tegnes dersom grense for Eye overskrides

1: Skal (nesten) alltid prioriteres fremfor målvolumdekning

Livsviktige/nødvendige organer

2: Bør prioriteres

Serielle organer som skal defineres og skånes så langt mulig, om enn ikke nødvendigvis prioriteres fremfor målvolumdekning

3: Ønskes prioritert

Parallele organer med god evidens for at de bør skånes, eller serielle organer med alvorlige, men håndterbare bivirkninger ved skade.

4: Kan prioriteres

Liten evidens, usikre endepunkter eller toksisitet som kan behandles. Kan defineres avhengig av lokale retningslinjer/ forskningsprosjekter.

2.4 Kommentarer til toleransegrenser og toksisitet

2.4.1 Brainstem, BrainstemCore & BrainstemSurface

- Hos voksne, på bakgrunn av tilgjengelige data, kan hele hjernestammen behandles til 54 Gy med konvensjonell fraksjonering, med minimal risiko for alvorlige eller permanente neurologiske skader (7).
- Hjernestammetoksitet kan oppstå mange år (median tid 17 måneder (spenn 4,5-92)) etter avsluttet strålebehandling, og kan være livstruende (20).
- Dersom toleransegrense for **Brainstem** overskrides, anbefales generering av **BrainstemCore** og **BrainstemSurface**.
- **BrainstemSurface** defineres her som de ytterste 2 mm av hjernestammen unntatt kaudalt (6,9) (3 mm benyttes av noen internasjonalt).

2.4.2 SpinalCord

- QUANTEC data (15):
 - Maksimumsdose 50 Gy – myelopati-risiko 0,2 %
 - Maksimumsdose 60 Gy – myelopati-risiko 6 %
 - Maksimumsdose 69 Gy – myelopati-risiko 50 %
- Rebestråling: ved rebestråling av medulla (hele tverrsnittet) med 2 Gy per dag etter tidligere normofraksjonert behandling, øker toleransen med minst 25 % 6 måneder etter den primære behandling, basert på studier i dyr og mennesker (15).
- Volumeffekt: ved lav sannsynlighet for skade (< 5 prosent, EQD2 < 55 Gy) antas volumeffekten å være uten betydning for klinisk praksis (kap. 26, 8). Ved doser nær eller over toleransegrense, ved høye doser til en stor andel av volumet, ev. høye doser til et lite volum og lave doser til omkringliggende vev, eller ved rebehandling kan volumeffekt være av betydning og bør vurderes, se (8).

2.4.3 OpticChiasm & OpticNerve

- Ved inntegning av OpticChiasm og OpticNerve_L/R er det viktig at strukturene tegnes sammenhengende, da hull i/mellom strukturene kan gjøre at man mister viktig voluminformasjon ved beregning av dose volumdata. Dette er spesielt viktig ved skarpe dosegradienter, slik man har ved moderne stråleteknikker, se [inntegningsveiledning](#) (6). Kontroller strukturene sagittalt og koronalt etter aksial inntegning for å vurdere kontinuiteten.
- Strålingsindusert optisk nevropati / radiation induced optic neuropathy (RION) er sannsynligvis både av vaskulær og nevropatisk natur, kan oppstå 3 måneder til 8 år etter behandling (median 1-1,5 år), og kan utvikle seg raskt (i løpet av en uke til noen uker) (7).
- Alvorlig RION ses sjelden ved fraksjonsdoser ≤ 2 Gy og totaldose < 55 Gy. Risikoen øker til 3-7 % ved doser mellom 55 og 60 Gy og til 7-20 % for totaldoser over 60 Gy (16).

- Det er viktig å vurdere muligheten for at tidligere kirurgi i området eller nervepåvirkning av tumor (for eksempel ved meningeom, hypofysetumor, kraniofaryngeom) gir lavere toleranse til nervevev.

2.4.4 Eye

- Dersom toleransegrense for Eye overskrides anbefales separat inntegning av Cornea og Retina - se [inntegningsveiledning](#) (6).

2.4.5 Cornea

- Review-artikkel av Jeganathan, Wirth & MacManus, 2011 (17):
 - Akutte erosjoner ses allerede ved 30 Gy
 - Ødem sees ved 40-50 Gy
 - Ulcerasjoner sees ved 60 Gy

2.4.6 Retina

- Retinopati kan oppstå 6 måneder til 3 år etter strålebehandling, men også senere utvikling har blitt beskrevet (7).
- Ved høye doser til retina må man vurdere om det er mulig å skåne deler av retina (volumeffekt), eventuelt tegne inn macula lutea / fovea centralis retinae (11, 12) slik at dose til disse kan reduseres ved optimering av doseplan.
- Det kan også vurderes å anvende en protokoll der pasienten fikserer blikket, da øyebevegelser kan flytte strukturer flere millimeter.

