

Biologisk MR-veiledet stråleterapi av hypoksisk livmorhalskreft

Anna Li



Masteroppgave

Gruppen for biofysikk og medisinsk fysikk
Fysisk institutt, Universitetet i Oslo

August 2013

© Anna Li

2013

Biologisk MR-veiledet stråleterapi av hypoksisk livmorhalskreft

Anna Li

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

Forord

Denne oppgaven er utført ved gruppen for Biofysikk og medisinsk fysikk, Fysisk institutt, Universitetet i Oslo, og ved fagområde Medisinsk fysikk ved Radiumhospitalet, Oslo Universitetssykehus.

Jeg vil takke mine to veiledere Eirik Malinen og Taran Paulsen Hellebust for enestående veiledning og oppfølging under arbeidet med oppgaven. Jeg setter stor pris på all tiden dere har brukt og interessen dere har vist. Takk også for utfyllende tilbakemeldinger og generell hjelp gjennom året.

En takk går også til Christoffer Lervåg for hjelp med prosessering og behandling av DICOM-filer.

Til slutt vil jeg takke min familie, venner, medstudenter og ikke minst min forlovede Marius Ladegård Meyer for støtten under arbeidet med oppgaven.

Oslo, august 2013

Anna Li

Sammendrag

Livmorhalskreft er en vanlig og alvorlig kreftform blant kvinner. Strålebehandling av livmorhalskreft omfatter bruk av eksternt og internt (brakyterapi) bestrålingsutstyr. Ved brakyterapi plasseres hule katetre inn i livmorhalsen. En radioaktiv kilde føres så inn i katetrene, og leverer en forhåndsbestemt stråledose til tumor.

Tumorceller har svært kaotisk og uorganisert karnettverk, noe som medfører varierende tilgang til oksygen. Stråling har mindre virkning på oksygenfattige celler enn på normalt oksygenerte celler, noe som gjør kreftceller i oksygenfattige omgivelser mer stråleresistente. Utilstrekkelig dose til oksygenfattige, såkalt hypoksiske, områder i tumor kan føre til en mislykket behandling. DCE-MRI (Dynamic Contrast Enhanced MRI) er en funksjonell avbildningsteknikk som kan benyttes til å identifisere pasienter med hypoksiske sykdom. En slik avbildning muliggjør nye behandlingsstrategier der hypoksiske subvolum planlegges med eskalert dose.

I denne oppgaven er det brukt DCE-MRI-bilder av 23 pasienter med lokalavansert livmorhalskreft til brakyterapiplanlegging. For hver pasient er det utarbeidet to behandlingsplaner, én med økt dose til hele tumor (plan B1), og én med eskalert dose til hypoksiske subvolum (plan B2). Ved statistisk analyse er det forsøkt å kartlegge hva posisjonen til det hypoksiske subvolum har å si for dosen som det mottar, og hvilke pasienter som tjener på en skreddersydd behandling. For noen få pasienter er det også utarbeidet to eksterne behandlingsplaner med IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy), én med konvensjonell dose til tumor (plan E1), og én med eskalert dose til hypoksiske subvolum (plan E2). Til slutt er dosebidragene fra eksternt stråleterapi og brakyterapi summert for å undersøke den totale oppnåelige doseeskalerings.

Med brakyterapi var det mulig å øke dosen til det hypoksiske subvolum fra plan B1 til plan B2 med 0,4 Gy per fraksjon i populasjonsmedian. Doseøkningen varierer svært mye blant pasientene, fra 0 til 3,8 Gy per fraksjon. Gjennom statistisk analyse viser det seg at pasienter med små og sentralt lokaliserte hypoksiske subvolum får høy dose med begge behandlingsplaner. Det lot seg ikke kartlegge hvilke forhold som må ligge til rette for at en skreddersydd behandlingsplan skal gi enda høyere dose enn en normal behandlingsplan. Tilsvarende

populasjonsmedian doseøkning med ekstern stråleterapi er ca. 30 Gy over 25 fraksjoner. Den kombinerte oppnåelige dosen til hypoksisk subvolum er i populasjonsmedian ca. 144 Gy (i doseekvivalenter i 2 Gy). For én pasient klarte vi å oppnå 225 Gy. Basert på resultatene av den kombinerte stråleterapien, er det for de valgte dosene og dosekriteriene mulig å doseeskalere det hypoksiske subvolum med mellom 110-140%, uten å overskride grenseverdiene for risikoorganene.

Det konkluderes med at skreddersydd brakyterapi der man optimaliserer med hensyn på det hypoksiske subvolum, er mulig, men tidkrevende. For noen pasienter vil ikke en slik behandling være nødvendig, siden det hypoksiske subvolum mest sannsynlig får høy nok dose ved den konvensjonelle behandlingen. For andre pasienter kan det være aktuelt å utarbeide en skreddersydd behandlingsplan der det optimaliseres med hensyn på det hypoksiske subvolum, slik at sannsynligheten for lokal kontroll økes.

Kombinert biologisk MR-veiledet brakyterapi og ekstern stråleterapi er fullt mulig å gjennomføre, og man kan oppnå høye doser til hypoksiske subvolum uten å overskride grenseverdiene for risikoorganene.

Liste over forkortelser

HPV	Humant papillomavirus
IMRT	Intensity Modulated Radiation Therapy
MRI	Magnetic Resonance Imaging
DCE-MRI	Dynamic contrast enhanced MRI
BTV	Biological Target Volume
FIGO	The International Federation of Gynecology and Obstetrics
SSB	Single Strand Break
DSB	Double Strand Break
LQ	Linear Quadratic
BED	Biological Effective Dose
OER	Oxygen Enhancement Ratio
CT	Computer Tomography
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
SE	Spin Echo
GRE	Gradient Echo
TR	Repetition Time
TE	Echo Time
Gd-DTPA	Gadolinium DTPA
RSI	Relative Signal Intensity
EES	Extracellular Extravascular Space
EST	Ekstern Stråleterapi
ICRU	International Commission on Radiation Units & Measurements
GTV	Gross Target Volume
CTV	Clinical Target Volume
PTV	Planning Target Volume

RO	Risikoorganer
MDR	Medium-dose-rate
HDR	Høy-dose-rate
GEC-ESTRO	Groupe Européen de Curiethérapie – European Society for Radiotherapy & Oncology
DVH	Dose-volum-histogram
HR-CTV	High Risk Clinical Target Volume
IR-CTV	Intermediate Risk Clinical Target Volume
DW-MRI	Diffusion Weighted MRI
FDG-PET	Fluorodeoxyglucose [18-F] Positron Emission Tomography
FSPGR	Fast Spoiled Gradient Recalled
FSP	Fast Spin Echo
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
IDL	Interactive Data Language
EMBRACE	An International Study on MRI-guided Brachytherapy in Locally Advanced Cervical Cancer
TCP	Tumor Control Probability

Innhold

1	Introduksjon	1
2	Bakgrunn.....	4
2.1	Kreft	4
2.1.1	Livmorhalskreft	5
2.2	Angiogenese og karnettverk i tumor	7
2.3	Strålebiologi	9
2.3.1	Cellulære stråleskader.....	9
2.3.2	Reparasjon av DNA-skader	10
2.3.3	Den lineær-kvadratiske modellen	10
2.3.4	Fraksjonering	12
2.4	Oksygeneffekten.....	13
2.4.1	Hypoksi.....	15
2.5	Computertomografi	17
2.6	Magnetresonanstomografi	20
2.6.1	T ₂ -relaksasjon	22
2.6.2	Dynamisk kontrastforsterket T ₁ -vektet MRI	24
2.6.3	Farmakokinetikk	25
2.6.4	Brixmodellen	26
2.7	Strålebehandling av livmorhalskreft	27
2.8	Ekstern stråleterapi	28
2.8.1	IMRT	29
2.9	Brakyterapi	30
2.9.1	Doseplanlegging i moderne brakyterapi	33
2.10	Biologisk bildeveiledet stråleterapi	37
3	Materialer og metoder	39
3.1	Materialgrunnlag	39
3.1.1	Farmakokinetisk analyse	40
3.1.2	Korrelasjonsanalyse av bildeparametere og langtidsoverlevelse etter stråleterapi	40
3.1.3	Definisjon av tumorvolum.....	41

3.1.4	Identifisering av hypoksisk subvolum	42
3.2	Beregning av avstand til GTV og BTV	43
3.3	Brakyterapi	43
3.3.1	Definisjon av strukturer	44
3.3.2	Plassering og rekonstruksjon av applikator og nåler	46
3.3.3	Behandlingsregime og planleggingskriterier	53
3.3.4	Behandlingsplaner	54
3.3.5	Standardplan	55
3.3.6	Optimalisering av plan B1 og plan B2	57
3.4	Ekstern stråleterapi	63
3.4.1	Behandlingsplaner	63
3.4.2	Optimalisering	64
3.5	Kombinasjon av ekstern stråleterapi og brakyterapi	66
3.5.1	Kombinerte behandlingsplaner	66
3.5.2	Summering av doser	67
3.6	Statistiske metoder	69
3.6.1	Lineær regresjon	69
4	Resultater og analyse	70
4.1	Tumorvolum og hypoksisk subvolum	70
4.1.1	Definisjon og kalkulering av tumorvolum og det hypoksisk subvolum	70
4.1.2	Geometriske forhold ved GTV og BTV	73
4.2	Brakyterapi	77
4.2.1	Dose-volum-histogrammer fra plan B2	77
4.2.2	Beregnet dose til målvolumer og risikoorganer	80
4.2.3	GTV D90 og BTV D90 fra plan B1 og B2	85
4.2.4	GTV D90 og BTV D90 som funksjon av median voxelavstand	88
4.2.5	GTV D90 og BTV D90 som funksjon av volum	91
4.2.6	BTV D90/GTV D90 som funksjon av avstandsforhold	93
4.3	Ekstern stråleterapi	97
4.3.1	Dose-volum-histogrammer fra plan E2	97
4.3.2	Beregnet dose til målvolumer og risikoorganer	101
4.3.3	Doseeskaleringsfaktor for GTV og BTV mellom plan E1 og E2	103
4.4	Kombinert ekstern stråleterapi og brakyterapi	104

4.4.1	Doseeskaleringsfaktor for GTV og BTV D90 mellom S1 og S4	106
4.4.2	Summerte dosefordelinger og DVH	106
5	Diskusjon.....	111
5.1	Forbehold og usikkerheter ved oppgaven	111
5.1.1	Tersklingsmetode.....	111
5.1.2	Bildegrunnlag for doseplanlegging.....	112
5.1.3	Bruk av prebehandlingsbilder til brakyterapiplanlegging	112
5.1.4	Momenter ved definisjon av målvolumer og risikoorganer.....	113
5.1.5	Plassering av applikator og innvirkninger på DVH-parametere.....	115
5.2	Brakyterapi og ekstern stråleterapi til doseeskalering av BTV	118
5.2.1	Vurdering av resultatene fra brakyterapi	118
5.2.2	Forhold mellom BTV D90 og GTV D90	120
5.2.3	Nødvendig med skreddersydd behandlingsplan?	121
5.2.4	Vurdering av resultatene fra ekstern stråleterapi	122
5.3	Sammenlikning av brakyterapi og ekstern stråleterapi til doseeskalering av BTV	124
5.3.1	Doseeskaleringsfaktor mellom normal og eskalert plan.....	124
5.3.2	Nødvendig doseeskalering.....	126
5.3.3	Brakyterapi og IMRT som doseeskaleringsmodaliteter	128
5.4	Kombinert ekstern stråleterapi og brakyterapi	129
5.5	Klinisk anvendelse av biologisk skreddersydd strategi.....	131
5.6	Forslag til videre arbeid.....	133
	Referanser	134
	Vedlegg A: GTV og BTV volum og avstand	141
	Vedlegg B: Dose-volum-histogram og beregnet dose til målvolumer og risikoorganer fra brakyterapi	142
	Vedlegg C: Dose-volum-histogrammer og beregnet dose til målvolumer og risikoorganer fra ekstern stråleterapi	147
	Vedlegg D: Beregnet dose til målvolumer og risikoorganer fra kombinert EST og BT	150
	Vedlegg E: Lineærregresjon mellom BTV D90 (Plan B2)/BTV D90 (Plan B1) og henholdsvis volumforhold, avstandsforhold, M_{BTV} og V_{BTV}	151

1 Introduksjon

Kreft er en av de vanligste dødsårsakene i verden. I lav- og middelinntektsland er 70% av alle dødsfall forbundet med kreft [1]. I Norge står kreft for omtrent 22% av alle dødsfall, noe som gjør kreft til den vanligste dødsårsaken etter hjerte- og karsykdommer [2]. I 2010 ble omtrent 28 000 personer i Norge diagnostisert med kreft, hvor 53% av tilfellene var menn og 47% var kvinner [3]. Kreft er ikke en sykdom i seg selv, men en fellesbetegnelse for en rekke sykdommer som skyldes ukontrollert cellevekst i kroppen. Det finnes over 100 forskjellige krefttyper. Den hyppigste kreftformen blant kvinner og menn er henholdsvis brystkreft og prostatakreft.

Livmorhalskreft er en vanlig, og alvorlig kreftform blant kvinner. Årlig rammes omtrent 300 kvinner i Norge av sykdommen [4]. Smitte av humant papillomavirus (HPV) har vist seg å være en viktig årsak til livmorhalskreft. Det finnes mange typer HPV-virus, og de fleste er harmløse. Sjansen for smitte med HPV er stor blant seksuelt aktive kvinner, og rundt 80% av alle kvinner smittes av viruset i løpet av livet. Derimot er det bare 1-2% som utvikler celleforandringer og eventuelt livmorhalskreft. Vaksiner som er utviklet mot de typene som anses for å være høyrisiko-virus har vist seg å kunne redusere sjansen for kreft [5]. Livmorhalskreft behandles med operasjon, kjemoterapi og/eller stråleterapi.

For mange kreftpasienter er stråleterapi en viktig del av behandlingen. Behandlingen kan enten være palliativ¹ eller kurativ². I stråleterapi benyttes ioniserende stråling med høy energi til å drepe/inaktivere kreftcellene. Bestrålingen kan leveres fra en ekstern eller intern kilde. Behandlingsformen som benytter en intern kilde kalles brakyterapi. Ved brakyterapi føres en radioaktiv kilde enten inn i kroppens hulrom (intrakavitær behandling) eller settes inn ved hjelp av nåler (interstitiell behandling). Til behandling av livmorhalskreft benyttes ofte en kombinasjon av ekstern stråleterapi og intrakavitær og/eller interstitiell brakyterapi.

Ved brakyterapi av livmorhalskreft føres hule katetre (applikatoren) inn i livmorhalsen, øverst i vagina. Inn i disse kateterene føres radioaktive kilder som ligger i bestemte kildeposisjoner i en forhåndsbestemt tid. Man kan også benytte hule nåler som stikkes rundt livmoren for å få en mer

¹ Behandling som gis for å virke smertelindrende for pasienten

² Behandling som gis for å helbrede pasienten

optimal dosefordeling. Planleggingen av brakyterapi baseres på bakgrunn av MR-bilder av bekkenet tatt med applikator *in situ*³.

Utvikling innen stråleterapi de siste årene har åpnet dørene for individuelt tilpasset behandling. Moderne 3D avbildningsteknikker og forbedret utstyr for forming av strålefelt har ført til 3D konformal stråleterapi, som gjør det mulig å forme dosefordelingen slik at det oppnås økt dose til tumor, samtidig som risikoorganer spares. Det har blitt vist at 3D bildeveiledet adaptiv brakyterapi signifikant forbedrer dosefordelingen, og resulterer i økt lokal tumorkontroll og reduserte normalvevskomplikasjoner [6] [7] [8]. Utviklingen innen ekstern stråleterapi har ført til nye teknikker for doselevering, deriblant intensitetsmodulert stråleterapi (IMRT - Intensity Modulated Radio Therapy). Med IMRT brukes felt av varierende intensitet til å bestråle tumorvolumet slik at man i høy grad kan forme dosefordelingen etter pasientens og sykdommens anatomi.

Det har blitt vist at oksygenivået i celler har stor innvirkning på deres strålefølsomhet [9]. Stråling har mindre virkning på oksygenfattige celler enn på normalt oksygenerte celler, noe som gjør at kreftceller i oksygenfattige omgivelser er mer stråleresistente. Redusert oksygenivå kan også bidra til en favorisering av ondartede og metastaserende celler, som er bedre tilpasset oksygenfattige miljøer [10]. Mangelen på oksygen kalles hypoksi, og oksygenfattige celler kalles hypoksiske. De fleste kreftsvulster inneholder en andel hypoksiske celler. Opphavet til hypoksiske områder i tumoren skyldes et kaotisk karnettverk. I normalt vev transporteres oksygenet til cellene via karnettverket. I en tumor kan dette karnettverket være svært uorganisert, noe som resulterer i ujevn blodgjennomstrømning. Dette medfører varierende oksygenopptak i tumorcellene, og kan gi opphav til hypoksiske områder i tumor.

I følge en publikasjon av Horsman *et al.* [11] er hypoksi en av de viktigste faktorene som påvirker det kliniske utfallet av strålebehandling. Det er derfor ønskelig å avbilde de hypoksiske områdene i tumoren. Funksjonell avbildning gjør det mulig å få funksjonell og molekylær informasjon om tumoren. Dynamisk kontrastforsterket MR (DCE-MRI – Dynamic contrast enhanced MRI) er en av mange teknikker som kan benyttes til å avbilde hypoksi. DCE-MRI er en metode der man injiserer et paramagnetisk kontrastmiddel og følger kontrastmiddelet i tid og rom. Flere studier har vist at informasjon fra DCE-MRI korrelerer med oksygenivået i tumorceller

³ Latinsk for «i posisjon»

[11]. DCE-MRI kan derfor benyttes til å identifisere pasienter med hypoksisk sykdom. Kontrastmiddelopptaket reflekterer i stor grad vaskulariseringen i tumoren, og det har blitt vist i et nylig publisert arbeide at pasienter med lavt kontrastmiddelopptak i tumor har høy risiko for tilbakefall etter strålebehandling [12]. Med andre ord har pasienter med hypoksisk sykdom dårligere behandlingsutfall og redusert lokalkontroll [11].

Hvis tumorhypoksi kan identifiseres ikke-invasivt (uten å skjære i pasienten) med medisinsk 3D avbildning, kan man vurdere nye behandlingsstrategier. Vi trekker fram to strategier her. I den første strategien mottar tumor, som kan ha varierende grad av hypoksi, en økt homogen dose til hele volumet, uten å overskride toleransegrensen til de omkringliggende risikoorganene. I den andre strategien gis hypoksiske områder innenfor en eskalert dose i forhold til resten av tumorvevet [13].

I denne oppgaven skal vi benytte DCE-MRI bilder av 23 pasienter med lokalavansert livmorhalskreft til hypoksiveiledet doseplanlegging med brakyterapi. Bildene er brukt til å definere hypoksiske subvolum innenfor tumor. Vi skal benytte kombinert intrakavitær og interstitiell brakyterapi til å undersøke muligheten for doseeskalering av det hypoksiske subvolum. Til dette formålet skal vi utarbeide to behandlingsplaner, én med økt dose til hele tumor og én med eskalert dose til det hypoksiske subvolumet. For 5 pasienter skal vi også benytte avansert ekstern stråleterapi, i form av IMRT. Videre skal vi summere dosebidragene fra ekstern stråleterapi og brakyterapi, og sammenlikne den kombinerte strategien med den konvensjonelle strategien som i dag benyttes for slike pasienter. Planleggingen skal foregå ved bruk av klinisk planleggingsutstyr tilgjengelig ved Oslo Universitetssykehus, Radiumhospitalet.

2 Bakgrunn

2.1 Kreft

Kreft er en fellesbetegnelse på en gruppe sykdommer som skyldes ukontrollert celledeling i kroppen. Kreft kan invadere nærliggende vev og spre seg til andre deler av kroppen via blodstrømmen og lymfesystemet. Spredning av kreft fra en del av kroppen til en annen kalles metastase.

Kroppen vår består av mange celler. Disse cellene vokser og deler seg på en kontrollert måte for å produsere flere celler, som kreves for å holde oss friske. Når cellene blir gamle eller skadet går de enten i dvale til feilen repareres, eller i apoptose⁴. Noen ganger går ikke denne prosessen som den skal. DNA-et i cellene kan skades som et resultat av stråling, kjemikalier eller feil under celledeling. Disse skadene kan føre til mutasjoner som påvirker normal vekst og deling av celler. Når dette skjer vil ikke cellene dø når de skal, og det vil produseres nye celler selv når kroppen ikke trenger dem. Disse ekstra cellene kan forme en masse som kalles en svulst eller en tumor.

Det finnes over 100 ulike typer kreft [14], og de navngis vanligvis etter organet eller typen celler de vokser fra. Det finnes to typer svulster, ondartede (maligne) og godartede (benigne). En godartet svulst er ikke invasiv, og vil vokse uten å trenge inn i og ødelegge omkringliggende vev. Cellene vil ikke dele seg på en ukontrollert måte, og svulsten er ofte ikke farlig og vil slutte å vokse etter en stund. En ondartet svulst er derimot invasiv. Den har evnen til å spre seg til andre deler av kroppen, og vil etterhvert gjøre alvorlig skade på vev og organer i nærheten. Den kan også vokse og dele seg ved å stimulere veksten av nye blodkar via en prosess som kalles angiogenese.

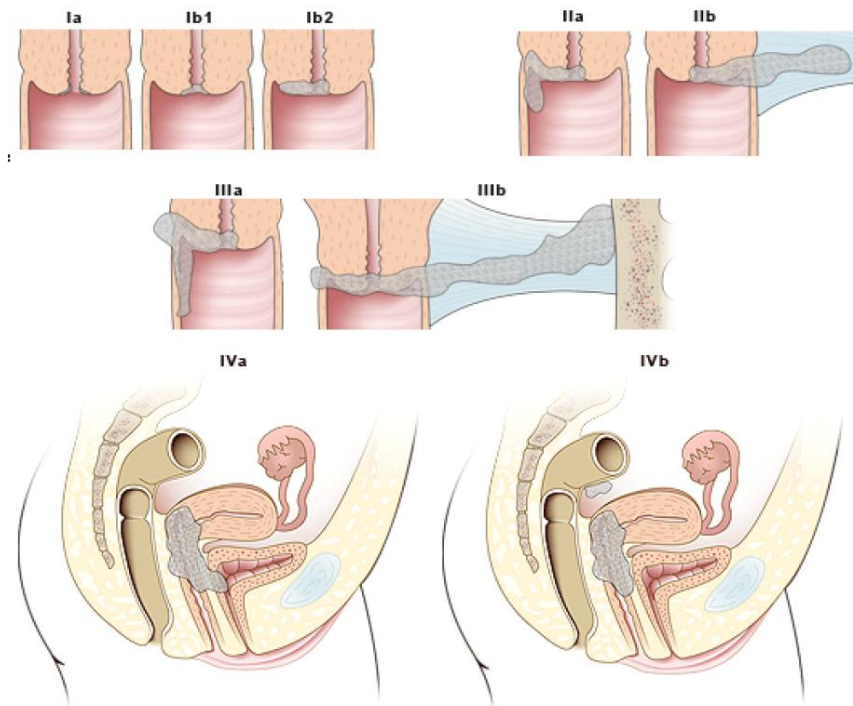
Kreft kan oppdages ved å se etter symptomer, og ved medisinsk avbildning. Ved mistanke om kreft tas en biopsi. Biopsien bestemmer diagnosen. Behandlingsformene for kreft er kjemoterapi, stråleterapi og/eller kirurgi. Sjansen for overlevelse er svært avhengig av typen og lokalisasjonen til svulsten, samt alvorlighetsgraden ved starten av behandling.

⁴ Programmert celledød

2.1.1 Livmorhalskreft

Årlig rammes omtrent 300 kvinner av livmorhalskreft i Norge [4]. Gjennomsnittsalderen ved diagnose er 52 år. Sykdommen er også en av de vanligste kreftformene blant kvinner. Livmorhalskreft oppstår i 85% av tilfellene fra epitelet i transformasjonssonen, som er et område i overgangen mellom ectocervix og endocervix (cervixkanalen) [15].

Livmorhalskreft rammer som oftest kvinner som er seksuelt aktive, og sjansen for å utvikle livmorhalskreft øker med antall seksuelle partnere. En viktig årsak til livmorhalskreft er det seksuelt overførbare humant papillomaviruset (HPV). De fleste seksuelt aktive kvinner utsettes for smitte av viruset, men kun omtrent 1% utvikler livmorhalskreft [5]. Risikoen for utvikling er størst for kvinner med svekket immunforsvar. En HPV-infeksjon er vanligvis harmløs, og gir ingen symptomer. Det finnes flere typer av dette viruset, der enkelte gir høyere risiko for utvikling av livmorhalskreft enn andre. Vaksine mot HPV-viruset har vist seg å være lovende for å redusere hyppigheten av HPV-infeksjon, som igjen man forventer vil redusere insidensen av livmorhalskreft.



Figur 1: Figurene over viser de ulike stadiene ved livmorhalskreft. En beskrivelse av de ulike stadiene finnes i Tabell 1. Stadium 0 er ikke vist på figuren.

Det mest brukte klassifikasjonssystemet for livmorhalskreft er FIGOs (The International Federation of Gynecology and Obstetrics) klassifikasjonssystem. FIGO deler livmorhalskreft inn i fem stadier, 0-IV etter alvorlighetsgrad [16], som vist i Figur 1. Stadieinndelingen er klinisk, og baserer seg på funn ved gynekologisk undersøkelse og cystoskopi. Livmorhalskreft i stadie Ib-IVa betegnes som lokalavansert livmorhalskreft.

Tabell 1: FIGO-definisjoner av de forskjellige stadier av livmorhalskreft. Hentet fra Oncolex [16].

Stadium	Beskrivelse
0	Karsinom <i>in situ</i> , tumor har ikke invadert omkringliggende vev
I	Tumor begrenset til livmorhalsen (utbredelse til livmor ignoreres)
Ia	Tumor kun mikroskopisk påvisbar med dypeste invasjon ≤ 5 mm og største utbredelse ≤ 7 mm
Ib	Tumor makroskopisk synlig
II	Tumor utenfor livmorhalsen, men når ikke bekkenveggen eller ytre tredjedel av skjede
IIa	Uten parametriereinfiltrasjon ⁵
IIb	Tydelig parametriereinfiltrasjon
III	Tumorutbredelse til bekkenveggen og/eller involverer ytre tredjedel av skjede
IIIa	Tumor involverer ytre tredjedel av skjede, men ingen utbredelse til bekkenveggen
IIIb	Utbredelse til bekkenveggen, og/eller hydronefrose ⁶ eller ikke-fungerende nyre
IV	Tumorutbredelse utenfor det lille bekkenet, eller tumor involverer endetarm og blæreslimhinner
IVa	Tumor har spredt seg til naboorganer
IVb	Fjernmetastaser

Ved mistanke om livmorhalskreft vil legen gjøre en utredning under en gynekologisk undersøkelse. Det tas også en vevsprøve (biopsi) fra livmorhalsen som brukes til å vurdere svulstens karakteristikk. For videre kartlegging er det aktuelt med MR-undersøkelse av abdomen og bekken.

Kreftregisteret gjennomfører masseundersøkelser, også kalt screeningundersøkelser, mot livmorhalskreft. Kvinner mellom 25 og 69 år anbefales å ta en celleprøve hvert tredje år for å

⁵ Bindevev rundt livmoren

⁶ Utvidelse av nyrebekkenet

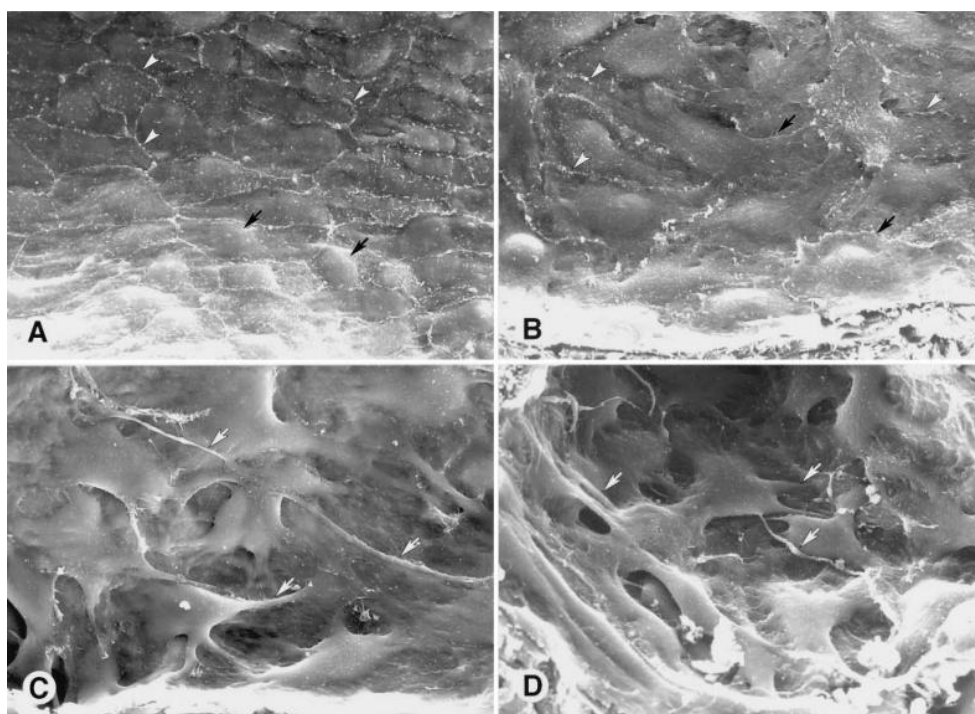
avdekke (forstadier til) livmorhalskreft. Hvert år diagnostiseres det om lag 3000 tilfeller av forstadier til livmorhalskreft, og ca. 30% av disse utvikler seg til kreft [5]. 12 år etter screeningprogrammet startet hadde antallet tilfeller av livmorhalskreft sunket med 35% til omlag 250 tilfeller per år. Screeningprogrammet anses å være en viktig bidragsyter til at antallet nye tilfeller av livmorhalskreft reduseres i Norge [6].

2.2 Angiogenese og karnettverk i tumor

Kreftceller så vel som normale celler trenger oksygen og næringsstoffer for å kunne dele seg. Dette får cellene tilført gjennom blodårene i kroppen. Når en kreftsvulst vokser vil diffusjonsavstanden fra det vaskulære karnettverket som transporterer oksygen og næringsstoffer øke. Mangelen på næringsstoffer vil forhindre kreftcellene i å vokse til en størrelse over 1-2 mm, som er diffusjonslengden til næringsstoffer og avfallsprodukter fra kapillærårene. Dannelsen av nye blodkar er derfor helt nødvendig for tumorvekst og metastasering. Denne fysiologiske prosessen, hvor nye blodårer dannes, kalles angiogenese. Angiogenese er en naturlig prosess i kroppen under fosterutvikling, menstruasjonssyklusen hos kvinner, dannelse av arrvev etter sår og under vektøkning. Angiogenese reguleres av en rekke aktivator- og inhibormolekyler i kroppen, og det er balansen mellom disse molekylene som styrer angiogenese. Når balansen mellom disse molekylene er stabil, er denne såkalte angiogenesebryteren «slått av» [10]. Ved behov for nye blodårer vil antall aktivatorer øke, og inhibitorer minke. Denne forandringen stimulerer vekst og deling av vaskulære endotelceller, og dermed utviklingen av nye blodårer [17]. Kreftceller har mulighet til å ta kontroll over denne balansen, og bruke den til å fremme proliferasjon av flere celler.

Dannelsen av blodkar skjer når forgreininger fra allerede eksisterende blodkar vokser inn i svulsten. Disse blodkarene er høyst unormale, både strukturelt og funksjonelt. I motsetning til normale blodkar er tumorvaskulariteten veldig uorganisert, innviklet og dilatert med unormal kardiameter, og mange forgreininger. Dette kan skyldes ubalansen av aktivatorer og inhibitorer. Som et resultat er også blodflyten svært kaotisk og variabel, noe som fører til nekrotiske og hypoksiske områder i tumor. Dette bidrar til en favorisering av mer ondartede og metastaserende tumorceller [10]. Endotelcellene som utgjør veggen i blodkarene er også svært unormale i formen, på den måten at de vokser i lag og ut gjennom åpninger i karnettverket. Dette gjør at de nye

blodårene lekker. Som en konsekvens vil kreftcellene kunne reise via blodstrømmen til annet vev eller organer i kroppen, og danne metastaser. Så mange som 2×10^6 kreftceller kan entre sirkulasjonssystemet fra en 1 cm^3 tumor hver dag. Antall metastaser som dannes er proporsjonal med antallet kreftceller som entrer sirkulasjonssystemet. Figur 2 viser bilder av overflaten på normale celler i en kjertel sammenliknet med en rekke unormale endotelceller i kreftvev, tatt med elektronmikroskop. Flere studier viser korrelasjon mellom produksjonen av angiogenesefremmende stoffer og tilbakefall, metastasering og dårlig prognose hos kreftpasienter [18]. Det er derfor av interesse å utforske strategier hvor man tar i bruk angiogenesehemmende stoffer. I tillegg til disse stoffene er det flere signaler som kan styre angiogenese, blant annet metabolsk stress (for eksempel lavt partielt oksygentrykk), mekanisk stress (trykk fra prolifererende celler), og genetiske mutasjoner (aktivering av onkogener eller sletting av tumorsuppressor-gener som kontrollerer produksjonen av angiogenesestoffer) [10].



Figur 2: Elektronmikroskop-bilder av overflaten på normale endotelceller i en kjertel sammenliknet med en rekke unormale endotelceller i kreftvev. (A) viser normale endotelceller med uniform størrelse og form. De er også ganske flate, med unntak av områdene rundt cellekjernen som er markert med piler. (B) viser endotelceller i kreftvev med svært irregulær form, som også overlapper hverandre (markert med piler). (C) og (D) viser kraftig deformerte endotelceller i kreftvev. Disse overlapper hverandre, er unormalt tykke og har flere utgreninger (markert med piler). De har heller ikke normale forbindelser med andre celler [19].

2.3 Strålebiologi

Strålebiologi er studiet av effekten av ioniserende stråling på levende vev og organismer.

Ioniserende stråling karakteriseres av strålingens evne til å ionisere og bryte kjemisk bånd i molekyler. Det skilles mellom direkte og indirekte ionisering. Raske, ladde partikler med kort rekkevidde slik som protoner, elektroner og α -partikler er direkte ioniserende stråling. Disse avsetter energi via Coulomb-vekselvirkninger. Uladde partikler som røntgenstråling, gammastråling og nøytroner er indirekte ioniserende stråling. Disse vekselvirker sjeldnere, men avsetter store mengder energi, som går med til å slå løs ladde partikler som så avsetter energi på samme måte som direkte ioniserende stråling. Uladde partikler har mye lenger rekkevidde enn ladde partikler [20].

Den biologiske effekten av ioniserende stråling på celler er primært resultatet av skader på arvematerialet DNA. Det som er avgjørende for om cellen dør av skadene, overlever eller blir mutert er hvor omfattende DNA-skadene er, og om skaden blir reparert.

DNA er et stort molekyl med en dobbelheliksstruktur. Det består av to kjeder med sukkerfosfatgrupper som holdes sammen av hydrogenbindinger mellom basene. Fire forskjellige baser er koblet til disse to kjedene, og sekvensen på basene bestemmer den genetiske koden.

2.3.1 Cellulære stråleskader

Skader på DNA kan skje enten ved direkte eller indirekte påvirkning. Ved direkte påvirkning vekselvirker strålingen direkte med atomer i DNA-molekylet enten ved eksitasjon eller ionisasjon. Ved indirekte påvirkning kan strålingen vekselvirke med omkringliggende molekyler (som oftest vann), slik at det blir dannet frie radikaler⁷ som videre reagerer med DNA-molekylet.

Skader på cellen kan deles inn i tre kategorier: 1) Letale skader er irreversible og kan ikke repareres, 2) Potensielt letale skader er letale for cellen hvis de ikke blir reparert med en gang, og 3) Subletale skader er skader som ikke er dødelige, og som kan repareres raskt. Flere subletale skader kan virke sammen, forutsatt at de er nære i tid og rom, og føre til dødelige skader.

⁷ Frie radikaler er et atom eller molekyl som har et uparet elektron. Dette gjør radikalene svært reaktive.

2.3.2 Reparasjon av DNA-skader

For at cellene i kroppen vår skal kunne overleve er de helt avhengige av reparasjon av DNA-skader. Skadene kan skyldes stråling eller feil begått under DNA-replikasjon. Reparasjonsprosessen av skadet DNA er avhengig av om det har forekommet et enkeltrådbrudd eller dobbeltrådbrudd i sukkerfosfatkjedene.

Enkeltrådbrudd (SSB – Single Strand Break) er en subletal skade, og repareres raskt av cellen ved å bruke den andre intakte DNA-tråden som mal. Feilreparasjon kan derimot føre til mutasjon. Hvis begge DNA-kjedene er ødelagte, og bruddene ligger et stykke fra hverandre, vil de behandles som to separate enkeltrådbrudd.

Hvis bruddene i begge kjedene skjer rett ved siden av hverandre eller kun separert av et fåtall basepar, vil dette resultere i et dobbeltrådbrudd (DSB – Double Strand Break). Et dobbeltrådbrudd er en potensielt letal skade. Dobbelttrådbrudd er den alvorligste skaden som forekommer i kromosomene som følge av bestråling. Vekselvirkningen mellom to dobbeltrådbrudd kan føre til celledød, karsinogenese⁸ eller mutasjon. Reparasjonen av dobbeltrådbrudd er mer kompleks og tidskrevende sammenliknet med reparasjon av enkeltrådbrudd: siden begge DNA-kjedene er kuttet er det ikke noen intakt tråd i samme kromosom som kan brukes som mal [9].

