

## MINI-REVIEW:

# *Så kan ny kunskap förändra behandling av icke-operabel*

# LUNGCANCER

Behandlingen av patienter med lokaliserad icke-operabel lungcancer har under flera år resulterat i modesta överlevnadssiffror. Denna mini-review syftar till att belysa aktuell kunskapsnivå avseende kurativt syftande radiokemoterapi för ovanstående patientgrupp samt de data avseende konsolideringsterapi med durvalumab som nu håller på att revolutionera behandlingsalgoritmen för dessa patienter. Det skriver överläkare **Michael Bergqvist**, Gävle sjukhus, i samarbete med **Simon Ekman**, överläkare vid Karolinska Universitetssjukhuset, specialistläkare **Georg Holgersson**, Akademiska sjukhuset, och **Stefan Bergström**, överläkare vid Gävle sjukhus.

**L**ungcancer och lungcancerbehandling är nutidshistoria. År 1912 publicerade Adler *et al* sin rapport "Primary Malignant Growths of the Lungs and Bronchi" som är en sammanställning av de för världen då kända 374 lungcancerfallen<sup>1</sup>. Tyvärr har utvecklingen gått åt fel håll och i Sverige rapporterade Socialstyrelsen 2017 att 1 925 män och 2 156 kvinnor insjuknat i lungcancer och att antalet dödsfall i lungcancer samma år var 1 870 för män samt 1 933 för kvinnor<sup>2</sup>. Lungcancer indelas histologiskt i icke-småcellig lungcancer som utgör cirka 85 procent av alla lungcancerfall och resterande del utgörs främst av småcellig lungcancer. Skivepitelcancer samt adenocarcinom utgör de största histopatologiska subgrupperna inom icke-småcellig lungcancer. Under senare år har det skett ett skifte där grup-

pen adenocarcinom har ökat i antal medan motsvarande andel patienter med skivepitelcancer har minskat<sup>3</sup>. Behandlingen av icke-småcellig lungcancer är multimodal men generellt anses patienter med ett gott allmäntillstånd och operabel tumör vara aktuella för kirurgisk intervention och adjuvant cytotatikabehandling vid patologiskt tumörstadium IB-III. Patienter med avancerad sjukdom (tidigare stadium IIIB-IV) anses generellt vara fall för palliativa insatser<sup>4</sup> där tidigare främst cytotatikabehandling samt palliativ strålbehandling varit dominerande behandlingar, men där nu de tumörbiologiska framstegen med målriktade behandlingar och immunterapi rejält har förändrat den kliniska vardagen inom lungcancer vården med förbättrad överlevnad för patienterna. Idag är femårsöverlevnaden i lungcancer i Sve-



## ••• lungcancer

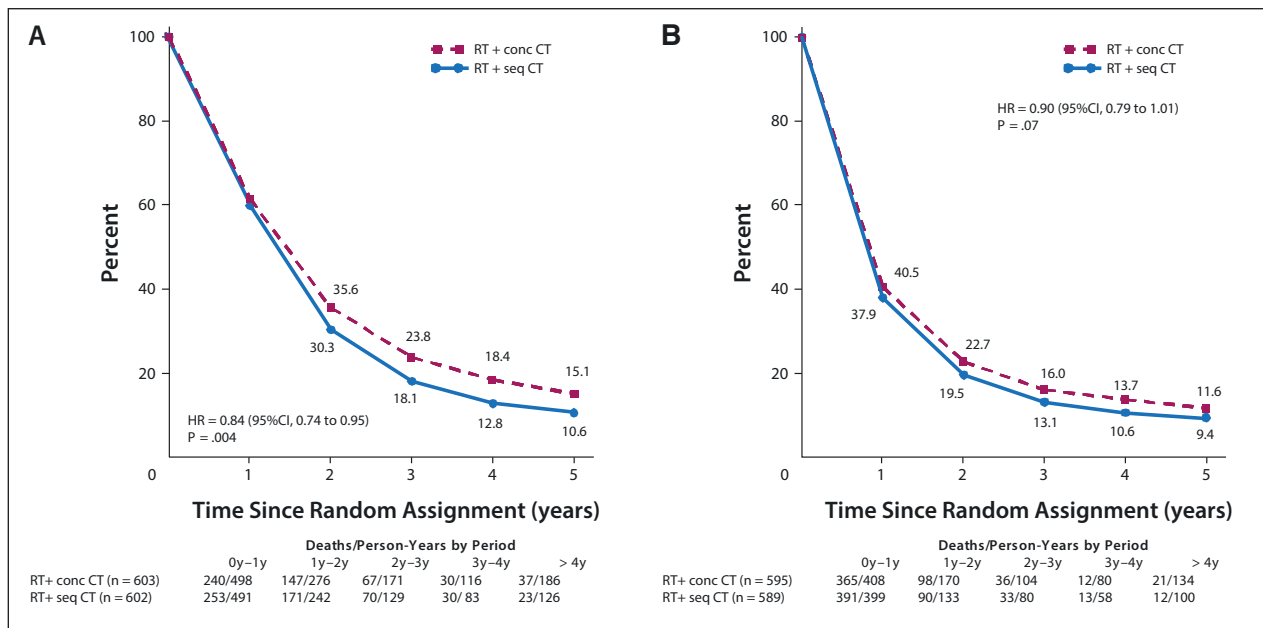


Fig 1A; Generell överlevnad.