2.4.7 Cochlea

- Hørselstap og tinnitus **under strålebehandling** skyldes vanligvis strålingsindusert mellomørebetennelse på grunn av vasodilatasjon i slimhinne og ødem i trommehinnen. Dette leges vanligvis av seg selv eller kan behandles med myringotomi eller avsvellende nesedråper/kortikosteroider (7).
- Hørselstap som oppstår måneder til år (ofte latensperiode på 1,5-5 år) etter strålebehandling skyldes vanligvis sensorinevralt skader hvor både stråledose og alder er risikofaktorer. Cisplatin gitt samtidig med stråleterapi mot indre øre øker risikoen for hørselstap (21).
- Færre data er publisert om tinnitus, men Lee et al. konkluderte i sin studie (18) at det var klokt å holde $D_{\text{mean}} < 32$ Gy for å holde forekomsten av grad > 2 tinnitus < 20 % med intensitetsmodulert stråleterapi (IMRT, intensity modulated radiotherapy).

2.4.8 LacrimalGland

- Tørt øye-syndrom oppstår typisk fra 1 måned til 3 år etter strålebehandling (7).

2.4.9 Brain

- GTV/CTV kan ekskluderes ved inntegning, avhengig av tumortype.
- QUANTEC-prosjektet pekte på en dose-respons hvor forekomsten av strålenekrose øker fra 3 % ved $D_{max} < 60$ Gy, til 5 % ved $D_{max} = 72$ Gy og til 10 % ved $D_{max} = 90$ Gy, ved bruk av $\alpha/\beta = 3$ Gy (22).
- Størrelse på høydosevolumet har stor betydning for risikoen for strålenekrose, høydosevolumet bør derfor minimeres (7).
- Rebestråling brukes ofte. En metaanalyse (intervall mellom behandlinger 3–55 måneder) fant få tilfeller av nekrose når totaldosen (summerte mediadoser) var < 100 Gy (normalisert til 2 Gy/fraksjon; $\alpha/\beta = 2$) (23).
- Man bør tilstrebe å spare mest mulig av frisk hjerne best mulig (svak/manglende evidens).

2.4.10 Lens

- Stråledoser til linsen kan gi katarakt, og allerede ved en dose på 2 Gy kan det ses endringer der celledød gir opphav til kompensatorisk mitose og generering av såkalte Wedi-celler, som reduserer klarheten til linsen (7, 27).
- Ved doser mellom 6,5 og 11,5 Gy rapporteres det om 66 % risiko for katarakt med en latenstid på 2–8 år.
- OBS! Samtidig bruk av kortikosteroider kan øke risiko for kataraktutvikling ytterligere.

2.4.11 Pituitary (& hypothalamus)

- De ulike cellepopulasjonene ser ut til å ha ulik strålesensitivitet, med GH-aksen som den mest følsomme, etterfulgt av gonadotropin, ACTH- og TSH-aksene (24).
- Symptomer kommer ofte snikende (f.eks. tretthet), og kan utvikle seg så tidlig som ett år etter behandling (25).
- Det anbefales å ha en baseline hormonstatus, helst før og senest 1 år etter fullført strålebehandling. Deretter bør hormonstatus følges årlig dersom hypofyseområdet fikk doser nær/over toleranse.
- Hypothalamus, som påvirker funksjonen til hypofysen, anses som OAR. Imidlertid mangler tilstrekkelig evidens for å kunne angi en toleransegrense.

2.4.12 Hippocampus

- Toleransedosekravet i tabellen gjelder begge hippocampi samlet, men individuelle vurderinger for den ene siden bør/kan gjøres.
- Det finnes flere andre forslag på toleransenivåer enn de som er oppgitt i tabellen:

- $V_{100\%} \leq 9 \text{ Gy}$, $D_{\max} \leq 16 \text{ Gy}$ (for 10 fraksjoner) (26 (RTOG 0933))
- Se også Scocianti et al., 2015 (27)

→ $D_{\text{mean}} \leq 30 \text{ Gy}$ til venstre hippocampus hos unge voksne er ønskelig for å bevare IQ (28).

2.4.13 Skin

→ Kan inntegnes som de ytterste 5 mm innenfor ytterkontur for å spare hårfolliklene, se [inntegningsveiledning](#) (6), da en follikeldose på 25 Gy er assosiert med < 20 % risiko for permanent alopesi (grad ≥ 3) (7).

