

# **Palliativ og kurativ strålebehandling av eldre: hva betyr alderen i denne konteksten og hvor mye hensyn må man ta?**

René van Helvoirt  
Stråle-onkolog  
Senter for kreftbehandling  
Kristiansand

## På vei til 2030

- Nå: ca 15 % av befolkningen i den vestlige verden er over 65 år
- 2030: ca 20 % vil være over 65 år
- Fra 2010 til 2030 (USA): ca 60 % økning i kreftinsidensen og en ca 40 % økning i antall eldre som trenger strålebehandling

# Stråleterapi hos eldre

- Tumorbiologien er i de fleste tumortypene uavhengig av pasientens alder
- Så hvis kurasjon er målet, må behandlingen vel være lik som for en yngre pasient?
- Ved palliasjon kan belastningsaspektet veie tyngre; målet er ikke alltid å leve lengst mulig

# Stråleterapi hos eldre

- Det er et betydelig lavere forbruk av stråleterapi hos eldre, hvis man relaterer det til cancer insidens og prevalens
- En del av forskjellen kan forklares med bortfallende indikasjon (f.eks. ved lavrisiko ca. prostatae og ca. mammae) eller med eksklusjon pga komorbiditet

# Lavere bruk av stråling hos eldre

- Men forskjellen i forbruk er stor. Hvorfor får mange eldre som på papir burde få strålebehandling, ikke behandling?
- Er dette riktig pga at eldre tåler stråling for dårlig eller at det ikke virker så godt hos dem?
- Eller er det underforbruk pga uriktige antagelser / redsel for å gi strålebehandling?

## Lavere bruk av stråling hos eldre

- Eksempel: Quipourt et al (2011):
- 2921 pas. med colorectal cancer
- 85 % av pas < 75 år fikk strålebehandling
- 59 % av pas > 75 år fikk strålebehandling
- Og denne store forskjellen kunne ikke bortforklares p.g.a. komorbiditeter

## Lavere bruk av stråling hos eldre

- Eksempel: Coate et al (2011):
- 1372 pas. med st III NSCLC
- 79 % av pas < 65 år fikk radikalbehandling
- 55 % av pas 66-75 år fikk radikalbehandling
- 29 % av pas > 75 år fikk radikalbehandling
- Resultat av radikalbehandling var *aldersuavhengig*

## Annen cellebiologi hos eldre?

- In vitro cellekultur og dyrestudier har ikke vist en effekt av alder på strålesensitivitet av fibroblaster, mucosa celler, karceller, hud
- Aldersavhengige forskjeller i effekt av stråling er heller ikke observert i cancerceller
- Så: så langt ingen bevis for en korrelasjon mellom alder og stråletoksisitet på cellenivå



## Annen vevsbiologi hos eldre?

- Hos eldre ser man de samme bivirkninger av stråling som hos yngre, men de er oftere verre i grad og/eller har større funksjonelle konsekvenser, f.eks.:

En uttalt mucositt med påfølgende redusert matinntak kan fort bli kritisk hos en gammel pas som har redusert ernæringstilstand fra før

## Annen vevsbiologi hos eldre?

- Komorbiditet som har ført til en svakere pre-eksistent vevs- eller organfunksjon, er mye mer utslagsgivende for toksisitet enn alderen
- Diabetes, høyt blodtrykk og hyperkolesterolemi er funnet predisponerende for stråleskader
- Alder er en dårlig surrogatmarkør for komorbiditet

# Organspesifikke stråleskader vs. alder

- Lunge: ingen sammenheng mellom alder og risiko for pneumonitt eller lungeinsuffisiens betinget mortalitet
- Øsofagus: alder ikke prediktiv for øsofagitt
- Bryst: ingen økt toksisitet med økende alder

# Organspesifikke stråleskader vs. alder

- Bekken (prostata XRT): ingen økt tarm- eller blæretoksisitet med økende alder
- Bekken (rectum XRT): komorbiditet er eneste signifikante prediktive faktor, ikke alder
- Hjerne: unntak: her ser det ut til å være større risiko for skader ved økende alder (atrofi, kognitiv svikt, demens)