Fig 1B; Sjukdomsspecifik överlevnad.

ringe 17 procent för män och 24 procent för kvinnor (data från Socialstyrelsen 2016)<sup>2</sup>.

Andelen patienter med lokalt avancerad icke-småcellig lungcancer (stadium IIIA-IIIIC) utgör cirka 25–30 procent av alla diagnostiserade lungcancerfall årligen<sup>5</sup>. Behandlingen för denna grupp är divergerande om man jämför mellan olika länder (men även inom länder). Generellt anses att om dessa patienter inte kan opereras så är de aktuella för kurativt syftande radiokemoterapi och denna behandlingsmodalitet har utgjort standardbehandling för denna patientgrupp under ett flertal år<sup>6</sup>. Trots detta är överlevnaden efter fem år mycket modest och enligt Auperins meta-analys från 2010 enbart 15 procent<sup>7</sup>. Behovet av förbättring är sålunda uppenbart och ett flertal studier har under 2010-talet initierats i linje med etableringen av maintenance-behandling vid avancerad icke-småcellig lungcancer. Avsikten med denna mini-review är att åskådliggöra det aktuella kunskapsläget för behandling av inoperabel stadium III icke-småcellig lungcancer men framförallt att belysa bakgrunden till aktuell behandlingsalgoritm och nu tillgängliga studier, studier som med stor sannolikhet kommer att förändra hur vi behandlar våra patienter i vardagen.

### STRÅLDOS OCH FRAKTIONERING

År 1987 presenterade Perez et al en studie där man strålbehandlade patienter med dagliga två Gy's fraktioner och undersökte tre olika slutdosor på 40, 50 respektive 60 Gy. De visade att treårsöverlevnaden var sex procent för de patienter som behandlades med 40 Gy, 10 procent efter 50 Gy och 15 procent efter 60 Gy samt att de patienter som behandlades med 60 Gy hade en signifikant förbättrad lokal kontroll i jämförelse med de patienter som erhöll 40 Gy<sup>8</sup>. Strålbehandlingstekniken var under 1990-talet tvådimensionell vilket resulterade i en hel del toxicitet. Under senare delen av 1990-talet introducerades tredimensionell konform strål-

behandling som sedan följdes av intensitetsmodulerad RT (IMRT) vilket ytterligare har reducerat exponeringen av höga stråldoser till omgivande normal vävnad och följaktligen minskat toxiciteten<sup>9</sup>.

Den förbättrade strålbehandlingstekniken resulterade i nya studier i vilka man prövade att öka slutdosen. Den mest kända av dessa är RTOG 0617 i vilken författarna randomiserade patienter med stadium III till veckovis behandling med karboplatin och paklitaxel med en daglig stråldos av två Gy och efter avslutad strålbehandling erhöll patienterna två konsoliderande behandlingar med cytostatika. Studiens mål var att undersöka om 74 Gy resulterade i en förbättrad överlevnad vid jämförelse med kontrollarmens 60 Gy. Dessutom inkluderade studien randomisering avseende tillägg av EGFR-antikroppen cetuximab. RTOG 0617 visade att det förelåg en försämrad överlevnad för de patienter som erhöll 74 Gy i slutdos (i median 19,5 mån) medan motsvarande överlevnad för de patienter som erhöll 60 Gy var 28,7 mån (p=0,0007; HR 1,56; 95 % CI: 1,19–2,06)<sup>10</sup>. Ett flertal mindre studier har undersökt om en doseskalering kan resultera i en förbättrad lokal kontroll och överlevnad, dock med divergerande resultat<sup>11,12</sup>. En av dem var en svensk randomiserad fas II-studie som avbröts i förtid på grund av ökad toxicitet vid doseskalering. Baserat på den fortsatta tekniska utvecklingen av stråltekniker samt dosplanering kommer sannolikt slutdosen i framtiden att kunna ökas, men i nuläget har bland annat ESMO (European Society for Medical Oncology) definierat att kurativt syftande stråldos skall vara > 60 Gy och att ”slutdos >66 Gy är ej rekommenderat utanför kliniska studier”<sup>13</sup>. Tolkningen av dessa data skiljer sig dock åt mellan olika länder och i det svenska vårdprogrammet definieras 60 Gy som en inadekvat stråldos och rekommendation föreligger om en slutdos på 68-70 Gy men att slutdosor >70 Gy ses som experimentella och ej skall administreras utanför kliniska studier<sup>4</sup>.

### STRÅLNING I KOMBINATION MED CYTOSTATIKA

De första studierna som belyste vinsten av kombinationsbehandling med cytostatika och extern strålbehandling började publiceras under 1970/80-talet, men den första studien (meta-analysen) som fick genomslag publicerades 1995. I denna studie där 3 033 patienter var inkluderade från 22 studier påvisades en signifikant minskning av dödligheten med tillägget av kemoterapi till strålbehandlingen. Studien inkluderade ett flertal olika cytostatika-kombinationer men de patienter som behandlades med cisplatin-baserad cytostatika uppvisade en minskad risk för död med fyra procent efter två års uppföljning och två procent efter fem års uppföljning<sup>4</sup>.

