

Statusartikel

Ugeskr Læger 2024;186:V06230381. doi: 10.61409/V06230381

Strålebehandling af ældre patienter med kræft

Kristian Kirkelund Bentsen^{1, 2, 3}, Kenneth Jensen⁴, Ebbe Laugaard Lorenzen¹, Trine Lembrecht Jørgensen^{1, 2, 3}, Tine Schytte^{1, 2}, Stefan Starup Jeppesen^{1, 2, 3} & Olfred Hansen^{1, 2, 3}

1) Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, 2) Klinisk Institut, Syddansk Universitet, Odense, 3) Academy of Geriatric Cancer Research (AgeCare), Odense Universitetshospital, 4) Dansk Center for Partikelterapi, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger 2024;186:V06230381

HOVEDBUDSKABER

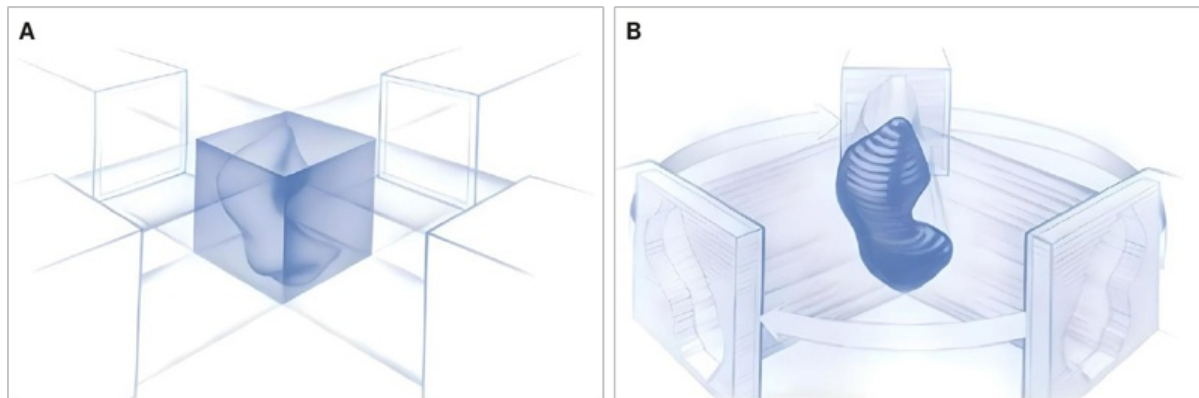
- De fleste ældre patienter med kræft modtager strålebehandling på et tidspunkt i deres sygdomsforløb.
- Strålebehandling er effektivt og veltålt af ældre patienter med kræft.
- Nyere behandlingsteknikker kan raffinere strålebehandling og skabe nye behandlingstilbud til ældre patienter med kræft.

En aldrende population vil i fremtiden medføre en stigning i antallet af ældre patienter med kræft [1]. Strålebehandling er en af hjørnesteenene i behandlingen af kræft, og omkring 50% af alle patienter med kræft vil modtage strålebehandling på et tidspunkt i deres sygdomsforløb i enten kurativ (helbredende), adjuverende (forebyggende) eller pallierende (lindrende) øjemed [2]. Ældre patienter er underrepræsenterede i klinisk forskning, og viden om strålebehandling og ældre patienter er derfor sparsom [3]. I denne artikel beskriver vi strålebehandlingens udvikling, betydning for behandling af ældre patienter og fremtidige perspektiver.

STRÅLEBEHANDLINGENS UDVIKLING

De seneste årtiers store teknologiske udvikling har medført, at strålebehandling i dag er en yderst effektiv og skånsom behandlingsmodalitet og er en væsentlig årsag til, at ældre patienter i vid udstrækning både opnår lignede resultater og tåler behandlingen lige så godt som yngre patienter [4]. I løbet af 00'erne gik strålebehandling fra at være rettet mod områder med tumurvæv gennem todimensionelle røntgenbilleder til at være såkaldt konform strålebehandling baseret på tredimensionelle billeder (**Figur 1**). Denne udvikling har medført en mere præcis målretning af strålebehandling mod tumurvæv og har samtidig medført, at normalvævet i højere grad kunne skånes, hvilket har resulteret i færre bivirkninger. Introduktion af intensitetsmoduleret strålebehandling (IMRT), volumenmodulerende strålebehandling (VMAT) og adaptiv strålebehandling (daglig billedvejledt tilpasning af patientens stråleplan under behandlingsforløbet) raffinerede yderligere præcisionen og effektiviteten af strålebehandling og sikrede samtidig en mere hensigtsmæssig fordeling af stråledosis, uden at man gik på kompromis med effektiviteten af behandlingen. De seneste par årtier har stereotaktisk strålebehandling (SBRT) fået sit store gennembrud. SBRT er et skånsomt og effektivt behandlingstilbud ved lokal sygdom med mindre volumen, hvor den samlede dosis bliver givet på væsentligt færre behandlinger (hypofraktionering) end vanligt f.eks. tre fraktioner (F) i stedet for 33 F. Færre fremmøder til strålebehandling kan specielt være gavnligt for ældre sårbare patienter.