# Generelle betraktninger ved stråleterapi hos eldre

- Ikke-cancer relaterte faktorer kan ha en negativ effekt på behandlingens gjennomføring:
  - Lang reisevei
  - Å bo alene
  - Nedsatt hørsel
  - Kognitiv svikt
  - Leddsmerter, ryggmerter
  - Tremor

# Generelle betraktninger rundt strålefraksjonering hos eldre

- Kurativ XRT: teknisk utvikling har mulighet for mye bedre konformert behandling:
  - Intensity Modulated RadioTherapy, IMRT
  - VoluMetric Arc Therapy, VMAT
  - Image Guided RadioTherapy, IGRT
- Bedre konformert = mindre unødvendig dosebelastning til omkringliggend friskt vev = mindre bivirkninger = bedre toleranse

# Generelle betraktninger rundt strålefraksjonering hos eldre

- Kurativ XRT: teknisk utvikling og forskning har ført til bruk av (ekstrem-) hypofraksjonert XRT, for eksempel:
  - Stereotaktisk XRT (lunge, lever)
  - Hypofraksjonert post-op mamma XRT
  - Hypofraksjonert prostata XRT
- Færre oppmøter = lettere gjennomførbart for eldre

# Generelle betraktninger rundt strålefraksjonering hos eldre

- Palliativ XRT: trenden har gått mer og mer i retning av engangsfraksjoner og korte serier
- Dette gjelder ofte uansett alder og tumortype, men hos de eldre står det enda sterkere, m.a.o.: *'det enkleste er ofte det beste'*



**Kurativ XRT: studier med aldersfokus (men obs at dette er selekterte pasientpopulasjoner; eldre pasienter i noe nedsatt allmenntilstand blir oftest ikke inkludert i studier)**

- **Brystkreft**
- **Endetarmskreft**
- **Livmorkreft**
- **Lungekreft**
- **Prostatakreft**
- **Spiserørskreft**
- **Øre-, nese-, halskreft**
- **Hjernekreft, glioblastom (~palliasjon)**

# Brystkreft

- Hypofraksjonert post-op XRT ( $2,67\text{Gy} \times 15$ ) har vist seg å være like effektiv som  $2\text{Gy} \times 25$
- CALBG 9343: post-op XRT hos pas  $\geq 70$  år med T1N0 / ER+ cancer gir ingen økt overlevelse (bare lokoreg residiv risiko  $10\% > 2\%$ )
- Nye studier pågår, bla Natural: XRT vs ingen XRT

# Brystkreft

- Studier har vist at det ikke er økt toksisitet av post-op bryst XRT med økende alder
- Gevinsten av XRT hos eldre er avhengig av tumorens risikoprofil på den ene siden og alder, komorbiditet og røykestatus på den andre
- Pas >85 år har uansett neglisjerbar gevinst av XRT

## Brystkreft XRT og +/- røyking

- Taylor et al: over 40000 som deltok i studier XRT versus ingen XRT (dvs stort sett lavrisiko brystkreft)
- XRT + røyking: 4% risiko for lungekreft pga XRT
- XRT – røyking: 0,3% risiko for lungekreft pga XRT
- XRT + røyking: 1% risiko for hjertedød pga XRT
- XRT – røyking: 0,3% risiko for hjertedød pga XRT
- Røykende pas.: risiko av XRT er større enn gevinsten

# Endetarmskreft

- (Neo)adjuvant XRT gir signifikant bedre lokal kontroll ved stadium II og III cancere
- Eldre pas som avbryter den planlagte beh har sign dårligere 5 års overl enn de som fullfører
- Komorbiditet er en signifikant prediktiv faktor for fullføring av behandling, ikke alder

# Endetarmskreft

- Short course 5Gy\*5 har vist seg å være like effektiv som 2Gy\*25 + kjemo
- 2Gy\*25 + capecitabine er til tross for det fremdeles standard mange steder, som ca 10% av pas >70 år ikke klarer å fullføre
- Så 5Gy\*5 bør være førstevalg hos eldre!