### SEKVENTIELL ELLER KONKOMITANT RADIOKEMOTERAPI

Ett flertal olika studier har genomförts där man har undersökt överlevnad samt toxicitet avseende sekventiell radiokemoterapi alternativt konkomitant radiokemoterapi. Med sekventiell behandling åsyftas cytostatika som ges separat i förhållande till radioterapi, så kallad sekventiell radiokemoterapi. Med konkomitant radiokemoterapi administreras cytostatikabehandling samtidigt som radioterapi. Den första meta-analysen som belyste denna frågeställning publicerades 2010 av Auperin *et al.*. Studierna i analysen var uppbyggda för att undersöka sekventiell cytostatikabehandling som i denna meta-analys inkluderade behandling före start av strålbehandlingen respektive efter genomförd strålbehandling eller konkomitant radiokemoterapi. Cisplatin utgjorde basen i cytostatikabehandlingarna och median uppföljningstid var sex år. Totalt 1 205 patienter inkluderades från sex kliniska studier.

Konklusionen var att konkomitant radiokemoterapi resulterade i en förlängd överlevnad vid jämförelse med sekventiell radiokemoterapi (HR 0,84; 95 % CI; 0,74 – 0,95; P = 0,004) samt även sjukdomsspecifik överlevnad (HR 0,77; 95 % CI; 0,62 - 0,95; P = 0,01, Figur 1).

När det gäller vetenskaplig stringens har meta-analyserna från Cochrane-institutet haft ett stort inflytande på kli-

nisk praxis. I meta-analysen från 2010 konkluderar O'Rourke *et al.*<sup>6</sup> att konkomitant radiokemoterapi uppvisar en absolut överlevnadsfördel på 10 procent vid två år i jämförelse med sekventiell radiokemoterapi. Avseende uppdaterade studier påvisar dessa även samma mönster, det vill säga att konkomitant radiokemoterapi är att föredra framför sekventiell radiokemoterapi och överlevnaden från nyligen publicerade studier påvisar en medianöverlevnad för denna patientgrupp som sträcker sig från 21 till 26 månader<sup>15,16</sup>. Avseende svenska riktlinjer är rekommendationerna från Socialstyrelsen för patienter med lokalt avancerad icke småcellig lungcancer som inte går att operera, att dessa ska erbjudas konkomitant radiokemoterapi (prioritet 3)<sup>17</sup>. Samma rekommendation ges även i nationella vårdprogrammet för lungcancer.

### KONSOLIDERINGSBEHANDLING

2013 publicerade Tsujino *et al* en meta-analys i vilken samtliga tillgängliga konsolideringsstudier efter kurativt syftande radiokemoterapi som publicerats fram till 31 december 2011 medräknades. Totalt 41 studier inkluderades i meta-analysen och av dessa var sju randomiserade fas III-studier. Analysen visade att det inte förelåg någon statistisk signifikant skillnad mellan de patienter som erhöll konsolideringscytostatika (CCT+) efter kurativt syftande radiokemoterapi i jämförelse med de som ej erhöll konsolideringsterapi med cytostatika (CCT-) HR=0,94 (95 % CI; 0,81–1,09; p = 0,40) (19,0 mån; 95 % CI; 17,3–21,0) vs CCT- (17,9 mån; 95 % CI; 16,1–19,9)<sup>18</sup>. Tabell 1 visar aktuella studier där konsolideringsbehandling vs ej har undersökts.

Bradley *et al.* presenterade RTOG 0617 i vilken tillägget av cetuximab men även en ökad total stråldos studerades. I studien randomiserades patienter enligt 60 Gy, 74 Gy, 60 Gy och cetuximab alternativt 74 Gy och cetuximab. Samtliga patienter behandlades med veckovis konkomitant paklitaxel 45 mg/m<sup>2</sup> och karboplatin (AUC 2) samt erhöll två veckor efter avslutad radiokemoterapi två cykler av konsolideringscytostatika i form av paklitaxel (200 mg/m<sup>2</sup>) och

Författare	Konsolidering	Median OS	p-värde
Hanna <i>et al.</i>	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> 3 cykler d21 vs ingen konsolidering	Konsolidering 21,2 mån vs 23,2 mån	p=0,88
Flentje <i>et al.</i>	Cisplatin 80 mg/m <sup>2</sup> d1, vinorelbin 60-80 mg/m <sup>2</sup> d1,8., 3 cykler d21	konsolidering 20,8 mån vs 18,5 mån	p=0,87
Ahn <i>et al.</i>	Cisplatin 35 mg/m <sup>2</sup> d1,8; docetaxel 35 mg/m <sup>2</sup> d1, 8, 3 cykler	konsolidering 21,8 vs 20,6 mån	p=0,87
Kelly <i>et al.</i>	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> ., 3 cykler och därefter randomiserades patienterna till gefitinib 250 mg dagligen under 5 år alt ej	Gefitinib 23 mån vs 35 mån placebo	

Tabell 1.

karboplatin (AUC 6). Patienter som randomiserades till cetuximab erhöj 400 mg/m<sup>2</sup> (initial behandling) följt av veckodoser med 250 mg/m<sup>2</sup> och denna dosering fortsatte under konsolideringsbehandlingen. Totalt inkluderades 544 patienter men studien påvisade att tillägget av konsolideringsbehandling ej förbättrade överlevnaden<sup>10</sup>.