2.4.14 Vestibular system (vestibulærapparatet)

→ Tegnes ikke inn selv om det antas å kunne gi pasientene store plager. Man mangler tilstrekkelig evidens for å kunne angi toleransedoser.

2.4.15 Gradering av bivirkninger

- For gradering av bivirkninger anbefales CTCAE v5, se Common Terminology Criteria for Adverse Events, 2021 (29).

3 Referanser

1. *Omsorg og kunnskap! Norsk kreftplan*. (1997). (NOU 1997:20). Oslo: Sosial- og helsedepartementet. Hentet fra [NOU 1997: 20 - regjeringen.no](https://www.regjeringen.no).
2. *Om Nasjonal kreftplan og plan for utstyrendringer ved norske sykehus*. (1998) (St.prop. nr 61 (1997-98)). Oslo: Sosial- og helsedepartementet. Hentet fra [St.prp. nr. 61 \(1997-98\) - regjeringen.no](https://www.regjeringen.no)
3. *Nasjonal strategi for arbeid innenfor kreftomsorgen: Kvalitet, kompetanse og kapasitet*. (2004). Helse- og omsorgsdepartementet. Hentet fra [Nasjonal strategi for arbeid innenfor kreftomsorgen - regjeringen.no](https://www.regjeringen.no)
4. *Nasjonal strategi for kreftområdet 2006-2009*. (2006). Helse- og omsorgsdepartementet. Hentet fra [Nasjonal strategi for kreftområdet - regjeringen.no](https://www.regjeringen.no)
5. Statens strålevern. (2012). *Kvalitetssikring i stråleterapi – KVIST-initiativet* (StrålevernInfo 9:2012). Hentet fra https://dsa.no/publikasjoner/attachment/inline/75a74ed7-8a61-4912-87c4-efd8e122d1c1:505dc66b0edd63ff3afc56a52f6ac0fef736da44/Str%C3%A5levernInfo_09-2012.pdf
6. Marienhagen, K., Djupvik, L.H., & Danielsen, T. (2020). *Faglige anbefalinger for inntegning av risikorganer i CNS* (Teknisk dokument nr. 16). Østerås: Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet. Hentet fra https://dsa.no/sok/attachment/inline/401a60b3-b7db-4c4a-b741-da0a70c43b20:f0c3325a0ec4a43b2335cf17df266e4e7c34408c/Teknisk dokument16_rev.pdf
7. Lambrecht, M., Eekers, D.B.P., Alapetite, C., Burnet, N.G., Calugaru, V., Coremans, I.E.M., ...Troost, E.G.C. on behalf of work package 1 of the taskforce "European Particle Therapy Network" of ESTRO (2018). Radiation dose constraints for organs at risk in neuro-oncology; the European Particle Therapy Network consensus. *Radiotherapy and Oncology* 128(1), 26-36. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.05.001>
8. Joiner, M.C., & van der Kogel, A.J. (Eds.). (2018). *Basic Clinical Radiobiology* (5. utg.). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9780429490606>
9. Eekers, D.B.P., In 't Ven, L., Roelofs E., Postma, A., Alapetite, C., Burnet, N.G., . . . Troost, E.G.C. on behalf of the taskforce "European Particle Therapy Network" of ESTRO (2018). The EPTN consensus-based atlas for CT-and MR-based contouring in neuro-oncology. *Radiotherapy and Oncology*, 128(1), 37-43. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.12.013>
10. Eekers, D., In 't Ven, L., Roelofs, E., Postma, A., & Troost, E.G. (2017). EPTN International Neurological Contouring Atlas. CancerData. [doi:10.17195/candat.2017.08.1](https://doi.org/10.17195/candat.2017.08.1)
11. Eekers, D.B.P., Di Perri, D., Roelofs, E., Postma, A., Dijkstra, J., Ajithkumar, T., . . . Troost, E.G.C. (2021). Update of the EPTN atlas for CT- and MR-based contouring in Neuro-Oncology. *Radiotherapy and Oncology*, 160, 259-265. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.05.013>
12. Eekers, D., Di Perri, D., Roelofs, E., Postma, A., & Troost, E.G. (2021). EPTN International Neurological Contouring Atlas - 2021 Update. CancerData. [doi:10.17195/candat.2021.02.1](https://doi.org/10.17195/candat.2021.02.1)
13. Mahajan, A., Stavinoha, P.L., Rongthong, W., Brodin, N.P., McGovern, S.L., El Naqa, I., ...Avanzo, M, (Under publisering 2021). Neurocognitive Effects and Necrosis in Childhood Cancer Survivors Treated With Radiation Therapy: A PENTEC Comprehensive Review. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*, <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.11.073>
14. *Radiotherapy Guidelines 2020, Version 1.0*. [nettdokument]. DAHANCA: Danish Head and Neck Cancer Group. Hentet 9. Mars 2023, fra [Dahanca](https://www.dahanca.com)
15. Kirkpatrick, J.P., van der Kogel, A.J., & Schultheiss, T.E. (2010) Radiation dose-volume effects in the spinal cord. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics* 76(3, Supplement), S42-S49. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.04.095>
16. Mayo, C., Martel, M.K., Marks, L.B., Flickinger, J., Nam, J., & Kirkpatrick, J. (2010). Radiation Dose–Volume Effects of Optic Nerves and Chiasm. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*, 76(3, Supplement), S28-S35. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.07.1753>
17. Jeganathan, V.S.E., Wirth, A., & MacManus, M.P. (2011). Ocular risks from orbital and periorbital radiation therapy: a critical review. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics* 79(3), 650-659. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.09.056>