# Livmorkreft

- Cervix: til og med pas > 80 år har gevinst av standard radikal XRT
- Corpus: chemoradioterapi overlegen, men med gammeldags XRT teknikk ofte for tungt for eldre
- Med IMRT sign lavere toksisitet, som gjør beh også gjennomførbart hos eldre

# Lungekreft

- Alder er prognostisk, men som kontinu variabel
- Stereotaktisk XRT for inoperable st I NSCLC
- Radikal (kjemo)radioterapi for st II-III er eneste beh som gir en sjanse for å overleve 5år +
- Radikal behandling = default, uavhengig alder



# Lungekreft

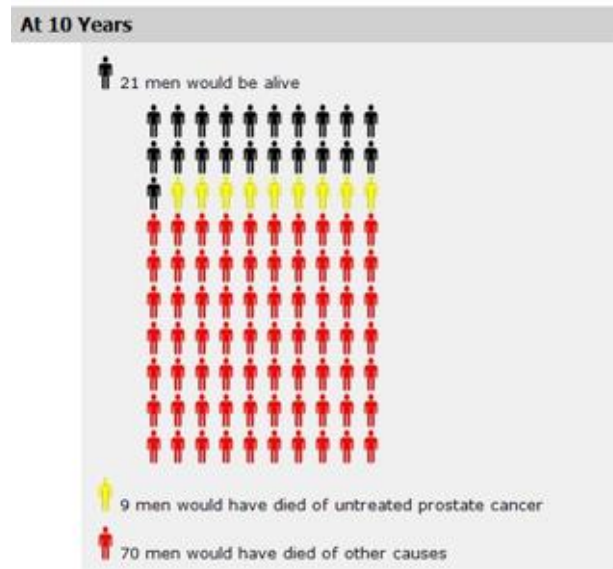
- Konkomitant kjemoradioterapi er sign bedre enn sekvensiell beh, eller XRT alene; cisplatin 1. valg
- Er også hos eldre pas gjennomførbart, men ha lav terskel for modifiseringer:
  - Karboplatin istedenfor cisplatin
  - Doseredusert kjemo
  - Ukedose docetaxel istedenfor 2-3 cycli platinabasert
  - Sekvensiell istedenfor konkomitant, evt XRT alene

# Prostatakreft

- Over 50 % av prostatacancer pas er > 70 år
- Lavrisiko cancer: behandles vanligvis ikke, og i hvert fall ikke hvis > 70 år
- Evt strålebeh av eldre med intermediær - høyrisiko cancer er avhengig av pasientens komorbiditet og forventete levetid

# Prostatakreft

- Det finnes populasjonsbaserte prognostiske modeller / nomogrammer som bl.a. kan vise risiko for å dø av ubehandlet prostatacancer, opp mot risiko for å dø av noe annet
- F. eks.: Predict (<https://prostate.predict.nhs.uk>) og modellene fra MSKCC (<https://www.mskcc.org/nomograms/prostate>)



# Prostatakraft

- 3Gy\*20 Hypofraksjonert XRT med IMRT har vist seg å være like effektiv som 2Gy\*37
- Hypofraksjonert XRT (3Gy\*19-20) gir ingen økt risiko for senskader (hverken lege- eller PROM rapportert)
- > 75 år: 3Gy\*19 er å foretrekke pga lavere risiko for blære- og tarmlager ved lik tumoreffekt

# Spiserørskreft

- Radikal kjemoradioterapi har kurativ potensiale hos inoperable M0 pas
- Pas > 70 år har ved radikal beh samme resultater som yngre pas:
  - Ca 55 % klinisk CR
  - Ca 35 % 2 års overlevelse
  - Ca 25 % toksisitet  $\geq$  grad 3

## Øre-, nese-, halskreft

- Sjeldent med hematogen spredning > lokoregional kontroll bestemmer overlevelsen
- > 65 år: ca. 40 % av ØNH kreft populasjon
- > 65 år: > 50 % av ØNH kreft dødsfall
- > 65 år: dobbelt så stor risiko for beh toksisitet (data fra hovedsakelig pre-IMRT tidsperioden)

## Øre-, nese-, halskreft

- Kjemoradioterapi er overlegen i primærsetting
- Med introduksjonen av IMRT/VMAT har andel pas > 70 år som fikk kjemoradioterapi økt med omkring 20 %, med bedre overlevelse som følge
- Det er ikke funnet en cut-off alder, ovenfor hvilken det ikke var gevinst av å legge til kjemo