### KONSOLIDERING MED IMMUNTERAPI

Immunterapi har de senaste åren successivt förändrat det sätt som vi behandlar patienter med lungcancer. En av de faktorer som har varit av intresse för att berättiga konsoliderande behandling med immunterapi efter kurativt syftande strålbehandling har varit den så kallade abskopala effekten. Abskopal effekt innebär i korthet att hos patienter med multipla metastaser kan tumörreduktion ske hos metastaser som ligger utanför det primära strålbehandlingsfältet (ab=från ; scopus=mål) och detta fenomen beskrevs redan 1953 av Mole et al<sup>9</sup>. Traditionellt har strålbehandling ansetts kunna försämra immunsystemet då leukocyter per definition är strålkänsliga, men ett flertal studier har påvisat att strålbehandling kan inducera en ökad ”mognad” av antigen-presenterande celler via inflammationsmedierade kaskader och överuttrycka antigener (sekundärt till tumöravdödande effekt) vilket sammantaget resulterar i ett ökat immunsvär<sup>20</sup>.

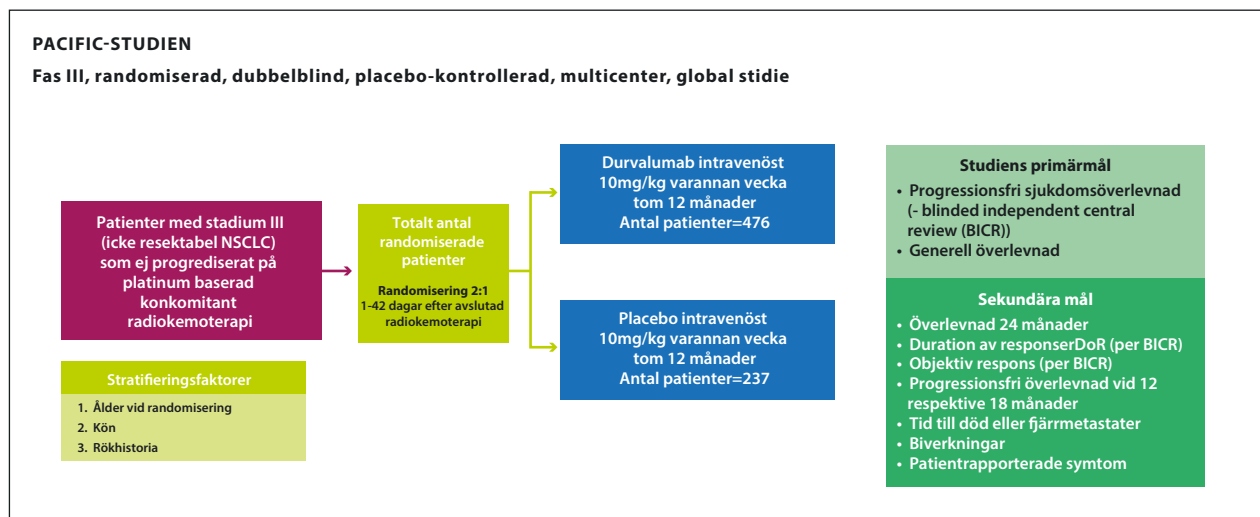
Sekundärt till ovan initierades mindre studier avseende detta för cancerpatienter och för lungcancerpatienter presenterades 2014 den första större studien i vilken tillägget av immunterapi (som konsolidering) presenterades. I denna studie studerades tillägget med tecemotide (L-BLP25) efter kurativt syftande radiokemoterapi. Tecemotide är utvecklat för att inducera ett cellulärt immunsvär mot cancerceller som uttrycker MUC1. MUC1 är ett glykoprotein-antigen som är överuttryckt hos bland annat patienter med lungcancer. I studien inkluderades 1 513 patienter och av dessa randomiserades 1 006 till behandling med tecemotide. Radiokemoterapiens upplägg var något divergerande och 65 procent av patienterna genomgick konkomitant radiokemoterapi medan motsvarande 35 procent fick sekventiell behand-

ling; dock randomiserat 1:1 mellan bägge studiearmar. För att kunna inkluderas i studien krävdes initiering av behandling inom 4–12 veckor efter avslutad strålbehandling och radiologisk bekräftelse av stabil sjukdom alternativt respons. Av initialt inkluderade 1 513 patienter erhöj 829 patienter behandling med tecemotide och 410 patienter randomiserades till placebo. Överlevnadsanalysen påvisade att patienterna som behandlats med tecemotide uppvisade en medianöverlevnad på 25,6 månader medan motsvarande för placebo var 22,3 månader (HR =0,88, 95 % CI; 0,75–1,03; p=0123)<sup>21</sup>.