FIGUR 1 Standardstrålefeltudformning ved **A.** todimensionel planlagt (konventionel) og **B.** tredimensionel planlagt (konform) strålebehandling.



EFFEKT OG BIVIRKNINGER HOS ÆLDRE PATIENTER MED KRÆFT

Bestråling af normalvæv kan ikke helt undgås, og der vil derfor være risiko for bivirkninger i forbindelse med strålebehandling. Bivirkninger til strålebehandling opdeles i tidlige/akutte og sene/kroniske (hhv. mindre og mere end 90 dage efter opstart af strålebehandling). De akutte forandringer sker i hurtigt prolifererende væv (knoglemarv, hud og slimhinder), hvor graden af bivirkninger er relateret til individuelle forhold, det bestrålede volumen, den samlede stråledosis, dosis/fraktion og den samlede varighed af strålebehandlingen samt eventuel samtidig antineoplastisk behandling. De akutte bivirkninger afgør ofte, om ældre patienter kan forventes at tåle behandlingen og dermed opnå fuld effekt. Kroniske forandringer sker oftest progressivt og irreversibelt i langsomt prolifererende væv (bindevæv, nerver og muskler) med potentiel stor påvirkning af patienters livskvalitet. Forebyggelse af bivirkninger ved omhyggelig planlægning af strålebehandling og tilbud om understøttende behandling (f.eks. smertestillende behandling og ernæringsvejledning) er derfor essentielt.

Hoved-hals-kræft

For mange patienter med hoved-hals-kræft er strålebehandling ofte den bedste mulighed for helbredelse og diskuteres ofte med patienterne til trods for betydelige forventelige bivirkninger, da prognosen uden behandling er alvorlig. Data tyder på, at risikoen for bivirkninger i forbindelse med strålebehandling ikke øges med alderen, men konsekvenserne, hvis ældre rammes, er mere alvorlige og skal forebygges, hvis det er muligt [5]. Der findes endnu ikke publicerede data fra randomiserede studier med behandling af ældre patienter med hoved-hals-kræft, men GORTEC ELAN-RT (NCT01864850)-studiet, hvor man sammenligner standard strålebehandling med hypofraktioneret split course- (indlagt behandlingspause) behandling til ældre skrøbelige patienter, har netop færdiggjort inklusion.

Brystkræft

Årligt diagnosticeres flere og flere kvinder over 65 år med brystkræft [6]. Hypofraktioneret adjuverende strålebehandling er de senere år blevet standardbehandling efter operation hos alle kvinder med lokal brystkræft. Selvom data om ældre kvinder med brystkræft er sparsomme, har flere studier vist samme effekt og for de fleste acceptable bivirkninger hos yngre og ældre kvinder [6]. Effekten hos kvinder over 70 år, som er blevet opereret med brystbevarende operation for lavrisiksygdom, og som modtager adjuverende endokrin behandling, er dog omdiskuteret [6].

Lungekræft

Størstedelen af patienter med lungekræft er over 70 år og har ofte betydelig komorbiditet [7]. For ældre patienter med lokal ikkesmåcellet lungekræft (NSCLC), som er vurderet medicinsk inoperable eller ikke ønsker kirurgi, er SBRT en attraktiv behandlingsmulighed med sygdomskontrol sammenlignelig med kirurgi [8]. Ældre patienter tåler SBRT lige så godt som yngre patienter, og bivirkningerne til behandlingen er generelt beskedne [9]. For ældre patienter, som har lokalavanceret (LA) NSCLC og er for skrøbelige til radiokemoterapi, undersøger man i HERAN-studiet (NCT03742687), om hypofraktioneret strålebehandling med et centralt stråleboost og nedsat stråledosis i randen af tumurvævet kan reducere bivirkninger, uden at der bliver gået på kompromis med sygdomskontrol.