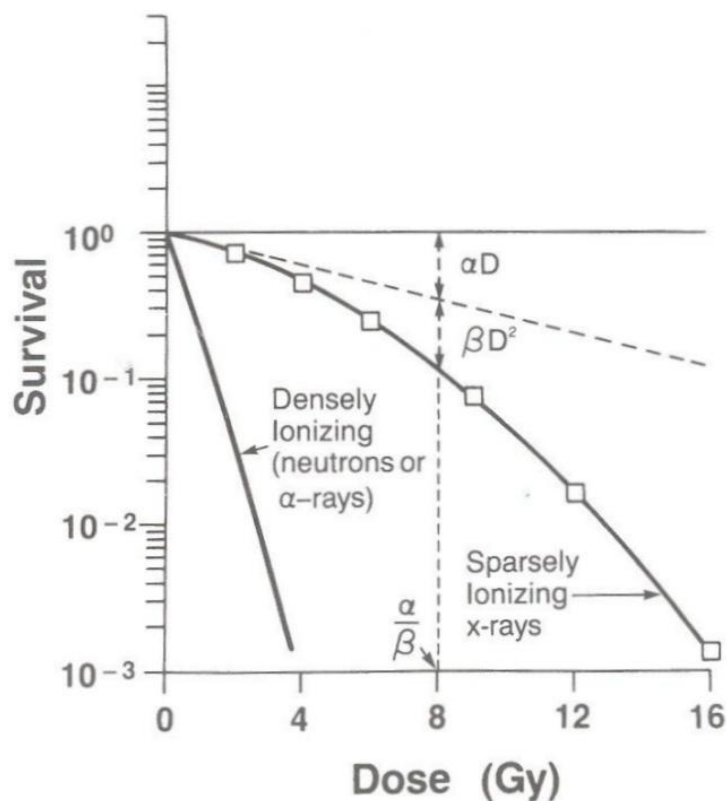
2.3.3 Den lineær-kvadratiske modellen

En overlevelseskurve beskriver forholdet mellom strålingsdosen og andelen celler som overlever. Overlevelseskurver presenteres ofte i et semi-logaritmisk plott med overlevelse på den logaritmiske y-aksen og dose langs x-aksen. Et slikt plott har typisk en initiell lineær del etterfulgt av en krum del. Det finnes mange modeller som beskriver overlevelseskurver, men den mest brukte i dag er den lineær-kvadratiske (LQ – Linear Quadratic) modellen. LQ-modellen har formen [9]:

$$S = e^{-\alpha D - \beta D^2}$$

⁸ Karsinogenese er prosessen der normal celler omdannes til kreftceller, altså hvordan kreftsvulster dannes og utvikles.

hvor S er overlevelsesfraksjonen, D er stråledosen og α og β er spesifikke konstanter for celletypen og type stråling. Illustrasjonen av de ulike leddene i eksponenten i LQ-modellen kan sees i Figur 3. En vanlig tolkning av modellen er å relatere α -komponenten til dobbeltrådbrudd og β -komponenten til enkeltrådbrudd. α -komponenten representerer et DSB som har oppstått ved at en strålingspartikkel bryter begge trådene i DNA-molekylet. Disse øker lineært med dosen. β -komponenten representerer et DSB som oppstår som følge av at to ulike strålingspartikler bryter hver sin tråd i DNA-molekylet. Antall DSB som følge av to ulike SSB øker kvadratisk med dosen. Ved høye strålingsdoser vil det inntreffe mange SSB. Hvis disse opptrer nært nok i tid og rom, og cellen ikke klarer å reparere disse raskt nok, kan flere SSB føre til DSB. β -komponenten dominerer derfor for høye doser, og celleoverlevelsen vil være lav. Ved lave stråledoser vil cellen reparere flere SSB før de rekker å bli DSB. Celleoverlevelsen vil derfor for lave doser være dominert av α -komponenten.



Figur 3: Figuren viser den lineær-kvadratiske modellen [9].

2.3.4 Fraksjonering

I fraksjonert stråleterapi deles dosen til pasient opp i flere mindre fraksjoner, slik at cellene får tid til å reparere skader mellom fraksjonene. I overlevelseskurven manifesterer denne effekten seg ved at skulderen gjenvinnes mellom hver fraksjon. Tidligresponderende vev og de fleste tumorvev har ofte en høyere α -verdi enn senresponderende vev og normalvev. Dette betyr at normalvevet har en mer utpreget skulder enn tidligresponderende vev. Denne forskjellen utnyttes i fraksjonert stråleterapi, for å spare normalvevet.

Den radiobiologiske effekten kan uttrykkes som $E = -\ln(S)$

$$E = \alpha D + \beta D^2$$

Hvis dosen deles opp i n fraksjoner med d Gy hver, får vi:

$$E = n(\alpha d + \beta d^2) \quad (1)$$

Likning (1) kan omformes videre:

$$\frac{E}{\alpha} = nd \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) \quad (2)$$

E/α kalles den biologisk effektive dosen (BED) og brukes til å sammenlikne forskjellige fraksjoneringsregimer. Den biologisk effektive dosen tar hensyn til den ulike effekten stråling har på tidlig- og senresponderende vev. Uttrykket (2) sier at hvis vi bestråler et biologisk system med fraksjoneringsdose d over n fraksjoner, vil det gi samme biologiske effekt som om vi hadde bestrålt systemet over en uendelig lang tid med total dose BED. Dette konseptet kan være vanskelig å forstå og bruke klinisk. Konvensjonelt brukes 2 Gys fraksjoner, så for å gjøre det mer klinisk forståelig omformes totaldosen til et ekvivalent regime hvor dosen er gitt som 2 Gys fraksjoner:

$$EQD_2 = D \frac{d + (\alpha/\beta)}{2 + (\alpha/\beta)} \quad (3)$$

der $D = d \cdot n$, d er dosen per fraksjon og n er antall fraksjoner.

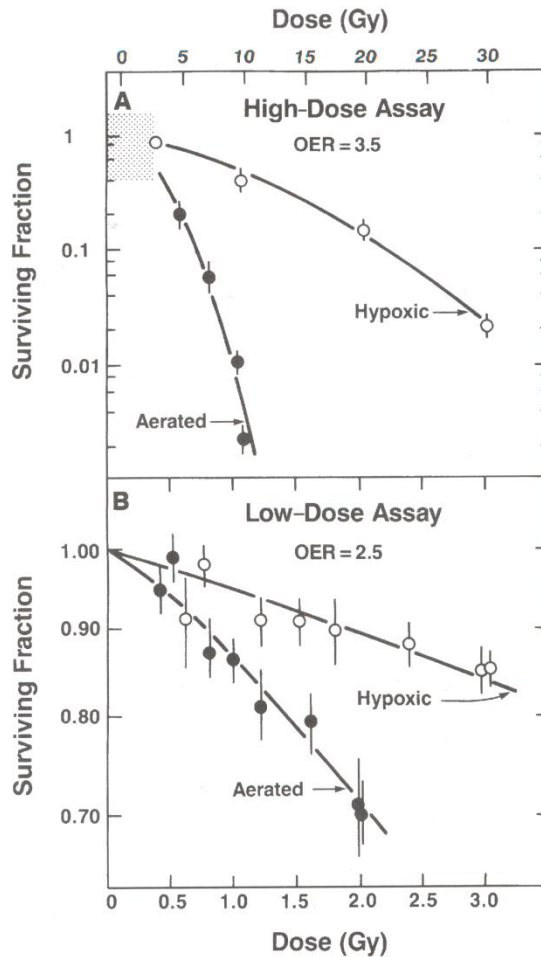
Fordi ulike fraksjonsdoser gir forskjellig biologisk effekt, er omregning av totaldosen til EQD2 nødvendig for å kunne sammenlikne ulike fraksjoneringsregimer av forskjellig fraksjonsdose. EQD2 gjør det også mulig å sammenlikne regimer fra ulike modaliteter som for eksempel eksternterapi og brakyterapi.

α/β -leddet i likning (3) tallfester fraksjonerings sensitiviteten til vev, og har enheten Gy. Vanlige estimater som brukes er $\alpha/\beta = 10$ Gy for tumor og tidligresponderende vev, og $\alpha/\beta = 3$ Gy for senresponderende normalvev [21].

2.4 Oksygeneffekten

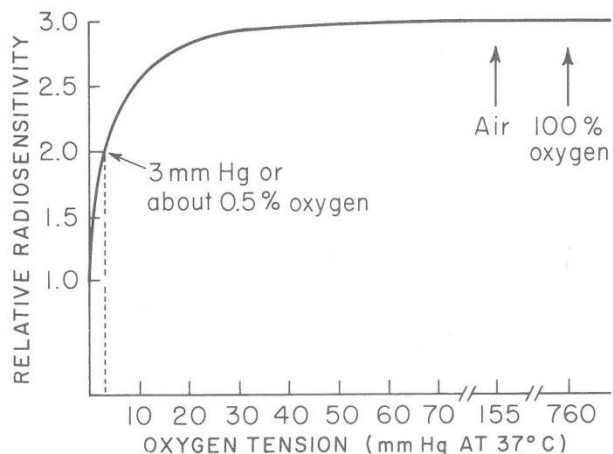
Oksygeneffekten ble observert så tidlig som i 1912 av Swartz fra Tyskland, da han la merke til at hudreaksjonen på underarmen hans som var produsert av en radiumapplikator ble redusert hvis applikatoren ble presset hardt mot huden. Hans hypotese var at trykket fra applikatoren bidro til en forstyrrelse i blodstrømmen, og at den reduserte hudreaksjonen hadde noe med dette å gjøre [9]. I 1923 fant Petry en korrelasjon mellom strålingsfølsomhet og nærværet av oksygen, som følge av en studie hvor han så på effekten av stråling på grønnsaksfrø. Oksygen er en svært reaktiv gass, og tilstedeværelsen av oksygen har vist seg å være svært betydningsfull under bestråling av celler.

I Figur 4 vises overlevelseskurver for mammalske celler som er bestrålt med røntgenstråling i fravær og nærvær av oksygen. Størrelsen Oxygen Enhancement Ratio (OER) brukes for å kvantifisere oksygeneffekten og er definert som doseforholdet mellom strålefølsomheten til cellene under aerobe og hypoksiske forhold. Oksygeneffekten er stor og veldig viktig spesielt for indirekte ioniserende stråling, som røntgenstråling. Det viser seg at celler er mye mer sensitive for røntgenstråling under aerobe forhold enn under hypoksiske forhold [9]. Oksygeneffekten kan forklares med fikseringshypotesen, hvor oksygenet reagerer med et ionisert eller eksitert DNA-molekyl. Reaksjonen vil gjøre at oksygenet fikserer skaden i DNA-molekylet. Tilstedeværelsen av oksygen vil derfor øke andelen ikke-reparerbare DNA-skader.



Figur 4: Figuren viser overlevelseskurver for celler bestrålt med røntgenstråling under aerobe og hypoksiske forhold. Cellene er mer strålefølsomme for røntgenstråling under aerobe forhold enn under hypoksiske forhold. I figur (A) har cellene fått dose mellom 0-30 Gy, mens i figur (B) har cellene fått dose mellom 0-3 Gy. Oksygeneffekten er større ved høy-dose røntgen enn lav-dose røntgen [9].

Ekspirer hvor man har sett på strålesensitiviteten som en funksjon av konsentrasjonen av oksygen har blitt gjort for en rekke bakterier, planter og mammalske celler. Resultatene var overraskende like [9]. Figur 5 viser et idealisert plott av den relative strålesensitiviteten som funksjon av partielt oksygentrykk (i mmHg ved 37° C). Strålesensitiviteten doubles dersom det partielle oksygentrykket økes fra 0 til 3 mmHg. Ved et partielt oksygentrykk på 30 mmHg vil strålesensitiviteten være tre ganger så stor som under hypoksiske forhold. Videre økning av oksygenkonsentrasjon til den mengden oksygen som er i luft eller til 100% oksygen gir liten effekt. Endringen i strålesensitivitet er betydelig dersom det partielle oksygentrykket er under 5 mmHg.



Figur 5: Figuren viser en idealisert representasjon av avhengigheten mellom strålefølsomhet og oksygenkonsentrasjon [9].

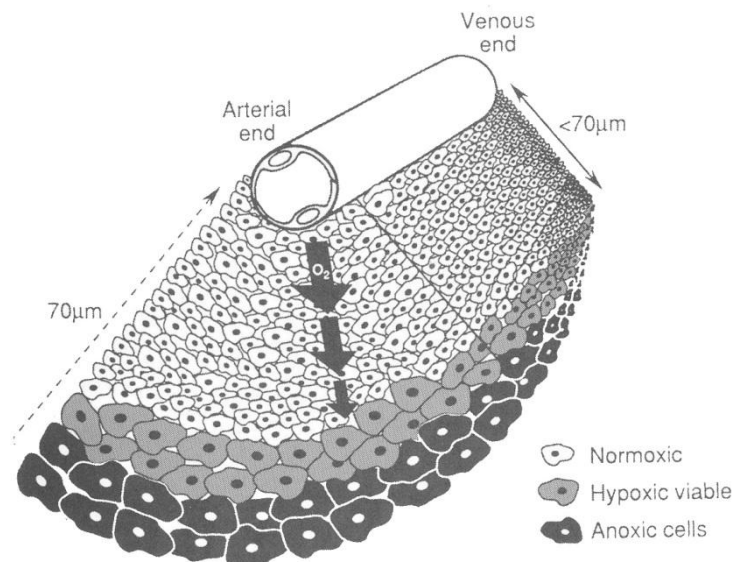
2.4.1 Hypoksi

Hypoksi er en tilstand der celler ikke får tilstrekkelig tilgang på molekylært oksygen. Dette kan føre til reduksjon av cellens biologiske funksjoner. Hypoksi er en konsekvens av strukturelle og funksjonelle forstyrrelser i mikrosirkulasjonen. Oksygennivået er vist å ha en stor effekt på strålefølsomheten, reaksjonen på kjemoterapi og malign progresjon. For eksempel vil reduksjon av det partielle oksygentrykket redusere stabiliteten til cellens genom og føre til økt intensitet av mutasjoner [10]. Hypoksi kan også gjøre kreftcellene mer aggressive, og øke tumorens potensiale til å metastasere og invadere omkringliggende vev [22]. Forståelsen av hypoksi, deriblant tilgjengeligheten av oksygen, hvilke effekter en reduksjon gir og hvilke faktorer som påvirker hypoksi er derfor blitt en sentral og viktig del i behandling av kreft. Hypoksi i tumorer er et resultat av to ulike mekanismer:

Kronisk hypoksi

Kronisk hypoksi er et resultat av begrenset diffusjon av oksygen gjennom respirerende vev [9]. Dette fører til at celler som ligger langt fra en blodåre får begrenset tilgang til oksygen over lengre perioder, som vist i Figur 6. Avstanden som oksygen kan diffundere er også begrenset av raten oksygenet blir metabolisert av de respirerende kreftcellene. Avstanden oksygen kan diffundere i respirerende vev er omtrent $70 \mu\text{m}$. Denne avstanden varierer i forhold til i hvilken del av kapillæren man er i. Hypoksiske celler forblir hypoksiske i lang tid til de dør og blir

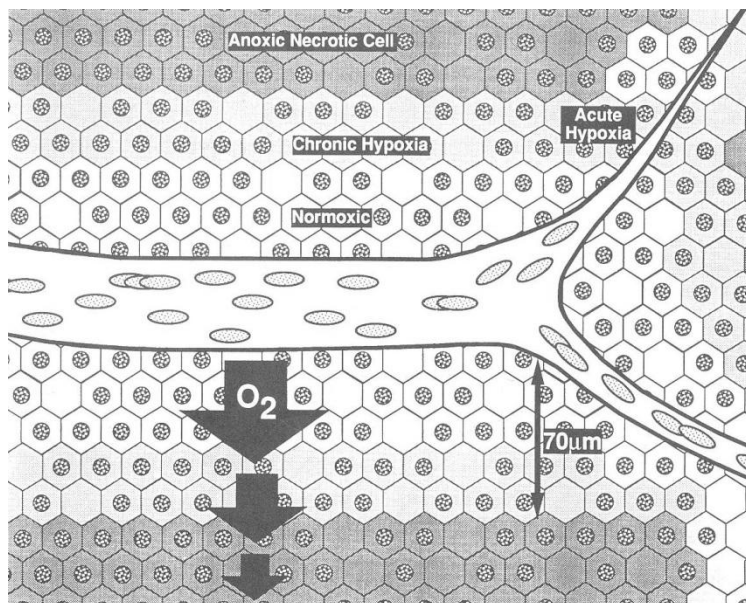
nekrotiske. Man tror at det finnes et område hvor cellene har et oksygennivå som er høyt nok til at cellene kan proliferere, men lavt nok til å være beskyttet mot stråling [9]. Cellene i disse områdene vil både være beskyttet mot stråling, og kunne dele seg uforstyrret. Basert på dette tenker man at selv en liten andel hypoksiske celler er nok til å begrense den stråleterapeutiske suksessen.



Figur 6: Diffusjonen av oksygen fra en kapillær gjennom kreftvev. Avstanden oksygenet kan diffundere er avhengig av hvor raskt det brukes opp av respirerende kreftceller. I en liten avstand fra kapillæren får cellene nok oksygen (hvite). Lenger unna kapillæren er ikke oksygenivået tilstrekkelig, slik at noen celler blir hypoksiske (grå). Enda lenger unna er det fullstendig mangel på oksygen slik at cellene blir nekrotiske. Avstanden som oksygenet kan diffundere er omtrent 70 μm på arteriesiden, og mindre på venesiden.

Akutt hypoksi

Akutt hypoksi er et resultat av en midlertidig blokkering av blodåren som følge av fluktasjoner i blodflyten, grunnet malformert tumorvaskularitet. Hvis denne blokkeringen er permanent, vil cellene som ligger bak blokaden dø. Det er sterke bevis for at blodkarene åpner og lukker seg i et tilfeldig mønster, slik at enkelte områder av tumor er periodevis hypoksiske [9]. En slik blokkering kan oppstå i tumorer der karnettverket ikke er tilstrekkelig utviklet. Figur 7 illustrerer forskjellen mellom kronisk og akutt hypoksi.



Figur 7: Figuren illustrerer forskjellen mellom kronisk og akutt hypoksi. Kronisk hypoksi skyldes begrenset diffusjon av oksygenet til respirerende vev. Akutt hypoksi skyldes midlertidige blokkeringer i blodåren. Disse cellene er hypoksiske helt til blokkeringen åpnes.

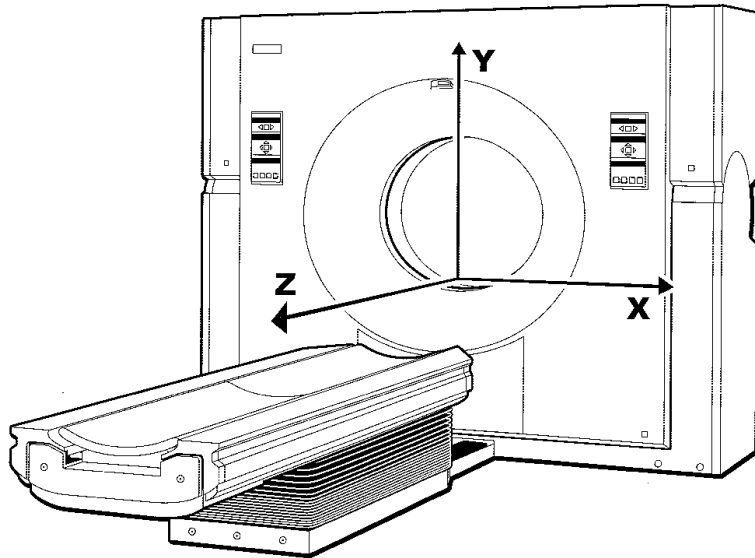
2.5 Computertomografi

I dette kapittelet er litteraturen hentet fra Kalender [23].

Computertomografi (CT) er en medisinsk avbildningsmetode som bruker røntgenstråling til å generere paratransversale snitt av et objekt som kan settes sammen til et tredimensjonalt bilde av objektet. Hovedprinsippet bak CT går ut på å måle intensiteten av røntgenstrålingen som går fra røntgenkilden, gjennom objektet man ønsker å avbilde og til detektorene. I vanlig to-dimensjonal røntgenavbildning projiseres attenuasjonsegenskapene til et tredimensjonalt objekt ned i to dimensjoner. Hvert pixelelement i bildet representerer summen eller linjeintegralet av attenuasjonsegenskapene langs en rett linje gjennom objektet. I CT gjøres denne projiseringen fra flere vinkler, slik at man får informasjon om attenuasjonskoeffisienten i hver voxel, i motsetning til hver pixel. Ved å benytte bilderekonstruksjonsmetoder kan strukturen til et tredimensjonalt objekt rekonstrueres.

En tredjegerasjons CT-maskin består av en roterende røntgenkilde som genererer et strålingsfelt som kollimeres i vifteform. Vis à vis røntgenkilden er det plassert én eller flere

rekker detektorer. Røntgenkilden og detektorene er en del av et gantrysystem som roterer rundt pasienten i det paratransversale planet, xy-planet. Det gjøres opptil 1000 projeksjoner i løpet av en hel rotasjon. For å lage et tre dimensjonalt bilde beveges pasienten langs den longitudinale retningen, z-aksen. Med spiral CT registreres projeksjonsmålingene kontinuerlig ved at røntgenkilden og detektorene beveger seg i en spiral rundt pasienten.



Figur 8: En CT-maskin med inntegnet aksekors. z-aksen definerer den longitudinale retningen som går langs pasienten, og x- og y-aksen spenner ut det paratransversale planet. Bildet er hentet fra [24].

I CT måles intensiteten av røntgenstrålingen for hver projeksjon, som for et homogent objekt er gitt ved:

$$I = I_0 \cdot e^{-\mu d}$$

hvor I er intensiteten attenuert av objektet, I_0 er intensiteten ved røntgenkilden, d er avstanden fra røntgenkilden, og μ er attenuasjonskoeffisienten. For et inhomogent objekt vil attenuasjonskoeffisienten være forskjellig langs hele strålefeltet. Den totale attenuasjonen I for hver projeksjon måles ved å summere alle attenuasjonskoeffisientene langs en rett linje. Fordelingen av attenuasjonskoeffisientene er gitt ved $\mu(x, y)$. Informasjonen om den ukjente fordelingen av attenuasjonskoeffisienter $\mu(x, y)$ registreres som et sett av projeksjonsverdier, som også kalles for Radontransformasjonen av bildet. For å bestemme $\mu(x, y)$ benyttes en invers transformasjon. Det finnes mange ulike metoder. Den mest brukte rekonstruksjonsmetoden som brukes i dagens CT-skannere kalles for konvulsjons-tilbakeprojeksjonsmetoden.

Attenuasjonskoeffisienten $\mu(x, y)$ er ikke særlig deskriptiv, og den er svært avhengig av energispekteret til røntgenstrålingen som brukes. Dette gjør det vanskelig å sammenlikne bilder tatt med ulike skannere hvor det er brukt forskjellige spenninger og filtre. Attenuasjonskoeffisienten oppgis derfor i forhold til attenuasjonen i vann i form av CT-tall. CT-tall har enheten HU (Hounsfield units). For et vilkårlig vev T med attenuasjonskoeffisient μ_T er CT-tallet definert som:

$$CT \text{ verdi} = \frac{\mu_T - \mu_{vann}}{\mu_{vann}} \cdot 1000 \text{ HU}$$

CT-tallene for vann og luft er henholdsvis 0 HU og -1000 HU. Disse er også uavhengig av energien på røntgenstrålingen, og defineres derfor som faste punkter på CT-tallskalaen, eller Hounsfield-skalaen. Lungevev og fett har generelt lav tetthet, og dermed lavere attenuasjon ($\mu_{lunge} < \mu_{vann}$) og CT-tall. Muskelvev, bindevev og andre typer bløtvev har positive CT-tall som et resultat av at de har høyere tetthet. Ben har typisk CT-tall på 2000 HU. CT-tallet til ben er svært avhengig av energien på røntgenstrålingen. CT-skannere bruker typisk verdier mellom -1024 HU og +3071 HU. Disse CT-verdiene tilsvarer 4096 ulike grånivåer, og hverken en dataskjerm eller en film kan vise så mange grånivåer samtidig. Fordi menneskeøyet kun kan skille mellom 60 og 80 grånivåer, tegnes denne grånivåskalaen til det CT-tallintervallet, eller vinduet, man ønsker å studere. Gråverdiene som ligger over og under dette vinduet vises som henholdsvis hvitt og svart. For å velge et CT-vindu må senteret og bredden på vinduet bestemmes. Dette gjøres i samme program som bildene evalueres i. Senteret velges til å være det gjennomsnittlige CT-tallet til strukturen man ønsker å studere, og vindubredden bestemmer kontrasten i bildet.

2.6 Magnetresonanstomografi

I dette kapittelet er litteraturen hentet fra henholdsvis Myhr *et al.* og Bjørnerud [25] [26].

Magnetresonanstomografi (MR) er en medisinsk avbildningsteknikk som utnytter atomkjernens magnetiske egenskaper til å lage bilder av pasienten. Teorien bak MR er svært omfattende, og jeg vil her kun presentere den delen av teorien som er relevant for dannelsen av bildene som er brukt i denne oppgaven.

Kjernen i MR ligger i oppdagelsen som Felix Block og Edward Purcell gjorde i 1940, nemlig det at atomkjerner med spinn kan vekselvirke med magnetiske felter. Denne vekselvirkningen kalles for kjernemagnetisk resonans (NMR – Nuclear Magnetic Resonance), og er beskrevet av en lineær sammenheng mellom magnetfeltet B_0 som oppleves av kjernen og den resulterende rotasjonsfrekvensen (også kalt Larmorfrekvensen) til kjernespinnet:

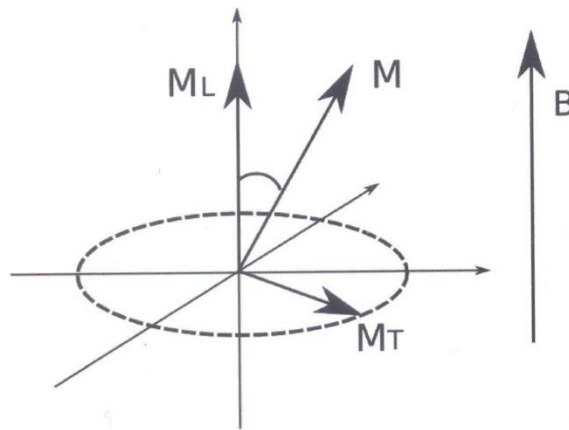
$$f_0 = \gamma \cdot B_0$$

γ er proporsjonalitetskonstanten, også kalt det gyromagnetiske forholdet, som er bestemt av hvilket atom man studerer.

MR-maskiner bruker det faktum at kroppen vår består av store mengder vann, altså av svært mange hydrogenatomer/protoner. Elektromagnetisk teori sier at fordi protonet har elektrisk ladning og roterer rundt sin egen akse, så har den også et magnetisk moment. Protonenes magnetiske moment forandrer seg over tid på en vilkårlig måte. Utsettes protonene for et sterkt magnetfelt vil de kunne innta én av to tilstander, kalt spinn opp og spinn ned. I praksis kan man tenke på dette som at protonene enten retter seg parallelt eller antiparallelt med magnetfeltet. Statistisk sett vil det være flere protoner som peker *med* magnetfeltet enn *mot*, siden det å være rettet med feltet medfører en lavere energitilstand enn det å være rettet mot feltet. Siden protonet kan sees på som en liten roterende magnet vil det magnetiske moment fra protonet kunne detekteres som et elektrisk signal (NMR-signal) i spolen på MR-maskinen. Signalet fra et enkelt proton er forsvinnende liten, men hvis antallet protoner er stort nok vil det totale magnetiske momentet fra protonene kunne detekteres. Summen av de enkelte magnetiske momentene kalles for netto magnetisering. Netto magnetisering har størrelse og retning. Vi betegner heretter netto magnetisering som M , og netto magnetiseringsvektor som \mathbf{M} . M er avhengig av antall protoner i

feltet og feltstyrken, siden forholdet mellom protoner i spinn opp og spinn ned-tilstandene er avhengig av feltstyrken.

For at spolen i MR-maskinen skal kunne plukke opp et signal må magnetiseringsvektoren tippes vekk fra retningen til magnetfeltet. Dette gjøres ved å sende radiofrekvens-pulser med Larmorfrequensen mot protonene. Magnetiseringsvektoren vil da «vippes» eller eksiteres ut fra likevektsposisjonen og vil roterer (med Larmorfrequensen) rundt en akse som er parallell med magnetfeltet, som vist i Figur 9. En spole plassert i xy-planet (vinkelrett på magnetfeltets retning) vil kunne detektere et signal som er proporsjonal med magnetiseringen.

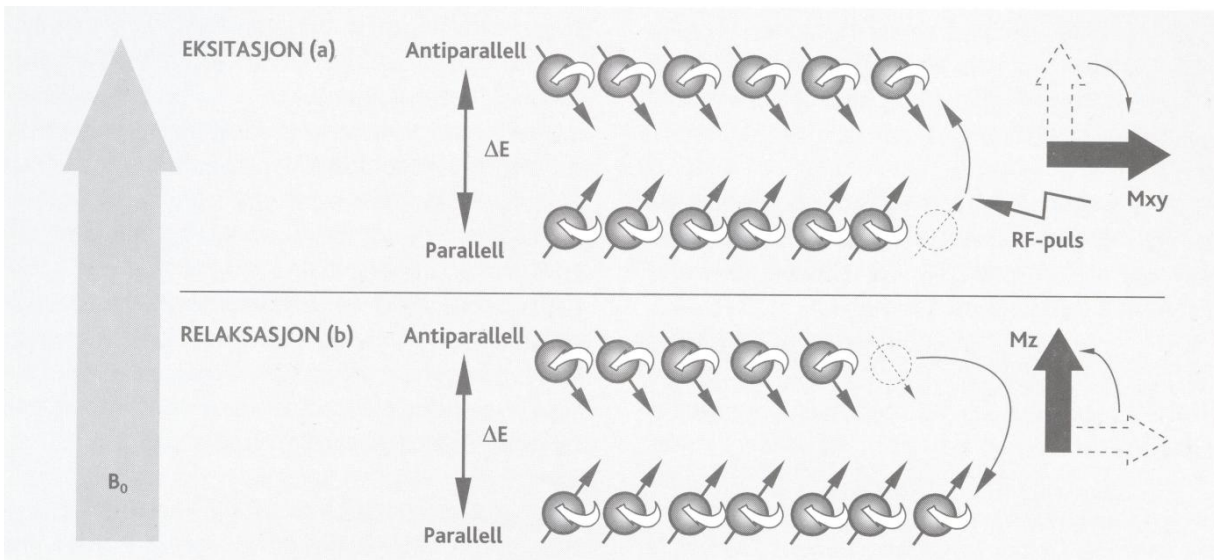


Figur 9: Magnetiseringsvektoren etter en eksitasjonspuls. Magnetiseringsvektoren er rettet parallelt med det magnetiske feltet i likevektsposisjon. Etter eksitasjon kan den deles inn i en longitudinal komponent som går langs magnetfeltets retning (M_L) og en transversal komponent som står normalt på magnetfeltet (M_T). Figuren er hentet fra [12]

Man kan dele magnetiseringsvektoren til et enkelt proton etter eksitasjon inn i to komponenter: en longitudinal komponent som går langs magnetfeltets retning og en transversal komponent som står normalt på magnetfeltet.

Etter eksitasjon vil det være to effekter som påvirker magnetiseringsvektoren, nemlig spinn-gitter og spinn-spinn relaksasjon. Spinn-gitter-relaksasjon, også kjent som T_1 -relaksasjon er et mål på hvor raskt magnetiseringsvektoren returnerer fra det paratransversale til det longitudinale planet. For å komme tilbake til likevektstilstanden må det avgis energi til omgivelsene. Denne prosessen reflekteres i NMR-signalet ved at det gradvis blir svakere, før det forsvinner helt, se Figur 10. Protoner i ulike typer vev har forskjellig evne til å kvitte seg med den tilførte energien. Tiden

som protonene bruker for å returnere til likevektstilstanden kalles for « T_1 -relaksasjonstiden» og selve relaksasjonsprosessen kalles derfor «spinn-gitter⁹»-relaksasjonen. T_1 -relaksasjonstiden er tiden det tar for den paratransversale magnetiseringsvektoren å returnere til 63% av utgangsverdien. Fordi T_1 -tiden er svært vevsavhengig, oppnår man veldig god bildekontrast i denne typen MR-bilder.



Figur 10: Etter tilførsel av en 90° puls vil magnetiseringsvektoren vippes vekk fra det z-retningen (parallelt med magnetfeltets retning), og inn i xy-planet (normalt på magnetfeltets retning). Etter en 90° puls er det like mange protoner i de to energinivåene (a). De eksiterte protonene returnerer etter en stund til likevektstilstand, med det resultat at magnetiseringsvektoren returnerer til z-retningen (b). Figuren er tatt fra [25].

2.6.1 T_2 -relaksasjon

Spinn-spinn-relaksasjon, også kjent som T_2 -relaksasjon, er et mål på hvor raskt magnetiseringen i det paratransversale planet avtar. Rett etter en 90° puls vil magnetiseringsvektoren rotere i det paratransversale planet rundt B_0 med Larmorfrekvensen. Som følge av lokale feltvariasjoner vil ikke alle de individuelle protonene ha samme Larmorfrekvens og rotere like fort. Som et resultat kommer protonene ut av fase med hverandre, og deres momenter vil gradvis begynne å peke i forskjellige retninger. Siden den totale magnetiseringen kan sees på som en vektorsum av alle de individuelle magnetiske momentene til protonene, vil faseforandringen mellom protonene føre til at den paratransversale magnetiseringen gradvis avtar. De to effektene som bidrar til de lokale feltvariasjonene kalles ofte for den makroskopiske T_2 -effekten og den mikroskopiske T_2 -effekten,

⁹ Det foregår en utveksling av energi mellom protonet («spinn») og omgivelsene («gitter»)

der den første omfatter lokale feltinhomogeniteter og den andre påvirkning fra det molekulære miljøet rundt. Diagnostisk sett er det de mikroskopiske T_2 -effektene som er av størst interesse, selv om de makroskopiske T_2 -effektene ofte ender opp med å fullstendig dominere de mikroskopiske T_2 -effektene. Som en løsning på dette er det utviklet en rekke teknikker som gjør det mulig å delvis eliminere de makroskopiske T_2 -effektene i det registrerte MR-signalet. Figur 10 viser hvordan magnetiseringen i det paratransversale planet gradvis forsvinner som følge av T_2 -relaksasjon. Denne prosessen kan beskrives med følgende formel:

$$M_T = M_{T_0} \cdot e^{-\frac{t}{T_2^*}}$$

der M_T er magnetiseringen i det paratransversale planet ved tid t etter en 90° puls, M_{T_0} er magnetiseringen rett etter 90° pulsen ($t=0$) og T_2^* er T_2 -relaksasjonstiden. Stjernen etter T_2 indikere at både den mikroskopiske og den makroskopiske T_2 -effekten bidrar til T_2 -tiden. Refererer man kun til den mikroskopiske komponenten av T_2^* skriver man ofte T_2 uten stjerne. T_2^* -relaksasjonstiden er definert som verdien av M_T ved $t = T_2^*$. T_2^* -relaksasjonstiden er med andre ord definert som tiden det tar å redusere NMR-signalet med 37% etter en 90° puls. Den paratransversale relaksasjonstiden er svært avhengig av vevskomposisjon og variasjoner i det lokale magnetfeltet. T_2 -relaksasjonstiden er også vanligvis lenger i vannholdige vev enn i faste vev. Grunnet dette er forandringen i T_2 -relaksasjonstider derfor en svært sensitiv markør for patologiske forandringer i vev, siden patologiske prosesser er sterkt knyttet til forandringen av vanninnholdet i vev.

For å lage selve MR-bildene brukes noe som kalles pulssekvenser. En pulssekvens er en serie RF-pulser og magnetgradienter som brukes til å avbilde den delen av kroppen man er interessert i. Det finnes utrolig mange ulike pulssekvenser, hvorav spinn-ekko (SE)-sekvensen og gradient-ekko (GRE)-sekvensen er to av de mest brukte. Uten å gå inn i detaljer kan det nevnes at hovedtrekkene i de aller fleste pulssekvensene er to parametere som kalles repetisjonstiden (TR) og ekkotiden (TE), hvor repetisjonstiden (TR) er tiden mellom eksitasjonspulsen og avlesing av signal, og ekkotiden (TE) er tiden mellom to eksitasjonspulser (RF-pulser). Ved å variere disse parameterne er det mulig å «vekne» det resulterende bildet slik at kontrasten i forskjellige vev i større grad er avhengig av enten T_1 - eller T_2 -relaksasjonstiden, eller andre vevsavhengige egenskaper.

2.6.2 Dynamisk kontrastforsterket T₁-vektet MRI

Dynamisk kontrastforsterket MRI (DCE-MRI - Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging) er en metode der man injiserer et paramagnetisk kontrastmiddel, og følger opptaket av kontrastmiddelet i rom og tid. Kontrastmiddelet reflekterer i stor grad vaskulariseringen i tumor. Metoden går ut på at man gjør en rekke raske opptak av tumor før, under og etter injeksjon av kontrastmiddelet. Opptakene gjøres med høy tidsoppløsning for å oppnå en dynamisk fremstilling av kontrastmiddelets effekt på MRI-signalet i tumor. Kontrastmiddelet som er brukt i DCE-MRI-bildene brukt i denne oppgaven er Gadolinium DTPA (Gd-DTPA), som injiseres i blodbanen og fraktes med karnettverket til vevet som avbildes. Gd-DTPA er et lite molekyl som kan diffundere gjennom kapillæråveggene og inn i rommet mellom cellene. Kontrastmiddelet blir ikke tatt opp av cellene, slik at det blir værende i det ekstravaskulære, ekstracellulære rommet (EES¹⁰). Etterhvert vil kontrastmiddelet lekke ut i blodbanen igjen og til slutt skylles ut av kroppen via nyrene. Fordi diffusjonsraten til kontrastmiddelet er svært avhengig av organiseringen til karnettverket, egner DCE-MRI seg godt til måle tumorvekst, ettersom tumorindusert angiogenese som regel gir opphav til kaotiske karsystemer med høyere permeabilitet i blodkarene enn i normalt vev.