# Hjernekreft (GBM)

- Alder og Performance Status er de viktigste prognostiske faktorer ved glioblastom
- Pas >70 år med KPS >70 har lengre overlevelse med XRT enn med best supportive care alene
- Stupp studien 60Gy + temozolomide inkluderte pas < 70 år, men mindre gevinst hos 60-70 år



# Hjernekreft (GBM)

- Tysk studie, 2012, pas > 65 år: 2Gy\*30 like bra som monoterapi temozolomide
- Svensk studie, 2012, pas > 60 år: 3,4Gy\*10 like bra som monoterapi temozolomide, og begge var bedre enn 2Gy\*30 (som hele 28% av pas ikke fullførte)
- Subgruppe: XRT førstevalg hvis MGMT umetylert

# Hjernekreft (GBM)

- Kanadisk studie, 2015, pas > 50 år + KPS 50-70 og pas > 65 år uansett KPS: 5Gy\*5 ble sammenlignet med 2,67Gy\*15, ingen forskjell
- Kanadisk studie (Perry), 2017, pas > 65 år: 2,67Gy\*15 + temozolomide bedre enn 2,67\*15 alene og er førstevalg, i hvert fall hos pas med metylert MGMT

## Generelle kommentarer til disse artiklene om kurativ rettet strålebehandling hos eldre

- De fleste studiene gir oss overlevelsestall som hoved-enderpunkt
- Toksisitet er ofte lege-rapportert og livskvalitet er sjeldent med
- Så selv om vi kan si at en eldre pas kan ha like god overlevelses-sannsynlighet som en yngre pas ved kurativ rettet strålebehandling, vet vi ikke om kvaliteten i det livet de har igjen er på samme nivå

# Palliativ strålebehandling, lokoregionalt

- Korte regimer er førstevalg, med mindre evidensen sier annet (for eksempel ved ØNH kreft, hvor lengre serier ofte er aktuelt)
- Eksempler:
  - 3Gy\*10-13 eller 5Gy\*5 (prostata, rectum)
  - 8Gy\*3 (dag 1, 8, 22) (gyn)
  - 8,5Gy\*2 (lunge)

# Palliativ strålebehandling, metastaser

- Korte regimer er førstevalg, med mindre evidensen sier annet
- Skjelett: 8Gy\*1, som også er effektiv ved nerve- eller medullakompresjon
- Hjerne: hvis SRT-uegnet, vurder steroider + best supportive care, i hvert fall ved ca pulm uten videre systembehandlingmuligheter

## Konklusjoner strålebehandling hos eldre

- Komorbiditet er prediktiv for stråletoksisitet
- Alder er en dårlig surrogatmarkør for komorbiditet
- Hvis pasienter ønsker å forsøke strålebeh. med kurativ målsetting: sats 100% hvis pas. fysikk / komorbiditet tillater det, og bruk hvor mulig høykonformert strålebeh.
- Men OBS manglende data på egenrapportert livskvalitet
- Hvis palliasjon: velg den 'totalt' minst belastende