Blære- og prostatakræft

Ældre patienter, som ikke er egnede til standardbehandling med kirurgi eller daglig kemo-/radioterapi, har begrænsede kurative behandlingsmuligheder. Flere studier har foreslået hypofraktioneret strålebehandling som et godt alternativ [10, 11]. For ældre patienter med blærekræft har én ugentlig strålebehandling over seks uger vist god lokal sygdomskontrol uden at medføre uacceptable bivirkninger [10]. Mange opgørelser har vist en underbehandling af ældre patienter med lokal prostatakræft, hvor potentiel kurativ lokalbehandling i højere grad fravælges til fordel for antiandrogen medicin [12, 13]. Strålebehandling med ned til 2-3 ugentlige behandlinger over to uger har vist resultater sammenlignelige med konventionel strålebehandling og kirurgi hos patienter med lokal prostatakræft og kan repræsentere en lovende behandlingsmulighed hos denne patientgruppe [11, 14, 15].

Gynækologisk kræft

Ekstern strålebehandling og MR-guidet brakyterapi, alene eller i kombination med andre behandlingsmodaliteter, spiller en vigtig rolle i behandlingen af patienter med gynækologisk kræft. Ældre patienter med cervixkræft tilbydes ofte kurativt intenderet kemo-/radioterapi, som er veltålt og har samme effekt som hos yngre [16, 17]. For nogle patienter kan det være en stor udfordring at gennemføre brakyterapi pga. krav om generel anæstesi eller udtalt besvær ved at ligge fladt på ryggen i op mod et døgn [18]. En ny mulighed for denne patientgruppe er at give et eksternt boost på en magnetic resonance imaging guided linear accelerator (MR-Linac), selvom der endnu mangler data på effekten heraf. Derudover er der studier undervejs, der undersøger, om behandling med protonterapi giver færre bivirkninger end den konventionelle strålebehandling [19].

Oligometastatisk sygdom

Metastatisk sygdom, uanset primær kræftdiagnose, begrænset til 1-5 metastaser kaldes oligometastatisk sygdom. SBRT benyttes i stigende grad hos udvalgte patienter med oligometastatisk sygdom og kan være et godt alternativ eller supplement til systemisk kræftbehandling hos den ældre patient [20]. Behandlingen giver god lokal kontrol uden betydende bivirkninger for bl.a. lunge-, lever-, hjerne- og knoglemetastaser og er efter introduktionen af MR-Linac også taget i brug til behandling af bløddelsmetastaser under diafragma [21].

GERIATRISK VURDERING

En omfattende geriatrisk vurdering (CGA) spiller en vigtig rolle i etableringen af en individuelt tilpasset behandlingsplan for den ældre patient med kræft [22]. Flere studier har vist, at størstedelen af ældre patienter, der modtager strålebehandling, er skrøbelige, men betydningen af CGA hos denne patientgruppe er fortsat ikke fuldstændigt afklaret [23, 24]. En CGA kan formentlig bidrage til individuelle hensyn til gennemførelse af strålebehandling. Standardbehandling kan modificeres på flere måder mhp. at minimere risikoen for bivirkninger: Kemoterapi kan undlades, accelerering af strålebehandling kan undlades, og bestråling af områder