Før injeksjon tas det et prekontrastbilde som brukes som referanse. Etter kontrastmiddeleinjeksjon tas flere MRI-bilder med et lite tidsintervall mellom, slik at oppladningsforløpet kan følges. Kontrastoppladningen kan følges i svulsten ved å se på endringen av signalintensiteten i hver enkelt voxel i forhold til prekontrastbildet. Endringen i signalintensiteten for hver voxel kan kvantifiseres ved å bruke den relative signaløkningen (RSI):

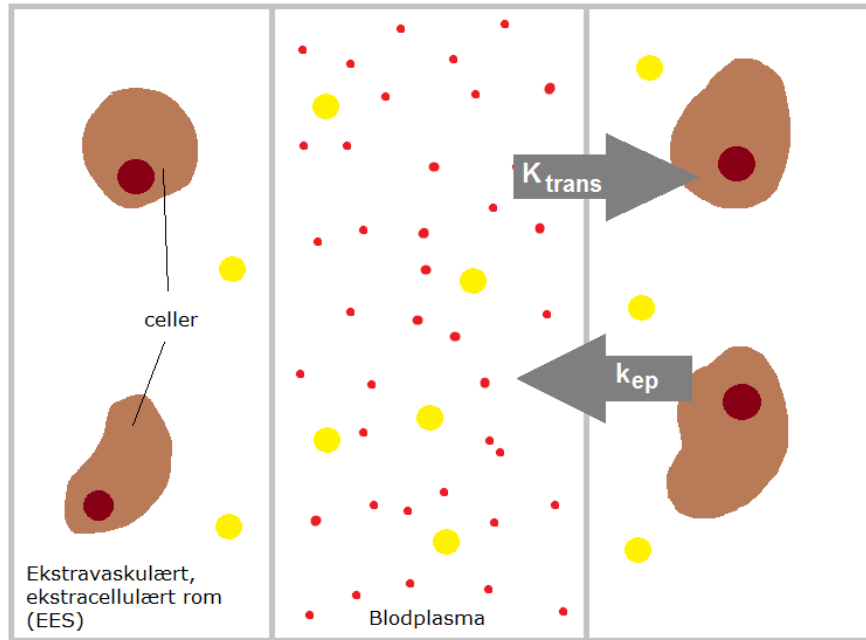
$$RSI = \frac{S(t) - S(0)}{S(0)} \quad (4)$$

hvor $S(t)$ er signalintensiteten ved tiden t etter kontrastmiddeleinjeksjon. Prekontrastbildet tas ved tiden $t = 0$. Den relative signaløkningen beskriver derfor tidsavhengigheten av den relative konsentrasjonen etter kontrastmiddeleinjeksjon.

¹⁰ Fra engelske *extravascular, extracellular space*.

2.6.3 Farmakokinetikk

Farmakokinetikk er beskrivelsen av tidsforløpet til et sporstoff i kroppen basert på matematisk modellering. Farmakokinetiske modeller anvendes på den observerte bevegelsen til kontrastmiddelet for å få fysiologisk informasjon fra DCE-MRI-opptakene, slik som vaskularisering av tumor.



Figur 11: To-roms representasjon av kontrastmiddel mellom blodplasma og det ekstravaskulære, ekstracellulære rommet (EES). Fluksen av kontrastmiddelet mellom de to rommene er gitt av de to overføringskonstantene K_{trans} og k_{ep} . Gule bobler viser kontrastmiddel.

Fordelingen av kontrastmiddelet Gd-DTPA i vev beskrives i de fleste tilfeller av to-roms modellen [26], som er illustrert i Figur 11. Modellen antar at kontrastmiddelet enten befinner seg i blodplasma eller i EES, og at fluksen av kontrastmiddelet mellom to rom kan beskrives av to overføringskonstanter. Matematisk kan dette dynamiske systemet beskrives av følgende differensialligning:

$$\frac{dC_t}{dt} = K_{trans} C_p(t) - k_{ep} C_t(t)$$

hvor K_{trans} er definert som overføringskonstanten fra blodplasma til EES per enhetsvolum¹¹ av vev. k_{ep} er definert som overføringskonstanten mellom blodplasma og EES per volumfraksjon av EES. Sammenhengen mellom K_{trans} og k_{ep} er $K_{trans} = k_{ep} \cdot v_e$, der v_e er en dimensjonsløs faktor som beskriver forholdet mellom volumet av EES og enhetsvolumet. C_p og C_t er konsentrasjonen av kontrastmiddelet i henholdsvis blodplasma og EES. Hvis man antar at initialbetingelsene er null kan man vise at løsningen av differensiallikningen er gitt av følgende konvulsjonsintegral:

$$C_t(t) = K_{trans} \int_0^t C_p(t') e^{-k_{ep}(t-t')} dt'$$

Vi antar at konsentrasjonen av kontrastmiddelet kan bestemmes både i arterien (C_p) og vevet (C_t) ut fra det avleste MRI-signalet. Hvis vi kan estimere konsentrasjonen av kontrastmiddelet i både arterien og i vevet, vil vi kunne bestemme overføringskonstantene ved vanlig dekonvulsjonsmatematikk. Overføringskonstantene er av interesse fordi de gir et mål på lekkheten til kapillærveggene, som kan bidra med viktig informasjon under ulike patologiske tilstander [26].

2.6.4 Brixmodellen

Perfusjonsparameterne estimeres fra den relative signaløkningen. To-romsmodellen beskriver ikke kontrastopptaket i blodplasma som er nødvendig for akkurat dette. Brix *et al.* [12] har utviklet en metode for å parametrisere kontrastopptaket i blodplasma fra RSI. Brix-modellen anvendt på hver tumorvoxel gir følgende formel for RSI:

$$RSI(t) = A_{Brix} \frac{k_{ep}(e^{k_{ep}t} - e^{-k_{el}t})}{(k_{el} - k_{ep})} \quad (5)$$

hvor A_{Brix} er amplituden, k_{ep} er overføringsraten fra vev til plasma, og k_{el} er utvaskingsraten av kontrastmiddelet fra plasma.

¹¹ Enhetsvolumet består av blodvolumet, EES og det intracellulære volumet

2.7 Strålebehandling av livmorhalskreft

Rundt 3000 kvinner i Norge behandles hvert år for celleforandringer eller forstadier til livmorhalskreft [27]. Behandlingsformen bestemmes ut fra hvilket stadium sykdommen befinner seg i, og hvor stor svulsten er. Det finnes mange måter å behandle livmorhalskreft på, hvorav de vanligste måtene består av ulike kombinasjoner av kirurgi, ekstern stråleterapi, intern stråleterapi og kjemoterapi. Pasienter med stadium I behandles vanligvis primært med kirurgi, og med ekstern stråleterapi ved påvist lymfeknutemetastase under operasjon. Pasienter fra og med stadium IIb behandles med ekstern- og intern stråleterapi (brakyterapi), samt kjemoterapi. Strålebehandlingen er individuelt tilpasset hver pasient. Før bestråling kartlegges tumorens posisjon og størrelse med MR- og/eller CT-avbildning. Hele bekkenet inkluderes i avbildningen for å få med eventuelle metastaser i lymfesystemet.

Den eksterne stråleterapien leveres vanligvis over 25 fraksjoner med 1,7-2 Gy per fraksjon til tumor og lymfeknutestasjoner i bekkenet. Tumoren sentralt i bekkenet gis en ekstra boost-dose ved bruk av brakyterapi, mens patologiske påviste lymfeknuter som regel boostes til 64 Gy ved bruk av ekstern stråleterapi. Fraksjoneringsmønster og doserate for brakyterapien varierer mye fra senter til senter. Ett fraksjoneringsmønster som ofte blir rapportert i litteraturen er 4 fraksjoner med 7 Gy per fraksjon.

2.8 Ekstern stråleterapi

I ekstern stråleterapi (EST) brukes ioniserende stråling til behandling av kreft med den hensikt å kontrollere eller drepe ondartede celler i kroppen. Strålebehandlingen kan enten være kurativ, hvor hensikten er å kurere pasienten, eller palliativ, hvor hensikten er å lindre symptomer (ofte smerter). Under behandlingen ligger pasienten på et behandlingsbord og blir bestrålt eksternt fra en lineærakselerator. Strålen kommer ut fra den delen av lineærakseleratoren som kalles gantry. Ved å rotere gantry rundt pasienten kan strålebehandlingen leveres i mange ulike vinkler. Fotoner og elektroner er de to mest brukte strålingstypene i EST, men enkelte ganger brukes også protonstråling.

Ekstern stråleterapi av livmorhalskreft blir gitt med flere høyenergetiske røntgenstrålefelt (>10 MV) for å gi tilstrekkelig dose til tumor, uten å gi for stor dose til omkringliggende vev og organer i bekkenet. MV-fotoner er sterkt penetrerende, og har en build-up dose i vev. Den maksimale dosen blir derfor avsatt dypere i pasienten enn den maksimale dosen fra lavenergetisk stråling. Den primære vekselvirkningen med vevet i pasienten for MV-fotoner er Comptoneffekten. Denne er ikke avhengig av atomnummeret til vevet, og derfor blir det ingen forskjell i dose for ben og bløtvev.

Behandlingsplanlegging gjøres på grunnlag av CT- (og eventuelt MR-) avbildning av pasient i behandlingsposisjon. De ulike målvolumentene og risikoorganene som ligger i nærheten av tumor defineres i bildene og brukes i planleggingssystemet for å planlegge dose til pasient. Risikoorganene skal helst utsettes for så liten dose som mulig. Strålefeltene kan tilpasses ved å vekte enkelte strålefelt slik at noen strålefelt er påslått lenger enn andre. Man kan også bruke kiler for å endre dosefordelingen. Feltene kan videre formes ved hjelp av en mangebladskollimator som består av mange enkle lameller laget av bly. Disse kan beveges enkeltvis og brukes til å blokkere ut deler av feltet. På denne måten kan feltet formes slik at de hovedsaklig treffer tumor og minimere dosen til de omkringliggende risikoorganene. For å minimere dosen til friskt vev, behandles pasienten med strålefelt fra flere retninger. På denne måten fordeles dosen utenfor målvolumentet på normalvevet rundt. For behandling av livmorhalskreft brukes ofte en teknikk som kalles fire-felts boksteknikk. Man bestråler da pasienten med fire strålingsfelt fra fire forskjellige retninger: to motstående anterior-posterior/posterior-anterior (AP-PA) felt, og to motstående

laterale felt [28]. Ved å forandre på feltene og dosefordelingen, kan strålebehandlingen tilpasses hver enkelt pasient.

Definisjonen av de ulike volumene som brukes i EST er gitt i en rekke rapporter fra ICRU (International Commission on Radiation Units & Measurements) [29]. I Tabell 2 er noen av de viktigste vist.

Tabell 2: Volumer som brukes i EST gitt av ICRU Rapport 50 og 62. Kun fire av de seks foreslåtte volumene er inkludert i tabellen.

Volumer	Beskrivelse
GTV (Gross Tumor volume)	Synlig, demonstrerbar malign vekst.
CTV (Clinical Target volume)	Vevsvolum som omslutter GTV og/eller subklinisk mikroskopisk malign sykdom.
PTV (Planning Target Volume)	Geometrisk volum som omslutter CTV med en margin som tar hensyn til organ- og pasientbevegelse, og usikkerheter i stråle- og pasient-setup.
Risikoorganer (Organs at Risk)	Normalvev hvor strålefølsomhet signifikant kan påvirke planlegging og/eller rekvirering.

2.8.1 IMRT

Intensitetsmodulert stråleterapi (IMRT) er en ny modalitet som ble introdusert i løpet av de siste 10 årene. IMRT er en avansert stråleterapeutisk behandlingsmetode som gjør det mulig å tilpasse dose til tumor enda bedre enn ved vanlig konformal EST. Ved å bruke strålingsfelt av varierende intensitet til å bestråle tumor presist, oppnår man en mer konformal behandling.

IMRT bruker invers doseplanlegging. Det vil si at man setter dosekriterier for målvolumer og risikoorganer, og lar en datamaskin finne doseplanen som gir den mest optimale kombinasjonen av strålefelt. En slik bakoverrettet doseplanlegging krever mer datakraft og tar lenger tid enn fremoverrettet doseplanlegging.

På samme måte som ved konvensjonell EST, gjøres planlegging på basis av tre-dimensjonale CT- eller MR-bilder. Deretter regner datamaskinen ut intensitetsprofiler for hvert strålefelt. Det brukes vanligvis mellom 7 og 9 strålefelt [30]. Strålefeltene deles så inn i små deler og intensiteten til hver enkel del optimaliseres for å tilfredsstille de forhåndsbestemte kriteriene. Optimaliseringen er basert på minimeringen av kostfunksjonen

$$C_N = \sum_i^N (D_i - D_i^P)^2 \cdot W_i$$

hvor D_i er dosen til den i -te voxelen, D_i^P er den foreskrevne dosen til den i -te voxelen, N er antall voxler og W_i er vekt faktoren for den i -te voxelen. Vekt faktoren er et dimensjonsløst tall som lar brukeren angi prioriteringer på ulike kriterier. I invers doseplanlegging undersøker datamaskinen en rekke ulike sett med vekter, og får en dose D som enten aksepteres eller avslås, avhengig av om kostfunksjonen avtar eller øker i forhold til forrige beregning. Å minimere kostfunksjonen betyr rett og slett å minimere forskjellen mellom den beregnede og den planlagte dosefordelingen [31].

De siste 5 årene har bruken av IMRT økt, spesielt i behandling av pasienter med gynekologisk kreft [32]. Studier har vist at pasienter som blir behandlet med IMRT har færre akutte bivirkninger enn de som blir behandlet med to- eller fire-felts boksteknikk [33]. Beadle *et al.* har anbefalt bruken av konformale behandlingsteknikker, slik som IMRT, til å behandle lokalavansert livmorhalskreft [34]. De har blant annet foreslått IMRT som erstatning for konvensjonell fire-felts boksteknikk av hele bekkenet (etterfulgt av braky), og IMRT som en integrert boostdose i stedet for eller i tillegg til brakyterapi.

2.9 Brakyterapi

Brakyterapi, også kalt intern strålebehandling, er en form for stråleterapi der radioaktive kilder plasseres i eller i nærheten av området som skal bestråles. Man benytter som regel kroppens naturlige hulrom, som for eksempel livmorhalsen, spiserøret eller liknende. Fordi dosen fra kildene faller som én over kvadratet av avstanden fra kilden, er dosefallet svært skarp. Dette gjør at man kan oppnå høye doser til tumor, samtidig som man sparer de omkringliggende risikoorganene. Brakyterapi brukes ikke bare til behandling av livmorhalskreft, men også blant

annet prostata-, bryst- og analkreft. Før selve behandlingen plasseres ett eller flere hule rør, såkalte applikatorer, i eller ved tumoren. Plasseringen av applikatorene sjekkes ved ulike bildemodaliteter, og det gjennomføres doseplanlegging basert på disse bildene. Deretter føres kilden inn i applikatoren med et bevegelsesmønster gitt av doseplanen. Kilden beveges gjennom en rekke kildeposisjoner inni applikatoren ved hjelp av en styrings-PC utenfor behandlingsrommet. Ved å la kilden stoppe i bestemte posisjoner i ulike tidslenger kan dosefordelingen formes. Dersom applikator er plassert i kroppens naturlige hulrom kalles behandlingen intrakavitær, mens dersom det benyttes nåler sier man at behandlingen er interstitiell. Ved livmorhalskreft benyttes vanligvis en kombinasjon av intrakavitær og interstitiell brakyterapi. Figur 12 viser hvordan en typisk applikator som brukes ved behandling av livmorhalskreft ser ut, hvor den intrakavitære delen består av en uterin- og en ringapplikator. Det er også mulighet for plassering av nåler i ringapplikator.

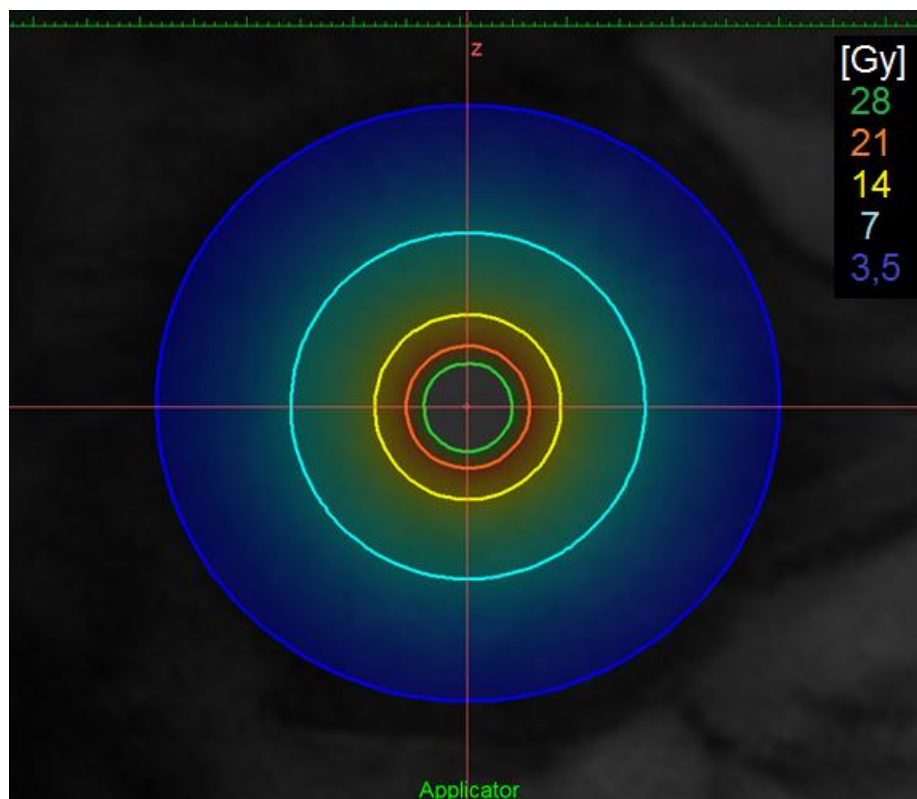


Figur 12: Eksempel på applikator som brukes ved behandling av livmorhalskreft. Den består av ringapplikatoren og uterinsonden. Nåler føres gjennom hullene langs kanten av ringapplikatoren. I figuren er det satt inn to nåler. Figuren er hentet fra applikatorbiblioteket i doseplanleggingssystemet Oncentra Masterplan.

Den vanligste kilden som brukes i brakyterapi i dag er Iridium-192. Den består av en blanding av 30% Iridium og 70% Platinium. Den har en kort halveringstid på 74,2 dager, slik at kilden må byttes ut hver tredje til fjerde måned.

Brakyterapi blir inndelt i to ulike kategorier etter doserate. Det skilles mellom lav-dose-rate (LDR), medium-dose-rate (MDR), og høy-dose-rate (HDR) eller puls-dose-rate (PDR)

brakyterapi. ICRU foreslår følgende definisjoner: LDR er 0,5-1,0 Gy/h, MDR er 1,0-12 Gy/h og HDR er 12 Gy/h [35]. Ved doserate lavere enn 12 Gy/h vil reparasjon finne sted under bestråling. Dette vil påvirke overlevelsesfraksjonen S ved at det kvadratiske leddet i LQ-modellen modifiseres med en faktor g .



Figur 13: Fall i beregnet dose med økende avstand fra kilden (sentralt i bildet). Isodosene viser fra innerst (grønt) til ytterst (mørkeblått) 28, 21, 14, 7 og 3,5 Gy.

Som nevnt tidligere faller dosen raskt med avstanden fra kilden. Dette betyr at dosefordelingen i tumorvolumet er svært inhomogen. Figur 13 illustrer dette. Kilden ligger sentralt i figuren, og isodosene viser at et fall fra 21 Gy til 7 Gy skjer over omtrent samme avstand som et fall fra 7 Gy til 3,5 Gy. Ved å benytte gjennomsnittsdosen i tumor vil ikke denne effekten bli tatt hensyn til. Dette kan føre til underdosering. Derfor benytter man en parameter som ligger i nærheten av minimumsdosen.

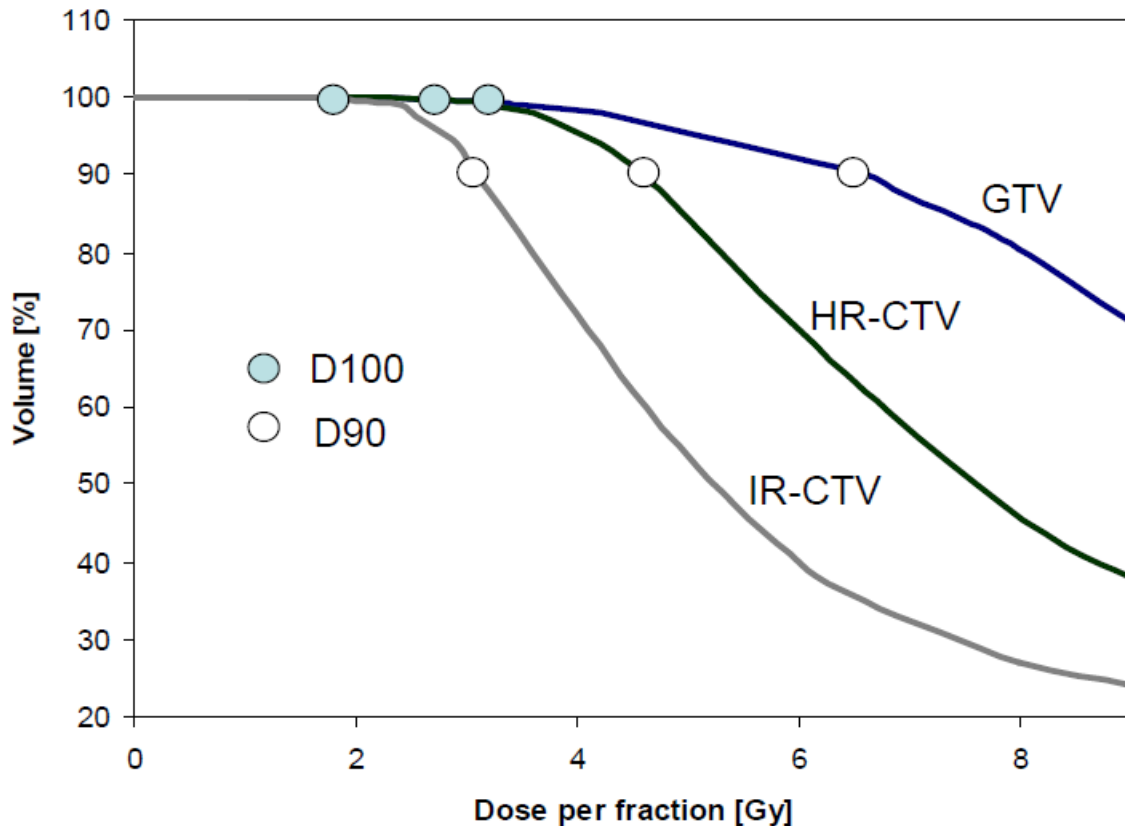
2.9.1 Doseplanlegging i moderne brakyterapi

Tradisjonelt er doseplanleggingen basert på 2D røntgenavbildning og standard dosefordeling. De siste 10-15 årene har det vært en stor utvikling, hvor man blant annet har tatt i bruk MR-avbildning. Moderne 3D avbildningsteknikk har ført til utviklingen av 3D konformal behandling. I 2005 og 2006 introduserte GEC-ESTRO¹² MR-baserte målvolum-konsepter og 3D dose-volum evaluering og rapportering [36] [37]. 3D doseplanlegging gir større mulighet for optimalisering, fordi man nå kan lokalisere målvolumene og risikoorganene i tre dimensjoner. Dette gjør det i større grad mulig å forme dosen etter pasientens anatomi, slik at man kan øke dosen til tumorvolum og redusere normalvevskomplikasjoner.

Inntegning av målvolumer og risikoorganer

GEC-ESTRO anbefaler inntegning av følgende volumer til å bruke som utgangspunkt for doseplanlegging: gross tumor volum (GTV), høy- og intermediaær clinical target volume (HR-CTV og IR-CTV) og risikoorganene blære, rektum og colon sigmoideum. GTV er den delen av tumor som er synlig på avbildninger. HR-CTV blir definert som området med høy risiko for lokal tilbakevekst av tumor på bakgrunn av gjenværende makroskopisk sykdom. IR-CTV er definert som området med høy risiko for lokal tilbakevekst i områder som svarer til tidligere makroskopisk sykdom. Det anbefales at inntegning av målvolumene gjøres i MR-bilder, mens inntegning av risikoorganer kan gjøres i enten MR- eller CT-bilder.

¹² Groupe Européen de Curiethérapie – European Society for Radiotherapy & Oncology

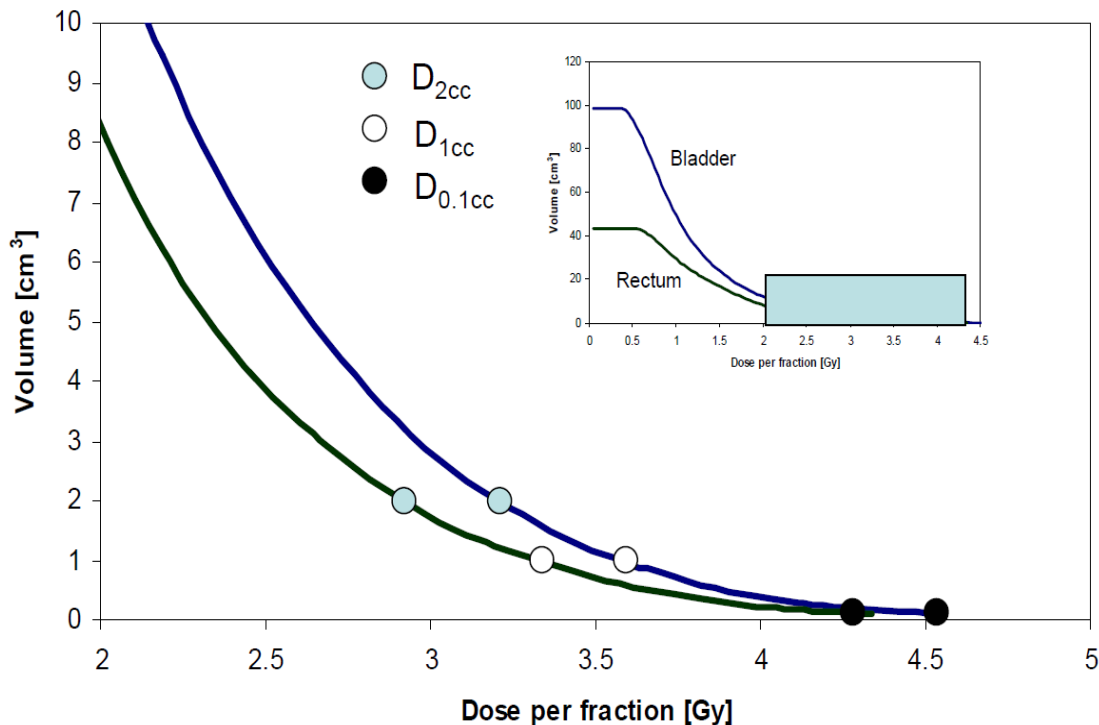


Figur 14: Typisk dose-volum-histogram for GTV, HR-CTV og IR-CTV. Figuren viser også hvordan man leser av D90 og D100 for de ulike målvolumene. Figuren er hentet fra [28].

Rapportering av doseparametere

GEC-ESTRO anbefaler å bruke kumulativt dose-volum-histogram (DVH) til evaluering av dosefordelinger. De har videre kommet med anbefalinger til hvilke parametere som bør brukes til spesifisering og rapportering av doser. Det anbefales å rapportere D90, som er den minste dosen gitt til 90% av målvolumet, og D100 som er den minste dosen gitt til 100% av målvolumet, for GTV, HR-CTV og IR-CTV. I tillegg anbefales det også å rapportere V150/200, som er definert som volumet som får minst 1,5/2 ganger den foreskrevne dosen. Figur 14 viser et typisk dose-volum-histogram for GTV, HR-CTV og IR-CTV, og hvordan avlesningen av de overnevnte doseparametere gjøres. I dose-volum-histogrammet i Figur 14 er prosentandelen av volumene plottet mot mottatt dose. For lave doser ser vi et plåtå, og dette plåtået svarer til 100% dekning av målvolumet. Der grafen forlater plåtået finner vi D100, dvs minimumsdosen i målvolumet. Videre nedover går grafen gjennom D90. Vi ser at D90 er høyere for GTV enn for HR-CTV, som igjen er høyere enn for IR-CTV. Dette kommer av at IR-CTV omslutter HR-CTV som igjen

omslutter GTV. D100 er svært sensitiv for unøyaktigheter i inntegning [38]. D90 er derimot mer robust, og regnes som en bedre parameter for doseangivelse.



Figur 15: Figuren viser halen i et typisk dose-volum-histogram (oppe i høyre hjørne) for risikoorganene blære og rektum i brakyterapi.

Fibrose¹³, nekrose¹⁴, fistula¹⁵ og ulcerasjon¹⁶ er blant noen av de alvorlige senskadene som kan følge av gynekologisk stråleterapi generelt. For evaluering av slike senskader anbefaler GEC-ESTRO at man ved brakyterapi rapporterer minimumdosen til det mest bestrålte 0,1, 1 og 2 cm³ volumet. Disse parameterne betegnes henholdsvis D_{0,1cc}, D_{1cc} og D_{2cc}, og finnes i halen på DVH-grafen som vist i Figur 15. Man antar at de nevnte senskadene er relaterte til bestrålingen av et absolutt volum av organveggen. Derfor brukes absolutte verdier langs y-aksen på dose-volum-histogrammene for risikoorganene i brakyterapi, i motsetning hva som er vanlig for ekstern strålebehandling.

¹³ Økt bindevevsmengde i et vev eller organ

¹⁴ Lokal celle- eller vevsdød

¹⁵ Unormal forbindelse mellom to årer som normalt ikke skal være forbundet sammen

¹⁶ Sår, defekt som går ned i dermis (lær huden)

Rekonstruksjon av applikator og nåler

For å planlegge behandling tas CT- eller MR-bilder av bekkenområdet til pasienten med applikator *in situ*. Under lett sedering implanteres applikator og eventuelle nåler i overgangen mellom vagina og livmorhalsen. Den delen av applikator som er utenfor pasienten festes til bordplaten som pasienten ligger på for å unngå bevegelse av applikatoren i pasienten. For å beregne dose til målvolumer og risikoorganer er det nødvendig å overføre geometrien til applikatoren og kildeposisjonene fra bildene til planleggingssystemet for behandling. Dette gjøres i en prosess som kalles applikatorrekonstruksjon. Korrekt rekonstruksjon av applikator er viktig for å unngå geometriske unøyaktigheter, som kan føre til unøyaktigheter i definisjon av kildeposisjoner. Slike usikkerheter kan resultere i at den beregnede dosefordelingen til målvolumene og risikoorganene blir ukorrekt. Før applikatorne brukes i klinikken kartlegges lokaliseringen til mulige kildeposisjoner i forhold til referansepunkter i applikator. Geometrien til applikatoren lagres så i bibliotekfiler, slik at de kan brukes ved applikatorrekonstruksjon i klinikken.

Aktivering og deaktivering av kildeposisjoner

I Oncentra Masterplan, som er doseplanleggingssystemet som er benyttet i denne oppgaven, har man muligheten til å velge hvilke kildeposisjoner som skal brukes. Det er vanlig å ha en standard kildekonfigurasjon å ta utgangspunkt i, fordi det finnes mye klinisk erfaring med slike konfigurasjoner. Det anbefales å avvike så lite som mulig fra denne konfigurasjonen når man skal optimalisere doseplanen.

Normalisering, standardplan

I tradisjonell behandlingsplanlegging var spesifikasjonen av dose basert på ett eller flere punkter. Manchestersystemet definerte punkt A til dette formålet. Punkt A er definert som 2 cm lateralt fra senteret av uterinkanalen og 2 cm fra toppen av vagina, målt langs den longitudinale aksens langs uterinsonden [31]. Punkt A er ikke et anatomisk punkt, men et geometrisk punkt som er definert i forhold til applikatoren i en referansegeometri. Dosen til punkt A er tenkt å være et representativt mål for minimumsdosen til målvolumet. Når standardplanen er laget, evalueres planen med hensyn på dosen til målvolum og risikoorganer. Dersom målvolumer får for lav dose eller

risikoorganer får for høy dose, prøver man å endre kildeposisjoner og liggetider slik at de ønskede verdiene oppnås. Denne prosessen kalles optimalisering.

Optimalisering

Hensikten med behandlingsplanlegging er å oppnå en optimal dosefordeling for levering til målvolumer. I Oncentra Masterplan har man valget mellom fem ulike metoder for optimalisering.

Tre av disse er:

- Ved **manuell optimalisering av kildevekter/-tider** optimaliserer man dosefordelingen ved å endre hvor lenge kilden skal stå i de ulike kildeposisjonene, eller vektene til de ulike kildeposisjonene.
- **Grafisk optimalisering** brukes til å tilpasse formen på en isodosefordeling ved manipulasjon av isodoselinjer på skjermen. Programmet regner deretter ut hvilke kildeposisjoner som må forandres for å oppnå den ønskede endringen. Man kan indikere om endringen kun skal påvirke de(n) nærmeste kildeposisjonen(e) eller om endringen skal gjøres på et mer globalt nivå.
- Ved **invers optimalisering** definerer brukeren målvolumer og risikoorganer, og dosemaal settes for disse. På bakgrunn av kravene vil doseplansystemet beregne den optimale kildetidfordelingen som tilfredsstiller målene.

2.10 Biologisk bildeveiledet stråleterapi

I den senere tid har det vært en økende interesse for hvordan funksjonell og molekylær informasjon fra ikke-invasiv, 3D tumoravbildning kan anvendes innen strålebehandling til å forbedre det stråleterapeutiske utfallet. Funksjonell avbildning bidrar med en kombinasjon av fysiologisk, morfologisk og metabolsk informasjon. Funksjonelle bilder brukes blant annet til å vurdere tumorrespons, og kartlegge den romlige fordelingen av faktorer som påvirker tumorens strålesensitivitet. Hvis dosen til disse stråleresistente områdene ikke er tilstrekkelig, vil behandlingen være mislykket. Hvis disse stråleresistente områdene kan identifiseres ved starten av strålebehandlingen, kan man benytte strategier for å overkomme denne stråleresistensen. Målet er å benytte slik biologisk informasjon aktivt i strålebehandlingen til å skreddersy behandling tilpasset hver pasient, i håp om å oppnå høyere lokal tumorkontroll.

Hypoksi er en av de viktigste faktorene som påvirker det kliniske utfallet etter stråleterapi. En meta-analyse av kliniske studier der ikke-invasive avbildningsmetoder ble brukt til å monitorere hypoksi kom fram til at pasienter med hypoksisk tumor viste signifikant dårligere tumorrespons. Det finnes utallige teknikker for å identifisere hypoksi. I forbindelse med identifisering av hypoksi i livmorhalskreft er det noen teknikker som har vist seg å være svært lovende, blant annet DCE-MRI (kapittel 2.6.2), diffusjonsvektet MR (DW-MR) og F-18-fluodeoxyglukose PET (FDG-PET). Farmakokinetisk modelltilpasning av DCE-MRI-bilder reduserer de dynamiske bildene til et sett med parametere. Parameterne reflekterer vevsegenskaper som vaskulær permeabilitet, perfusjon og andre egenskaper som er relatert til for eksempel hypoksi og proliferasjon.

Slike ikke-invasive avbildningsteknikker kan brukes til å definere et biologisk målvolume, BTV (Biological Target Volume), som planlegges å motta økt stråledose. Definisjonen av BTV vil være avhengig av strategien som benyttes for doseeskalering. Det kan enten defineres basert på individuelle voxler, eller det kan segmenteres i ett eller flere rom. Sjøvik *et al* [13] har laget et sammendrag av foreslåtte strategier for biologisk bildeveiledet doseeskalering med ekstern stråleterapi. Disse er hentet fra en rekke studier av biologisk bildeveiledet doseeskalering av i hovedsak hode- og hals-, og prostatakreft. I den første foreslåtte strategien eskaleres dose til de stråleresistente områdene uniformt, helt til grenseverdiene for risikoorganene nås. Alle voxler over terskelverdien får samme dose. I «dose painting by numbers» (DPN) får hver enkelt voxel en bestemt dose i følge en dosefunksjon som oversetter intensiteten i en bildevoxel til en optimal voxeldose. Den siste foreslåtte strategien kalles «dose redistribution», og går ut på å eskalere dosen til de stråleresistente områdene i tumor, samtidig som man holder den gjennomsnittlige dosen til tumor konstant (og lik den konvensjonelle uniforme dosen).

For å vurdere behandlingsplanene anbefales det i tilfellet uniform doseeskalering til et eller flere stråleresistente volumer, å benytte separate dose-volum-histogrammer for hvert område, i tillegg til risikoorganene.

3 Materialer og metoder

I denne studien er det som mål å undersøke til hvilken grad det lar seg gjøre å doseeskalere det hypoksiske subvolum som fremkommer av DCE-MRI for pasienter med lokalavansert livmorhalskreft. Til dette er det utført planlegging av brakyterapi. For en subgruppe pasienter er det også utført planlegging av ekstern stråleterapi (IMRT), for å undersøke den kombinerte oppnåelige doseeskaleringen.

Doseplanleggingen er utført i Oncentra Masterplan versjon 4.1. Et skript skrevet i IDL (Interactive Data Language) ble brukt til å beregne avstander til GTV- og BTV-voxlene, samt summere dosebidragene fra brakyterapi og ekstern stråleterapi. De lineære regresjonene er utført i Microsoft Excel 2010.

3.1 Materialgrunnlag

Pasientgrunnlaget for denne oppgaven er 23 pasienter tilfeldig plukket fra en kohort på 78 pasienter, med lokalavansert livmorhalskreft i stadiet Ib eller høyere. For alle pasienter ble det tatt en aksial T_1 -vektet dynamisk kontrastforsterket MR-serie før strålebehandling. Til å definere tumorvolumet ble det i tillegg tatt en aksial T_2 -vektet serie av bekkenet.

MR-bildene ble tatt med en 1,5 T Signa Horizon LX MR-maskin fra GE Medical Systems. Den dynamiske kontrastforsterkede serien ble utført med en T_1 -vektet Fast Spoiled Gradient Recalled (FSPGR), og T_2 -serien ble utført med en Fast Spin Echo (FSP) sekvens. Kontrastmiddelet Gd-DTPA ble injisert som en rask bolus. Den dynamiske serien bestod totalt av 14 bildeserier tatt over en tidsperiode på 5 minutter – én serie ble tatt før injeksjon av bolus, og 13 ble tatt etter. Tiden mellom hvert opptak varierte fra 15 sekunder til ett minutt. Bildeoppløsningen på den dynamiske bildeserien var 256, og 512 for den T_2 -vektede serien. Voxelstørrelsen i den T_2 -vektede serien og den dynamiske serien var henholdsvis $0,40 \times 0,40 \times 5,00 \text{ mm}^3$ og $0,78 \times 0,78 \times 5,00 \text{ mm}^3$. Begge bildeseriene ble lagret som filer av formatet Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM).