18. Lee, T.F., Yeh, S.A., Chao, P.J., Chang, L., Chiu, C.L., Ting, H.M., ... Huang, Y.J. (2015). Normal tissue complication probability modeling for cochlea constraints to avoid causing tinnitus after head-and-neck intensity-modulated radiation therapy. *Radiation Oncology* 10,194-201. <https://doi.org/10.1186%2Fs13014-015-0501-x>
19. Gondi, V., Hermann, B.P., Mehta, M.P., & Tomé, W.A. (2013). Hippocampal dosimetry predicts neurocognitive function impairment after fractionated stereotactic radiotherapy for benign or low-grade adult brain tumors. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 85(2), 348-354. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.11.031>
20. Debus, J., Hug, E.B., Liebsch, N.J., O'Farrel, D., Finkelstein, D., Efird, J., & Munzenrider, J.E. (1997). Brainstem tolerance to conformal radiotherapy of skull base tumors. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 39(5), 967-975. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(97\)00364-7](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(97)00364-7)
21. Bhandare, N., Jackson, A., Eisbruch, A., Pan, C.C., Flickinger, J.C., Antonelli, P., & Mendenhall, W.M. (2010). Radiation therapy and hearing loss. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 76(3 Suppl), S50-S57. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.04.096>
22. Lawrence, Y.R., Li, X.A., el Naqa, I., Hahn, C.A., Marks, L.B., Merchant, T.E., & Dicker A.P. (2010). Radiation dose-volume effects in the brain. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 76(3 Suppl), S20-S27. <http://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.02.091>
23. Mayer, R., & Sminia, P. (2008). Reirradiation tolerance of the human brain. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 70(5),1350–1360. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.08.015>
24. Sathiyapalan, T., & Dixit, S. (2012). Radiotherapy-induced hypopituitarism: a review. *Expert Review of Anticancer Therapy* 12(5), 669-683. <https://doi.org/10.1586/era.12.27>
25. Darzy, K.H., & Shalet, S.M. (2009). Hypopituitarism following Radiotherapy Revisited. I: Wallace, W.H.B., & Kelnar, C.J.H. (red.), *Endocrinopathy after Childhood Cancer Treatment*, Endocrine Development (vol 15, s. 1–24). Basel: Karger. <https://doi.org/10.1159/000207607>
26. Gondi, V., Pugh, S.L., Tome, W.A., Caine, C., Corn, B., Kanner, A., ...Mehta, M.P. (2014). Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. *Journal of Clinical Oncology* 32(34), 3810-3816. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.2909>
27. Scoccianti, S., Detti, B., Gadda, D., Greto, D., Furfaro, I., Meacci, F., ... Livi L. (2015). Organs at risk in the brain and their dose-constraints in adults and in children: a radiation oncologist's guide for delineation in everyday practice. *Radiotherapy and Oncology* 114(2), 230-238. <http://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.01.016>
28. Goda, J. S., Dutta, D., Krishna, U., Goswami, S., Kothavade, V., Kannan, S., ...Jalali, R. (2020). Hippocampal radiotherapy dose constraints for predicting long-term neurocognitive outcomes: mature data from a prospective trial in young patients with brain tumors. *Neuro-oncology*, 22(11), 1677–1685. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa076>
29. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [nettdokument]. (19. April 2021). USA: <https://ctep.cancer.gov/>. Hentet 22. Mars 2023, fra [Common Terminology Criteria for Adverse Events \(CTCAE\) | Protocol Development | CTEP \(cancer.gov\)](https://ctep.cancer.gov/)