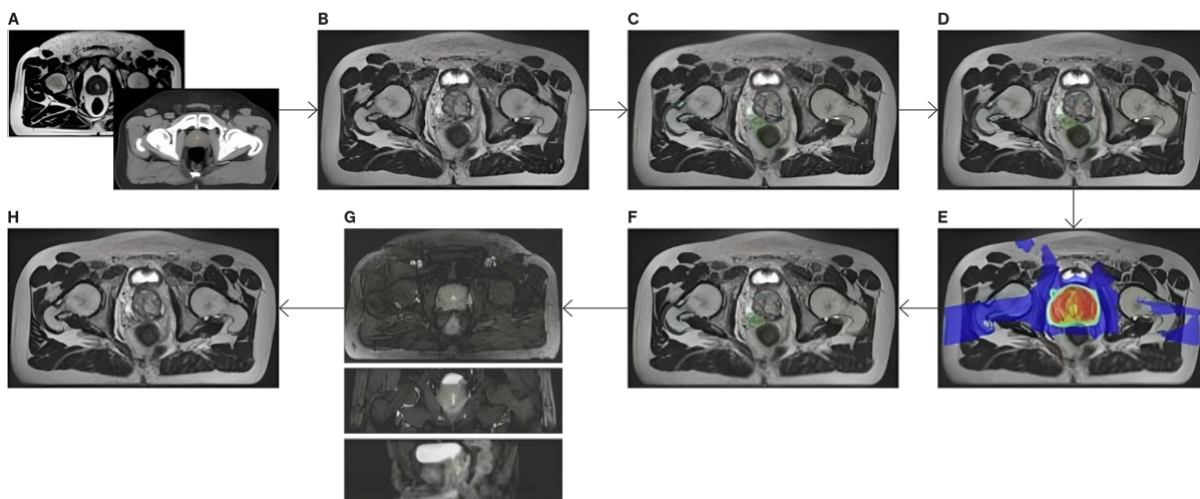
med mulig spredning kan indskrænkes.

HVAD BRINGER FREMTIDEN?

MR-guidet strålebehandling

MR-Linac er en ny type adaptiv strålebehandling, som kombinerer en MR-skanner og en stråleaccelerator i én maskine. Med introduktionen af MR-Linac kan man på behandlingsdagen i højere grad identificere tumor og normalt væv (anatomy-of-the-day) og lave en ny daglig tilpasset stråleplan (plan-of-the-day) (Figur 2) [25], som tager højde for den daglige bevægelse af tumor og normalvæv. Hermed mindskes risikoen for bivirkninger betydeligt, og samtidig giver det mulighed for at give en højere stråledosis pr. fraktion, hvorved den ønskede samlede stråledosis opnås på færre fraktioner. Effektiv behandling med færre fremmøder og formentlig færre bivirkninger betyder, at flere skrøbelige og ældre patienter med kræft forhåbentligt kan tilbydes kurativ behandling eller opnå længerevarende respons.