# Referanser, inndelt i PP-slide: 2-10

- 2) Chang et al. Managing an Older Adult with Cancer: Considerations for Radiation Oncologists. BioMed Research International Volume 2017, Article ID 1695101, s 1-13
- 4, 5) Jaime Gomez-Millan. Radiation therapy in the elderly: More side effects and complications? Critical Reviews in Oncology/Hematology 71 (2009) 70–78
- 6) Quipourt V, Jooste V, Cottet V, et al. Comorbidities alone do not explain the undertreatment of colorectal cancer in older adults: a French population-based study. J Am Geriatr Soc 2011;59:694–8.
- 7) Coate et al., Treatment of the elderly when cure is the goal: the influence of age on treatment selection and efficacy for stage III non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2011 Mar;6(3):537-44.
- 8) A. Baeyens, R. Van Den Broecke, A. Makar et al., “Chromosomal radiosensitivity in breast cancer patients: influence of age of onset of the disease,” Oncology Reports, vol. 13, pp. 347–353, 2005.
- W. Landuyt and E. Van der Schueren, “Effect of age on the radiation-induced repopulation in mouse lipmucosa,” Strahlentherapie und Onkologie, vol. 167, pp. 41–45, 1991.
  - E. M. Rosen, I. D. Goldberg, K. V. Myrick, and S. E. Levenson, “Radiation survival of vascular smooth muscle cells as a function of age,” International Journal of Radiation Biology and Related Studies in Physics, Chemistry and Medicine, vol. 48, no. 1, pp. 71–79, 1985.
  - V. Rudat, A. Dietz, C. Conradt, K.-J. Weber, and M. Flentje, “In vitro radiosensitivity of primary human fibroblasts. Lack of correlation with acute radiation toxicity in patients with head and neck cancer,” Radiotherapy & Oncology, vol. 43, no. 2, pp. 181–188, 1997.
  - Masuda K, Matsuura K, Withers HR, et al. Age dependency of response of the mouse skin to single and multifractionated gamma irradiation. Radiother Oncol 1986;7(2):147–53.
- 9, 10) Chang et al. Managing an Older Adult with Cancer: Considerations for Radiation Oncologists. BioMed Research International Volume 2017, Article ID 1695101, s 1-13.
- Crossen JR, Garwood D, Glatstein E, et al. Neurobehavioral sequelae of cranial irradiation in adults: a review of radiation-induced encephalopathy. J Clin Oncol 1994;12(3):627–42.
  - Herold DM, Hanlon AL, Hanks GE. Diabetes mellitus: a predictor for late radiation morbidity. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;43(3):475–9.
  - Maruyama Y, Van Nagell Jr JR, Utley J, et al. Radiation and small bowel complications in cervical carcinoma therapy. Radiology 1974;112(3):699–703.

# Referanser, inndelt i PP-slide: 11-12

- 11)** Jaime Gomez-Millan. Radiation therapy in the elderly: More side effects and complications? *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 71 (2009) 70–78.
- Bradley JD, Hope A, El Naqa I, et al. A nomogram to predict radiation pneumonitis, derived from a combined analysis of RTOG 9311 and institutional data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(4): 985–92.
  - Hayakawa K, Mitsuhashi N, Katano S, et al. High-dose radiation therapy for elderly patients with inoperable or unresectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001;32:81–8.
  - Takeda K, Nemoto K, Saito H, et al. Dosimetric correlations of acute esophagitis in lung cancer patients treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(3):626–9. \*Chapet O, Kong FM, Lee JS, et al. Normal tissue complication probability modeling for acute esophagitis in patients treated with conformal radiation therapy for non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2005;77(2):176–81.
  - Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351(10):963–70. Smith BD, Haffty BG, Hurria A, et al. Postmastectomy radiation and survival in older women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(30):4901–7.
- 12)** Jaime Gomez-Millan. Radiation therapy in the elderly: More side effects and complications? *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 71 (2009) 70–78.
- Huguenin PU, Bitterli M, Lutolf UM, et al. Localized prostate cancer in elderly patients. Outcome after radiation therapy compared to matched younger patients. *Strahlenther Onkol* 1999;175(11):554–8.
  - Jani AB, Parikh SD, Vijayakumar S, et al. Analysis of influence of age on acute and chronic radiotherapy toxicity in treatment of prostate cancer. *Urology* 2005;65(6):1157–62.
  - Liu L, Glicksman AS, Coachman N, et al. Low acute gastrointestinal and genitourinary toxicities in whole pelvic irradiation of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38(1):65–71.
  - Hall WH, Jani AB, Ryu JK, et al. The impact of age and comorbidity on survival outcomes and treatment patterns in prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2005;8(1):22–30.
  - Bohac GC, Hartshorn K, Cheng D. Combined therapy for rectal cancer in the elderly. *J Clin Oncol* 2007;25(18 Suppl):14504. \*Dolinsky CM, Mahmoud NN, Mick R, et al. 2178: preoperative chemoradiotherapy with 5-Fluorouracil (5-FU) Or 5-FU/oxaliplatin (5FU/OX) for rectal cancer is a feasible treatment strategy in the elderly. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(3):S308.
  - Asai A, Matsutani M, Matsuda T, et al. Radiation-induced brain atrophy. *Gan No Rinsho* 1989;35(11):1325–9.
  - Stylopoulos LA, George AE, de Leon MJ, et al. Longitudinal CT study of parenchymal brain changes in glioma survivors. *Am J Neuroradiol* 1988;9(3):517–22.
  - Bovi JA, White J. Radiation therapy in the prevention of brain metastases. *Curr Oncol Rep*. 2012 Feb;14(1):55-62.