3.1.1 Farmakokinetisk analyse

For hver pasient ble den relative signalintensiteten (RSI) brukt til å måle opptaket av kontrastmiddelet og beregnet for hver tumorvoxel og tidsenhet ved bruk av ligning (4), kapittel 2.6.2. Levenberg-Marquardts minste-kvadraters metode ble brukt for å tilpasse den farmakokinetiske Brix-modellen til RSI, voxel for voxel hos hver pasient, ved bruk av ligning (5), kapittel 2.6.4. Det henvises til [12] for flere detaljer.

3.1.2 Korrelasjonsanalyse av bildeparametere og langtidsoverlevelse etter stråleterapi

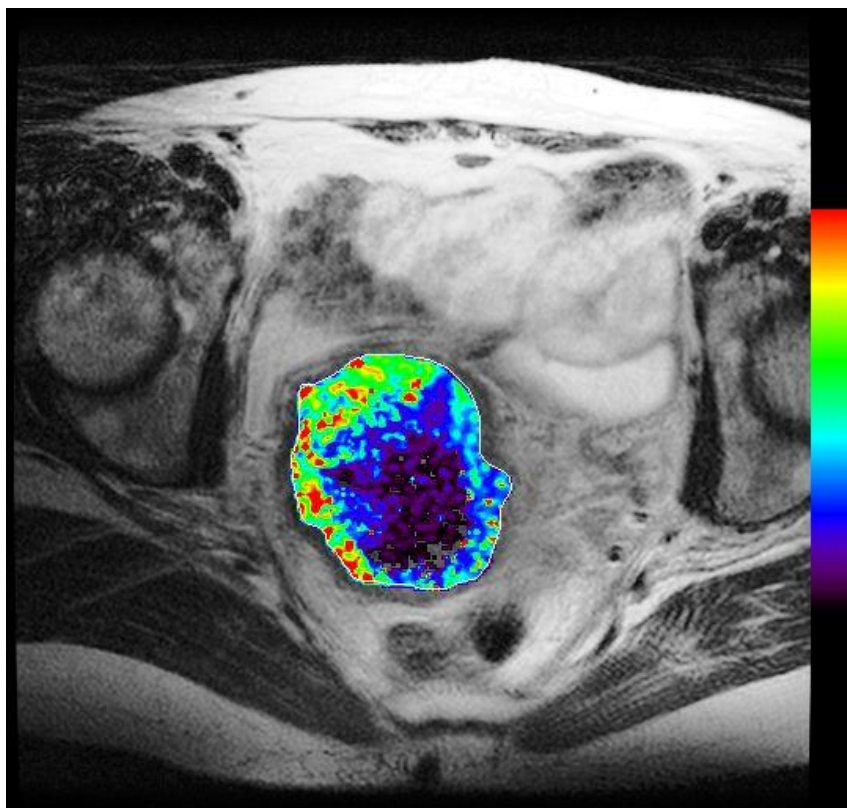
Alle pasienter ble etter avbildning behandlet med kurativ stråleterapi, kombinert med kjemoterapi (Cisplatin).

For å undersøke korrelasjonen mellom parameterne fra Brix-modellen og det kliniske utfallet, ble det laget histogrammer over parameterne, og persentilverdier fra første til hundrede persentil ble beregnet. Pasientene ble delt inn i to like store grupper basert på deres n-te persentilverdi. En log-rank-test¹⁷ ble deretter benyttet for å evaluere risikoen for tilbakefall i de to gruppene, med sykdomsfri overlevelse og lokalt tilbakefall av kreft i bekkenet som kliniske endepunkter. For hver parameter ble p-verdien fra log-rank-testen plottet som en funksjon av persentilen. Et slikt plott bidrar til å identifisere den delen av parameterfordelingen som assosieres med det aktuelle kliniske endepunktet. Videre i analysen ble A_{Brix} -verdien beregnet ved å ta den gjennomsnittlige parameterverdien over persentilintervallet med p-verdier under 0,05. k_{ep} og k_{el} ble ikke tatt med videre i analysen som følge av en ikke-signifikant korrelasjon mellom de to parameterne og ovelevelse. Det ble blant annet funnet en sterk korrelasjon mellom A_{Brix} og sykdomsfri overlevelse ($P=0,018$) [12]. Tumorer med lav A_{Brix} -verdi viste seg å være svært aggressive.

I et nylig publisert arbeide [39] viste gensettanalyse av 46 tumorer med parvis DCE-MRI og genuttryksdata en signifikant korrelasjon mellom A_{Brix} -verdien og det hypoksiske gensettet ($p=0,025$ for høye A_{Brix} -verdier, og $p=0,032$ for lave A_{Brix} -verdier). På bakgrunn av dette

¹⁷ En log-rank-test er en hypotetisk test der overlevelsesfordelingen for to ulike parametere sammenliknes.

resultatet har A_{Brix} -verdien blitt brukt til å definere et stråleresistent, hypoksisk subvolum i tumorvolumet. Et eksempel på et A_{Brix} -kart kan sees i Figur 16.



Figur 16: Farmakokinetisk A_{Brix} -kart lagt over T_2 -vektet paratransversalt snittbilde av pasient 3. Fargepaletten viser fargekodingen til parameterverdien, hvor rødt representerer høy parameterverdi og lilla representerer lav parameterverdi. Figuren er hentet fra [12].

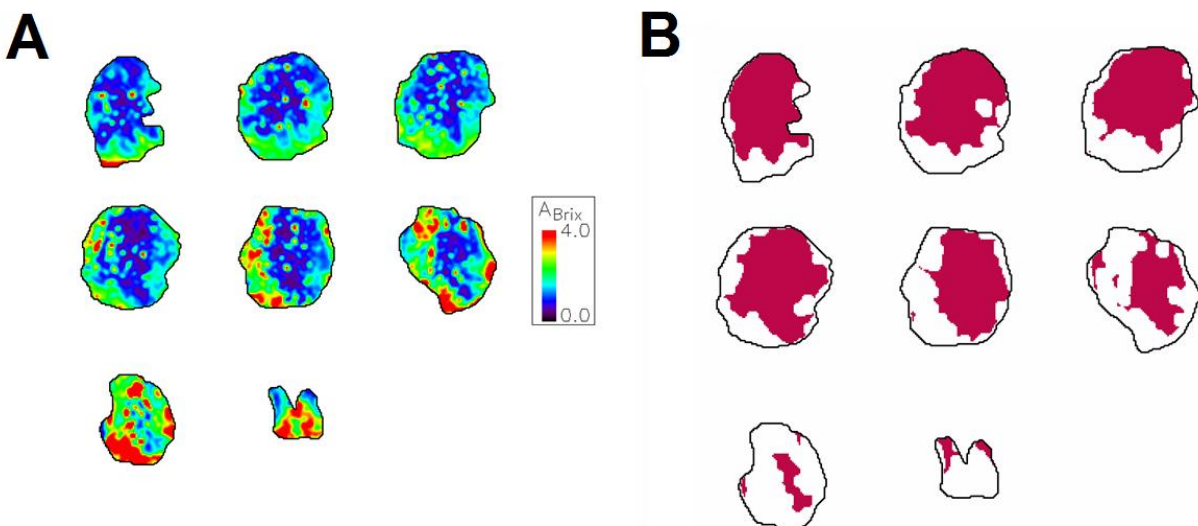
3.1.3 Definisjon av tumorvolum

Doseplanlegging krever et veldefinert tumorvolum, slik at dose til volum kan planlegges og simuleres før den leveres til pasient. Tumorvolumet ble definert av en erfaren onkolog i den T_2 -vektede bildeserien til hver pasient. Dette ble gjort i Oncentra Masterplan. T_2 -bilder brukes som definisjonsgrunnlag på grunn av den gode kontrasten mellom bløtvev sammenliknet med de T_1 -vektede bildene.

3.1.4 Identifisering av hypoksisk subvolum

Til å identifisere den delen av tumorvolumet som klassifiseres som det stråleresistente, hypoksiske subvolumet ble det benyttet en tersklingsmetode utviklet av Eirik Malinen. Tersklingen ble gjort på grunnlag av den ovennevnte korrelasjonsanalysen av bildeparametere mot langtidsoverlevelse etter stråleterapi [12]. A_{Brix} -verdier mellom 0 og 1,56, som ble funnet å korrelere mest med overlevelse, ble tersklet ut og brukt til å identifisere det hypoksiske subvolumet. Eventuelle små hull i volumene som ble tersklet ut ble tettet igjen. Figur 17A viser A_{Brix} -kart lagt over åtte forskjellige transversale snittbilder av tumorvolumet, for pasient 3. Figur 17B viser det hypoksiske subvolumet som er identifisert, og lagt oppå de samme åtte transversale snittbildene av tumorvolumet som vist i Figur 17A.

Tilsvarende som for tumorvolumet, ble det hypoksiske subvolumet lagret i separate DICOM-bildefiler.



Figur 17: (A) A_{Brix} -kart lagt over åtte transversale snittbilder av tumorvolumet, for pasient 3. Fargepaletten til høyre viser A_{Brix} -verdier mellom 0 og 4. (B) viser de samme åtte transversale snittbildene som i (A), samt det hypoksiske subvolumet som er tersklet ut i burgunder-farge.

3.2 Beregning av avstand til GTV og BTV

Vi ønsker et mål på hvor BTV er lokalisert i GTV. Dette gjøres ved å beregne et mål på den typiske avstanden fra tyngdepunktet i GTV (CM_{GTV}) til et punkt i henholdsvis GTV og BTV. Et program skrevet i IDL av Eirik Malinen ble benyttet til å beregne denne avstanden. Volumene er delt opp i voxler, og programmet beregner avstanden mellom CM_{GTV} og hver eneste voxel i henholdsvis GTV og BTV. Etersom fordelingen av BTV-voxelavstandene ofte avviker betydelig fra en gaussisk fordeling, velger vi å beregne mediane avstander i stedet for gjennomsnittlige avstander. Medianavstanden fra GTVs tyngdepunkt til henholdsvis GTV- og BTV-voxlene vil bli betegnet M_{GTV} og M_{BTV} . Dersom man ser for seg et kuleskall med radius M_{GTV} sentrert i CM_{GTV} , vil 50% av GTV-voxlene være lokalisert utenfor, og 50% innenfor dette kuleskallet. Det samme gjelder naturligvis for BTV.

Ved å benytte medianen tar vi hensyn til de perifert lokaliserte delene av volumene. Forholdet mellom den mediane avstanden til BTV og GTV, M_{BTV}/M_{GTV} , blir en estimator for hvilken grad BTV er sentralt eller perifert lokalisert i forhold til GTV. Eksempelvis vil en pasient med et stort avstandsforhold ha en mer perifert lokalisert BTV, enn en pasient med et lite avstandsforhold.

3.3 Brakyterapi

Oncentra Masterplan har en egen modul for planlegging av strålebehandling med brakyterapi, kalt Oncentra Braky.

I klinikken er bildegrunnet som benyttes for 3D doseplanlegging tatt med applikatoren *in situ* før brakyterapien gis. Fordi den T_2 -vektede serien (og den dynamisk kontrastforsterkede serien) som brukes i denne oppgaven ble tatt ved diagnosetidspunktet, viser ikke denne applikator *in situ*. Derfor vil det ikke være noen applikator i bildene som rekonstruksjonen kan baseres på. Av denne grunn må denne oppgaven sees som konseptuell.

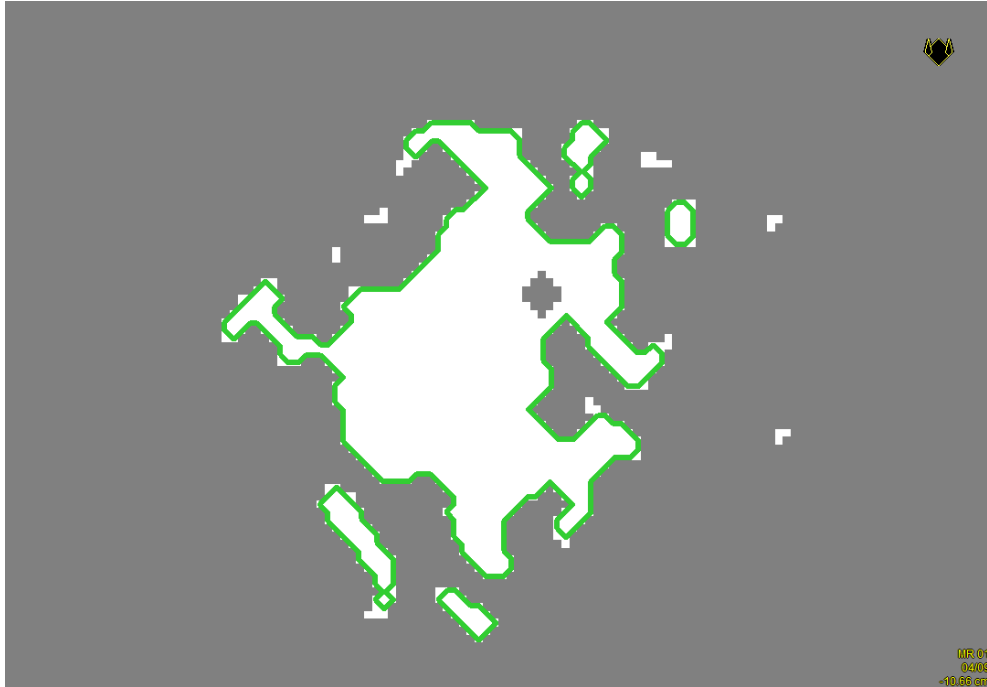
Den T_2 -vektede bildeserien, samt DICOM-bildefilene for det hypoksiske subvolumet og tumorvolumet, ble lastet inn i Masterplan for hver pasient.

3.3.1 Definisjon av strukturer

For å planlegge dose til pasient må strukturer av interesse defineres. MR-bilder er bedre enn CT-bilder til definisjon av tumorvolum, på grunn av den gode bløtvevskontrasten som gjør det mulig å skille tumorvolum fra omkringliggende normalvevsstruktur. For risikoorganene er det likegyldig om man bruker CT- og MR-bilder [40]. GEC-ESTRO anbefaler å definere strukturene i T₂-vektede paratransversale MR-bilder.

Ved konturinntegning av målvolumer og risikoorganer ble det forsøkt å følge GEC-ESTROs anbefalinger [36].

Definisjonen av målvolumene og risikoorganene for hver pasient ble utført i modulen «Image Registration». Vanligvis lagres volumer av interesse i DICOM-RT-strukturer. Dette gjør det mulig for brukeren å overføre strukturer som er definert i et Masterplan-program til et annet uten å måtte definere dem på nytt. Tumorvolumet og det hypoksiske subvolumet i denne oppgaven var ikke lagret i DICOM-RT-struktur. Disse volumene var lagret i MR-bildeserier, som betyr at de var synlige i Oncentra, men var ikke definert som volumer (et eksempel er vist i Figur 18). For å definere målvolumene benyttet vi verktøyet «Magic Wand», som automatisk markerer målvolumene slik de er vist i DICOM-bildefilene. Tumorvolumet ble definert som GTV, og det hypoksiske subvolumet ble definert som det biologiske målvolumet, BTV. For tumorvolumet var dette uproblematisk siden volumet er kontinuerlig og lukket. For de fleste pasienter bestod det hypoksiske subvolumet ofte av flere deler, som vist i Figur 18. Som følge av en innbygd begrensning ved «Magic Wand»-verktøyet ble ikke øyer eller utstikkere i størrelseorden noen pixler inkludert i definisjonen av BTV. Eventuelle hull i den sentrale delen av det hypoksiske volumet ble inkludert i BTV (se Figur 18). For å inkludere de små øyene ble «Pearl»-verktøyet benyttet. «Pearl»-verktøyet vises som en sirkel. Denne sirkelen kan man dra over strukturen, og alt innenfor denne sirkelen inkluderes i definisjonen. I noen tilfeller var den minste tilgjengelige sirkelstørrelsen (0,1 cm) større enn de minste øyene. Det ble bestemt at disse øyene ikke skulle inkluderes.



Figur 18: Det hypoksiske subvolumet BTV i et transversalt snittbilde fra pasient 1. Subvolumet består av en sentral del (hovedøya) og flere små øyer. Den grønne konturen viser det som er inkludert i det biologiske målvolumet BTV. Hullet i midten av hovedøya er inkludert i definisjonen.

Behandling av pasienter med livmorhalskreft gis alltid som en kombinasjon av ekstern strålebehandling og brakyterapi. Vanligvis gis det minimum 30 Gy med ekstern stråleterapi før brakyterapien starter. For de fleste pasienter vil svulsten skrumpe i løpet av de første ukene av den eksterne behandlingen [41]. Fordi MR-bildene som blir benyttet i denne oppgaven ble tatt ved diagnosetidspunktet, og ikke etter ekstern stråleterapi, er tumor på bildene mye større enn det de vanligvis ville ha vært ved brakytidspunktet. Det ble derfor enighet om å behandle tumorvolumet som et HR-CTV i stedet for GTV under planlegging. Dette betyr at tumorvolumet følger grenseverdiene for HR-CTV. Vi vil ellers i oppgaven kalle tumorvolumet for GTV. IR-CTV ble ikke tegnet i denne oppgaven fordi grenseverdier for dette volumet sjelden blir benyttet ved høy-dose-rate brakyterapi.

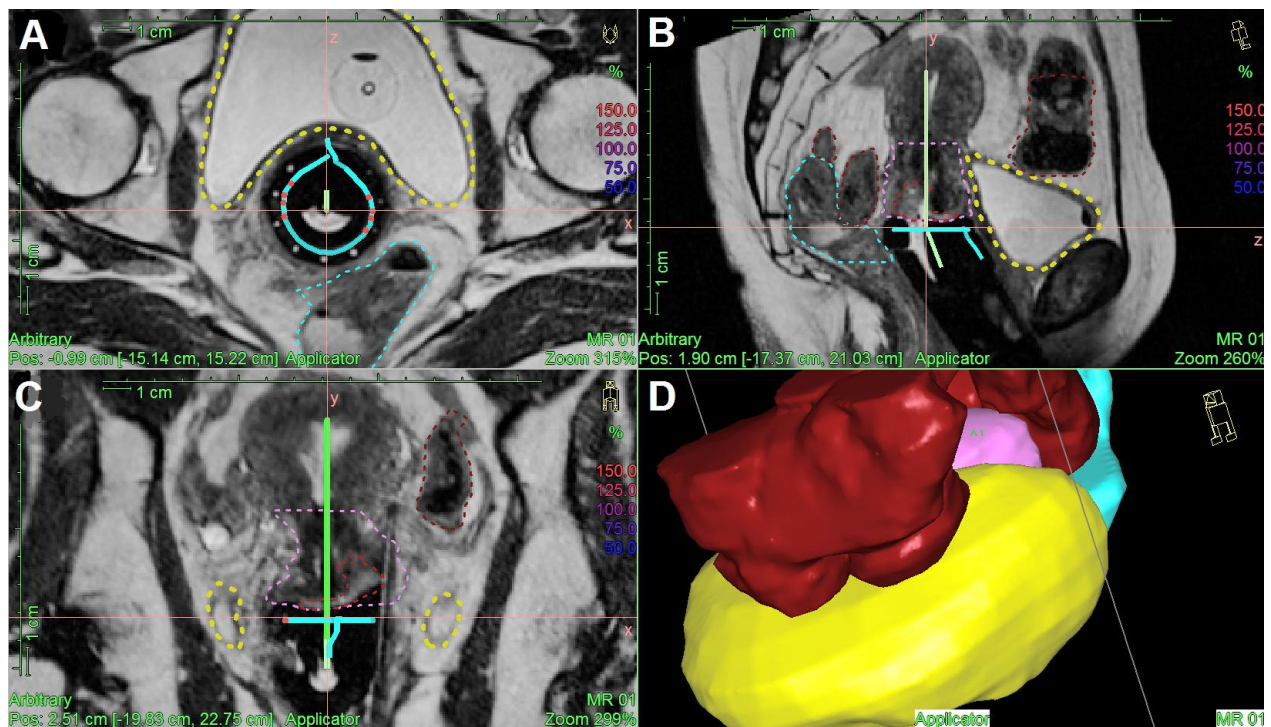
Risikoorganene blære, rektum og colon sigmoideum ble definert manuelt. Inntegningene ble utført delvis i samarbeid med veileder, og delvis ved å studere tidligere caser der onkologer har tegnet inn de samme risikoorganene. For noen av pasientene ble det konferert med onkolog.

3.3.2 Plassering og rekonstruksjon av applikator og nåler

I en reel klinisk setting viser behandlingsbildene vanligvis applikator *in situ*, og rekonstruksjonen baseres på det man ser på bildene. Figur 19 viser et skjermbilde fra et case der MR-bildene er tatt med applikator *in situ*. Dette er altså ikke hentet fra denne oppgaven, men er et eksempelbilde hentet fra Masterplan for å illustrere hvordan den faktiske applikatoren og rekonstruksjonen ser ut på et klinisk case. Skjermbildet viser MR-bilder i det paratransversale¹⁸, parasagittale og parakoronale plan, samt hvordan applikatoren er plassert/rekonstruert i de ulike planene. Den rekonstruerte applikatoren vises i turkis/limegrønn. I alle tre plan kan man veldig tydelig identifisere den faktiske applikatoren, og dens posisjon i forhold til vagina og tumorvolumet. I Figur 19A ser man overflaten av ringapplikatoren og hullene for plassering av nåler. I Figur 19B ser man et paratransversalt tverrsnitt av ringapplikatoren, samt den nederste delen av uterussonden. I Figur 19C ser man et parakoronalt tverrsnitt av ringapplikatoren, samt uterussonden.

Korrekt rekonstruksjon av applikatoren er viktig for å kunne beregne dose til målvolumer og risikoorganer. Som nevnt tidligere viser ikke MR-bildene som er brukt i denne oppgaven applikator *in situ*. Det ble derfor rekonstruert en virtuell applikator uten en virkelig applikator som veiledning i bildene.

¹⁸ para: ikke sant transversalt, men er et rekonstruert bildesnitt i forhold til applikatorens orientering.



Figur 19: Skjerm bilde tatt fra et case der MR-bildene er tatt med applikator *in situ*. Figuren er hentet fra Oncentra Masterplan. Skjerm bildet viser MR-bilder i det paratransversale (A), parasagittale (B) og parakoronale (C) plan. (D) viser 3D rekonstruksjon av risikoorganene og målvolumene. Den gule, turkise, mørkerøde, røde og lilla konturen viser henholdsvis blære, rektum, colon sigmoideum, GTV og HR-CTV. Figuren oppe i høyre hjørne i hvert plan, kalles for Guidrick, og viser orienteringen til pasienten i det aktuelle planet.

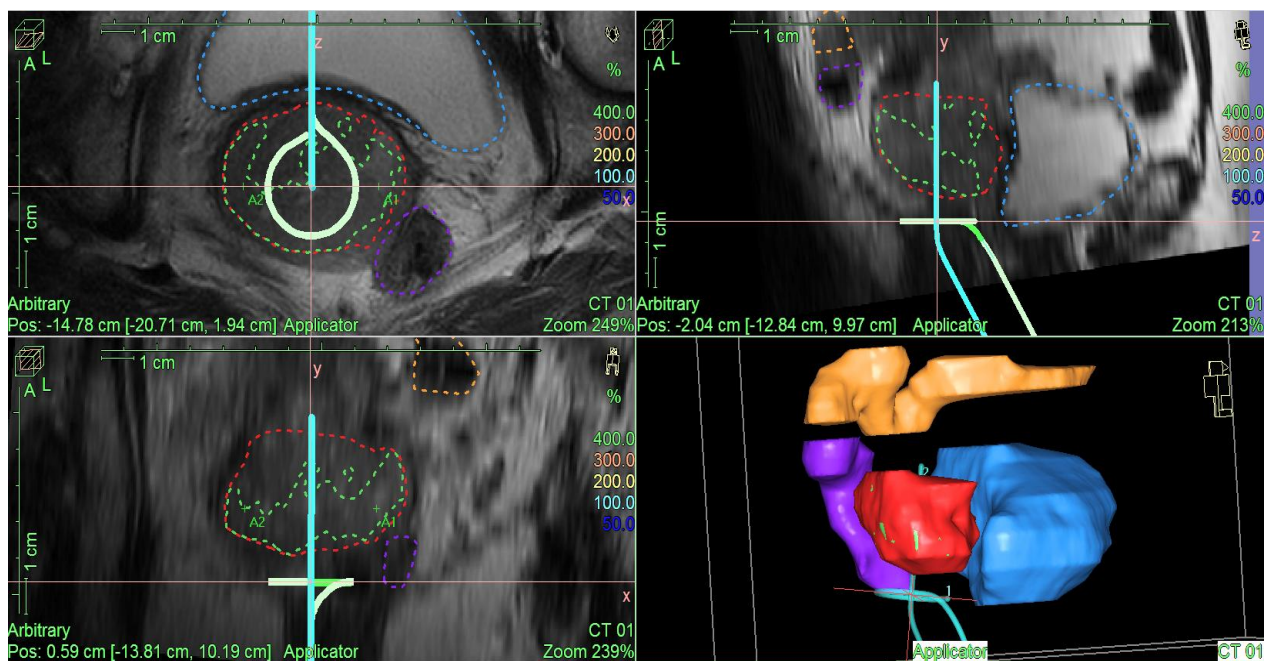
Ved rekonstruksjon i en klinisk setting plasseres normalt et koordinatsystem med origo i sentrum av ringapplikatoren, og y-aksen langs uterinsonden, slik som vist i Figur 19.

Siden MR-bildene ikke viste applikator *in situ* og vagina var vanskelig å lokalisere som følge av bildeoppløsningen på de rekonstruerte T₂-vektede MR-bildene i det parasagittale og parakoronale plan, var det svært utfordrende å plassere koordinatsystemet. Koordinatsystemet ble plassert på bakgrunn av observerte kjennetegn fra kliniske caser, som viste korrekt rekonstruert applikator. Koordinatsystemet ble posisjonert på følgende måte: i det transversale plan ble origo plassert i midten av vagina. I det koronale og sagittale plan ble origo posisjonert midt under GTV, simulert som toppen av vagina. I det sagittale plan ble y-aksen plassert langs den sentrale akselen til livmoren. For de fleste pasienter var det svært vanskelig å bestemme den sentrale akselen til livmoren. y-aksen ble plassert slik at vinkelen mellom y-aksen og pasientens lengderetning dannet omtrent 20-45°. Tallene er hentet fra observasjoner fra kliniske caser, der vi observerte at 20-45° var det typiske vinkelintervallet mellom intrauterinaksen og pasientens lengdeakse. Dette

gjelder spesielt for Viennaapplikatorer, der vinkelen mellom uterinsonden og den nedre delen av applikatoren er 60°.

For rekonstruksjon av applikatorne ble det benyttet bibliotek-rekonstruksjonsmetoden. Viennapplikatorne som ble brukt var hentet fra applikatorbiblioteket med forhåndsrekonstruerte applikatorer av ulike størrelser. Det ble benyttet ringapplikator som var 26 mm i diameter og uterinsonder med lengde 40 mm eller 60 mm. De to kombinasjonene vil bli referert til som 26x40 og 26x60. Valg av størrelse på ring og uterinsonde ble gjort på bakgrunn av størrelsen på tumor og anatomi. For 20 pasienter ble det brukt 26x40, mens for 3 ble det brukt 26x60.

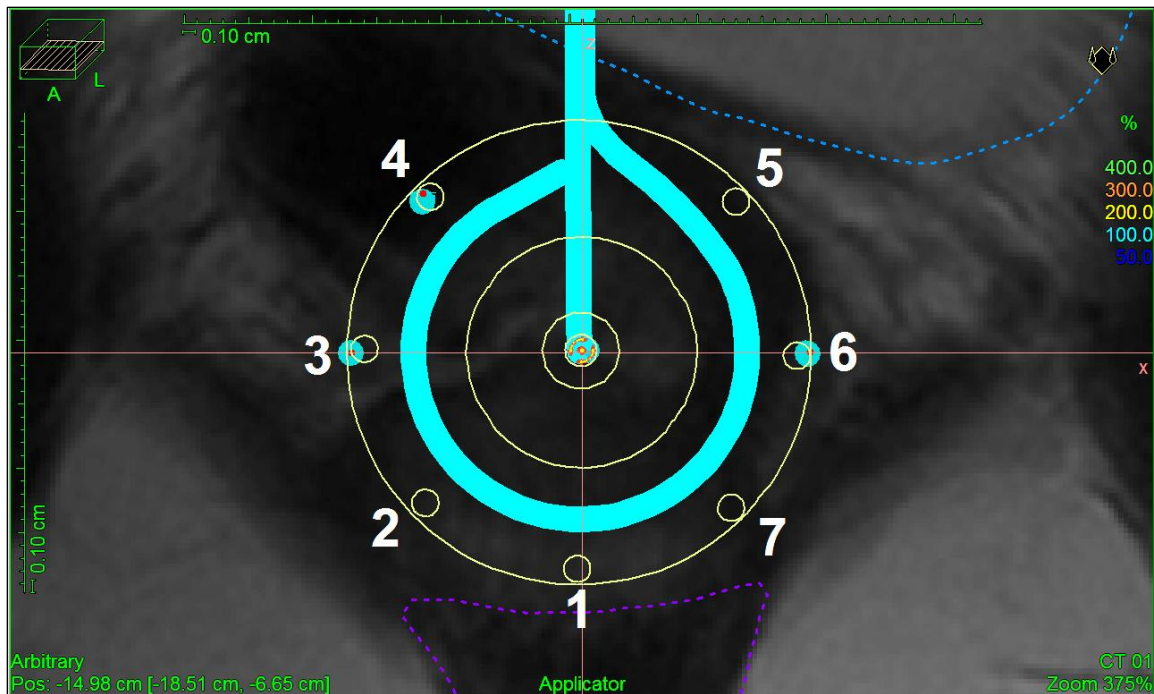
Til å plassere den forhåndsrekonstruerte applikatoren ble det benyttet ankerpunktet «Ring Center». Dette punktet ble plassert i origo. Det ble ikke benyttet flere ankerpunkter som følge av utfordringene knyttet til identifiseringen av dem. Applikatoren ble i stedet posisjonert manuelt ved å flytte og dreie den i alle tre romlige plan, slik at uterinsonden pekte langs y-aksen. Hvis 26x40 applikatoren ikke var lang nok til å dekke hele tumor ble 26x60-applikatoren valgt i stedet. Figur 20 viser et eksempel på hvordan applikatoren ble plassert for pasient 11.



Figur 20: Skjermbilde hentet fra Oncentra Masterplan, som viser plasseringen av applikator i alle tre plan, for pasient 11. Bildet nederst i høyre hjørne viser risikoorganene i 3D.

Rekonstruksjonen av nålene ble utført manuelt. Ringapplikatoren har syv fysiske hull langs kanten for plassering av nåler, og dette kan også sees på den rekonstruerte ringapplikatoren på

MR-bildet (Figur 21). Disse hullene ble brukt som pekepinn for hvor nålene burde rekonstrueres. Avstanden fra toppen av nålen til første kildeposisjon (offsetten) ble satt til 0,5 cm for alle nåler.



Figur 21: Ringapplikator med egennummererte hull for plassering av nåler.

Justeringer

Innsettingen av applikator i vagina vil flytte på de omkringliggende risikoorganene. Som følge av utfordringer knyttet til oppgaven, endte den rekonstruerte applikatoren ofte med å overlape med deler av rektum og/eller blære. For å løse dette problemet, ble deler av rektum (og/eller blære) slettet fra bildet for å lage plass til applikator. Det overlappende området ble slettet med en margin på ca. 3 mm fra kanten av ringapplikatoren. I Figur 22 vises det hvordan slettingen ble gjort i et paratransversalt og parasagittalt snittbilde av bekkenet til pasient 6. Figur 23 viser et tredimensjonalt bilde av alle risikoorganene, målvolumene og den rekonstruerte applikator for samme pasient.

I alle bildene nedenfor representerer de ulike stiplede, fargede konturene følgende:

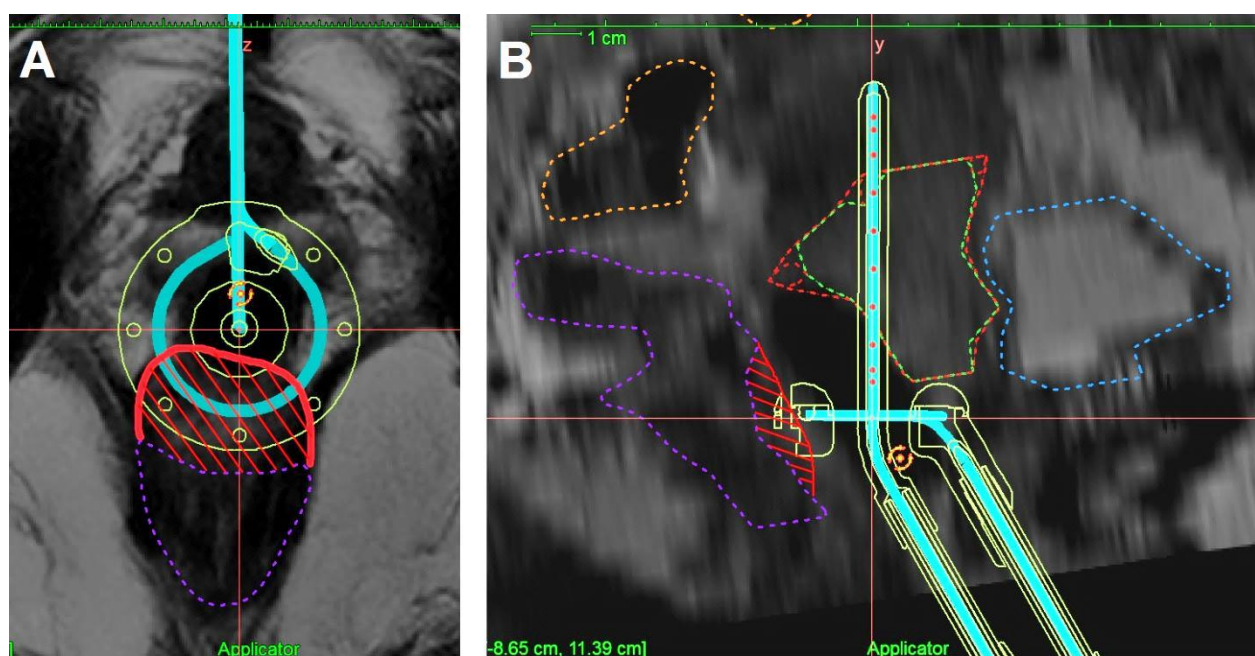
Blå: blære

Lilla: rektum

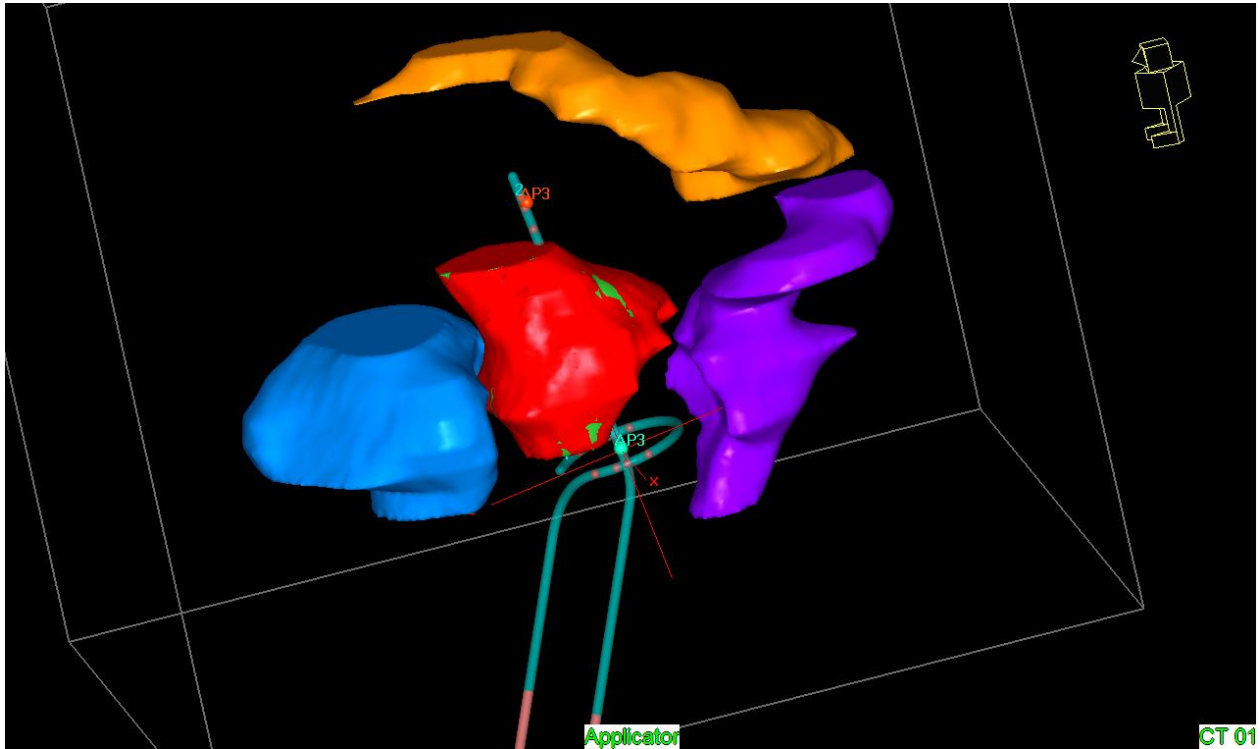
Oransje: colon sigmoideum

Rød: GTV

Grønn: BTV



Figur 22: Bildet viser et paratransversalt snittbilde (A) og et parasagittalt snittbilde (B) av bekkenet til pasient 6 med rekonstruert applikator. Det røde skraverete området av rektum representerer den delen som har blitt slettet for å lage plass til ringen.