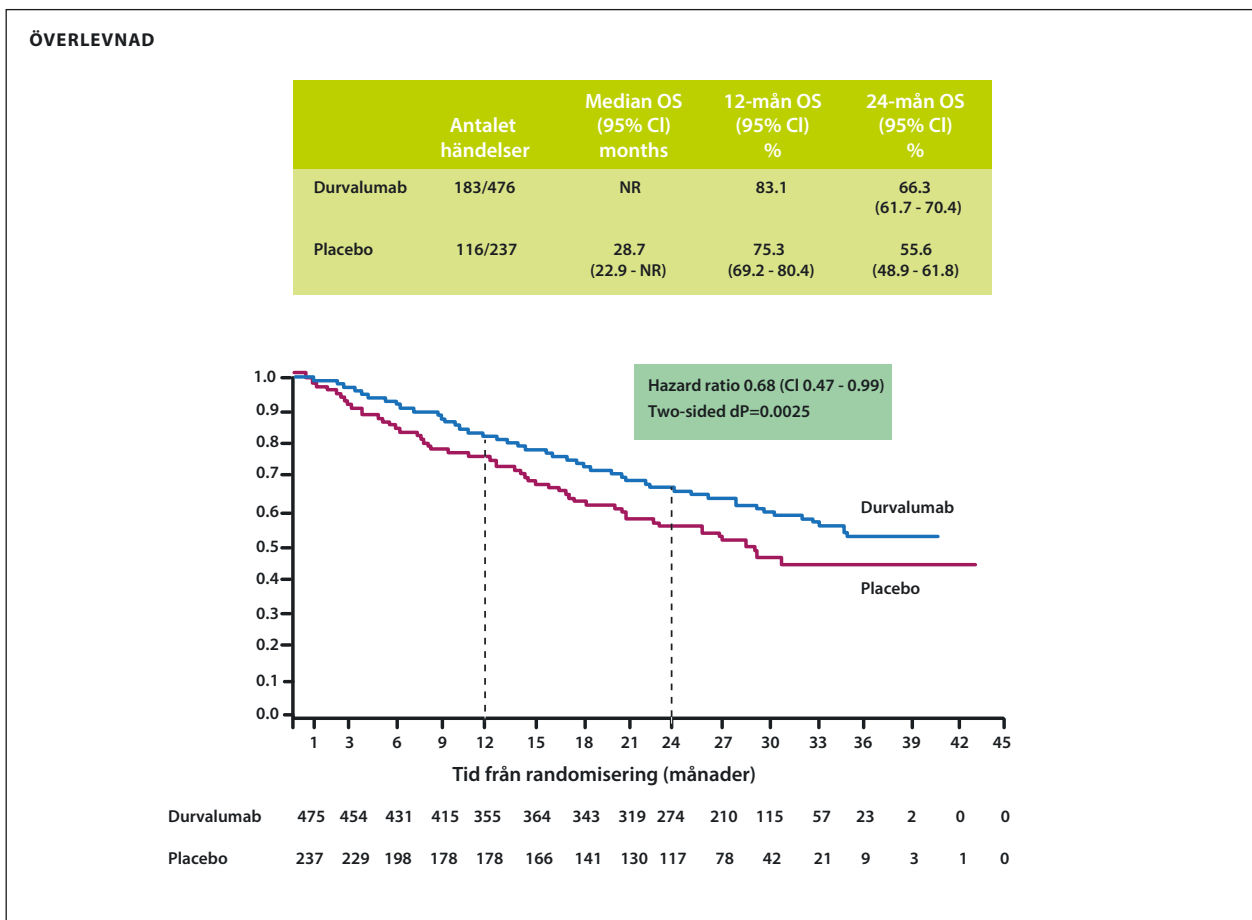
Under maj månad 2014 initierades PACIFIC-studien i 236 länder globalt. Totalt inkluderades 983 patienter i studien och av dessa uppfyllde 713 patienter inklusionskriterierna och randomiserades enligt 2:1 förhållande, vilket medförde att 473 patienter fick behandling med PD-L1-hämmaren durvalumab och 236 erhöj placebo.

Studiepopulationen utgjordes av patienter som genomgick konkomitant radiokemoterapi och planerats initiera behandling med konsoliderande durvalumab inom 42 dagar efter avslutad konkomitant radiokemoterapi. Avseende definitionen kurativt syftande strålbehandling uppvisar resultatet från studien att majoriteten av patienterna behandlades till en slutdos av ≥54 Gy - ≤66 Gy (>90 procent av patienterna) men studien rapporterar även att tre patienter behandlats med en slutdos av <54 Gy och 49 patienter med en slutdos >66 Gy - ≤74 Gy. Den senare slutdosen följer de svenska riktlinjerna och resultatet från studien bekräftar den heterogenitet som ses avseende definitionen av kurativt syftande stråldoser. Under den konkomitanta radiokemoterapien skulle patienterna genomgå två cykler med platinumbaserad dubblettbehandling. I studien erhöj sålunda 55,9 procent en cisplatinbaserad dubblettbehandling medan 41,8 procent erhöj karboplatinbaserad dubblett. Av de 902 patienter som genomgick initial radiokemoterapi behandlades 191 patienter med induktionsbehandling med cytotatika före initiering av den konkomitanta radiokemoterapien.

Behovet av induktionsbehandling är intressant ur flera perspektiv. I Sverige använder vi oss av en induktionsbe-



Figur 2.