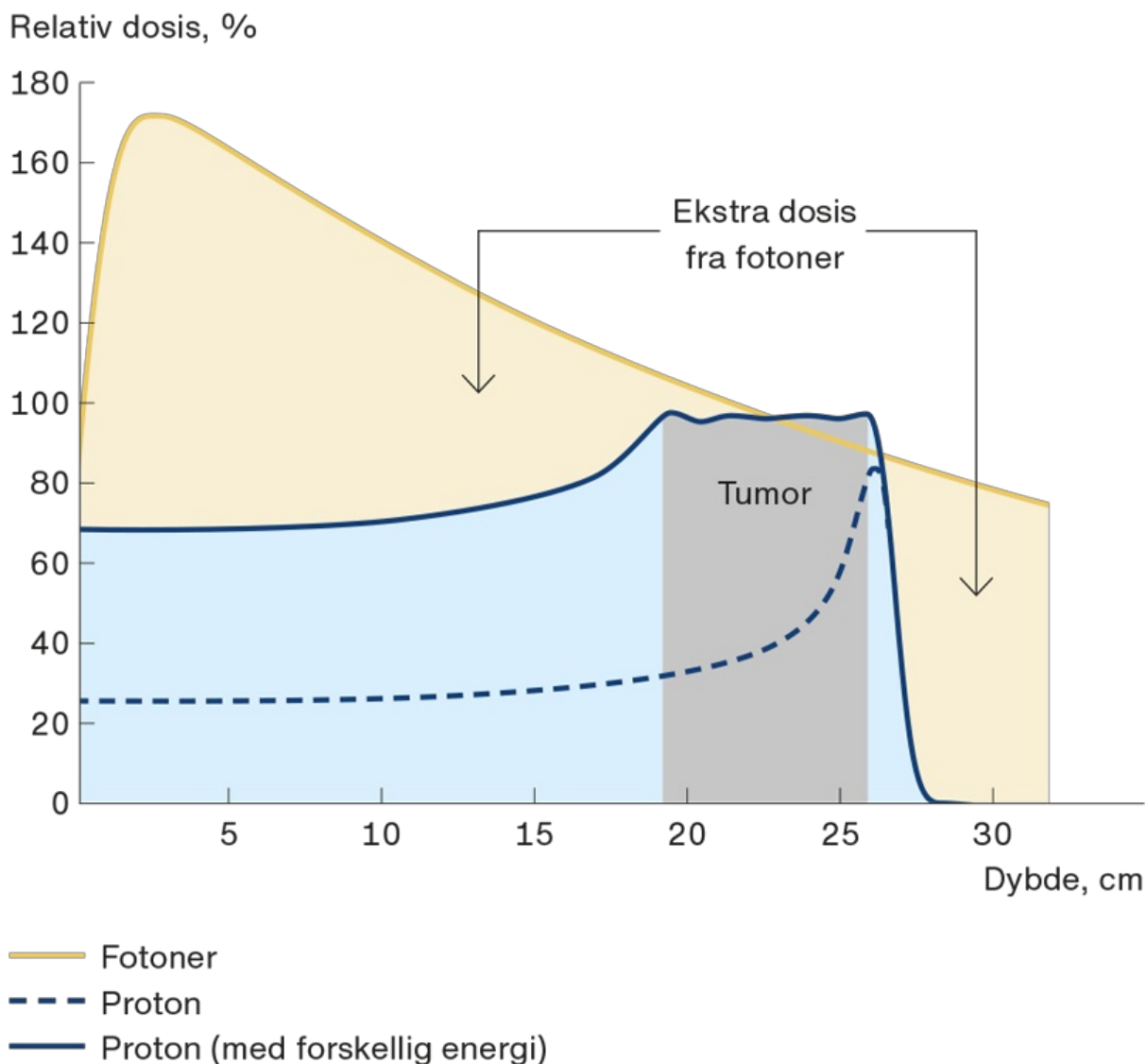
FIGUR 2 Arbejdsgangen ved behandling på magnetic resonance imaging guided linear accelerator (MR-Linac). **A.** Referencestråleplan baseret på forudgående planlægnings MR-skanning og CT laves. **B.** Daglig skanning på magnetic resonance imaging guided linear accelerator (MR-Linac) laves mhp. adapteret stråleplan. **C.** Registrering af strukturer ved automatisk fusionering af planlægnings og adaptations-MR-skanninger (anatomy-of-the-day). **D.** Fusionering gennemses og korrigeres ved behov af læge. **E.** Dagens stråleplan (plan-of-the-day) tilpasses anatomy-of-the-day ved korrektion af oprindelige stråleplan eller udformning af ny stråleplan. **F.** Validerings-MR-skanning gennemses for visuel kontrol af adapteret stråleplan. **G.** Adapteret strålebehandling gennemføres under MR-gennemlysning for at verificere positionen af tumor under behandling. **H.** Ny MR-skanning foretages under behandling, aktuelt i forskningsøjemed.



Protonbehandling

Strålebehandling med protoner adskiller sig fra konventionel strålebehandling med fotoner (røntgenstråling) på en række områder [26, 27]. Hvor fotoner afgiver dosis hele vejen gennem kroppen, afgiver protoner størstedelen af deres dosis i en specifik dybde, der betinges af den energi, de har, og derfor kan man potentielt reducere bivirkninger med samme effekt (Figur 3). Klinisk er det dog kun udvalgte patienter, som vil have gavn af protoner frem for fotoner [28]. Data for sammenligning af foton- og protonbehandling er fortsat sparsomme, og der foreligger ingen studier, der specifikt omhandler ældre patienter med kræft. Både internationalt og i Danmark er der dog studier på vej. HERAN2 (NCT05548504) er et randomiseret studie, hvor man undersøger overlevelsen efter strålebehandling med fotoner eller protoner hos særligt skrøbelige, og dermed ofte ældre, patienter med LA NSCLC.

FIGUR 3 Den relative dybdedosisfordeling for fotoner (røntgenstråler) og protoner.