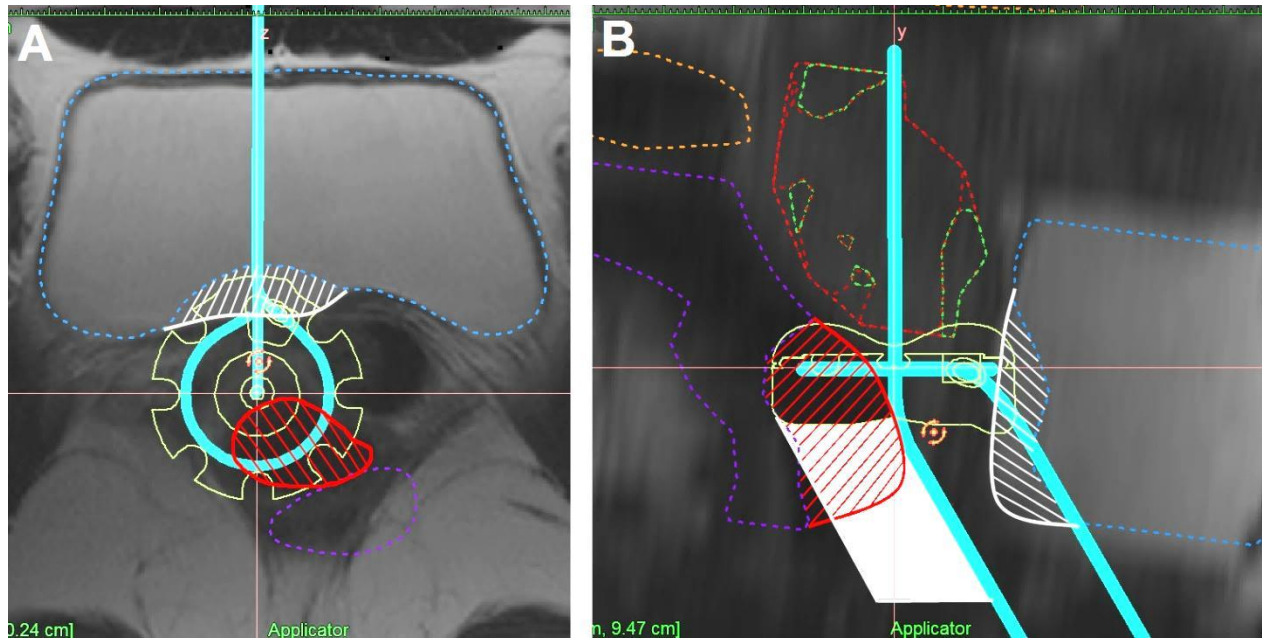
Figur 23: 3D bilde av rektum, blære, colon sigmoideum, HR-CTV, BTV og rekonstruert applikator for pasient 6.

Figur 24 og Figur 25 viser et eksempel på justeringer gjort for pasient 22. Ved fullstendig overlapp mellom rektum og applikator, som illustrert i Figur 24A av det røde skraverte området, ble rektum i det aktuelle snittet forskjøvet i stedet for slettet. Området som er avgrenset av den lilla stiplede linjen i Figur 24A viser ikke den faktiske utstrekningen til rektum, men viser rektum etter forflytningen. Som vist i figuren er ikke formen på den forskjøvede delen helt lik den originale. Dette kommer av at inntegningen av strukturene kun kan gjøres på de originale bildesnittene, og ikke i de mellomliggende rekonstruerte bildesnittene. Dersom det observeres at deler av applikator overlapper med det aktuelle risikoorganet i et av de rekonstruerte bildesnittene, må justeringen av risikoorganet gjøres i de to nærmeste originale bildesnittene. På grunn av dette vil det være vanskelig å få til en eksakt forflytning av et risikoorgan i et rekonstruert bildesnitt.

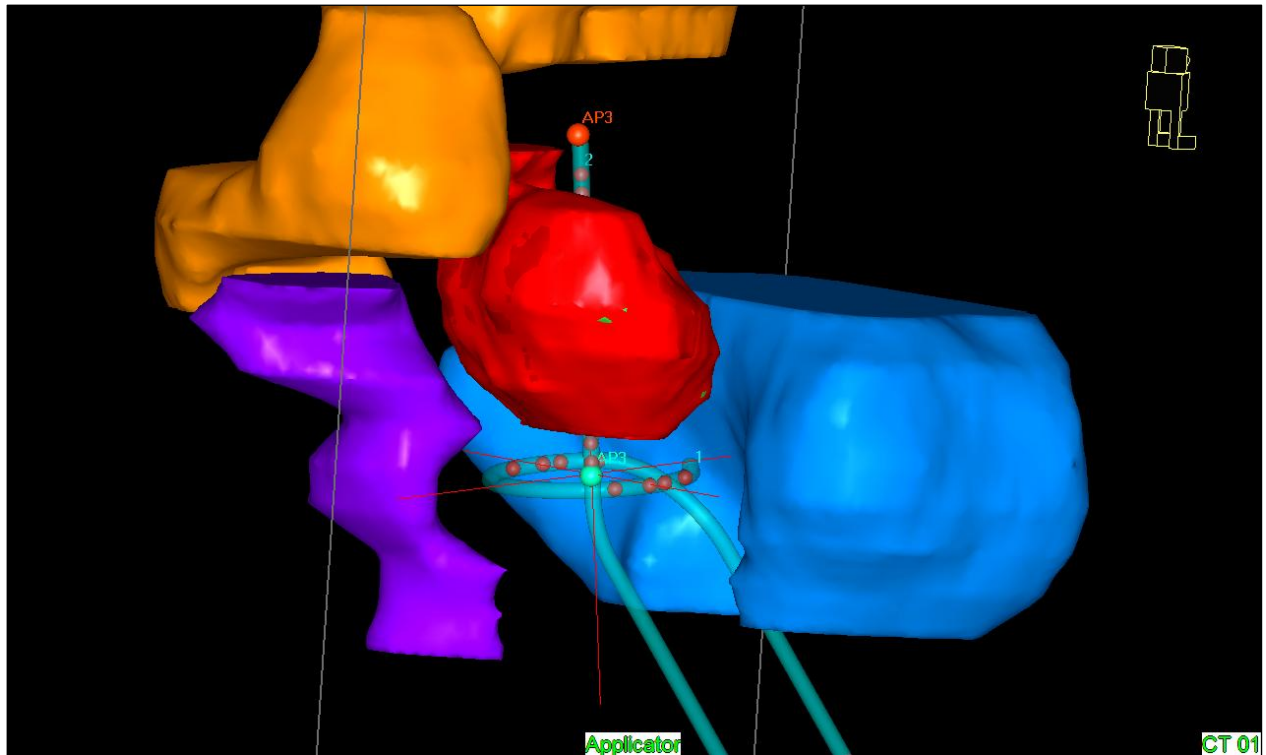
Det hvite skraverte området i samme figur viser den delen av blæren som er slettet. I Figur 24B vises et parasagittalt snittbilde av bekkenet til pasient 22. Det røde og hvite skraverte området representerer det samme som i Figur 24A. Det hvite helfargete området under den ene siden av ringen representerer sidestykket som brukes til å skyve rektum unna applikator. Derfor er også

det området av rektum som overlapper med sidestykket slettet. Figur 25 viser et tredimensjonalt bilde av risikoorganene, målvolumene og den rekonstruerte applikatoren.

Rektum ble endret for 22 av 23 pasienter, mens blære ble endret for 3 av 23 pasienter.



Figur 24: (A) Et paratransversalt snittbilde av bekkenet til pasient 22 med rekonstruert applikator. Det røde og hvite skraverte området representerer den faktiske utstrekningen til henholdsvis rektum og blære. Begge områdene har blitt slettet for å lage plass til ringen, som vist på bildet. (B) Parasagittalt snittbilde av bekkenet til pasient 22 med rekonstruert applikator. Det røde og hvite skraverte området representerer den delen av henholdsvis rektum og blære som har blitt slettet. Det hvite området under den ene siden av ringen representerer sidestykket som vanligvis brukes til å dytte rektum unna applikatoren.



Figur 25: Tredimensjonalt bilde av risikoorganer og målvolumer for pasient 22.

3.3.3 Behandlingsregime og planleggingskriterier

Doseplanleggingen er basert på et behandlingsregime der pasienten får 25 fraksjoner à 1,8 Gy med ekstern stråleterapi, og 4 fraksjoner à 7 Gy (planleggingsmålsetning) med brakyterapi. Dette tilsvarer henholdsvis 44,3 Gy EQD2 og 39,7 Gy EQD2 totalt til tumor. Vi benytter likning (3) fra kapittel 2.3.4 for å regne de fraksjonerte dosene om til EQD2 doser. Etter omregning til EQD2 kan man summere bidraget fra den eksterne stråleterapien og brakyterapi.

Doseplanleggingen av brakyterapi er basert på høy-dose-ratebehandling med Ir-192. Ved å bruke formel (3), kapittel 2.3.4, kan en maksimal dosegrense per fraksjon for hvert målvolum og risikoorgan beregnes. $\alpha/\beta = 10$ Gy og 3 Gy brukes henholdsvis for GTV og risikoorganene.

DVH-parametere	Ekstern + Braky	Braky
D90 til GTV	> 87 Gy EQD2	> 7.5 Gy per fraksjon
Blære D2cc	< 90 Gy EQD2	< 6.29 Gy per fraksjon
Rektum D2cc	< 72 Gy EQD2	< 4.68 Gy per fraksjon
Colon sigmoideum D2cc	< 72 Gy EQD2	< 4.68 Gy per fraksjon

Tabell 3: Andre kolonne viser grenseverdier for D90 til GTV, blære, rektum og colon sigmoideum D2cc etter ekstern stråleterapi og brakyterapi. Tredje kolonne viser grenseverdier per fraksjon for de samme DVH-parametere, ved brakyterapi.

Som tidligere beskrevet er det D90 som benyttes for å evaluere dosen til målvolumet. I en artikkel av Dimopolus *et al.* [42] antydes det at total D90 for HR-CTV bør være 87 Gy EQD2 eller høyere for å oppnå >90% lokal tumorkontroll. Samtidig bør ikke D2cc for de kritiske organer overskride totaldose angitt i andre kolonne i Tabell 3. Disse er hentet fra EMBRACE¹⁹-protokollen [21]. Dersom det antas at dosebidragene fra EST er lik for både GTV og kritiske organer, kan man finne dosegrenser per brakyfraksjon for de ulike strukturene. Resultatet av en slik beregning er vist i tredje kolonne i Tabell 3.

3.3.4 Behandlingsplaner

Det ble utarbeidet tre behandlingsplaner:

- **Standardplan:**

En standard behandlingsplan hvor utgangspunktet for de aktive kildeposisjonene i applikator er tatt fra behandlingsstandarden som brukes som utgangspunkt for doseplanlegging ved Radiumhospitalet. Denne planen er normalisert til punkt A.

- **Plan B1:**

En behandlingsplan som reflekterer en normal klinisk situasjon. Målet er å gi eskalert dose til GTV uten å overskride grenseverdien til risikoorganene. Vurdert ut fra DVH-parametere.

¹⁹ an international study on MRI-guided BRachytherapy in locally Advanced CErvical cancer

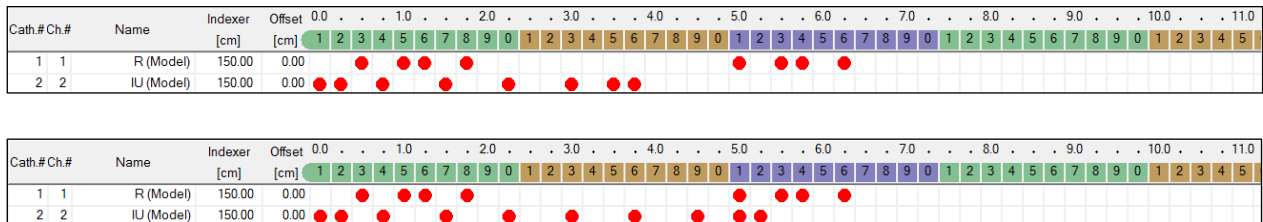
- **Plan B2:**

En ny behandlingsplan hvor målet er å gi eskalert dose til BTV uten å overskride grenseverdien til risikoorganene. Vurdert ut fra DVH-parametere.

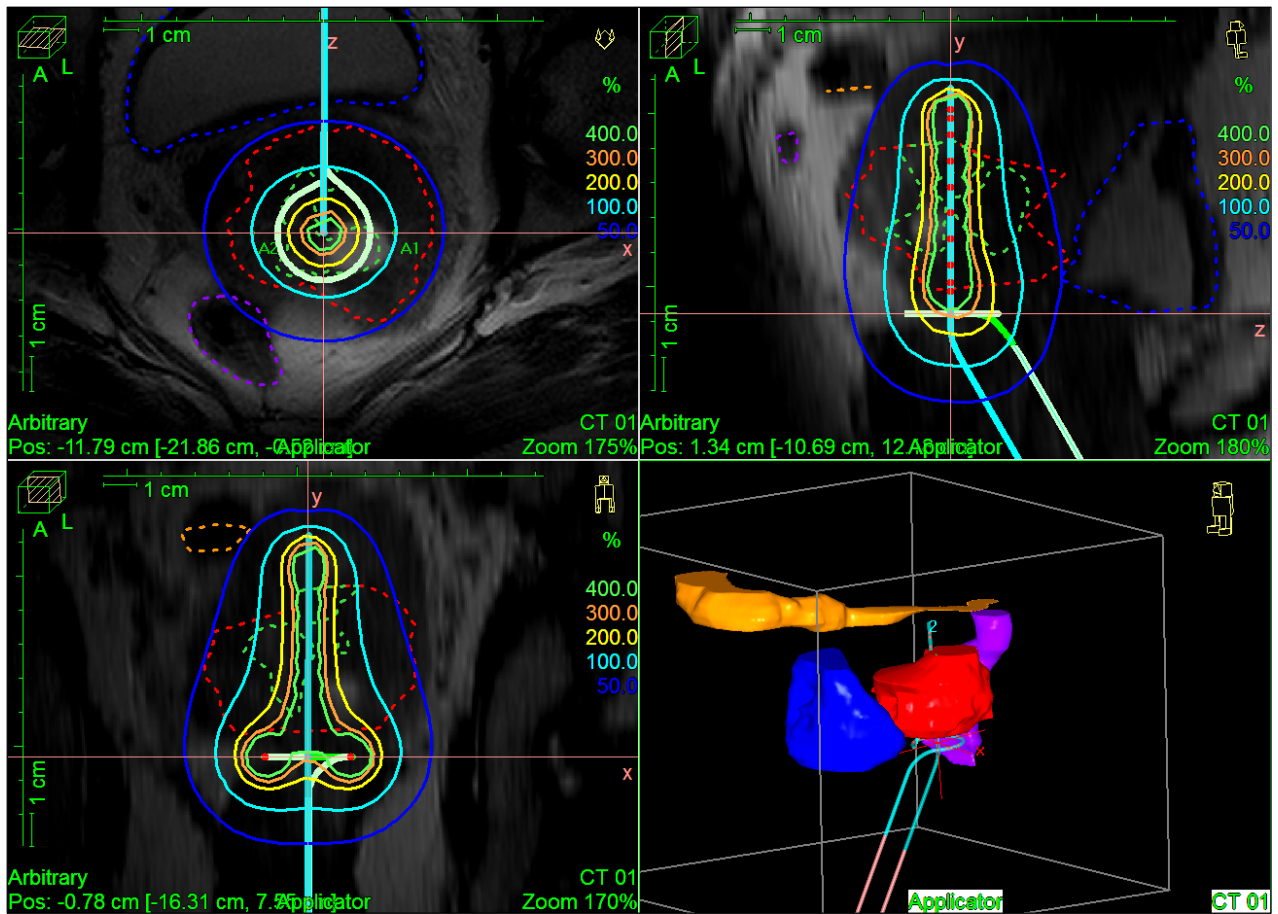
Rekonstruksjon av applikator, inntegning og justering av målvolumer og risikoorganer ble gjort for én behandlingsplan, per pasient. Disse ble deretter kopiert over til de andre behandlingsplanene, slik at alle behandlingsplanene var basert på nøyaktig samme applikator og målvolumer.

3.3.5 Standardplan

Standardplan er en ikke-optimalisert behandlingsplan, der standard kildekonfigurasjon som brukes ved Radiumhospitalet ble brukt. Dosefordelingen ble normalisert til punkt A. Etter normalisering får alle kildeposisjonene en vekt på 1, som tilsvarer en bestemt tid kilden skal stå i de forskjellige kildeposisjonene. D90, D100 og V100 for GTV, og i tillegg V200 og V300 for BTV, samt D2cc for blære, rektum og colon sigmoideum ble funnet. Figur 26 viser standard kildekonfigurasjon som brukes ved Radiumhospitalet for en 26x40 mm og en 26x60 mm Viennaapplikator. Figur 27 viser standard dosefordeling fra standardplan for pasient 1.



Figur 26: Standard kildekonfigurasjon som brukes ved Radiumhospitalet for (øverst) 26x40 applikator og (nederst) 26x60 applikator. R står for ringen og IU står for uterinrøret.



Figur 27: Et eksempel på en standard dosefordeling. De heltrukne linjene i grønn, oransje, gul, turkis og mørkeblå angir henholdsvis 400, 300, 200, 100 og 50% isodoselinjen. Bildet er hentet fra pasient 1, standardplan.

3.3.6 Optimalisering av plan B1 og plan B2

Målet med plan B1 er å optimalisere dosefordelingen med hensyn på GTV. Det vil si å gi så høy dose som mulig til GTV, samtidig som dose til risikoorganene holdes under grenseverdiene. I plan B2 ønsker vi å bruke den biologiske informasjonen vi har om tumorvolumet til videre å skreddersy behandlingen, slik at BTV mottar den høyeste dosen.

Optimaliseringen i plan B1 og B2 ble tilpasset hver pasient, på grunnlag av konfigurasjonen til henholdsvis GTV og BTV, risikoorganene, og avstanden mellom disse.

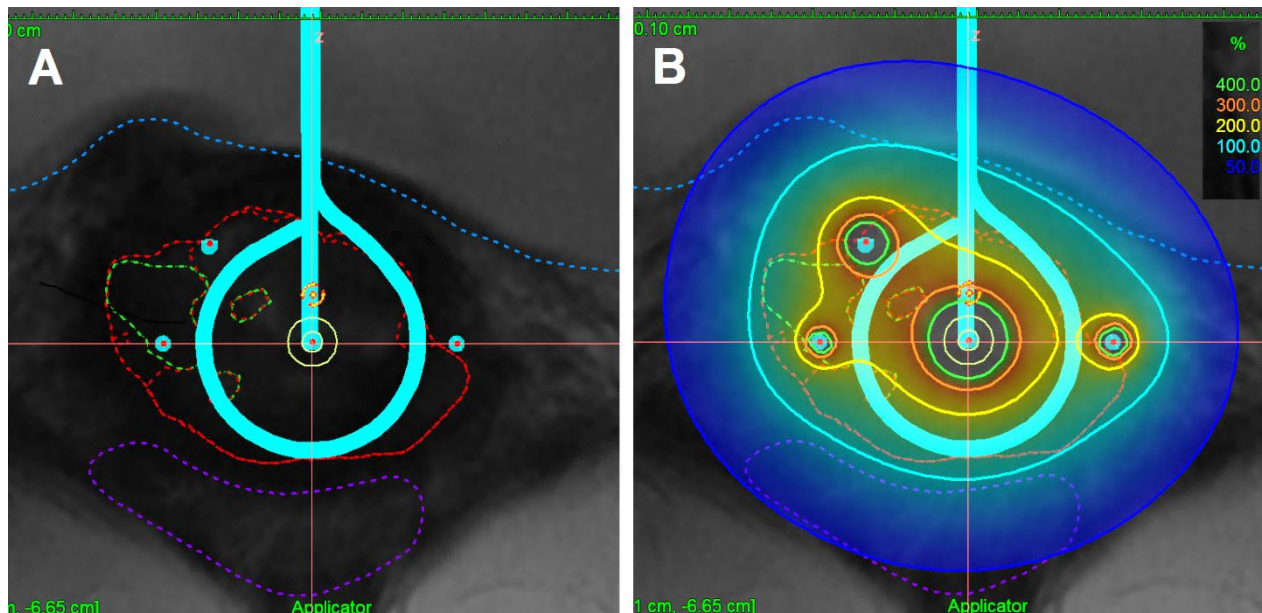
Utgangspunktet for kildekonfigurasjonen i plan B1 og B2 var den samme som ble brukt i standardplanen. Ved optimalisering anbefales det å avvike så lite som mulig fra denne dosefordelingen. Dette ble oppnådd ved å holde alle kildeposisjonene i ringapplikatoren og uterinsonden under en vekt på 4. I Oncentra Masterplan er det flere muligheter for optimalisering, man kan blant annet aktivere forskjellige kildeposisjoner, bruke nåler og endre på tidene eller vektene på de forskjellige kildeposisjonene (manuell/grafisk optimalisering, kapittel 2.9.1).

Aktivering av kildeposisjoner

For å avvike så lite som mulig fra standard dosefordeling, ble kildekonfigurasjonen ikke endret betydelig. Dersom det var områder i GTV eller BTV som ikke fikk tilstrekkelig høy dose, ble kildeposisjonene i de aktuelle områdene aktivert. Deaktivering av kildeposisjoner ble gjort i de områder hvor et eller flere risikoorganer lå tett inntil det aktuelle området, for at dosen til organene ikke skulle overskride grenseverdien.

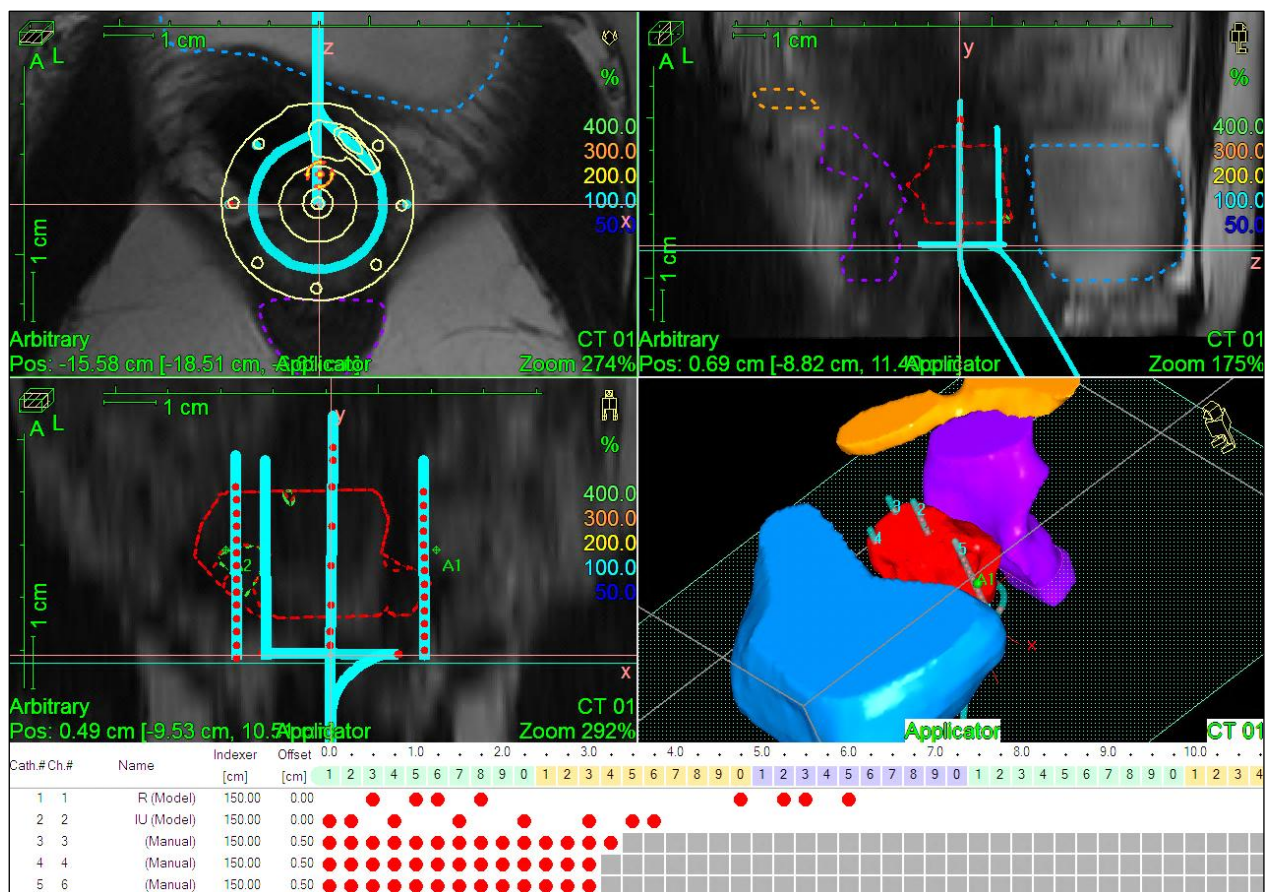
Bruk av nåler

Valget om å ta i bruk nåler, hvor mange som skulle brukes, og hvor de skulle plasseres ble bestemt på bakgrunn av utstrekningen, topografien og posisjonen til GTV eller BTV i forhold til applikatoren. Nåler ble brukt for de pasienter der 100% isodosekurven ikke dekket hele GTV. Figur 28 viser et eksempel på hvordan nåler ble brukt i plan B1 for pasient 11. Det ble ikke plassert en nål i posisjon 7 (Figur 21), da 100%-isodosen hadde gått inn i rektum, og gitt rektum for høy dose.



Figur 28: Bildet viser den rekonstruerte applikatoren samt posisjonen til nålene i forhold til GTV, i plan B1 for pasient 11. (A) uten isodoselinjer, (B) med isodoselinjer. De heltrukne linjene i grønn, oransje, gul, turkis og mørkeblå angir henholdsvis 400, 300, 200, 100 og 50% isodoselinje. 100% representerer 7,0 Gy. Bildet er hentet fra pasient 11, plan B1.

Alle kildeposisjonene i nålene som ble tatt i bruk ble aktivert og kildetidene satt til null. Man ønsker ofte ikke å bruke nålene som hovedkilde for strålingen, men kun som et supplement. Grunnen til dette er at den avleverte dosen ofte er veldig høy i områdene lokalt rundt nålene. I og med at man har begrenset klinisk erfaring med bruk av nåler, er det ikke kjent hvor høy dose ulikt vev i nærheten av livmorhalsen tåler. Maksimal tid i hver kildeposisjon i nålene ble derfor satt til 20% av kildetiden for standardplanen. Figur 29 viser den rekonstruerte applikatoren og de tre nålene som ble brukt, i alle tre romlige plan fra plan B1, for pasient 11. Helt nederst vises de aktive kildeposisjonene for hvert kateter. De to øverste radene viser de aktive kildeposisjonene i ringapplikatoren (rad 1) og uterinsonden (rad 2). De tre siste radene viser de aktive kildeposisjonene i de tre nålene. Selv om nåler ble rekonstruert i bestemte posisjoner, ble ikke alle nødvendigvis brukt. Da det skulle bestemmes om nåler skulle brukes, ble det kun tatt hensyn til utstrekningen til GTV (i plan B1) eller BTV (i plan B2), og ikke de omkringliggende risikoorganene. Hvis det under optimalisering ble observert at bruken av én eller flere nåler resulterte i for høy dose til ett eller flere risikoorganer, ble kildetidene i disse nålene satt til null. I de tilfeller hvor plasseringen av en nål hadde overlappet delvis eller fullstendig med et risikoorgan, ble enten kildetidene satt til null eller lengden på nålen redusert eller slettet-avhengig av situasjonen. Gjennomsnittlig antall nåler som ble brukt i plan B1 og B2 er henholdsvis 5 og 4.



Figur 29: Bildet viser den rekonstruerte applikatoren og de 3 nålene i paratransversalt, parasagittalt og koronalt plan. Den fjerde ruta viser et tredimensjonalt bilde av risikoorganene, målvolumene, den rekonstruerte applikatoren og de 3 nålene. Helt nederst vises de aktiverte kildeposisjonene i de forskjellige katetrene. Bildet er hentet fra pasient 11, plan B1.

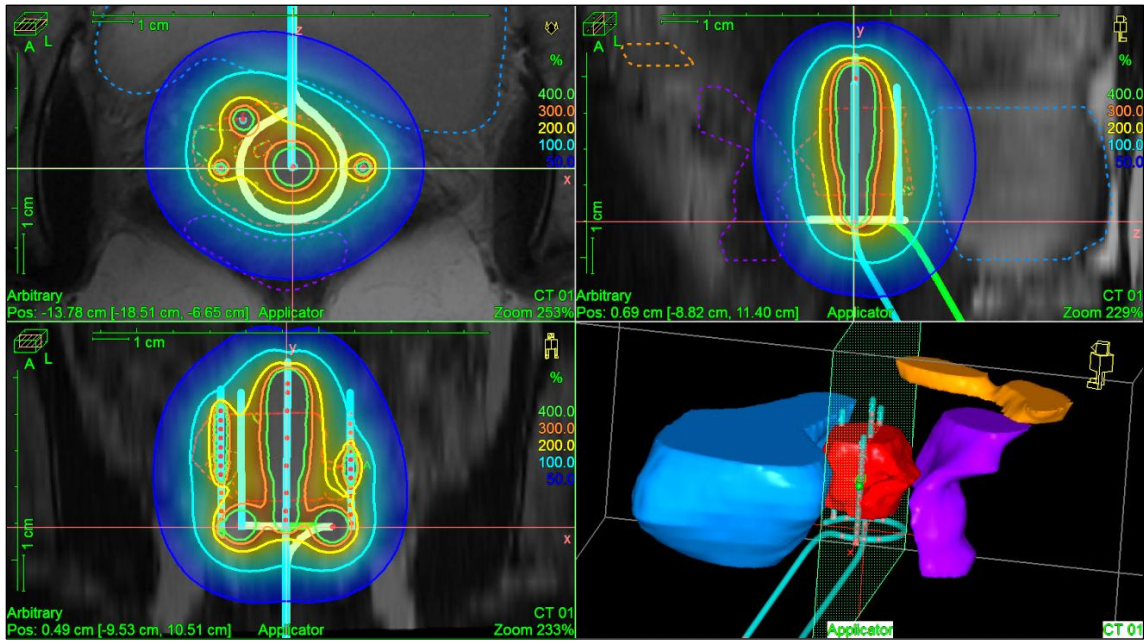
Figur 30 viser fordelingen av kildetider i de ulike katetrene etter optimalisering av plan B1 for pasient 11. Figur 31 viser den endelige dosefordelingen for samme behandlingsplan og pasient, etter optimalisering.

Figur 32 viser den endelige dosefordelingen og kildekonfigurasjonen for pasient 3, plan B2. Figur 33 viser et eksempel på hvor de forskjellige nålene som ble brukt ble plassert i plan B1 og B2, for pasient 18. (A) til (D) viser det samme paratransversale snittbildet. (A) og (B) er skjermbilder tatt fra plan B1 og viser applikatoren og de 5 nålene henholdsvis uten og med den resulterende dosefordelingen lagt over. (C) og (D) er skjermbilder tatt fra plan B2 og viser applikatoren og de 4 nålene henholdsvis uten og med den resulterende dosefordelingen lagt over. I (C) og (D) er GTV-konturen huket av slik at optimaliseringen blir gjort med hensyn på BTV.

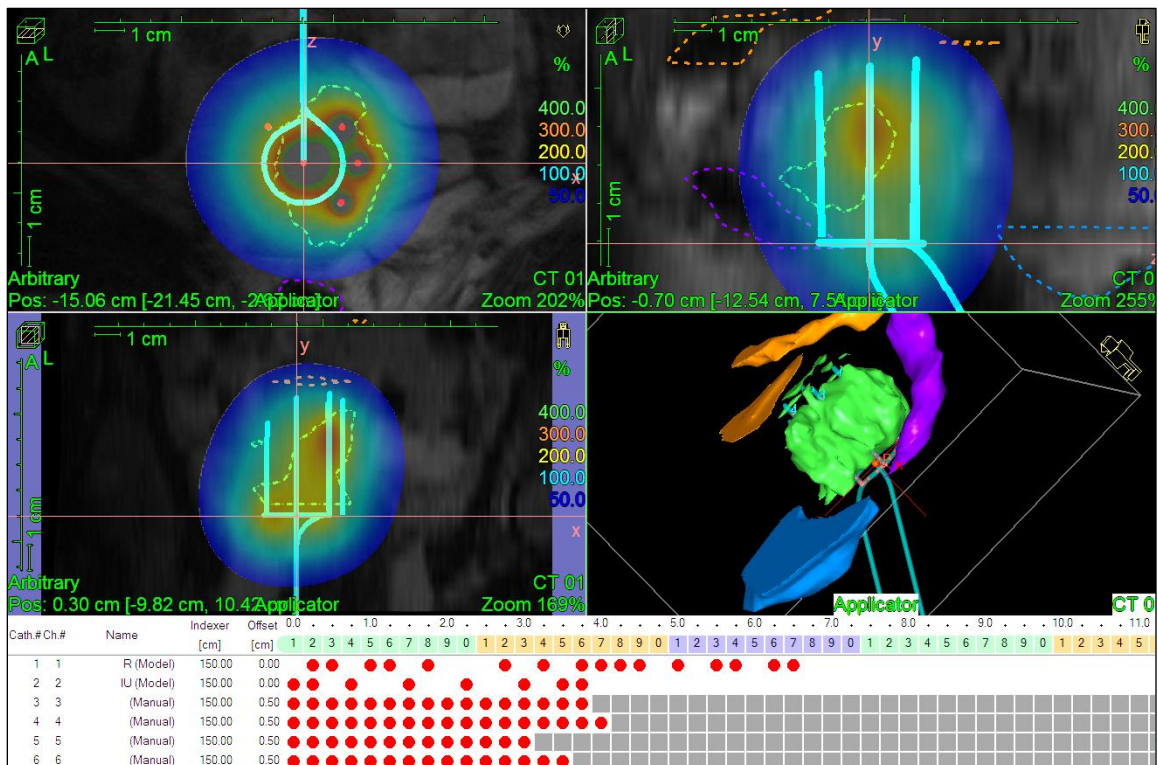
Dose til strukturene ble evaluert i form av D90, D100 og V100 for GTV, og i tillegg V200 og V300 for BTV, samt D2cc for blære, rektum og colon sigmoideum.

Cathe...	Dwell ...	X [c...	Y[cm]	Z[c...	Wei...	diff...	Time...	Dwell weight
● 1	3	-0.58	-15...	0.27	0.89	0.00	151.83	
● 1	5	-0.80	-15...	-0.17	0.83	0.00	141.44	
● 1	6	-0.84	-15...	-0.42	0.74	0.00	126.55	
● 1	8	-0.78	-15...	-0.91	0.00	0.00	0.00	
● 1	20	1.59	-15...	-1.15	0.00	0.00	0.63	
● 1	22	1.74	-15...	-0.68	0.62	0.00	105.19	
● 1	23	1.76	-15...	-0.43	0.77	0.00	130.67	
● 1	25	1.65	-15...	0.06	0.88	0.00	149.06	
● 2	1	0.58	-11...	-0.48	0.96	0.00	163.46	
● 2	2	0.57	-11...	-0.48	0.93	0.00	158.89	
● 2	4	0.56	-12...	-0.48	1.27	0.00	215.27	1.27
● 2	7	0.53	-12...	-0.48	1.45	0.00	247.05	1.45
● 2	10	0.51	-13...	-0.49	1.13	0.00	192.14	1.13
● 2	13	0.49	-14...	-0.49	0.49	0.00	83.72	
● 2	15	0.47	-14...	-0.49	0.23	0.00	38.89	
● 2	16	0.46	-15...	-0.49	0.38	0.00	65.36	
● 3	1	-1.27	-12...	-0.50	0.10	0.00	16.66	
● 3	2	-1.27	-12...	-0.50	0.10	0.00	16.31	
● 3	3	-1.28	-12...	-0.50	0.09	0.00	15.72	
● 3	4	-1.28	-12...	-0.50	0.09	0.00	14.86	
● 3	5	-1.29	-13...	-0.50	0.08	0.00	13.81	
● 3	6	-1.29	-13...	-0.50	0.08	0.00	12.83	
● 3	7	-1.29	-13...	-0.50	0.07	0.00	12.31	
● 3	8	-1.30	-13...	-0.51	0.07	0.00	12.50	
● 3	9	-1.30	-14...	-0.51	0.00	0.00	0.00	
● 3	10	-1.31	-14...	-0.51	0.00	0.00	0.00	
● 3	11	-1.31	-14...	-0.51	0.00	0.00	0.00	
● 3	12	-1.31	-14...	-0.51	0.00	0.00	0.00	
● 3	13	-1.32	-15...	-0.51	0.00	0.00	0.00	
● 3	14	-1.32	-15...	-0.51	0.02	0.00	3.96	
● 4	1	-0.71	-12...	0.69	0.16	0.00	26.71	
● 4	2	-0.72	-12...	0.69	0.16	0.00	27.92	
● 4	3	-0.72	-12...	0.70	0.19	0.00	31.91	
● 4	4	-0.73	-13...	0.70	0.22	0.00	37.04	
● 4	5	-0.73	-13...	0.71	0.21	0.00	35.94	
● 4	6	-0.73	-13...	0.71	0.18	0.00	30.06	
● 4	7	-0.74	-13...	0.71	0.15	0.00	26.20	
● 4	8	-0.74	-14...	0.72	0.15	0.00	24.68	
● 4	9	-0.75	-14...	0.72	0.14	0.00	24.22	

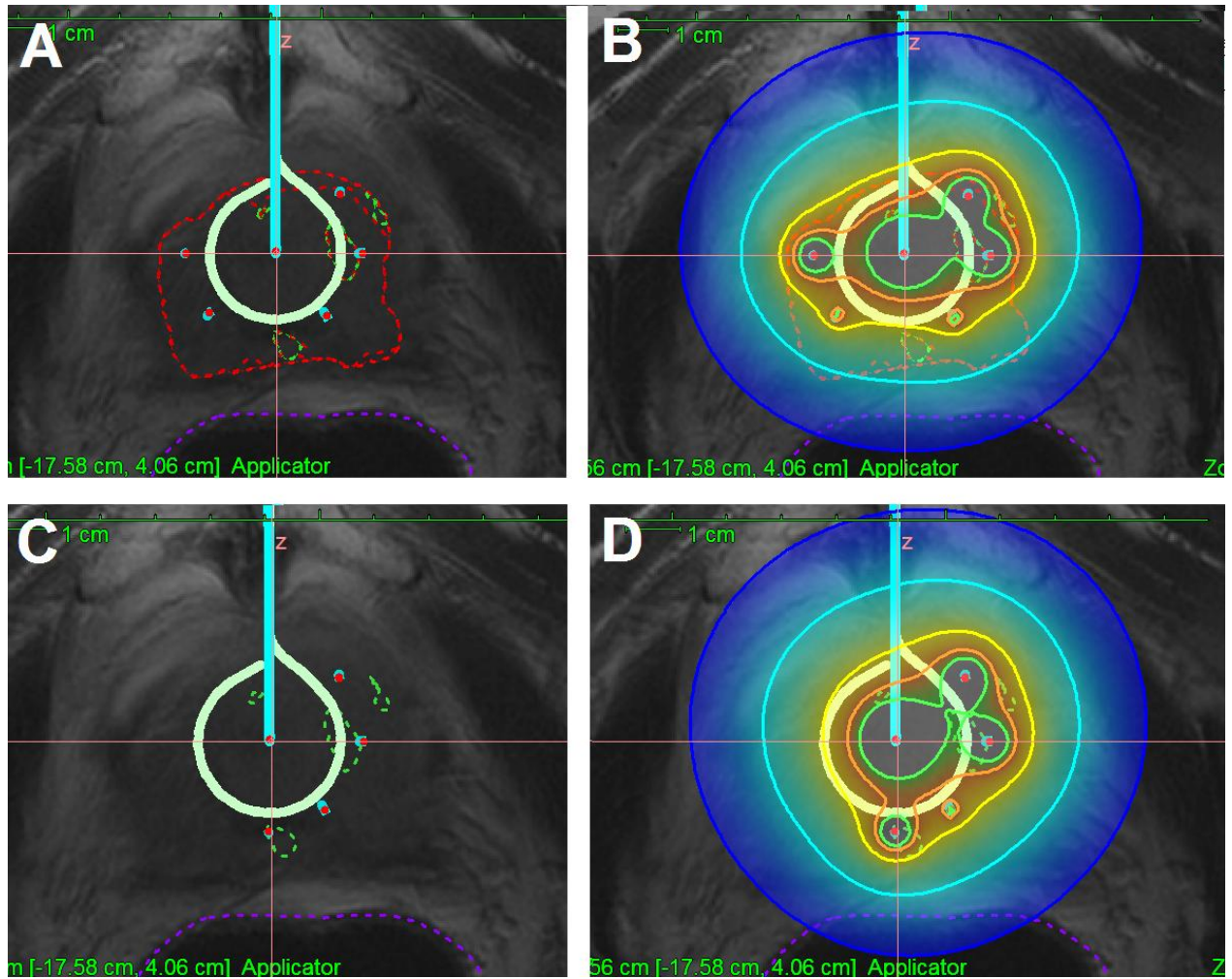
Figur 30: Manuell justering av kildedider- og vektor. Bildet er hentet fra pasient 11, plan B1.