Figur 3.

handling med främst cisplatinbaserad dubblett som administreras till patienterna under den tid som strålbehandlingen planeras och patienterna genomgår sedan två cykler med cisplatinbaserad dubblett under strålbehandlingen. Detta koncept bygger på de studier som den Svenska Lungcancerstudiegruppen (SLUSG) har genomfört<sup>22,23</sup> och följer sålunda det upplägg som PACIFIC-studien använde (Figur 2).

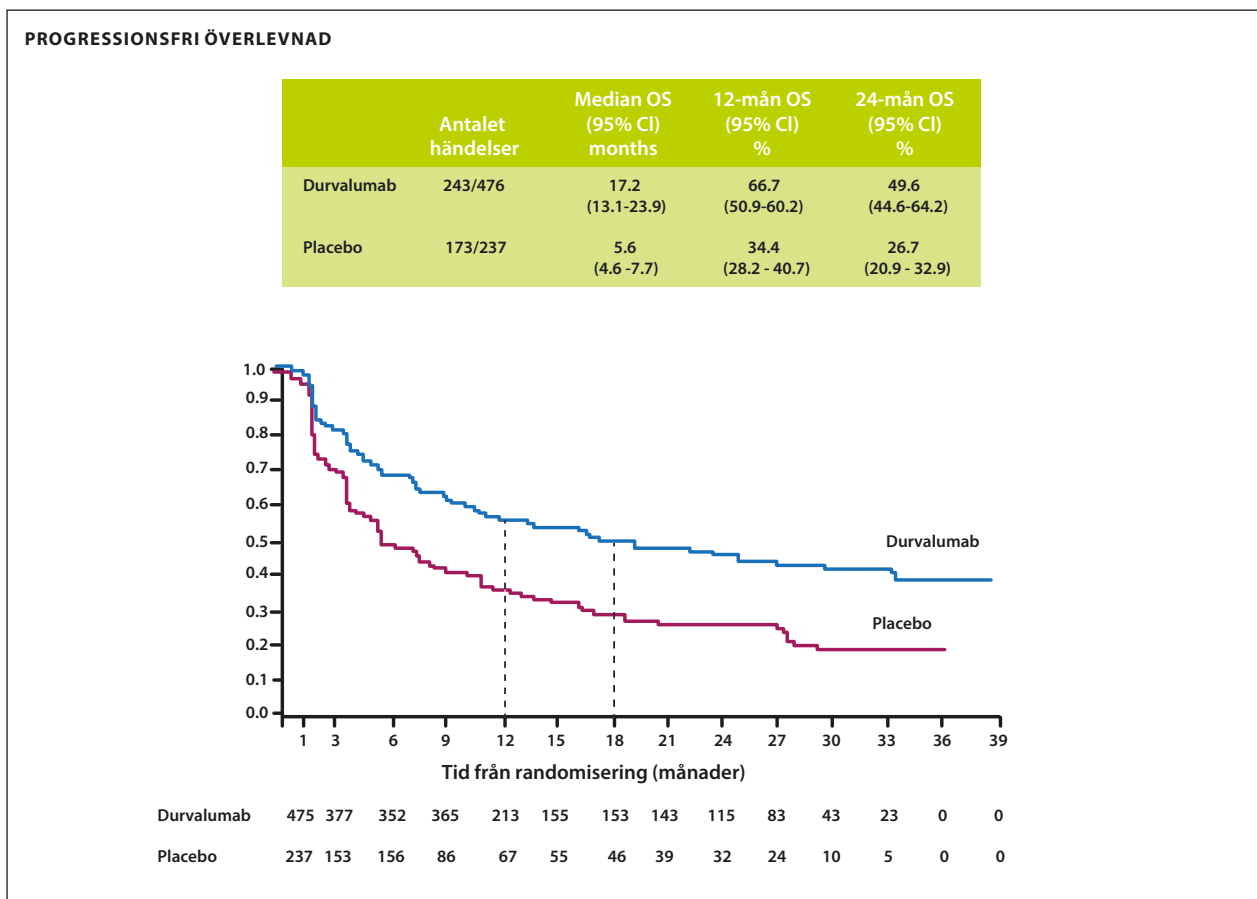
Kliniskt intressant att notera är att för att kunna erhålla konsolideringsbehandlingen definierade inklusionskriterierna att patienterna skulle ha ett gott allmäntillstånd (PS 0 alt 1) samt ej påvisa progression efter avslutad konkomitant radiokemoterapi. I studien skedde radiologisk utvärdering inom 42 dagar efter avslutad radiokemoterapi och därefter var åttonde vecka under första året (alternativt till progress), samt under år två och framöver var 12:e vecka. Utvärdering radiologiskt utgjordes av datortomografi (CT) alternativt magnetresonanstomografi (MRT) och respons värderades enligt RECIST 1:1-kriterierna. Studien tillät inklusion upp till 42 dagar efter avslutad strålbehandling för att möjliggöra för patienter som utvecklat toxicitet att återhämta sig före inklusion i studien, men trots detta var det 225 patienter av de 983 patienterna som inkluderades i studien som ej uppfyllde inklusionskriterierna för randomisering. Sannolikt progredierade en hel del av dessa patienter före avslutande av primärbehandlingen och såvitt undertecknade vet så var CT/MRT hjärna alternativt PET-undersökning inför

beslut av kurativt syftande radiokemoterapi ej obligatoriskt. Patienter med blandad icke-småcellig lungcancerhistologi tilläts inklusion och av de 476 patienter som kom att behandlas med konsoliderande durvalumab hade 224 patienter skivepitelcancer. Avseendet toxicitet (inkluderande pneumonit i samband med strålbehandling) stipulerade inklusionskriterierna att CTCAE  $\geq$ grad 2 resulterade i exklusion vilket innebar att patienter med <CTCAE grad 2-pneumonit var inkluderbara i studien (såvida de ej stod på kortisonbehandling).