# Referanser, inndelt i PP-slide: 18 - 22

- 18)** Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al: Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 362:513-520, 2010.
- Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, et al: The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 14: 1086-1094, 2013.
  - Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, et al: Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: Long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol* 31:2382-2387, 2013.
  - DGBC NATURAL studien (NBCG21). Delbryst versus ingen bestråling til kvinder  $\geq 60$  år opereret med brystbevarelse for tidlig brystkræft, et klinisk kontrolleret randomiseret fase III studium.
- 19, 20)** Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al: Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 362:513-520, 2010
- Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, et al: The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 14: 1086-1094, 2013
  - Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, et al: Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: Long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol* 31:2382-2387, 2013
  - Smith GL, Smith BD: Radiation Treatment in Older Patients: A Framework for Clinical Decision Making. *J Clin Oncol* 32:2669-2678.
  - Jaime Gomez-Millan. Radiation therapy in the elderly: More side effects and complications? *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 71 (2009) 70–78
  - Taylor C et al. Estimating the Risks of Breast Cancer Radiotherapy: Evidence From Modern Radiation Doses to the Lungs and Heart and From Previous Randomized Trials. *J Clin Oncol* 35: 1-9
- 21)** Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351(17):1731–40.
- Dobie SA, Warren JL, Matthews B, et al. Survival benefits and trends in use of adjuvant therapy among elderly stage II and III rectal cancer patients in the general population. *Cancer* 2008;112(4): 789–99.
  - Bohac GC, Hartshorn K, Cheng D. Combined therapy for rectal cancer in the elderly. *J Clin Oncol* 2007;25(18 Suppl):14504.
- 22)** Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006;93(10):1215–23.
- Tougeron D, Roullet B, Paillot B, et al. Safety and outcome of chemoradiotherapy in elderly patients with rectal cancer: results from two French tertiary centres. *Dig Liver Dis.* 2012 Apr;44(4):350-4.

# Referanser, inndelt i PP-slide: 23 - 31

**23)** Sakurai H, Mitsuhashi N, Takahashi M, et al. Radiation therapy for elderly patient with squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2000;77:116–20.

- Wright JD, Lewin SN, Barrena Medel NI, et al: Endometrial cancer in the oldest old: Tumor characteristics, patterns of care, and outcome. *Gynecol Oncol* 122:69-74, 2011

- Shih KK, Milgrom SA, Abu-Rustum NR, et al: Postoperative pelvic intensity-modulated radiotherapy in high risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 128:535-539, 2013

**24)** David Ball et al. Effect of Tumor Size on Prognosis in Patients Treated with Radical Radiotherapy or Chemoradiotherapy for Non–Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2013;8: 315-321)

- David Ball et al. The complex relationship between lung tumor volume and survival in patients with non-small cell lung cancer treated by definitive radiotherapy: A prospective, observational prognostic factor study of the Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG 99.05). *Radiotherapy and Oncology* 106 (2013) 305–311.

**28)** Wilkins A et al. Hypofractionated radiotherapy versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with intermediate-risk localised prostate cancer: 2-year patient-reported outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1605–16.

- Dearnaley D et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1047–60.

- Wilson JM et al. The efficacy and safety of conventional and hypofractionated high-dose radiotherapy for prostate cancer in an elderly population: a subgroup analysis of the CHHiP trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018 April 01; 100(5): 1179–1189.

**29)** Tougeron D, Di Fiore F, Thureau S, et al. Safety and outcome of definitive chemoradiotherapy in elderly patients with oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2008;99:1586–92.

**30)** O’Neill C et al. Treatment-Related Toxicities in Older Adults with Head and Neck Cancer: A Population-Based Analysis. *Cancer*. 2015 Jun 15; 121(12): 2083–2089.

- Machtay M, Moughan J, Trotti A, et al. Pre-treatment and treatment related risk factors for severe late toxicity after chemo-RT for head and neck cancer: an RTOG analysis. *J Clin Oncol* 2006;24(18 Suppl):5500.