Figur 31: Doseplan på kontursett i paratransversalt, parasagittalt og parakoronalt plan. De heltrukne linjene er isodoselinjer, hvor grønn, oransje, gul, turkis og mørkeblå angir henholdsvis 400, 300, 200, 100 og 50% isodoselinjen. Figuren er hentet fra pasient 11, plan B1.



Figur 32: Doseplan på kontursett i paratransversalt, parasagittalt og parakoronalt plan, samt den rekonstruerte applikatoren og nålene. Figuren nederst i venstre hjørne viser 3D rekonstruksjon av det biologiske målvolumet BTV, blære, rektum og colon sigmoideum. Helt nederst vises de aktive kildeposisjonene i ringapplikatoren, uterinsonden og de fire nålene som er brukt. Bildet er tatt fra pasient 3, plan B2.



Figur 33: Paratransversale snittbilder fra pasient 18. (A) er et skjermbilde hentet fra plan B1, og viser den rekonstruerte applikator, posisjonen til de 5 nålene som ble brukt, GTV, BTV og delvis rektum. (B) viser det samme som er vist i (A), men med den resulterende dosefordelingen lagt over. (C) er et skjermbilde hentet fra plan B2, og viser den rekonstruerte applikatoren, posisjonen til de 4 nålene som ble brukt, BTV og delvis rektum. (D) viser det samme som er vist i (C), men med den resulterende dosefordelingen lagt over.

3.4 Ekstern stråleterapi

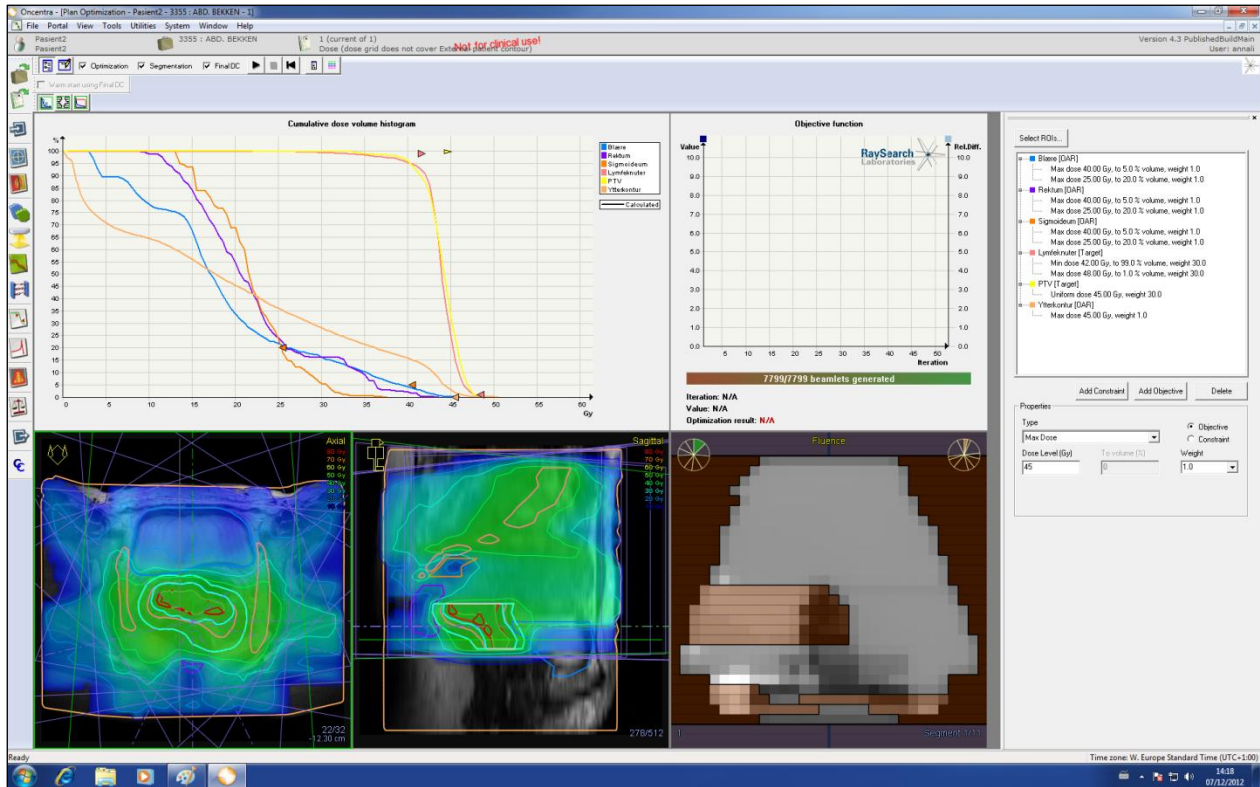
Den eksterne stråleterapien ble levert med IMRT. 5 vilkårlige pasienter ble valgt ut, nemlig pasient 2, 3, 9, 10 og 17. For hver pasient ble det benyttet 7 koplanare felt med gantryvinkler på 51°, 103°, 154°, 206°, 257°, 309° og 360°. 15 MV fotoner ble brukt som strålingstype for alle felt. Doseplanleggingen ble utført i Oncentra Masterplan.

3.4.1 Behandlingsplaner

For alle fem pasienter ble det utarbeidet to behandlingsplaner. I den første ble hele GTV (inkludert BTV) planlagt med en konvensjonell homogen dose på 25 x 1,8 Gy. I den andre ble BTV planlagt med eskalert dose, samtidig som den gjennomsnittlige dosen i GTV-BTV (GTV ikke inkludert BTV) holdes konstant og lik den konvensjonelle homogene dosen på 45 Gy. Disse to planene refereres heretter til som E1 og E2. Planleggingen var basert på de samme MR-bildene og strukturene som ble brukt i brakyterapien. I ekstern stråleterapi kreves det i tillegg at man definerer risikoorganet ytterkontur og målvolumet lymfeknuter. Disse volumene ble definert for hver pasient. For alle målvolumene ble det lagt til en 5 mm margin som tar hensyn til planleggingsusikkerheter. Planlagt dose ble levert til disse målvolumene, inkludert marginen. Disse målvolumene er listet opp i Tabell 4. For plan E1 og E2 ble det planlagt en totaldose til henholdsvis PTV og PTV_{GTV-BTV} på 45 Gy gitt over 25 fraksjoner à 1,8 Gy per fraksjon. For plan E1 og E2 ble isosenteret satt sentralt i henholdsvis PTV og PTV_{GTV-BTV}.

Tabell 4: Liste over hvilke målvolumer de planlagte dosene blir levert til i plan E1 og plan E2.

Plan E1	Plan E2
PTV (GTV + 5 mm margin)	PTV _{BTV} (BTV + 5 mm margin)
PTV _L (Lymfeknuter + 5 mm margin)	PTV _{GTV-BTV} (GTV – BTV + 5 mm margin)
	PTV _L (Lymfeknuter + 5 mm margin)



Figur 34: Skjerm bilde av optimaliseringsvinduet i Oncentra Masterplan. Bildet viser planlegging på bilder fra pasient 2 i to plan, samt et dose-volum-histogram. Helt til høyre er menyen for optimalisering der man setter kriterier for øvre og nedre dosegrenser for de ulike volumene.

3.4.2 Optimalisering

Optimaliseringen ble utført i optimaliseringsvinduet i Oncentra Masterplan (Figur 34). Her kan man enten gi en uniform dose til et bestemt volum, eller sette restriksjoner på nedre og øvre dosegrenser for volumet. For en gitt nedre dosegrense ble det bestemt hvor stor prosentandel av volumet som minimum kunne motta denne dosen. Tilsvarende for en øvre dosegrense ble det bestemt hvor stor prosentandel av volumet som maksimalt kunne motta denne dosen. Grenseverdiene for risikoorganene ble satt likt i de to planene for alle pasienter, mens for målvolumene ble de satt noe ulikt. Grenseverdiene er valgt basert på klinisk erfaring. Tabell 5 og Tabell 6 viser typiske grenseverdier som ble brukt i henholdsvis plan E1 og E2 for alle pasienter.

Tabell 5: Restriksjoner for maksimum- og minimumsdoser for de ulike volumene i plan E1. Eksempelvis skal 99% av PTV_L ha en minimumsdose på 42 Gy, og 1% skal ha en maksimumsdose på 48 Gy.

Type volum	Grense	Volumandel (%)	Dose (Gy)
PTV	Uniform	100	45
PTV _L	Nedre	99	42
	Øvre	1	48
Ytterkontur	Øvre	100	45
Blære	Øvre	5	40
	Øvre	20	25
Rektum	Øvre	5	40
	Øvre	20	25
Colon sigmoideum	Øvre	5	40
	Øvre	20	25

Tabell 6: Restriksjoner for maksimum- og minimumsdoser for de ulike volumene i plan E2. Eksempelvis skal 100% av PTV_{BTv} ha en minimumsdose på 75 Gy.

Type volum	Grense	Volumandel (%)	Dose (Gy)
PTV _{BTv}	Nedre	100	75
PTV _{GTV-BTv}	Uniform	100	45
	Nedre	100	45
PTV _L	Nedre	99	42
	Øvre	1	48
Ytterkontur	Øvre	100	45
Blære	Øvre	5	40
	Øvre	20	25
Rektum	Øvre	5	40
	Øvre	20	25
Colon sigmoideum	Øvre	5	40
	Øvre	20	25

For alle restriksjoner ble det også satt en prioritering i form av en tallverdi mellom 0 og 100. Dette er en måte å spesifisere hvilke krav som er spesielt viktig at programmet oppfyller under optimalisering. For risikoorganene ble det for de fleste pasienter i begge planer satt en prioritering på 1. For målvolumene ble prioriteringen satt på bakgrunn av vanskelighetsgraden av optimaliseringen, og denne varierte en del mellom de ulike pasientene og planene.

Fra plan E1 ble gjennomsnittsdosen til GTV, BTV og lymfesystemet, og gjennomsnittsdosen og D2cc til risikoorganene, hentet ut. Fra plan E2 ble gjennomsnittsdosen og D98 til GTV-BTV, BTV, lymfesystemet, og gjennomsnittsdosen og D2cc til risikoorganene, hentet ut.

3.5 Kombinasjon av ekstern stråleterapi og brakyterapi

Den konvensjonelle strategien som benyttes i dag for pasienter med lokalavansert livmorhalskreft består av en kombinasjon av ekstern stråleterapi og brakyterapi. Den eksterne strålebehandlingen leveres ofte først, deretter den interne. Det er derfor interessant å utforske forskjellige strategier der man tar hensyn til biologisk informasjon, og sammenlikne disse med den konvensjonelle strategien. På grunnlag av det som har blitt gjort til nå, skal det utarbeides strategier som inkluderer ulike kombinasjoner av planer fra de to forskjellige behandlingstypene. Dosebidragene fra de forskjellige planene fra ekstern stråleterapi og brakyterapi skal summeres ved hjelp av et program som er skrevet i IDL av Eirik Malinen.

3.5.1 Kombinerte behandlingsplaner

For de samme fem pasientene som fikk utarbeidet eksterne behandlingplaner, ble det også utarbeidet fire kombinerte behandlingsplaner. Tabell 7 viser en oppsummering av de ulike planene fra EST og BT. Tabell 8 viser hvilke planer som har blitt kombinert.

Tabell 7: De ulike planene fra brakyterapien (venstre) og ekstern stråleterapi (høyre).

Brakyterapi		Ekstern stråleterapi	
Plan	Beskrivelse	Plan	Beskrivelse
Standardplan	Standardplan		
B1	Eskalert dose til GTV	E1	Homogen dose til GTV
B2	Eskalert dose til BTV	E2	Eskalert dose til BTV

Tabell 8: Kombinerte planer fra brakyterapi og ekstern stråleterapi.

Plan	Beskrivelse	Kombinerte planer
S1	Konvensjonell strategi	B1 + E1
S2	Eskalert dose til BTV med BT	B2 + E1
S3	Eskalert dose til BTV med EST	B1 + E2
S4	Eskalert dose til BTV, både med BT og EST	B2 + E2

3.5.2 Summering av doser

For å summere dosebidragene fra EST og BT må dosen fra EST gitt i en voxel summeres med dosen fra BT gitt i samme voxel. Denne metoden kalles volumetrisk summering. I Masterplan lagres dosene til de forskjellige strukturene i dosematriser. Disse ble eksportert fra Masterplan, og lastet inn i IDL. Dosematrisene kommer i en oppløsning på 4 mm, og dette er grovere enn oppløsningen i de T_2 -vektede MR-bildene. For å overføre dosematrisene til MR-bildene ble oppløsningen i dosematrisene økt til samme oppløsning som i MR-bildene. Dosene er oppgitt i Gy, og for å kunne summere dosebidragene fra EST og BT ble de konvertert til 2 Gys ekvivalente doser. $\alpha/\beta = 10$ Gy og $\alpha/\beta = 3$ Gy ble brukt for henholdsvis målvolumene og risikoorganene. Etter omregning ble dosene til de forskjellige strukturene summert volumetrisk.

Det var ikke mulig å overføre koordinatsystemet som var definert i brakymodulen. I stedet ble det innebygde koordinatsystemet fra MR-avbildningen, som går langs pasientens lengdeakse, brukt. Konsekvensen av dette var at de avleste dosene fra brakyterapien ikke var identiske som de beregnede dosene fra IDL-koden. Det var derfor viktig å kvalitetssikre dosene fra koden. For de to aktuelle planene fra EST og BT ble dosene fra koden sammenliknet med dosene fra Masterplan. I BT ble dette gjort for D90 til GTV, BTV og GTV-BTV, og D2cc til blære, rektum og colon sigmoideum. Tilsvarende for EST ble dette gjort for gjennomsnittet, medianen og standardavviket til de samme målvolumene og risikoorganene. Fra begge modaliteter ble differansen mellom de aktuelle parameterverdiene fra koden og Masterplan beregnet. Dette ble gjort for pasient 2, 9 og 10. Deretter ble gjennomsnittet tatt både over pasientene og de to aktuelle planene. De gjennomsnittlige differansene fra BT og EST er vist i henholdsvis Tabell 9 og Tabell

10. Tabell 9 viser jevnt over lav dosedifferanse for de fleste volumer, utenom D90 til BTV og D2cc til colon sigmoideum. D90-verdien fra koden er i gjennomsnitt 6,61 Gy lavere enn verdien fra Masterplan. Tilsvarende er den 4 Gy for colon sigmoideum D2cc. Tabell 10 viser at dosedifferansen for de ulike volumene fra EST ligger mellom -1 og 3 Gy.

Tabell 9: Gjennomsnittlig differanse mellom totaldosen fra IDL-koden og Masterplan, beregnet for D90 for målvolumene, og D2cc for risikoorganene fra BT.

	GTV	GTV-BTV	BTV	Blære	Rektum	Sigmo
D90 (Gy)	-2,83	-0,44	-6,61	-	-	-
D2cc (Gy)	-	-	-	0,23	-0,08	4,0

Tabell 10: Gjennomsnittlig differanse mellom totaldosen fra IDL-koden og Masterplan, beregnet for gjennomsnittet, medianen og standardavviket fra EST.

	GTV	GTV-BTV	BTV	Blære	Rektum	Sigmo
Gjennomsnitt (Gy)	-0,54	-0,15	-1,17	0,76	0,17	2,02
Median (Gy)	-0,75	-0,19	-1,11	0,31	0,43	1,79
Standardavvik (Gy)	-0,12	-0,14	0,53	0,62	-0,14	0,98

Den summerte dosen fra alle de kombinerte behandlingsplanene ble evaluert i form av D90, D98, D2, V100 for GTV, og i tillegg V200 og V300 for BTV, samt D2cc for risikoorganene blære, rektum og colon sigmoideum.

3.6 Statistiske metoder

3.6.1 Lineær regresjon

Lineær regresjon er en matematisk metode som brukes for å modellere forholdet mellom to variabler ved å finne den lineære funksjonen som er den beste tilpasningen til et sett med datapunkter. Den mest vanlige måten å gjøre dette på er ved hjelp av minste-kvadraters metode. Metoden går ut på å finne den best tilpassede linjen til et gitt sett med punkter ved å minimere summen av kvadratene av de vertikale avvikene fra hvert datapunkt til linjen [43].

Som et mål for hvor god den lineære regresjonen tilpasser datapunktene, bruker vi R^2 . R^2 kalles for «coefficient of determination» og kan tolkes som andelen av variasjon i den ene variabelen som kan tilskrives variasjon i den andre. R^2 er den kvadrerte verdien av Pearsons korrelasjonskoeffisient, r , som er den meste brukte statistiske indikatoren for korrelasjonen mellom to variabler. R^2 tar verdier mellom 0 og 1, hvor 1 betyr at regresjonslinjen tilpasser datapunktene perfekt, og 0 betyr at regresjonslinjen ikke tilpasser datapunktene i det hele tatt.

For å undersøke om den kvadrerte lineære regresjonskoeffisienten er statistisk signifikant forskjellig fra 0, regner vi ut p-verdien. I oppgaven benyttes et signifikansnivå på 0,05.

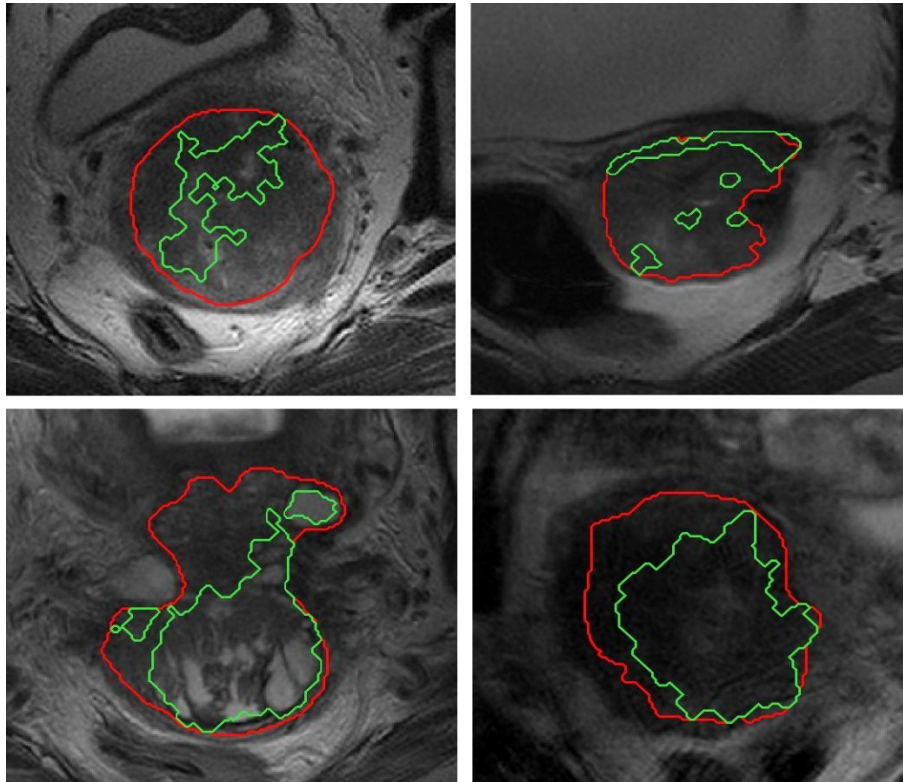
4 Resultater og analyse

4.1 Tumorvolum og hypoksisk subvolum

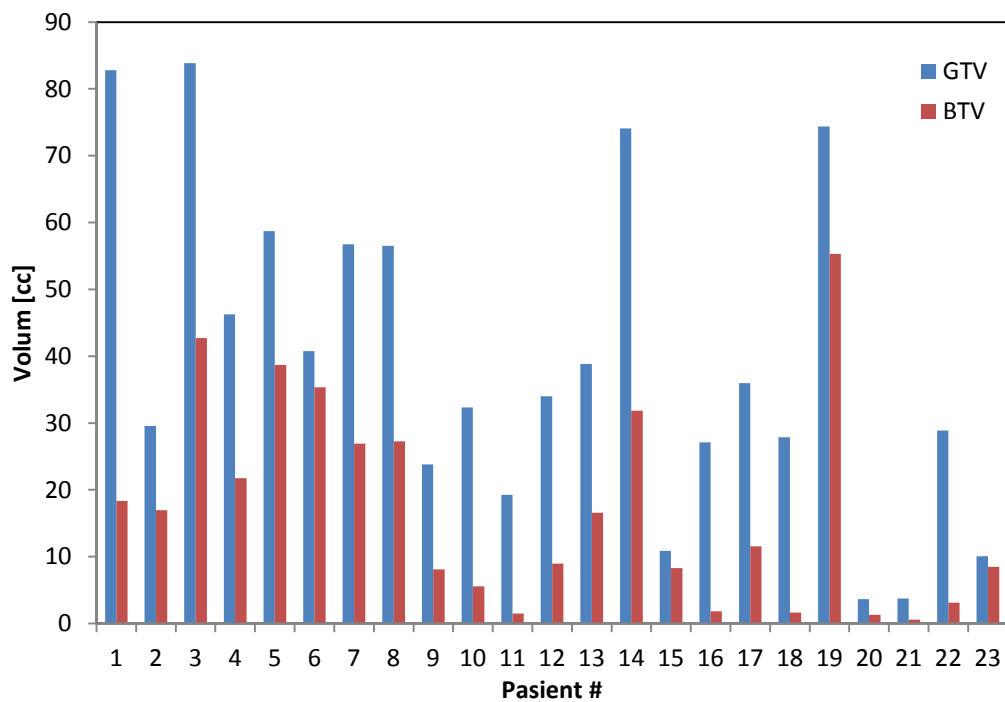
4.1.1 Definisjon og kalkulering av tumorvolum og det hypoksisk subvolum

Tumorvolumet til hver pasient ble tegnet inn på den T₂-vektede bildeserien av en onkolog. Det hypoksiske målvolumet ble identifisert ved hjelp av en tersklingsmetode (se kapittel 3.1.4). Det identifiserte volumet ble så lastet inn i Masterplan og brukt til å definere det biologiske målvolumet BTV. Figur 35 viser hvordan GTV og BTV er definert i et T₂-vektet transversalt snittbilde for pasient 1, 16, 3 og 19.

Figur 36 viser et søylediagram over volumet til GTV og BTV for alle 23 pasienter. Tumorvolumet varierer svært mye fra pasient til pasient. For eksempel har fire pasienter et tumorvolum større enn 70 cm³, og to pasienter et tumorvolum under 5 cm³. GTV-volumet er i alle tilfeller ett lukket volum. BTV-volumet varierer også svært mye fra pasient til pasient, og det varierer i forhold til tumorvolumet. BTV-volumene er veldig irregulære i formen, med mange utstikkere. I de fleste tilfeller er BTV svært oppdelt, med flere tilsynelatende tilfeldige plasseringer innenfor GTV-volumet. Populasjonsmedian og variasjonsintervall av GTV- og BTV-volumet er henholdsvis 34,0 cm³ [3,6 , 83,9] og 11,5 cm³ [0,6 , 55,3]. Tilsvarende for BTV/GTV-volumforholdet er 0,4 [0,1 , 0,9].

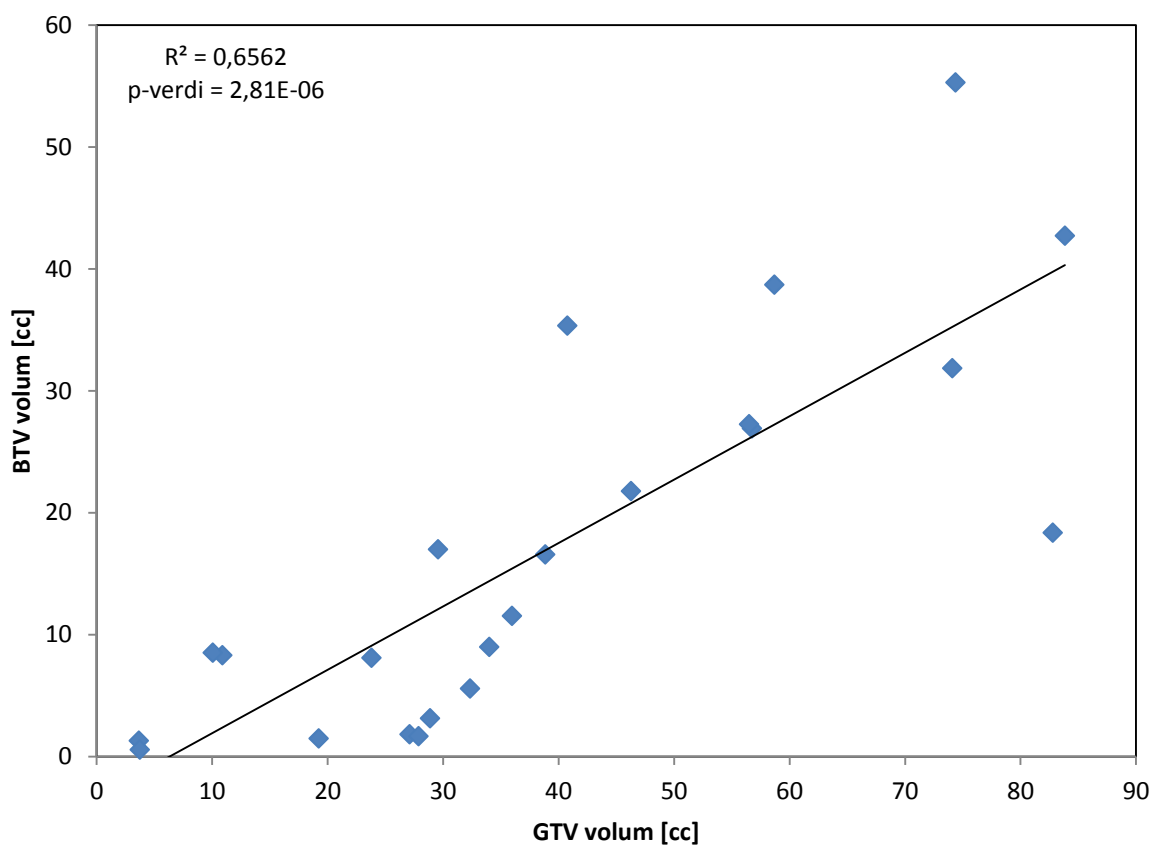


Figur 35: T₂-vektet transversalt snittbilde som viser hvordan tumorvolumet (rød kontur), og det hypoksiske subvolumet (grønn kontur) er definert, for pasient (fra øverst venstre hjørne til nederst høyre hjørne) 1, 16, 3 og 19.



Figur 36: Søylediagram over GTV- og BTV-volum for alle pasienter.

Figur 37 viser GTV-volum plottet mot BTV-volum for alle pasienter. Lineær regresjon ga en positiv signifikant korrelasjon mellom volumene. En positiv beregnet koeffisient tyder på at BTV-volumet øker for økende GTV-volum.



Figur 37: BTV-volum plottet mot GTV-volum for alle pasienter. Den svarte linjen viser en lineær regresjon av datapunktene, og likningen og p-verdien for regresjonen er angitt i øvre venstre hjørne.

4.1.2 Geometriske forhold ved GTV og BTV

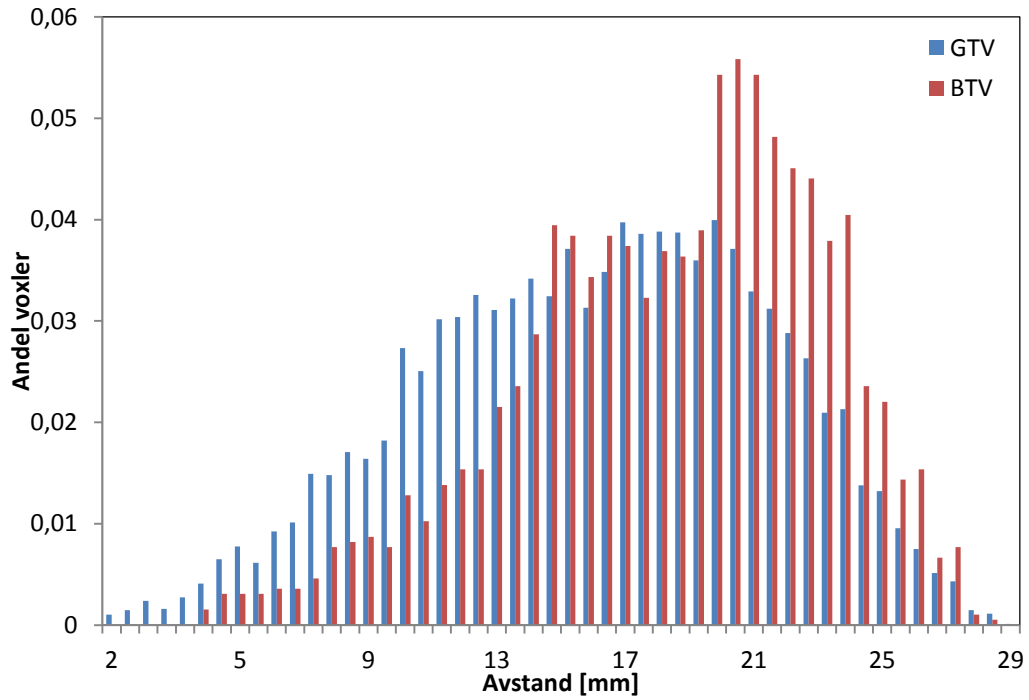
Medianavstanden fra tyngdepunktet i GTV til GTV- og BTV-voxlene (M_{GTV} og M_{BTV}) ble funnet for hver pasient, slik som beskrevet i kapittel 3.2.

I Figur 38 er andelen GTV- og BTV-voxler plottet som funksjon av voxelavstanden for pasient 22. Plottet viser at andelen BTV-voxler er mye større enn andelen GTV-voxler i den siste halvdel av grafen. Altså er det flere BTV-voxler i utkanten av GTV enn det er sentralt. Dette tyder på at BTV-volumet er lokalisert perifert i GTV. Figur 39 viser det 3D rekonstruerte GTV-volumet med tilhørende BTV-volum, fra Masterplan. Figuren viser tydelig at store deler av BTV er lokalisert perifert i GTV.

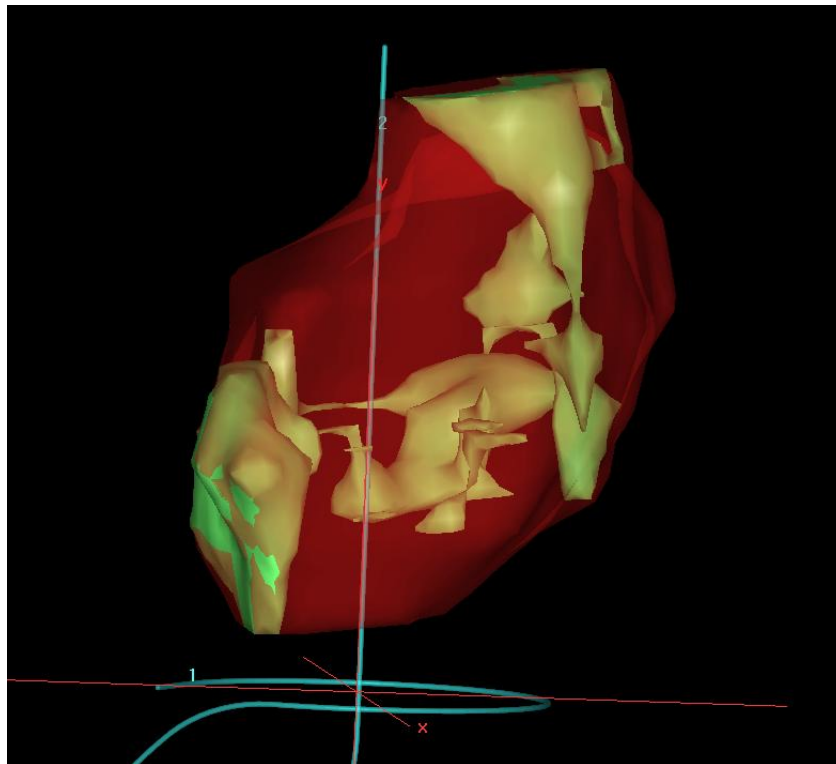
Figur 40 viser andelen GTV- og BTV-voxler plottet som funksjon av voxelavstand for pasient 12. Her er andelen BTV-voxler større i den første halvdel av grafen, hvilket betyr at BTV er nokså sentrert i GTV. Dette kan også sees i Figur 41, der de 3D rekonstruerte GTV- og BTV-volumene er vist.

Figur 42 og Figur 43 viser GTV- og BTV-volum plottet mot henholdsvis M_{GTV} og M_{BTV} . Grafene indikerer at sammenhengen mellom BTV-volum og M_{BTV} er høyst usystematisk i sammenlikning med GTV.

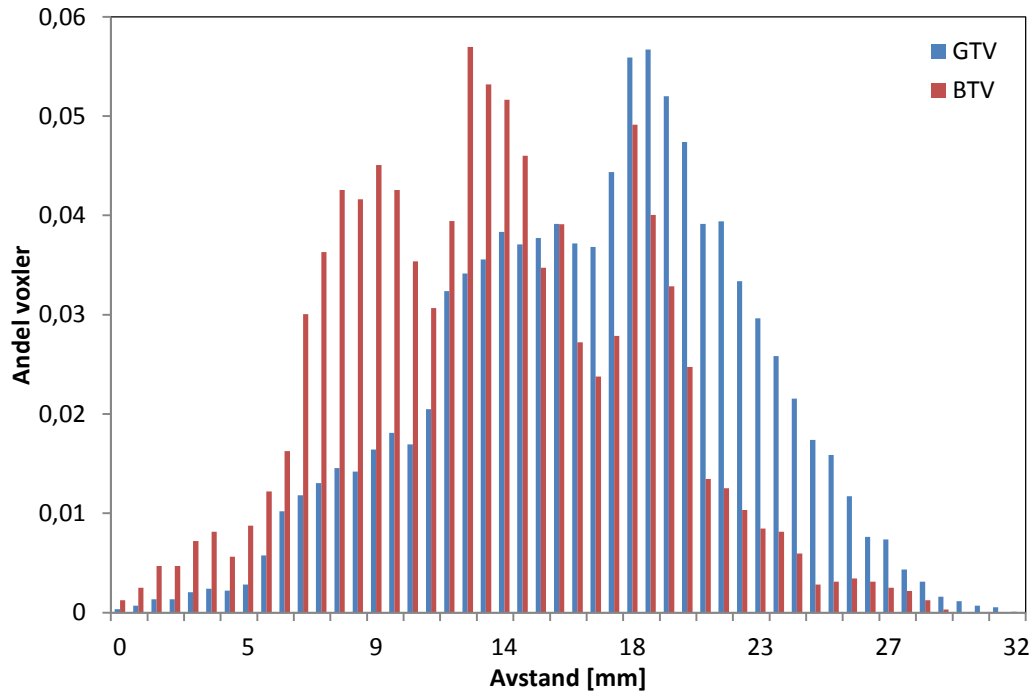
I Figur 44 er forholdet mellom M_{BTV} og M_{GTV} plottet for alle pasienter. Populasjonsmedian og variasjonsintervall til M_{GTV} og M_{BTV} er henholdsvis 17,9 mm [9,7 , 23,9] og 17,8 mm [9,8 , 21,1]. For avstandsforholdet M_{BTV}/M_{GTV} er populasjonsmedian og variasjonsintervall 0,95 og [0,76 , 1,16]. For fem pasienter er M_{BTV} større enn M_{GTV} . Dette gjelder pasient 4, 11, 16, 21 og 22. Blant disse fem pasientene er det pasient 22 som har det høyest forholdstallet på 1,16, hvilket betyr at medianavstanden til BTV-voxlene ligger 16% lenger fra tyngdepunktet i GTV enn medianavstanden til GTV-voxlene.