Baslinjedata avseende studiepopulationen visar att kurativt syftande radiokemoterapi resulterade i komplett respons hos 16 patienter, partiell respons hos 349 patienter samt 338 patienter med stabil sjukdom.

Totalt behandlades 473 patienter med durvalumab och 236 patienter erhöll placebo. Median uppföljningstid var 25,2 månader och vid progress genomgick 41 procent i studiearmen efterföljande behandlingar (second-line) medan motsvarande siffra för kontrollarmen var 54 procent.

Durvalumab påvisade en signifikant förbättrad totalöverlevnad vid jämförelse med kontrollarmen (HR 0,68, CI; 0,469–0,997; P=0,00251)(Figur 3). Andelen patienter som erhöll komplett respons alternativt partiell respons var 30 procent i durvalumab-armen och 17,9 procent i placebo-armen (baserat på utvärderingsröntgen vid inklusion i studien).



Figur 4.

För samtliga kliniska parametrar förelåg en fördel för behandling med durvalumab. Av specifikt intresse kan nämnas att patienter som initierade behandling med konsolideringsterapi inom 14 dagar efter strålbehandlingen föreföll ha en överlevnadsfördel. Orsaken till detta är något oklar, men dessa patienter kan möjligtvis ha haft ett bättre allmäntillstånd och mindre toxicitet jämfört med den övriga studiegruppen, men man kan inte heller utesluta att den abskopala effekten kan vara mer uttalad ju tidigare man initierar behandling.

Progressionsfri överlevnad påvisade en median på 17,2 månader för studiearmen och 5,6 månader för kontrollarmen (HR 0,53; 95 % CI; 0,41–0,63) (Figur 4).

Gällande toxicitet rapporterade Antonia et al. att studiegruppen uppvisade 30,5 procent grad 3/4 adverse events (AE) av alla orsaker medan kontrollarmen uppvisade 26,1 procent. Andelen CTCAE grad  $\geq 3$  pneumoniter (strål- eller behandlingsorsakad) utgjorde 1,9 procent i behandlingsarmen medan motsvarande siffra för placeboarmen var 1,6 procent.

#### PD-L1 (PROGRAMMED DEATH-LIGAND 1)-UTTRYCK

I studieprotokollet nämns att tillgång till tumörmaterial för analys ej är ett explicit krav för inklusion i PACIFIC-studien men trots detta insamlades 371 tumörklossar (av totala antalet patienter, 713) för analys av PD-L1-uttryck. Problematiken med PD-L1-uttryck är mångfacetterad men i aktuell studie analyserades uttrycket före det att strålbehandlingen

initierades och sålunda kan man ej veta vilket uttrycket var i samband med att studien initierades (efter strålbehandlingen). Dessutom föreligger en tumörheterogenitet vilket ytterligare kan påverka resultatet. Baserat på en empirisk cut-off nivå  $\geq 25$  % alt  $\leq 25$  % i PD-L1-uttryck genomfördes överlevnadsanalyser som påvisade en fördel med behandling med durvalumab oavsett ovanstående. Inför godkännande i Europa begärde Committee for Medicinal Products for Human Use ytterligare analyser avseende uttrycket av PD-L1. I dessa nya analyser, baserat på de 148 tumörklossar som påvisade  $\leq 1$  % PD-L1-uttryck, såg man inte någon överlevnadsfördel för de patienter som uttryckte  $\leq 1$  % PD-L1 (HR=1,36; 95 % CI; 0,79–2,32), varför indikationen för behandling med durvalumab i Europa begränsades till patienter med PD-L1-uttryck  $\geq 1$  %, motsvarande krav föreligger ej i USA eller Japan.

#### SAMMANFATTNING

Behandling med konkomitant radiokemoterapi är en etablerad behandling för patienter med icke operabelt stadium III av icke-småcellig lungcancer. Durvalumab som konsolidering till radiokemoterapi för patienter med NSCLC stadium III kommer att öka behovet av samordning avseende radiologisk utvärdering efter strålbehandling samt initiering av behandling inom stipulerade 42 dagar hos patienter med gott allmäntillstånd samt  $\geq 1$  % PD-L1-uttryck. För dessa patienter får numera durvalumab anses vara standardbehandling.