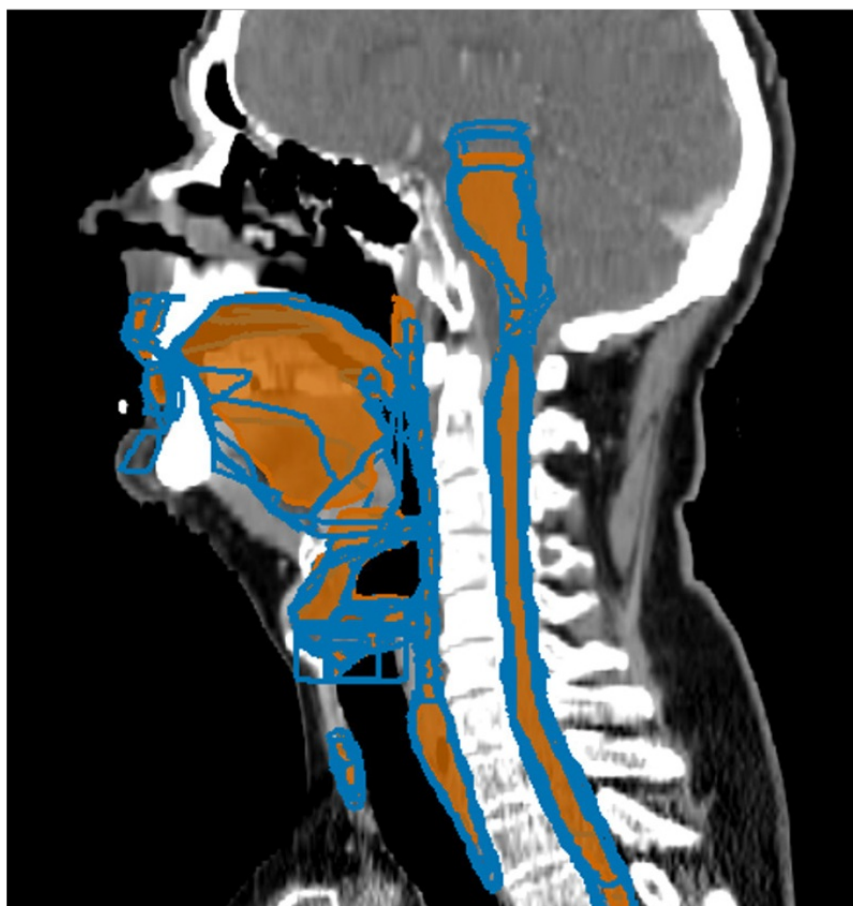


Kunstig intelligens til understøttelse af strålebehandling

Planlægning af strålebehandling er blevet mere kompleks i takt med den teknologiske udvikling. Indtegning af tumorer og normalvæv udføres i dag af højt specialiseret personale og kan tage op til flere timer pr. patient. En hurtigere indtegning ville kunne minimere ventetiden fra første besøg på kræftafdelingen til opstart af behandling, og for nogle kræfttyper vil patienterne kunne starte behandling allerede på dagen for deres første fremmøde. Kunstig intelligens er i dag så veludviklet, at den kan understøtte den nuværende indtegningsproces ved automatisk at indtegne normalvæv og områder med kræft, som kan danne udgangspunkt for efterfølgende tilretning ved det kliniske personale (Figur 4). I Danmark har et nationalt arbejde stået på i de seneste år, og standardisering er udført inden for langt de fleste kræftområder med bl.a. indtegning af hjerte- og hjernestrukturer [29, 30]. Implementering af kunstig intelligens ved udarbejdelse af stråleplaner vil således give mulighed for en lige adgang til strålebehandling af høj kvalitet samt nedbringe ventetiden for den enkelte

patient.

FIGUR 4 I figuren er vist de første resultater fra et nationalt funderet projekt til automatisk kunstig intelligens (AI)-baseret indtegning af det normalvæv, der i dag indtegnes ved strålebehandling af hoved-hals-kræft. De blå streger viser gentagede uafhængige indtegninger af eksperter fra de danske centre, og variationen i disse afspejler interobservatørvariationen blandt læger. Til sammenligning er en AI-indtegning af de samme organer vist som en udfyldt orange farve. Det ses, at AI-indtegningen ligger inden for variationen blandt læger og nogle gange faktisk er mere konsistent.



■ AI-indtegning
■ Lægeindtegninger

KONKLUSION

Strålebehandling har gennemgået en enorm udvikling igennem de seneste årtier og er i dag en effektiv og veltålt behandlingsmodalitet. Kliniske studier omhandlende strålebehandling af ældre patienter med kræft er sparsomme, dog tyder det på, at ældre patienter opnår samme resultater og tåler behandlingen lige så godt som yngre patienter. Adgang til nyere højtspecialiserede behandlingsmetoder kan medføre yderligere reduktion i bivirkninger, uden at man går på kompromis med behandling af kræften, og således kan der være et tilbud om

behandling hos ældre skrøbelige patienter, som tidligere måske intet behandlingstilbud havde.