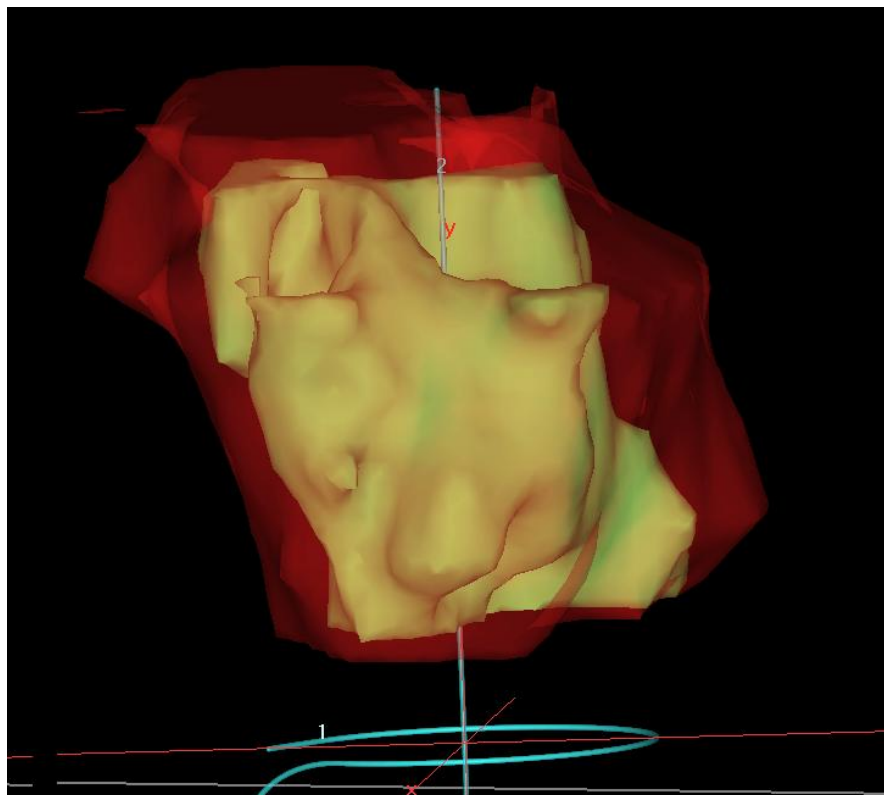
Figur 38: Andelen GTV- og BTV-voxler plottet som funksjon av avstanden fra GTVs tyngdepunkt for pasient 22. M_{GTV} og M_{BTV} er henholdsvis 16,7 og 19,3 mm.



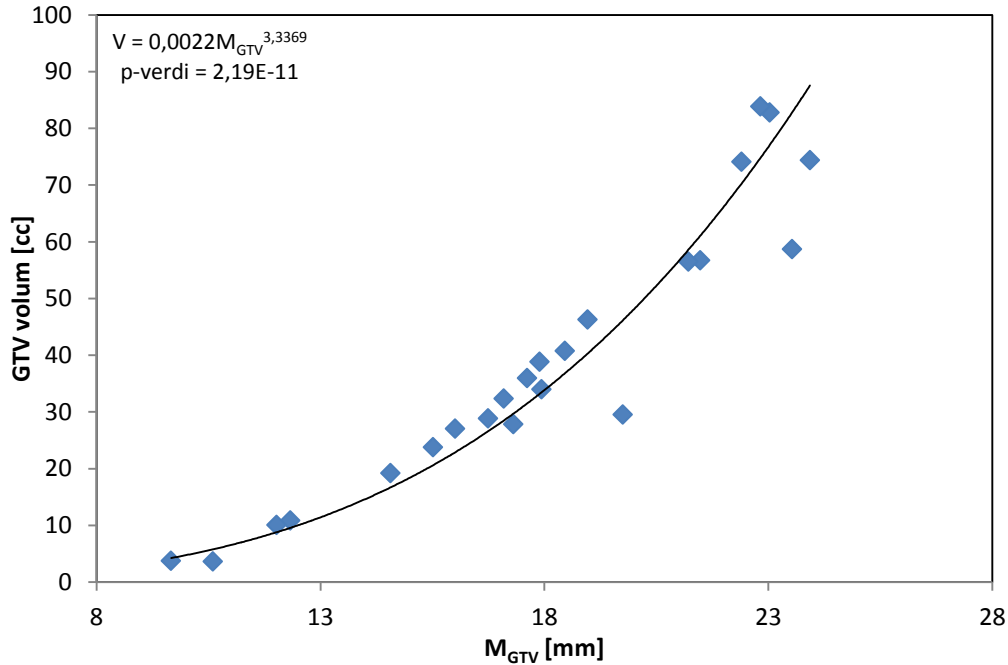
Figur 39: 3D rekonstruert GTV (rødt) og BTV (grønt), pasient 22. Forholdet mellom M_{BTV} og M_{GTV} er 1,16. Figuren er hentet fra Masterplan.



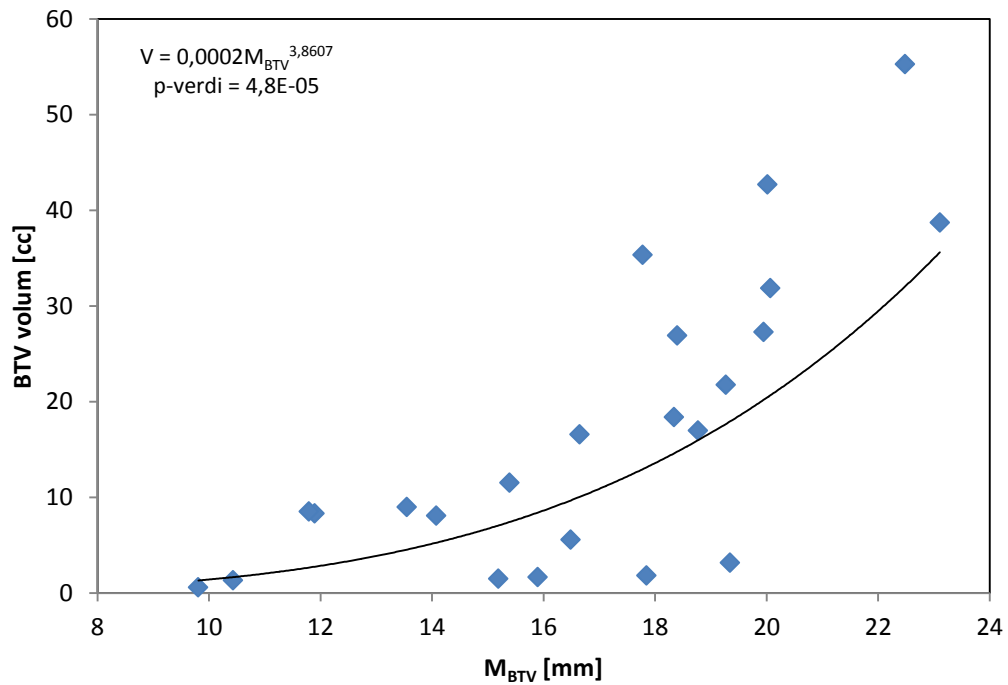
Figur 40: Andel GTV- og BTV-voxler plottet som funksjon av avstanden fra tyngdepunktet til GTV, for pasient 12. M_{BTV} og M_{GTV} er henholdsvis 18,0 og 13,6 mm.



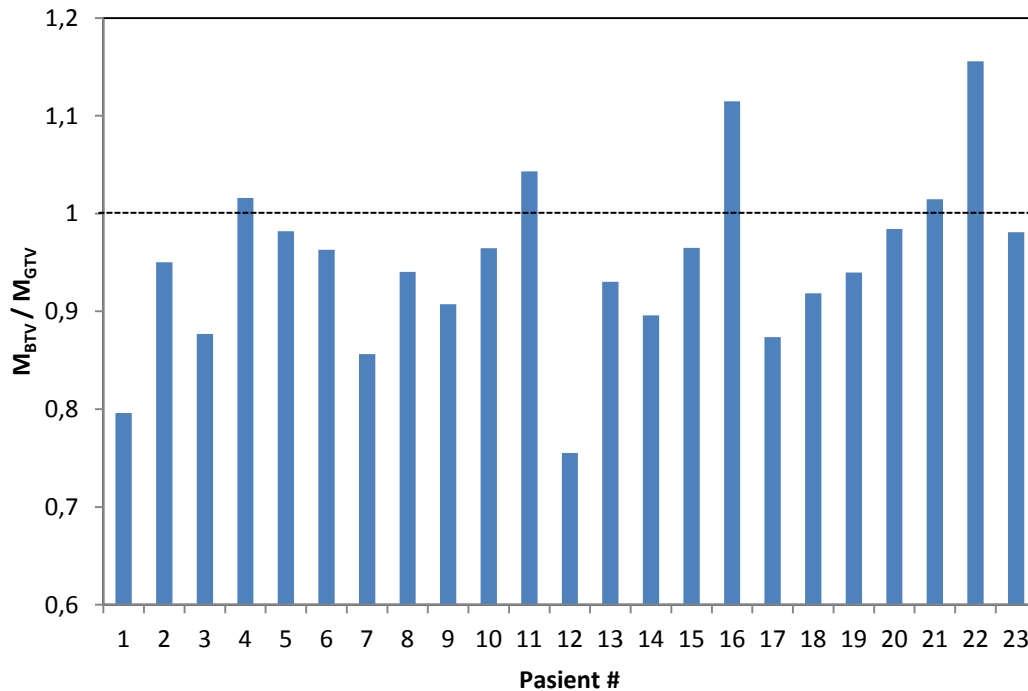
Figur 41: 3D rekonstruert GTV (rødt) og BTV (grønt), pasient 12. Forholdet mellom M_{BTV} og M_{GTV} er 0,76. Figuren er hentet fra Masterplan.



Figur 42: Plott av volumet til GTV, som funksjon av medianavstanden fra CM_{GTV} til GTV-voxlene. Den svarte linjen viser en potensregresjon av punktene, og likningen og p-verdien for regresjonen er angitt i øvre venstre hjørne.



Figur 43: Plott av volumet til BTV, som funksjon av medianavstanden fra CM_{GTV} til BTV-voxlene. Den svarte linjen viser en potensregresjon av punktene, og likningen og p-verdien for regresjonen er angitt i øvre venstre hjørne.



Figur 44: Søylediagram over forholdet mellom medianavstanden til BTV- og GTV-voxlene for alle pasientene.

4.2 Brakysterapi

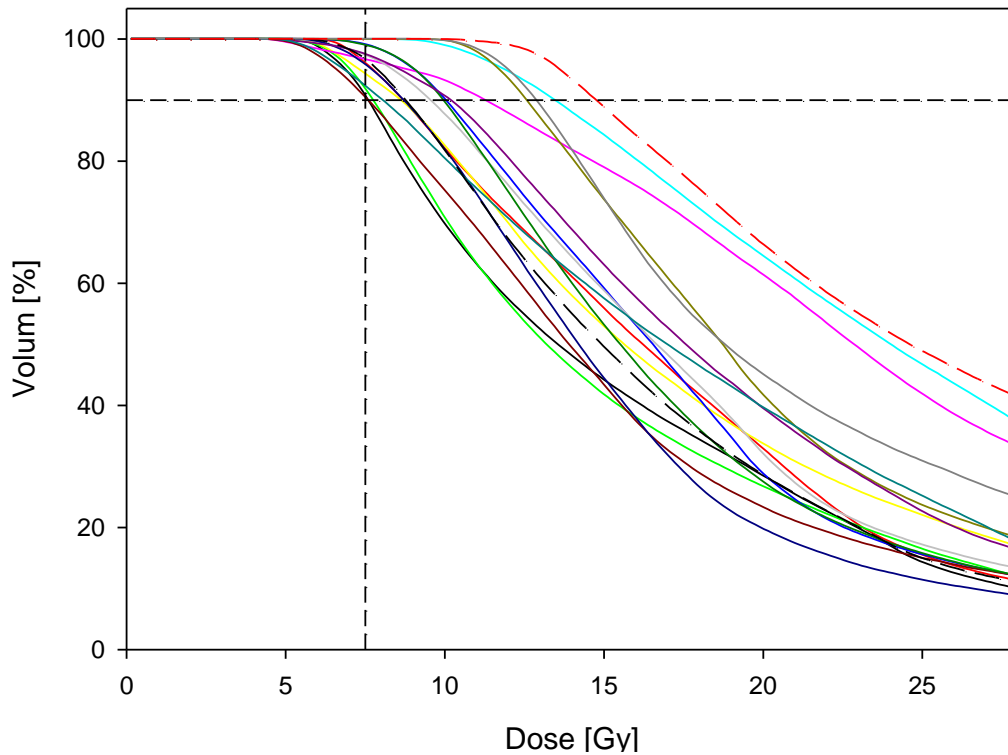
For å evaluere dosen til ulike strukturer ble det benyttet kumulative DVH. I kapittel 4.2.1 presenteres DVH til målvolumentene GTV, BTV og risikoorganet rektum fra plan B2. For de aller fleste pasienter er rektum det begrensende risikoorganet for videre doseeskalering. DVH for blære og colon sigmoideum, samt DVH for alle strukturer fra plan B1 finnes i vedlegg B. Videre i kapittelet finnes dose-volum-statistikk fra alle tre behandlingsplaner. Deretter skal vi se på GTV D90 og BTV D90 som funksjon av de respektive avstandene og volumene. Til slutt skal vi undersøke i hvilken grad posisjonen til BTV i GTV har noe å si for dosen som BTV mottar i forhold til GTV.

4.2.1 Dose-volum-histogrammer fra plan B2

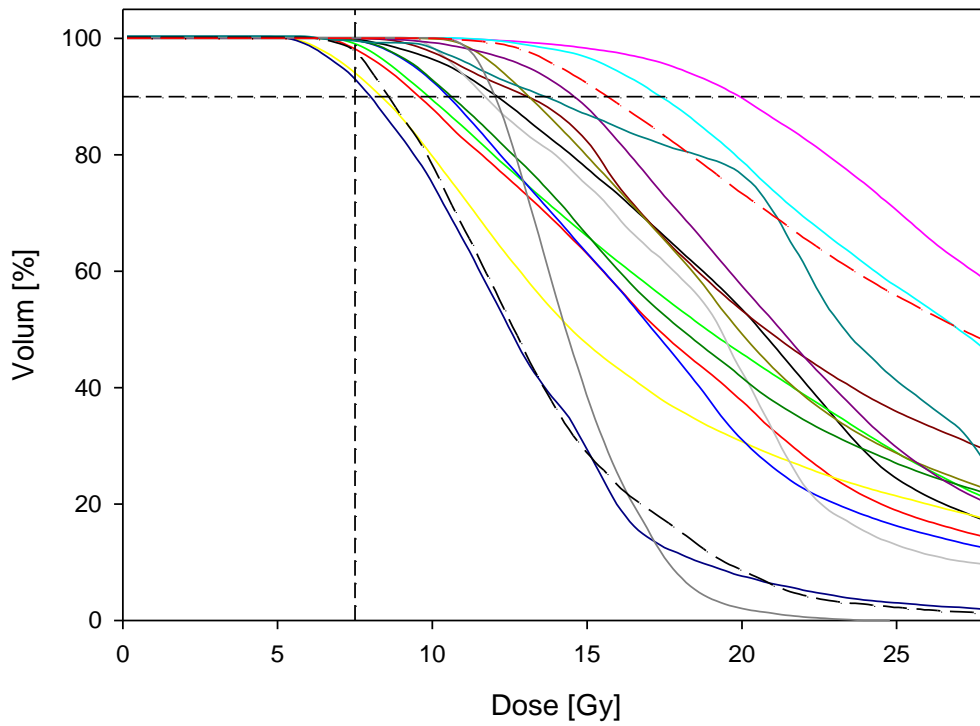
Figur 45 til Figur 47 viser DVH for henholdsvis GTV, BTV og rektum. DVH'ene viser store interpasientvariasjoner. I Figur 45 og Figur 46 er volumet langs y-aksen vist i prosent, mens i Figur 47 er volumet vist i cm^3 . Det er større variasjonen i DVH-kurvene for BTV enn for GTV. Dette skyldes trolig den store variasjonen i form og fordeling av BTV som nevnt i kapittel 4.1.1.

For enkelte pasienter i Figur 46 er kurven brattere enn tilsvarende kurve i Figur 45. Dette tyder på at dosen i BTV faller raskere for disse pasientene enn i GTV. I en situasjon der BTV er mindre enn GTV, og er lokalisert sentralt i GTV, vil dette være rimelig siden dosen i brakyterapi faller som én over kvadratet av avstanden fra kilden.

Figur 47 viser at rektumvolumet til pasientene inkludert i denne oppgaven ligger mellom 10 og 100 cm³. Tilsvarende for blære og colon sigmoideum ligger volumet mellom henholdsvis 10 og 350 cm³ og 5 og 60 cm³.



Figur 45: DVH til GTV for alle pasienter. Skjæringspunktet mellom den horisontale og den vertikale svarte linjen viser D90-grenseverdien for GTV (7,5 Gy per fraksjon).



Figur 46: DVH til BTV for alle pasienter. Skjæringspunktet mellom den horisontale og den vertikale svarte linjen viser D90-grenseverdien for GTV (7,5 Gy per fraksjon).



Figur 47: Forstørret utsnitt fra DVH'et til rektum for alle pasienter. Figuren i øvre høyre hjørne viser det originale utsnittet. Skjæringspunktet mellom den horisontale og den vertikale svarte linjen viser D2cc-grenseverdien for rektum (4,68 Gy per fraksjon).

4.2.2 Beregnet dose til målvolumer og risikoorganer

Populasjonsmedian og variasjonsintervall for de ulike doseparameterne fra de tre forskjellige behandlingsplanene er vist i Tabell 11. Median BTV D90 er høyere enn median GTV D90 for alle tre behandlingsplaner. For blære og colon sigmoideum er median D2cc fra plan B1 og B2 noe høyere enn for standardplanen. D2cc for rektum er derimot noe lavere for plan B1 og B2 sammenliknet med standardplanen. Det er også verdt å merke seg maksimumsverdien til rektum D2cc fra standardplanen på 8,5 Gy. Denne maksimumsverdien reduseres til 4,7 Gy i både plan B1 og B2. Variasjonsintervallet for rektum D2cc fra standardplanen, er større enn variasjonsintervallet fra plan B1 og plan B2. I plan B1 og B2 er GTV V100 på 98%. Tilsvarende er den 100% for BTV i begge behandlingsplaner. BTV V300 i plan B1 og B2 er på henholdsvis 35% og 33%.

Tabell 12 viser populasjonsmedian og variasjonsintervall av økningen i doseparameterne i Tabell 11 fra standardplanen til plan B1, og fra plan B1 til plan B2. Ved å gå fra standardplanen til B1 oppnås en betydelig økning i fraksjonsdose for GTV D90 og BTV D90, på henholdsvis 3,3 og 3,2 Gy. Medianverdien i seg selv er lite informativ når vi har en svært inhomogen fordeling. Selv om medianøkningen i D90 fra standardplanen til plan B1 er størst for GTV, er variasjonen størst for BTV. For en av pasientene økte D90 for GTV og BTV med så mye som henholdsvis 7,2 og 9,7 Gy. Fra plan B1 til plan B2 er det ingen økningen i populasjonsmedian D2cc til risikoorganene og GTV D90. For enkelte pasienter er forandringen i GTV D90 fra plan B1 til B2 negativ. Dette kommer av at dosefordelingen redistribueres slik at BTV får høyere dose på bekostning av lavere dose til GTV. Det har derimot blitt forsikret at ingen pasienter får en GTV D90 under grenseverdien. Populasjonsmedian økningen i BTV D90 er på 0,4 Gy [0 , 3,8]. Tabell 13 viser de samme dataene i total EST + BT EQD2 doser.

Tabell 11: Populasjonsmedian og variasjonsintervall av ulike doseparametere til GTV og BTV, blære, rektum og colon sigmoideum. Dosene er vist i brakkyfraksjonsdoser (Gy).

		Standardplan	Plan B1	Plan B2
GTV	D90 (Gy)	5,3 [2,3 , 12,1]	8,9 [3,1 , 14,2]	8,7 [3,3 , 14,7]
	D100 (Gy)	3,2 [1,3 , 8,5]	5,3 [2,1 , 8,9]	5,2 [2,2 , 9,6]
	V100 (%)	74 [42 , 100]	98 [54 , 100]	98 [55 , 100]
BTV	D90 (Gy)	5,9 [2,4 , 13,5]	10,2 [3,1 , 17,3]	10,6 [3,3 , 19,9]
	D100 (Gy)	3,8 [1,4 , 10,4]	6,3 [2,1 , 11,1]	6,8 [2,3 , 10,8]
	V100 (%)	76 [36 , 100]	100 [49 , 100]	100 [51 , 100]
	V200 (%)	27 [17 , 88]	68 [20 , 98]	69 [18 , 99]
	V300 (%)	10 [1 , 55]	35 [3 , 78]	33 [1 , 86]
Blære	D2cc (Gy)	5,2 [1,9 , 8,3]	5,8 [2,0 , 6,3]	6,1 [2,0 , 6,3]
Rektum	D2cc (Gy)	5,5 [3,2 , 8,5]	4,7 [3,8 , 4,7]	4,7 [4,3 , 4,7]
Colon sigmoideum	D2cc (Gy)	1,9 [0,6 , 4,2]	3,0 [0,7 , 4,6]	3,1 [0,7 , 4,6]

Tabell 12: Populasjonsmedian og variasjonsintervall av økning i GTV og BTV D90, blære, rektum og colon sigmoideum D2cc, fra standardplan til B1 (tredje kolonne), og fra plan B1 til B2 (fjerde kolonne). Dosene er vist i brakkyfraksjonsdoser (Gy).

	Fra standardplan til plan B1	Fra plan B1 til plan B2
GTV D90 (Gy)	3,3 [0,5 , 7,2]	0 [-1,5 , 3,5]
BTV D90 (Gy)	3,2 [0,2 , 9,7]	0,4 [0 , 3,8]
Blære D2cc (Gy)	0,6 [-2,2 , 3,1]	0 [-1,0 , 3,1]
Rektum D2cc (Gy)	-1,0 [-3,8 , 1,0]	0 [-0,1 , 0,6]
Colon sigmoideum D2cc (Gy)	0,7 [-0,6 , 2,2]	0 [-1,1 , 2,2]

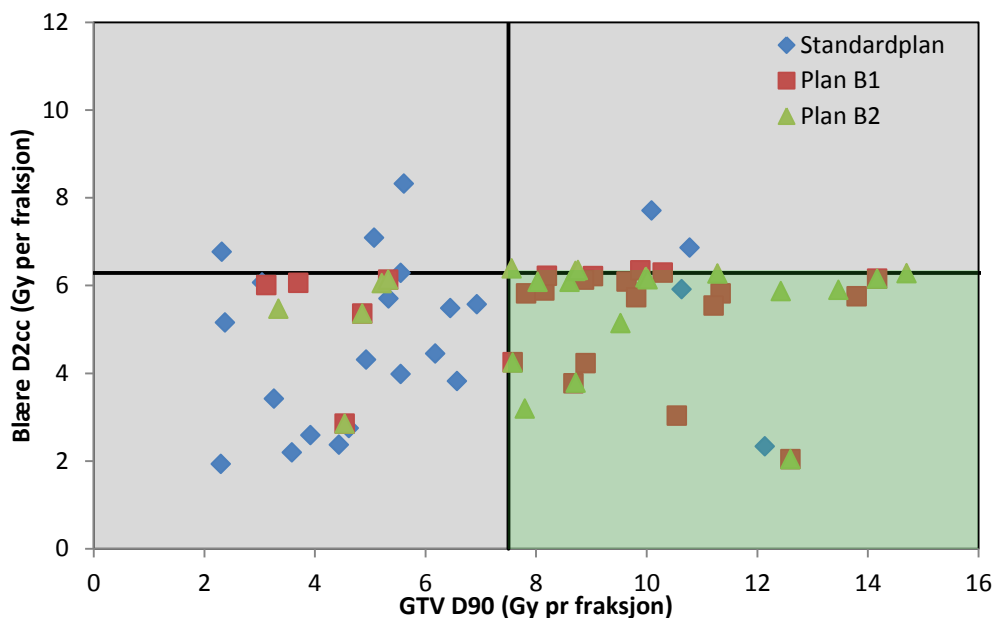
Tabell 13: Populasjonsmedian og variasjonsintervall av økning i GTV D90, BTV D90, blære, rektum og colon sigmoideum D2cc, fra standardplan til B1 (tredje kolonne), og fra plan B1 til B2 (fjerde kolonne). Dosene er vist i total EST + BT EQD2 doser.

	Fra standardplan til plan B1	Fra plan B1 til plan B2
GTV D90 (Gy EQD2)	26,2 [3,7 , 73,2]	0 [-13,0 , 41,8]
BTV D90 (Gy EQD2)	31,2 [1,75 , 112,9]	4,2 [0 , 57,4]
Blære D2cc (Gy EQD2)	5,7 [-30,6 , 29,1]	0 [-8,7 , 30,3]
Rektum D2cc (Gy EQD2)	-10,3 [-49,4 , 9,2]	0 [-1,1 , 5,1]
Colon sigmoideum D2cc (Gy EQD2)	4,4 [-4,0 , 15,6]	0 [-9,3 , 17,8]

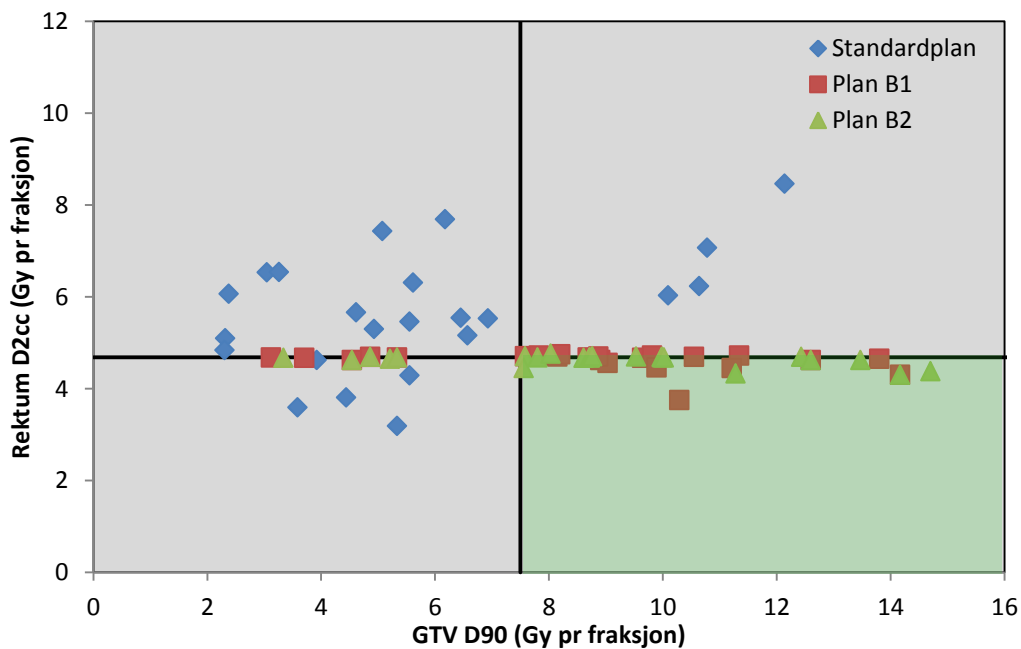
Figur 48 til Figur 50 viser GTV D90 plottet mot D2cc for henholdsvis blære, rektum og colon sigmoideum. Figuren demonstrerer tydelig hvordan doseoptimaliseringen (fra standardplanen til plan B1 og B2) bidrar til at dosekriteriene i stor grad kan innfris for mange pasienter. Uten optimalisering (standardplan) ser vi at punktene er spredt over store deler av plottet. BTV D90 plottet mot D2cc for rektum kan sees i Figur 51. BTV D90 plottet mot D2cc for blære og colon sigmoideum er ikke tatt med siden fordelingen ser nokså like ut som for GTV-plottene. Antallet pasienter som oppfyller alle DVH-grenseverdier i de tre ulike behandlingsplanene er henholdsvis 0, 11 og 12 for standardplan, plan B1 og B2.

Tabell 14 viser en analyse av tallene i Figur 48 til Figur 50. Med standardplanen er det interessant å merke seg at 19 pasienter ikke oppfyller grenseverdien for GTV D90. Tilsvarende er det 15 pasienter som ikke oppfyller grenseverdien for BTV D90. Det gjennomsnittlige avviket fra kriteriet for GTV D90 og BTV D90 *for disse pasientene* er på henholdsvis -2,9 og -2,8 Gy. For risikoorganene er det D2cc for rektum som skiller seg ut, med 18 pasienter som ikke oppfyller grenseverdien. Det gjennomsnittlige avviket er på 1,5 Gy. Antall pasienter som ikke oppfyller grenseverdien for GTV D90 reduseres i både plan B1 og B2 til 5. Det gjennomsnittlige avviket med plan B1 og B2 er på henholdsvis -3,2 og -1,7 Gy, igjen kun for pasientene som ikke oppfyller grenseverdien. For BTV D90 reduseres antallet til 6 og 5, med tilhørende lavere gjennomsnittlig avvik med plan B1. For risikoorganene reduseres antallet pasienter som ikke

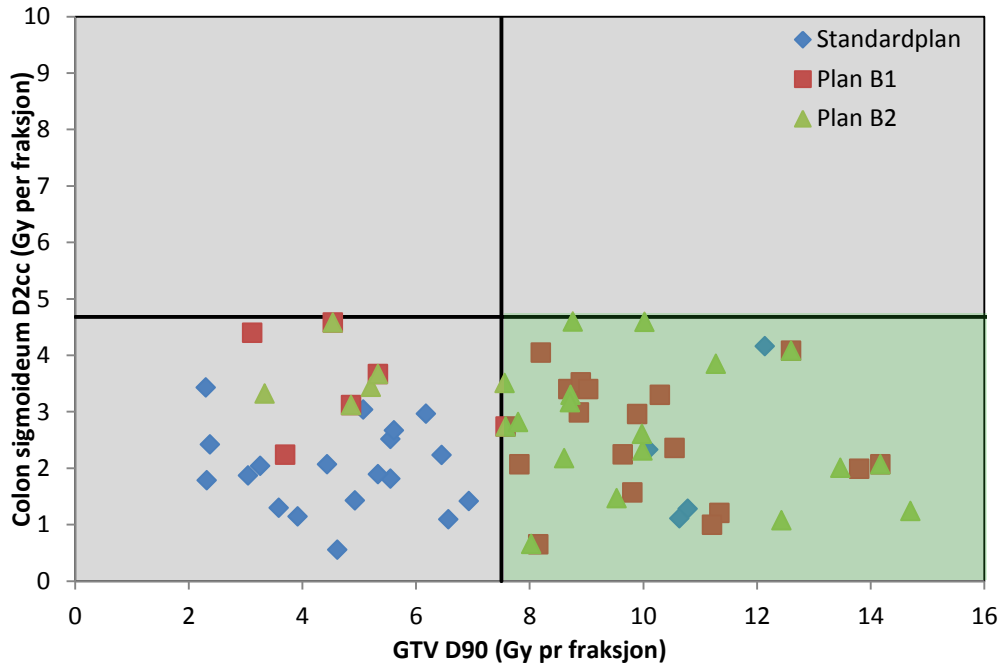
oppfyller de respektive grenseverdiene i plan B1 og B2, til null. Det samme gjelder for det gjennomsnittlige avviket.



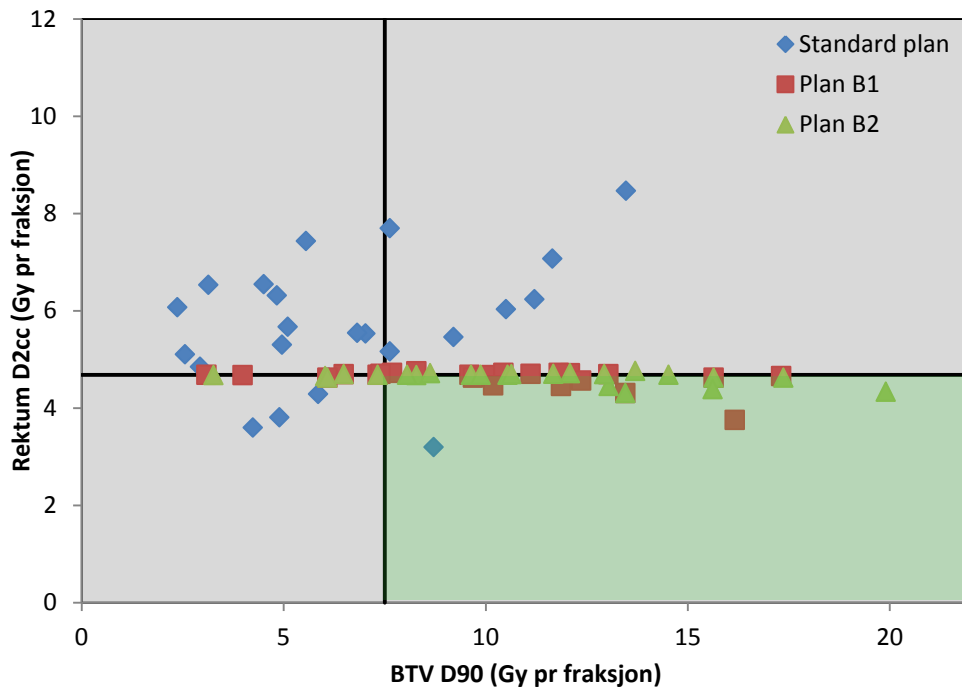
Figur 48: Dose til blære 2cc, plottet mot GTV D90, for alle tre behandlingsplaner. Den svarte horisontale linjen viser grenseverdien til blære D2cc, og den vertikale linjen viser nedre grenseverdi til GTV D90. Det grønne området inkluderer pasienter som oppfyller kriteriet for både blære D2cc og GTV D90. Dosene er vist som braky fraksjonsdoser.



Figur 49: Dose til rektum 2cc plottet mot dose til GTV D90, for alle tre behandlingsplaner. Den svarte horisontale linjen viser grenseverdien til rektum D2cc, og den vertikale viser nedre grenseverdi til GTV D90. Det grønne området inkluderer pasienter som oppfyller kriteriet for både rektum D2cc og GTV D90. Dosene er vist som braky fraksjonsdoser.



Figur 50: Dose til colon sigmoideum 2cc plottet mot GTV D90, for alle tre behandlingsplaner. Den svarte horisontale linjen viser grenseverdien til colon sigmoideum D2cc, og den vertikale viser nedre grenseverdi til GTV D90. Det grønne området inkluderer pasienter som oppfyller kriteriet for både colon sigmoideum D2cc og GTV D90. Dosene er vist som braky fraksjonsdoser.



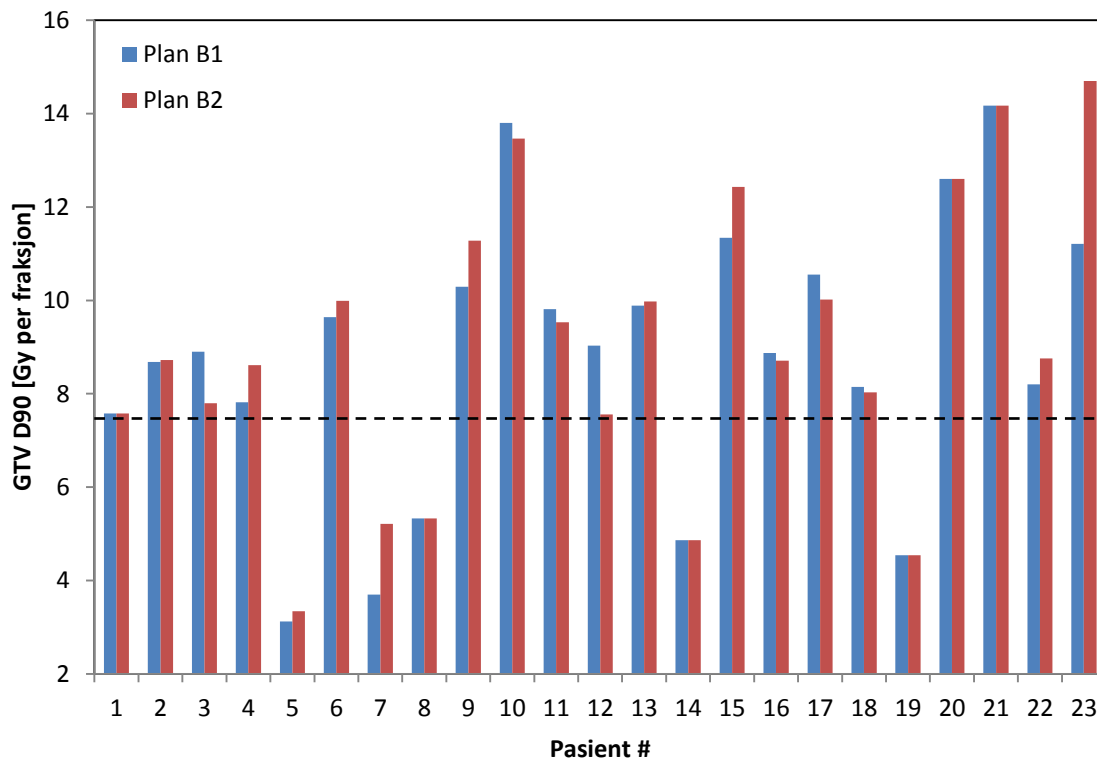
Figur 51: Dose til rektum 2cc plottet mot BTV D90, for alle tre behandlingsplaner. Den svarte horisontale linjen viser grenseverdien til rektum D2cc, og den vertikale viser nedre grenseverdi til GTV D90. Det grønne området inkluderer pasienter som oppfyller kriteriet for både rektum D2cc og GTV D90. Dosene er vist som braky fraksjonsdoser.