## REFERENSER

1. I., A. Primary malignant growths of the lungs and bronchi. Longmans, Green, and Company New York: (1912).
2. Socialstyrelsen. Cancer i Siffror 2018.
3. Janssen-Heijnen, M. L. & Coebergh, J. W. The changing epidemiology of lung cancer in Europe. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands) 41, 245-258 (2003).
4. <https://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/lunga-och-lungsack/vardprogram/>
5. Morgensztern, D., Ng, S. H., Gao, F. & Govindan, R. Trends in stage distribution for patients with non-small cell lung cancer: a National Cancer Database survey. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer 5, 29-33, doi:10.1097/JTO.0b013e3181c5920c (2010).
6. O'Rourke, N., Roque, I. F. M., Farre Bernado, N. & Macbeth, F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. The Cochrane database of systematic reviews, CD002140, doi:10.1002/14651858.CD002140.pub3 (2010).
7. Auperin, A. et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 28, 2181-2190, doi:10.1200/jco.2009.26.2543 (2010).
8. Perez, C. A. et al. Long-term observations of the patterns of failure in patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy. Report by the Radiation Therapy Oncology Group. Cancer 59, 1874-1881 (1987).
9. Grills, I. S. et al. Potential for reduced toxicity and dose escalation in the treatment of inoperable non-small-cell lung cancer: a comparison of intensity-modulated radiation therapy (IMRT), 3D conformal radiation, and elective nodal irradiation. International journal of radiation oncology, biology, physics 57, 875-890 (2003).
10. Bradley, J. D. et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. The Lancet. Oncology 16, 187-199, doi:10.1016/S1470-2045(14)71207-0 (2015).
11. Hallqvist, A. et al. Dose escalation to 84 Gy with concurrent chemotherapy in stage III NSCLC appears excessively toxic: Results from a prematurely terminated randomized phase II trial. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands) 122, 180-186, doi:10.1016/j.lungcan.2018.06.020 (2018).
12. Guckenberger, M. Radiotherapy dose escalation in locally advanced NSCLC - The limits of conventional radiochemotherapy. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands) 126, 208-209, doi:10.1016/j.lungcan.2018.11.015 (2018).
13. Postmus, P. E. et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO 28, iv1-iv21, doi:10.1093/annonc/mdx222 (2017).
14. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. BMJ (Clinical research ed.) 311, 899-909 (1995).
15. Govindan, R. et al. Randomized phase II study of pemetrexed, carboplatin, and thoracic radiation with or without cetuximab in patients with locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B trial 30407. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 29, 3120-3125, doi:10.1200/jco.2010.33.4979 (2011).
16. Hanna, N. et al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 26, 5755-5760, doi:10.1200/jco.2008.17.7840 (2008).
17. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för lungcancervård.
18. Tsujino, K. et al. Is consolidation chemotherapy after concurrent chemoradiotherapy beneficial for patients with locally advanced non-small-cell lung cancer? A pooled analysis of the literature. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer 8, 1181-1189, doi:10.1097/JTO.0b013e3182988348 (2013).
19. Mole, R. H. Whole body irradiation; radiobiology or medicine? The British journal of radiology 26, 234-241, doi:10.1259/0007-1285-26-305-234 (1953).
20. Kalbasi, A., June, C. H., Haas, N. & Vapiwala, N. Radiation and immunotherapy: a synergistic combination. The Journal of clinical investigation 123, 2756-2763, doi:10.1172/JCI69219 (2013).
21. Butts, C. et al. Tecemotide (L-BLP25) versus placebo after chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer (START): a randomised, double-blind, phase 3 trial. The Lancet. Oncology 15, 59-68, doi:10.1016/S1470-2045(13)70510-2 (2014).
22. Baumann, P. et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 27, 3290-3296, doi:10.1200/jco.2008.21.5681 (2009).
23. Hallqvist, A. et al. Concurrent cetuximab and radiotherapy after docetaxel-cisplatin induction chemotherapy in stage III NSCLC: satellite-a phase II study from the Swedish Lung Cancer Study Group. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands) 71, 166-172, doi:10.1016/j.lungcan.2010.05.011 (2011).

MICHAEL BERGQVIST, ADJUNGERAD PROFESSOR VID INSTITUTIONEN FÖR STRÅLNINGSVETENSKAPER, UMEÅ UNIVERSITET SAMT ÖVERLÄKARE, SEKTIONEN FÖR ONKOLOGI, GÄVLE SJUKHUS, MICHAEL.BERGQVIST@REGIONGAVLEBORG.SE



SIMON EKMAN, DOCENT VID INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI OCH PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET SAMT ÖVERLÄKARE VID TEMA CANCER, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, SIMON.EKMAN@KI.SE



GEORG HOLGERSSON MD, PHD, INSTITUTIONEN FÖR IMMUNOLOGI, GENETIK OCH PATOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET SAMT SPECIALISTLÄKARE VID SEKTIONEN FÖR ONKOLOGI, VO TUMÖRSJUKDOMAR, AKADEMISKA SJUKHUSET, GEORG.HOLGERSSON@AKADEMISKA.SE



STEFAN BERGSTRÖM, ADJUNGERAD LEKTOR VID INSTITUTIONEN FÖR STRÅLNINGSVETENSKAPER, UMEÅ UNIVERSITET, DOCENT VID INSTITUTIONEN FÖR IMMUNOLOGI, GENETIK OCH PATOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET SAMT ÖVERLÄKARE, SEKTIONEN FÖR ONKOLOGI, GÄVLE SJUKHUS, STEFAN.BERGSTROM@REGIONGAVLEBORG.SE