Korrespondance *Kristian Kirkelund Bentsen*. E-mail: kristian.kirkelund.bentsen3@rsyd.dk

Antaget 14. november 2023

Publiceret på ugeskriftet.dk 22. januar 2024

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2024;186:V06230381. doi: 10.61409/V06230381

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

Radiation therapy in older patients with cancer

Kristian Kirkelund Bentsen, Kenneth Jensen, Ebbe Laugaard Lorenzen, Trine Lembrecht Jørgensen, Tine Schytte, Stefan Starup Jeppesen & Olfred Hansen

Ugeskr Læger 2024;186:V06230381

The general population is aging, which expectedly will lead to a future increase in older patients with cancer. This review summarises the recent advances in radiotherapy. Technological advances have led radiotherapy to be an efficient and well-tolerated treatment option in older patient with cancer. Studies show no difference in toxicity and disease control rates compared with the ones in younger patients with cancer. MR-guided radiotherapy, proton therapy, and integration of artificial intelligence in treatment planning represent the latest advances in the field of radiotherapy and hold potential to further improve the treatment of older patients with cancer.

REFERENCER

1. Pilleron S, Soto-Perez-de-Celis E, Vignat J et al. Estimated global cancer incidence in the oldest adults in 2018 and projections to 2050. *Int J Cancer*. 2021;148(3):601-608. doi: 10.1002/ijc.33232.
2. Delaney G, Jacob S, Featherstone C, Barton M. The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *Cancer*. 2005;104(6):1129-37. doi: 10.1002/cncr.21324.
3. Dunn C, Wilson A, Sitas F. Older cancer patients in cancer clinical trials are underrepresented. Systematic literature review of almost 5000 meta- and pooled analyses of phase III randomized trials of survival from breast, prostate and lung cancer. *Cancer Epidemiol*. 2017;51:113-117. doi: 10.1016/j.canep.2017.11.002.
4. Kunkler IH, Audisio R, Belkacemi Y et al. Review of current best practice and priorities for research in radiation oncology for elderly patients with cancer: the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) task force. *Ann Oncol*. 2014;25(11):2134-2146. doi: 10.1093/annonc/mdu104.
5. Pignon T, Horiot JC, Van den Bogaert W et al. No age limit for radical radiotherapy in head and neck tumours. *Eur J Cancer*. 1996;32A(12):2075-81. doi: 10.1016/s0959-8049(96)00265-1.
6. Biganzoli L, Battisti NML, Wildiers H et al. Updated recommendations regarding the management of older patients with breast cancer: a joint paper from the European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) and the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Lancet Oncol*. 2021;22(7):e327-e340. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30741-5.
7. Janssen-Heijnen ML, Schipper RM, Razenberg PP et al. Prevalence of co-morbidity in lung cancer patients and its relationship with treatment: a population-based study. *Lung Cancer*. 1998;21(2):105-13. doi: 10.1016/s0169-5002(98)00039-7.