**31)** Moye V et al. Elderly Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck and the Benefit of Multimodality Therapy. *Oncologist*. 2015 Feb; 20(2): 159–165.

- Ward et al. Use of systemic therapy with definitive radiotherapy for elderly patients with head and neck cancer: A National Cancer Data Base analysis. *Cancer*. 2016 Nov 15;122(22):3472-3483.

# Referanser, inndelt i PP-slide: 32 - 36

**32)** Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med* 2007;356(15):1527–35.

- Stupp R et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 459–66.

**33)** Wick W, Platten M, Meisner C, et al: Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: The NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13:707-715, 2012

- Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, et al: Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: The Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13:916-926, 2012

**34)** Roa W et al. International Atomic Energy Agency Randomized Phase III Study of Radiation Therapy in Elderly and/or Frail Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. *J Clin Oncol.* 2015 Dec 10;33(35):4145-50.

- Perry JR et al. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *N Engl J Med* 2017;376:1027-37.

**35)** Cameron M et al. Palliative pelvic radiotherapy for symptomatic incurable prostate cancer – A prospective multicenter study. *Radiother Oncol.* 2015 Jun;115(3):314-20.

- Cameron M et al. Palliative pelvic radiotherapy for symptomatic rectal cancer - a prospective multicenter study. *Acta Oncol.* 2016 Dec;55(12):1400-1407.

- Yan J et al. A Hypofractionated Radiotherapy Regimen (0-7-21) for Advanced Gynaecological Cancer Patients. *Clinical Oncology* 23 (2011) 476e481.

- Sundstrøm S et al. Hypofractionated Palliative Radiotherapy (17 Gy per two fractions) in Advanced Non–Small-Cell Lung Carcinoma Is Comparable to Standard Fractionation for Symptom Control and Survival: A National Phase III Trial. *J Clin Oncol* 22:801-810.

- Senkus-Konefka E et al. A prospective, randomised study to compare two palliative radiotherapy schedules for non-small-cell lung cancer (NSCLC). *British Journal of Cancer* (2005) 92, 1038–1045.

**36)** Cameron M et al. Palliative pelvic radiotherapy for symptomatic incurable prostate cancer – A prospective multicenter study. *Radiother Oncol.* 2015 Jun;115(3):314-20.

- Cameron M et al. Palliative pelvic radiotherapy for symptomatic rectal cancer - a prospective multicenter study. *Acta Oncol.* 2016 Dec;55(12):1400-1407.

- Yan J et al. A Hypofractionated Radiotherapy Regimen (0-7-21) for Advanced Gynaecological Cancer Patients. *Clinical Oncology* 23 (2011) 476e481.

- Sundstrøm S et al. Hypofractionated Palliative Radiotherapy (17 Gy per two fractions) in Advanced Non–Small-Cell Lung Carcinoma Is Comparable to Standard Fractionation for Symptom Control and Survival: A National Phase III Trial. *J Clin Oncol* 22:801-810.

- Senkus-Konefka E et al. A prospective, randomised study to compare two palliative radiotherapy schedules for non-small-cell lung cancer (NSCLC). *British Journal of Cancer* (2005) 92, 1038–1045.

# Referanser, inndelt i PP-slide: 37

**37)** Roos D. Radiotherapy for neuropathic pain due to bone metastases. *Ann Palliat Med* 2015;4(4):220-224.

- Roos DE, Turner SL, O'Brien PC, et al. Randomized trial of 8 Gy in 1 versus 20 Gy in 5 fractions of radiotherapy for neuropathic pain due to bone metastases (Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05). *Radiother Oncol* 2005;75:54-63.

- Rades D et al. 1x8 Gy versus 5x4 Gy for metastatic epidural spinal cord compression: a matched-pair study of three prognostic patient subgroups. *Radiation Oncology* (2018) 13:21.

- Maranzano E et al. 8 Gy single-dose radiotherapy is effective in metastatic spinal cord compression: Results of a phase III randomized multicentre Italian trial. *Radiotherapy and Oncology* 93 (2009) 174–179

- Mulvenna P et al. Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase 3, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 2016 Oct 22; 388(10055): 2004–2014.