8. Chang JY, Senan S, Paul MA et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol.* 2015;16(6):630-7. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70168-3.
9. Shinde A, Li R, Kim J, Salgia R et al. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for early-stage lung cancer in the elderly. *Semin Oncol.* 2018;45(4):210-219. doi: 10.1053/j.seminoncol.2018.06.002.
10. Hafeez S, McDonald F, Lalondrelle S et al. Clinical outcomes of image guided adaptive hypofractionated weekly radiation therapy for bladder cancer in patients unsuitable for radical treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;98(1):115-122. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.01.239.
11. Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;394(10196):385-395. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31131-6
12. Bechis SK, Carroll PR, Cooperberg MR. Impact of age at diagnosis on prostate cancer treatment and survival. *J Clin Oncol.* 2011;29(2):235-41. doi: 10.1200/JCO.2010.30.2075
13. Pettersson A, Robinson D, Garmo H et al. Age at diagnosis and prostate cancer treatment and prognosis: a population-based cohort study. *Ann Oncol.* 2018;29(2):377-385. doi: 10.1093/annonc/mdx742
14. Tree AC, Ostler P, van der Voet H et al. Intensity-modulated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): 2-year toxicity results from an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(10):1308-1320. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00517-4
15. As NJV, Tree A, Ostler PJ et al. PACE-A: An international phase 3 randomised controlled trial (RCT) comparing stereotactic body radiotherapy (SBRT) to surgery for localised prostate cancer (LPCa) – Primary endpoint analysis. *Journal of Clinical Oncology.* 2023;41(6 suppl):298-298. doi: 10.1200/JCO.2023.41.6_suppl.298
16. Lindegaard JC, Thranov IR, Engelholm SA. Radiotherapy in the management of cervical cancer in elderly patients. *Radiother Oncol.* Jul 2000;56(1):9-15. doi: 10.1016/s0167-8140(00)00168-7
17. Wang YM, Wang CJ, Fang FM et al. Differences in the outcomes and complications between elderly and younger uterine cervical cancer patients treated by definitive radiotherapy – a propensity score-matched study. *Gynecol Oncol.* 2017;145(2):277-283. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.02.034
18. Mitchell PA, Waggoner S, Rotmensch J, Mundt AJ. Cervical cancer in the elderly treated with radiation therapy. *Gynecol Oncol.* 1998;71(2):291-8. doi: 10.1006/gyno.1998.5180
19. Corbeau A, Nout RA, Mens JWM et al. PROTECT: prospective phase-II-trial evaluating adaptive proton therapy for cervical cancer to reduce the impact on morbidity and the immune system. *Cancers (Basel).* 2021;13(20)doi: 10.3390/cancers13205179
20. Scorsetti M, Clerici E, Navarra P et al. The role of stereotactic body radiation therapy (SBRT) in the treatment of oligometastatic disease in the elderly. *Br J Radiol.* 2015;88(1053):20150111. doi: 10.1259/bjr.20150111
21. Palma DA, Olson R, Harrow S et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of oligometastatic cancers: long-term results of the SABR-COMET phase II randomized trial. *J Clin Oncol.* Sep 1 2020;38(25):2830-2838. doi: 10.1200/JCO.20.00818
22. Hamaker ME, Te Molder M, Thielen N et al. The effect of a geriatric evaluation on treatment decisions and outcome for older cancer patients – a systematic review. *J Geriatr Oncol.* 2018;9(5):430-440. doi: 10.1016/j.jgo.2018.03.014
23. Bentsen KK, Hansen O, Ryg J et al. Combination of the G-8 screening tool and hand-grip strength to predict long-term overall survival in non-small cell lung cancer patients undergoing stereotactic body radiotherapy. *Cancers (Basel).* 2021;13(13)doi: 10.3390/cancers13133363
24. Shinde A, Vazquez J, Novak J et al. The role of comprehensive geriatric assessment in radiation oncology. *J Geriatr Oncol.* 2020;11(2):194-196. doi: 10.1016/j.jgo.2019.08.012
25. Bertelsen AS, Schytte T, Møller PK et al. First clinical experiences with a high field 1.5 T MR linac. *Acta Oncol.* 2019;58(10):1352-1357. doi: 10.1080/0284186X.2019.1627417
26. Glimelius B, Isacson U, Blomquist E et al. Potential gains using high-energy protons for therapy of malignant tumours. *Acta Oncol.* 1999;38(2):137-45. doi: 10.1080/028418699431537
27. Lühr A, von Neubeck C, Pawelke J et al. “Radiobiology of proton therapy”: results of an international expert workshop.

- Radiother Oncol. 2018;128(1):56-67. doi: 10.1016/j.radonc.2018.05.018
28. Chen Z, Dominello MM, Joiner MC, Burmeister JW. Proton versus photon radiation therapy: a clinical review. *Front Oncol.* 2023;13:1133909. doi: 10.3389/fonc.2023.1133909
29. Milo MLH, Offersen BV, Bechmann T et al. Delineation of whole heart and substructures in thoracic radiation therapy: national guidelines and contouring atlas by the Danish Multidisciplinary Cancer Groups. *Radiother Oncol.* 2020;150:121-127. doi: 10.1016/j.radonc.2020.06.015
30. Lorenzen EL, Kallehauge JF, Byskov CS et al. A national study on the inter-observer variability in the delineation of organs at risk in the brain. *Acta Oncol.* 2021;60(11):1548-1554. doi: 10.1080/0284186X.2021.1975813.