Tabell 14: Analyse av tallene i Figur 48 til Figur 50. Tabellen viser antallet pasienter som går over/under grenseverdien til det aktuelle målvolumet/risikoorganet, og det gjennomsnittlige absoluttavviket fra den aktuelle grenseverdien, kun for disse pasientene.

		Standardplan	Plan B1	Plan B2
GTV D90	Antall under 7,5 Gy	19	5	5
	Snitt abs. avvik [Gy]	-2,9	-3,2	-1,7
BTV D90	Antall under 7,5 Gy	15	6	5
	Snitt abs. avvik [Gy]	-2,8	-1,8	-1,7
Blære D2cc	Antall over 6,3 Gy	5	0	0
	Snitt abs. avvik [Gy]	1,0	0,0	0,0
Rektum D2cc	Antall over 4,7 Gy	18	0	0
	Snitt abs. avvik [Gy]	1,5	0,0	0,0
Colon sigmoideum D2cc	Antall over 4,7 Gy	0	0	0
	Snitt abs. avvik [Gy]	0,0	0,0	0,0

4.2.3 GTV D90 og BTV D90 fra plan B1 og B2

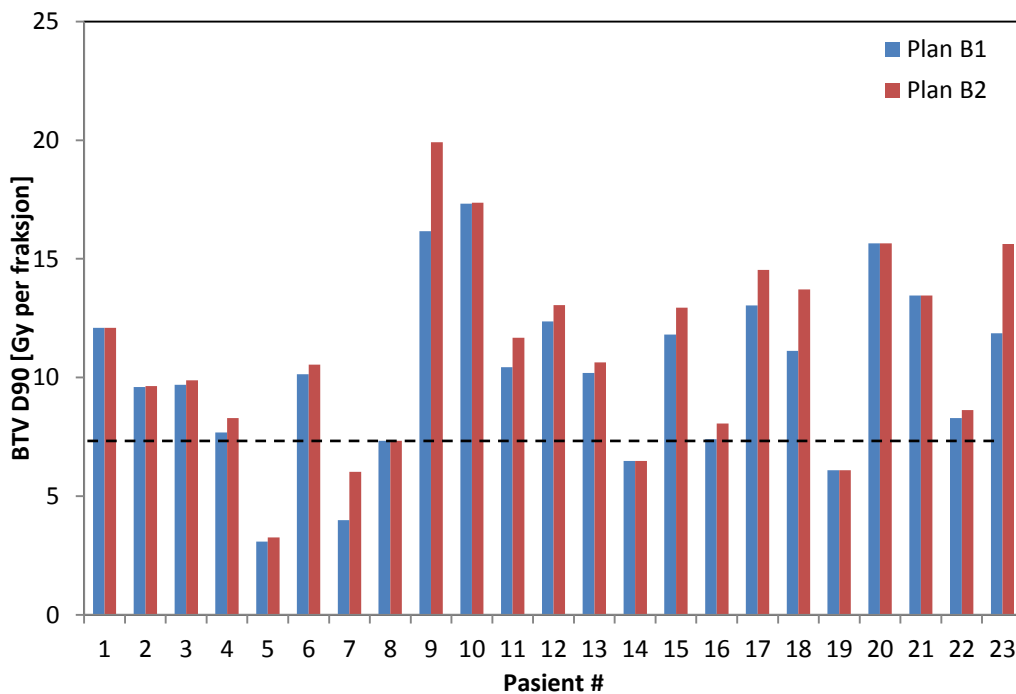
Søylediagrammet i Figur 52 viser GTV D90 fra plan B1 og B2 for alle pasienter. 5 pasienter har en GTV D90 under grenseverdien, med både plan B1 og plan B2. Blant noen av de resterende 18 pasientene fører optimaliseringen i plan B2 til lavere GTV D90 enn for plan B1. Derimot ser vi at ingen av de 18 pasientene får en GTV D90 under grenseverdien, hverken med plan B1 eller plan B2. Populasjonsmedian og variasjonsintervall av doseeskaleringsfaktoren fra plan B1 til plan B2 er 1 og [0,8 , 1,4].



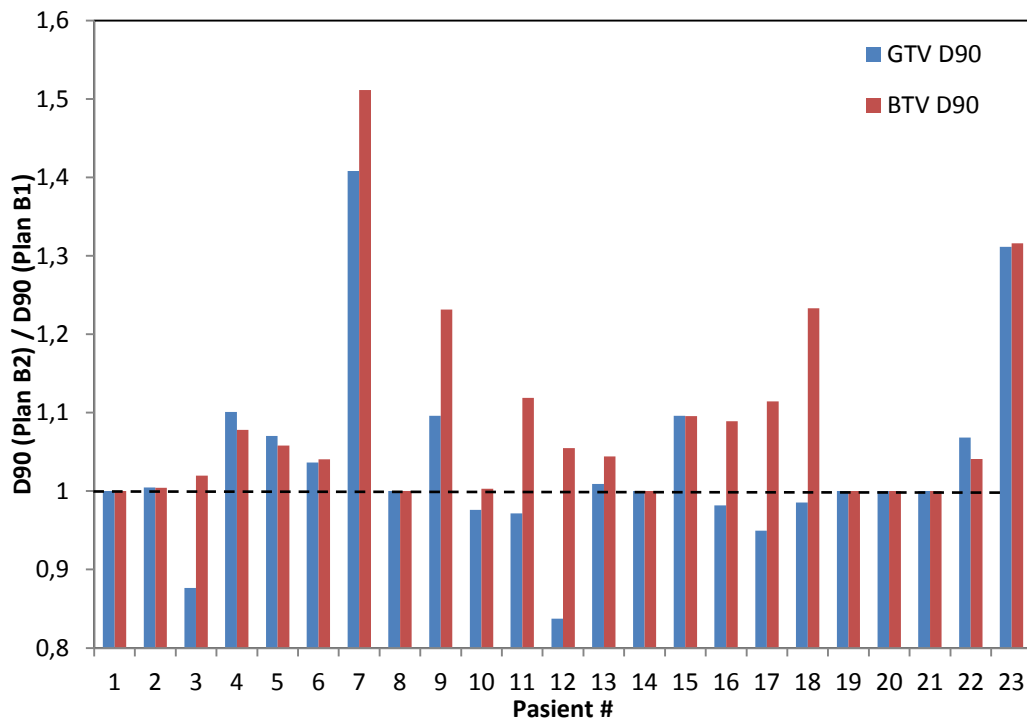
Figur 52: Søylediagram over GTV D90 for alle pasienter fra plan B1 og B2. Den svarte stiplede linjen viser grenseverdien for GTV D90. Pasient 5, 7, 8, 14 og 19 oppfyller ikke denne grenseverdien med hverken plan B1 eller plan B2.

Tilsvarende viser Figur 53 BTV D90 fra plan B1 og B2 for alle pasienter. De samme 5 pasientene som er nevnt i forrige avsnitt har også en BTV D90 under 7,5 Gy. Vi ser at alle pasientene får en høyere (eller lik) dose med plan B2 enn med plan B1. Populasjonsmedian og variasjonsintervall for doseeskaleringsfaktoren er 1 og [1 , 1,5].

Figur 54 viser doseforholdet GTV D90 og BTV D90 mellom plan B2 og B1. Med plan B2 klarer vi for noen pasienter å redistribuere dosen slik at vi får en økt BTV D90, og redusert GTV D90 i forhold til plan B1. For 6 pasienter oppnår vi ingen eskalert dose til GTV D90 eller BTV D90 med plan B2 i forhold til plan B1.



Figur 53: Søylediagram over BTV D90 for alle pasienter, for plan B1 og B2. Den svarte stiplede linjen viser grenseverdien for GTV D90. Pasient 5, 7, 8, 14 og 19 oppfyller ikke denne grenseverdien med hverken plan B1 eller plan B2.



Figur 54: Søylediagram over forholdet mellom GTV D90 med plan B2 og plan B1 (blått), og forholdet mellom BTV D90 med plan B2 og plan B1 (rødt).

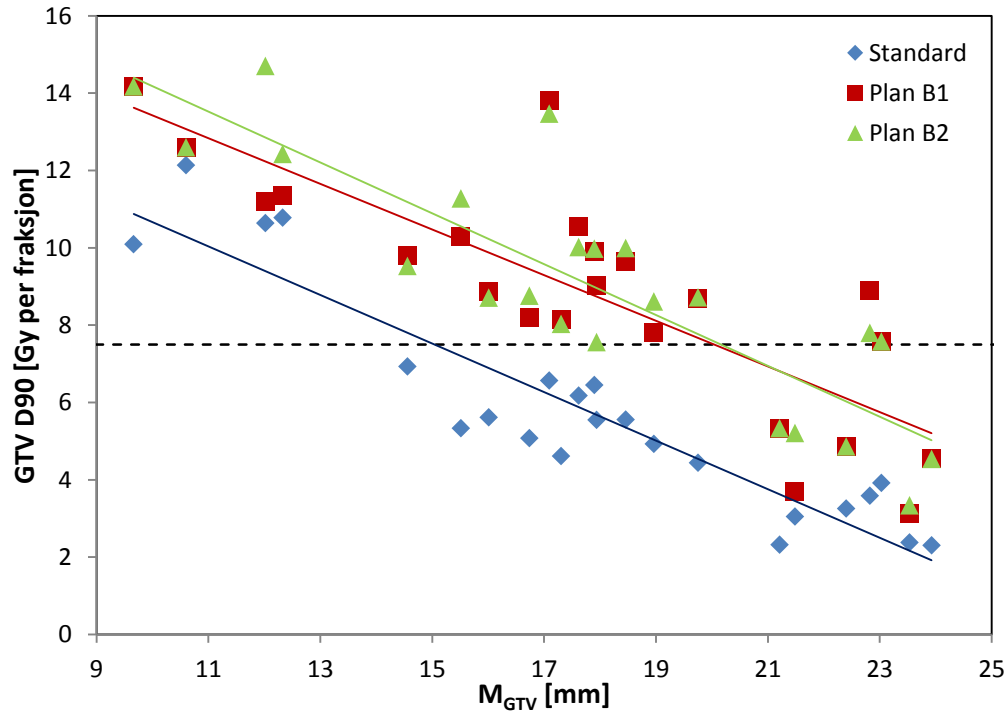
4.2.4 GTV D90 og BTV D90 som funksjon av median voxelavstand

Figur 55 viser GTV D90 fra standardplanen, plan B1 og B2, plottet som funksjon av M_{GTV} . Figur 56 viser tilsvarende plott for BTV. I både Figur 55 og Figur 56 viser de tre fargede rette linjene de lineære regresjonene for de tre behandlingsplanene. Tabell 15 viser resultatene av de lineære regresjonene.

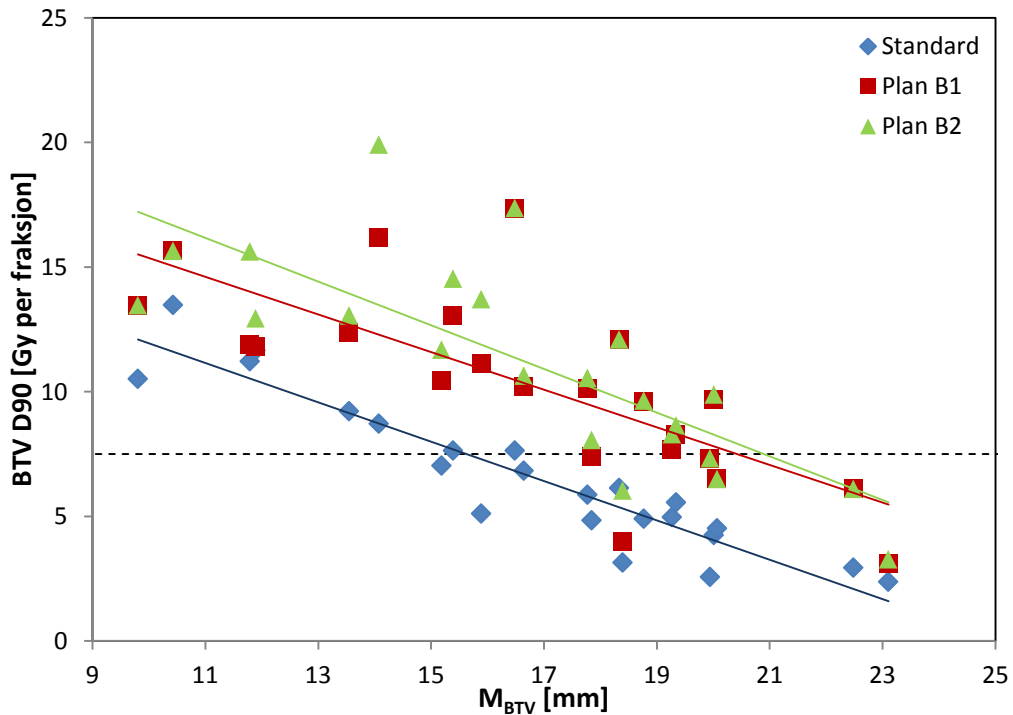
Både for GTV og BTV er det en signifikant avhengighet mellom D90 og median avstand. I plan B1 og B2 gir lineærregresjonen av GTV D90 som funksjon av M_{GTV} lavere p-verdi og høyere R^2 enn for BTV, hvilket tyder på at det er en sterkere korrelasjon mellom GTV D90 og M_{GTV} enn det er mellom BTV D90 og M_{BTV} , når vi antar at den lineære tilpasningen gir et nogenlunde riktig bilde av dataene.

Med optimalisering dyttes regresjonslinjen lenger opp langs y-aksen for både GTV D90 og BTV D90. Dette er fordi vi oppnår høyere dose med optimalisering, også vist i Figur 48, Figur 49, Figur 52 og Figur 53. Med optimalisering havner flere pasienter over grensen på 7,5 Gy per fraksjon. Vi ser av Figur 55 og Figur 56 at de 5 pasientene som etter optimalisering fra standardplanen fortsatt havner under grensen, har veldig store M_{GTV} og M_{BTV} . Av grafen ser vi at det er to pasienter som også har store M_{GTV} og M_{BTV} , men som likevel havner over grenseverdien. Det er slik at M_{GTV} og M_{BTV} ikke er de eneste faktorene som avgjør hvor stor dose GTV og BTV får. Andre faktorer som GTV- og BTV-volumet, og avstanden til risikoorganene er også av betydning.

Avstanden mellom regresjonslinjen for plan B1 og B2 i Figur 56 er større enn tilsvarende avstand i Figur 55. Dette tyder på at BTV tjener mer på optimalisering i plan B2 enn det GTV gjør, noe som er rimelig i og med at det ble optimalisert med hensyn på BTV i plan B2. Felles for alle de lineære regresjonene er at de beregner en negativ koeffisient, som betyr at GTV D90 og BTV D90 faller med økende avstand. Sammenlikner vi BTV og GTV, ser vi at den beregnede koeffisienten for BTV D90 er høyere enn for GTV D90 i alle tre behandlingsplaner. Dette tyder på at BTV D90 faller raskere med M_{BTV} , enn GTV D90 gjør med M_{GTV} .



Figur 55: GTV D90 som funksjon av M_{GTV} , for standardplan (blå diamanter), plan B1 (røde kvadrater) og plan B2 (grønne triangler). De rette linjene i blått, rødt og grønt viser den tilhørende lineære regresjonen. Den stiplede linjen viser grenseverdien for GTV D90.



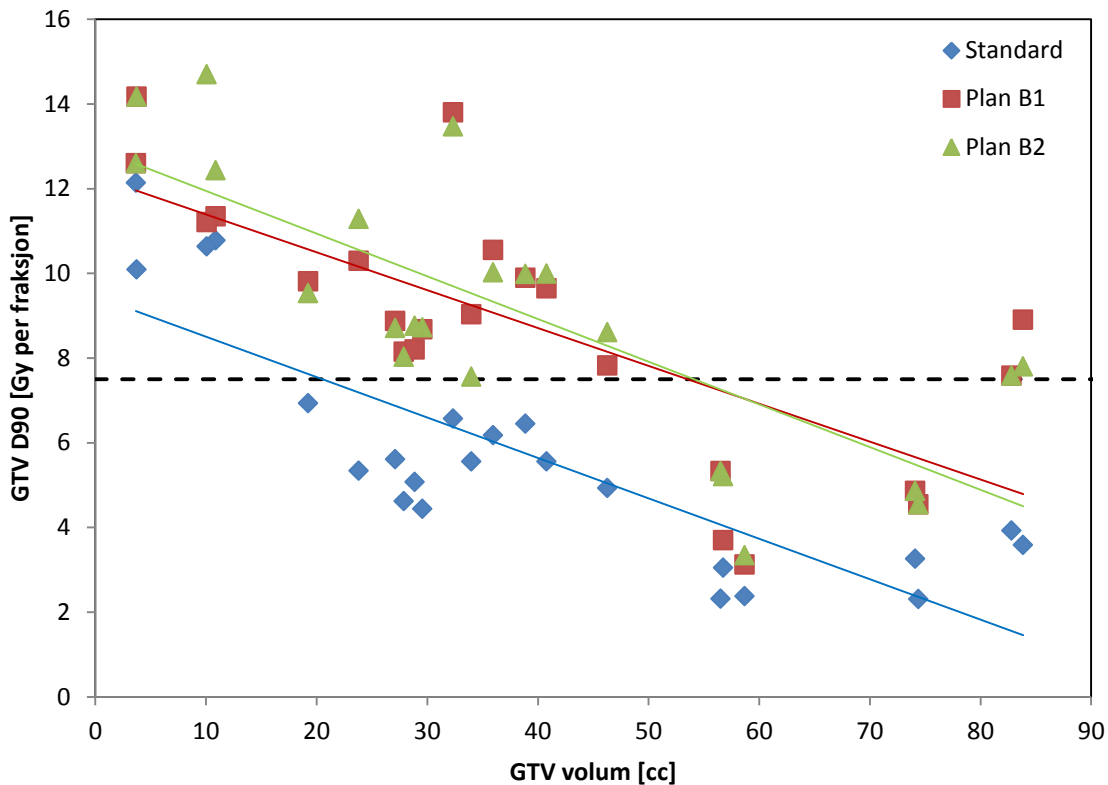
Figur 56: BTV D90 som funksjon av M_{BTV} , for standardplan (blå diamanter), plan B1 (røde kvadrater) og plan B2 (grønne triangler). De rette linjene i blått, rødt og grønt viser den tilhørende lineære regresjonen. Den stiplede linjen viser grenseverdien for GTV D90.

Tabell 15: Oversikt over resultater fra lineær regresjon av GTV D90 og BTV D90 som funksjon av henholdsvis M_{GTV} og M_{BTV} fra de tre behandlingsplanene.

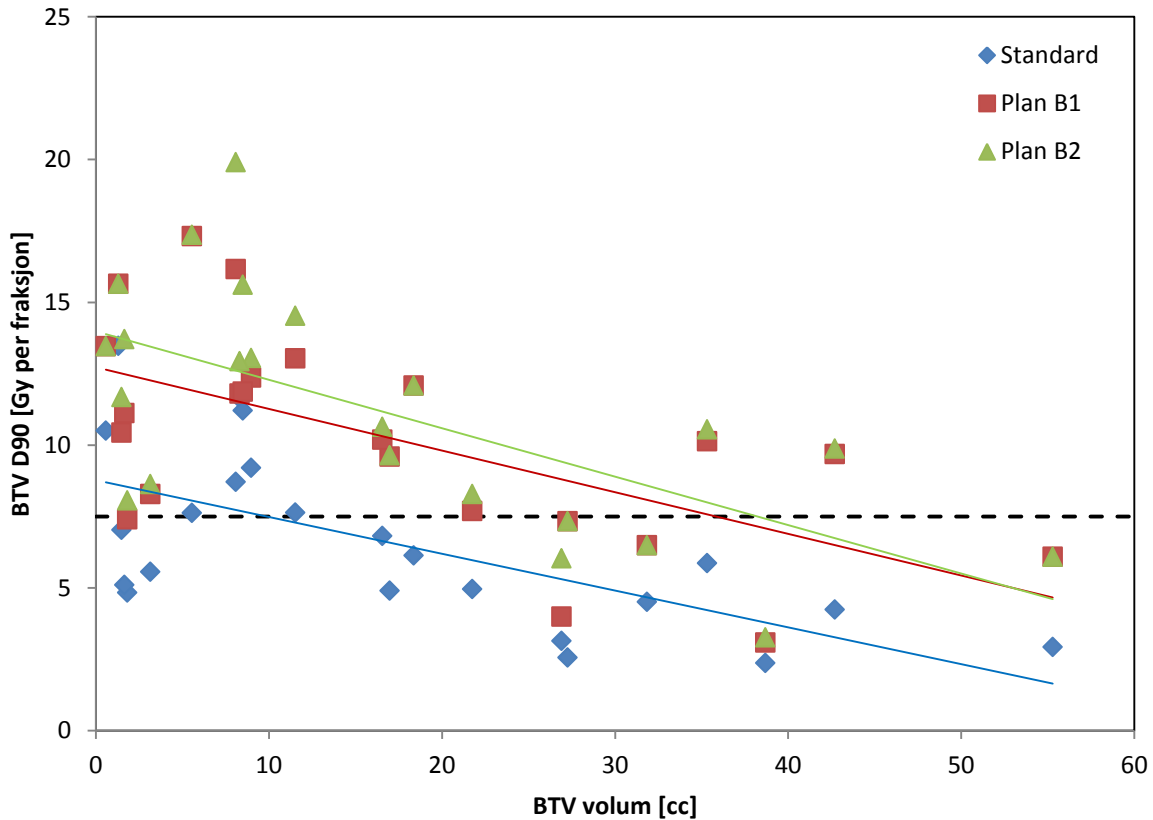
	Avhengig variabel	Uavhengig variabel	p-verdi	R²	Koeffisient
Standardplan	GTV D90	Avstand	1,87e-10	0,8608	-0,6275
	BTV D90	Avstand	5,25e-11	0,8766	-0,7897
Plan B1	GTV D90	Avstand	1,81e-06	0,6700	-0,5901
	BTV D90	Avstand	4,44e-05	0,5559	-0,7548
Plan B2	GTV D90	Avstand	7,75e-08	0,7544	-0,6574
	BTV D90	Avstand	1,26e-05	0,6049	-0,8754

4.2.5 GTV D90 og BTV D90 som funksjon av volum

Figur 57 og Figur 58 viser GTV D90 og BTV D90 som funksjon av henholdsvis GTV-volum og BTV-volum. I både Figur 57 og Figur 58 viser de tre fargede rette linjene lineærregresjonene for de tre behandlingsplanene. Tabell 16 viser resultatene fra de forskjellige lineære regresjonene. Resultatene viser signifikant korrelasjon mellom GTV D90 og tilhørende volum og BTV D90 og tilhørende volum i alle tre behandlingsplaner. Felles for alle de lineære regresjonene fra begge figurer, er at de beregner negativ koeffisient, hvilket betyr at dosen faller med volumet. Merk også at R^2 for de ulike lineære regresjonene i dette delkapittelet er lavere enn R^2 fra delkapittel 4.2.4, noe som tyder på at medianavstandene M_{GTV} og M_{BTV} er bedre parametere å bruke for å vurdere muligheten for å optimalisere dosen til målvolumene.



Figur 57: GTV D90 som funksjon av GTV-volum for standardplan (blå diamanter), plan B1 (røde kvadrater) og plan B2 (grønne triangler). De rette linjene i blått, rødt og grønt viser den tilhørende lineære regresjonen. Den stiplede linjen viser grenseverdien for GTV D90.



Figur 58: BTV D90 som funksjon av BTV-volum for standardplan (blå diamanter), plan B1 (røde kvadrater) og plan B2 (grønne triangler). De rette linjene i blått, rødt og grønt viser den tilhørende lineære regresjonen. Den stiplede linjen viser grenseverdien for GTV D90.

Tabell 16: Oversikt over resultater fra lineær regresjon av GTV D90 og BTV D90 som funksjon av henholdsvis GTV-volum og BTV-volum fra de tre behandlingsplanene.

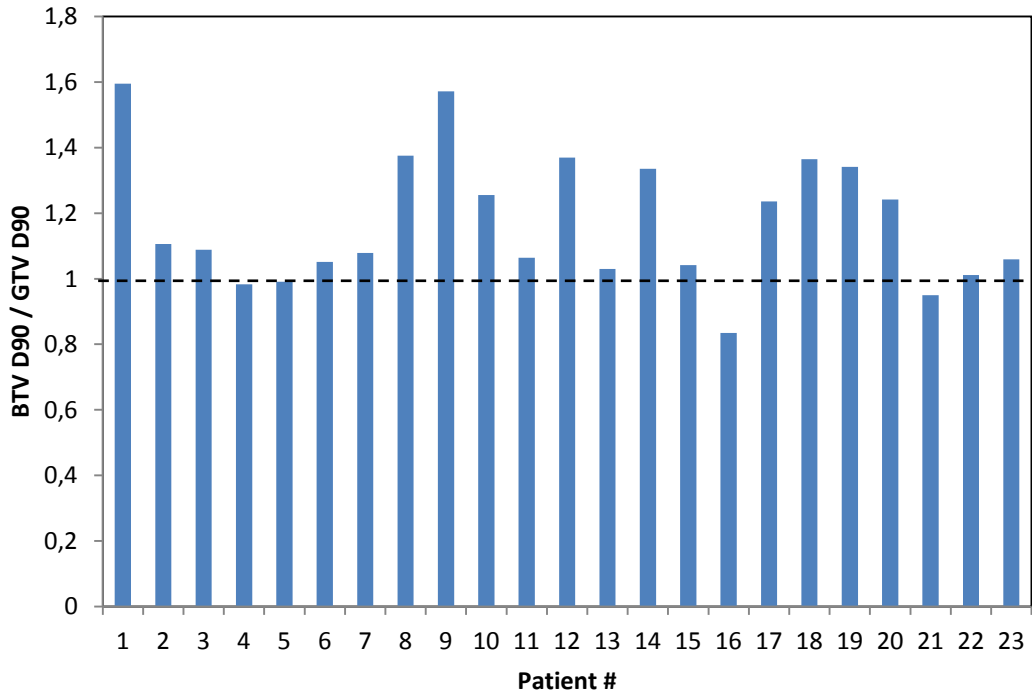
	Avhengig variabel	Uavhengig variabel	p-verdi	R ²	Koeffisient
Standardplan	GTV D90	Volum	1,58e-06	0,6743	-0,0955
	BTV D90	Volum	7,56e-04	0,4246	-0,1289
Plan B1	GTV D90	Volum	1,03e-04	0,5200	-0,0894
	BTV D90	Volum	1,82e-03	0,3772	-0,1457
Plan B2	GTV D90	Volum	1,45e-05	0,5996	-0,1008
	BTV D90	Volum	9,45e-04	0,4129	-0,1696

4.2.6 BTV D90/GTV D90 som funksjon av avstandsforhold

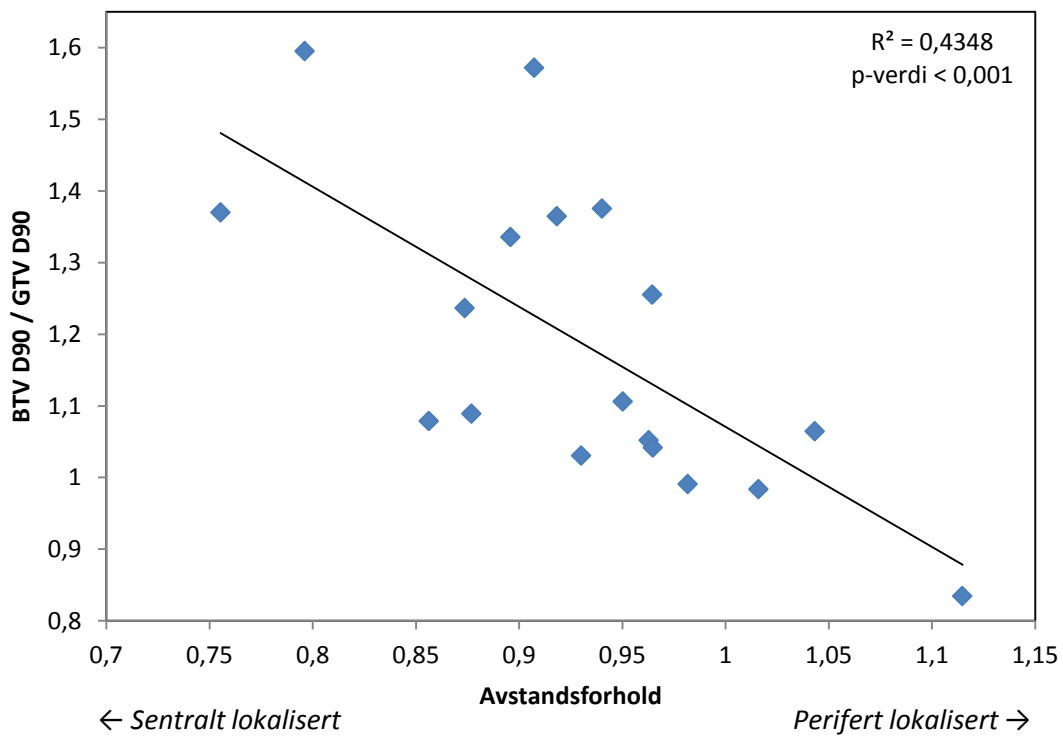
I plan B1 økes dosen til hele GTV i forhold til standardplanen. BTV vil naturligvis også få økt dose ettersom BTV er et subvolum av GTV. Figur 59 viser et søylediagram over doseforholdet for alle pasienter fra plan B1. Vi ser en stor interpasientvariasjon i doseforhold (1,23 [0,93-1,77]). Det kan være interessant å undersøke om det er noen form for sammenheng mellom doseforhold, avstandsforhold (M_{BTV}/M_{GTV}), og volumforhold (V_{BTV}/V_{GTV}) mellom BTV og GTV.

For å undersøke denne sammenhengen er det blitt utført en lineær regresjon med D90-forhold som avhengig variabel og avstandsforhold og volumforhold mellom BTV og GTV som uavhengige variabler. I første omgang er kun avstandsforhold brukt som uavhengig variabel. Figur 60 viser doseforhold plottet som funksjon av avstandsforhold, samt tilhørende lineærregresjon. I andre omgang er volumforhold brukt som uavhengig variabel. I tredje omgang er både avstandsforhold og volumforhold brukt som uavhengige variabler. For variabler som ikke er normalfordelt vil bruken av statistiske tester som t-testen eller lineær regresjon ofte gi misvisende resultater. Frekvensfordelingen over doseforholdet (ikke vist) viser antydning til en venstreforskjøvet fordeling. I slike situasjoner kan det være gunstig å log-transformere variablene. Dette gjør dataene «mer» normalfordelte. Til slutt har vi derfor utført en lineær regresjon av log-transformasjonen av de tre variablene. Resultatet av de lineære regresjonene er vist i Tabell 17.

Vi ser at det er en signifikant korrelasjon mellom doseforhold og avstandsforhold. En negativ koeffisient tyder på at doseforholdet faller med økende avstandsforhold. Modell 2, 3 og 4 viser ingen signifikant korrelasjon mellom doseforhold og volumforhold.



Figur 59: Forholdet mellom BTV D90 og GTV D90 for plan B1 for alle pasienter.

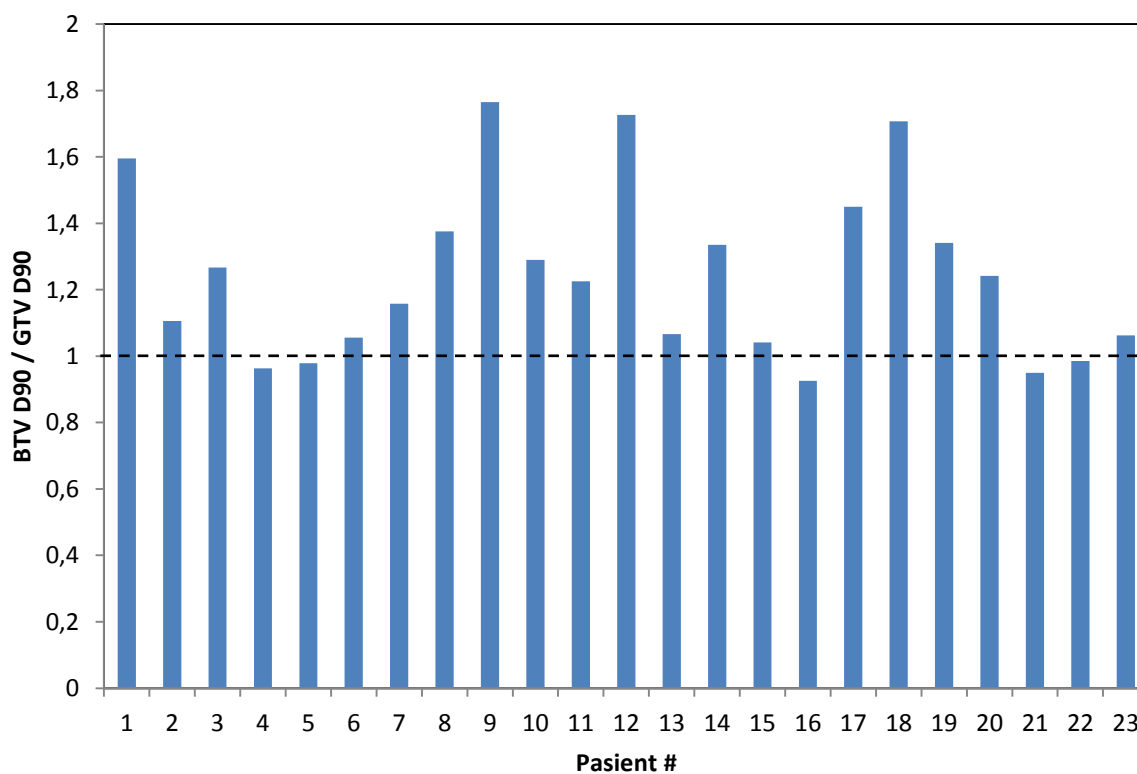


Figur 60: Plott av D90-doseforhold fra plan B1 som funksjon av avstandsforhold mellom BTV og GTV. Den svarte linjen viser lineærregresjon av datapunktene, og verdien av R^2 og p-verdien for denne regresjonen er angitt i øvre høyre hjørne.

Tabell 17: Liste over ulike lineære regresjoner fra plan B1. Tilhørende R^2 , p-verdi og beregnet koeffisient til de lineære regresjonene er også vist.

Modell #	Avhengig variabel	Uavhengig variabel	R^2	p-verdi	Koeffisient
1	Doseforhold	Avstandsforhold	0,43	< 0,001	-1,47
2	Doseforhold	Volumforhold	0,02	0,58	-0,10
3	Doseforhold	Avstandsforhold	0,49	< 0,001	-1,54
		Volumforhold		0,17	-0,18
4	Log(Doseforhold)	Log(Avstandsforhold)	0,47	< 0,001	-1,26
		Log(Volumforhold)		0,36	-0,03

Vi undersøker også disse sammenhengene for plan B2. Figur 61 viser doseforholdet for alle pasienter fra plan B2. Vi ser at 5 pasienter har et doseforhold høyere enn 1,4 i motsetning til 2 pasienter fra plan B1 (Figur 59). De samme regresjonsanalysene ble utført for doseforholdsdataene fra plan B2 som fra plan B1. Resultatet fra de lineære regresjonene er vist i Tabell 18. Sammenlikner vi modell 1 fra Tabell 17 og Tabell 18 ser vi at R^2 er større i Tabell 18, hvilket tyder på at datapunktene fra plan B2 i større grad sammenfaller med regresjonslinjen. Dette kommer av at vi i plan B2 optimaliserer med hensyn på BTV. Slik som for plan B1, viser en negativ beregnet koeffisient fallende doseforhold med økende avstandsforhold. Modell 2 viser ingen signifikant korrelasjon mellom doseforhold og volumforhold. I modell 3 og 4 har vi inkludert både avstandsforhold og volumforhold som uavhengig variabler, og begge variablene er signifikante.



Figur 61: Forholdet mellom BTV D90 og GTV D90 fra plan B2 for alle pasienter.

Tabell 18: Liste over lineære regresjoner fra plan B2. Tilhørende R^2 , p-verdi og beregnet koeffisient til de lineære regresjonene er også vist.

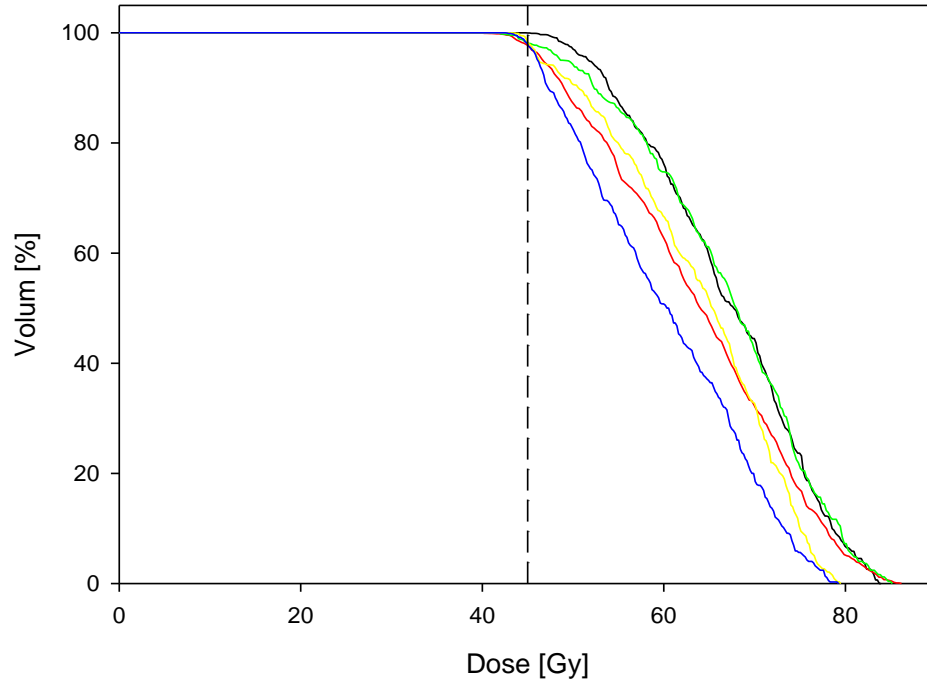
Modell #	Avhengig variabel	Uavhengig variabel	R^2	p-verdi	Koeffisient
1	Doseforhold	Avstandsforhold	0,49	< 0,001	-2,03
2	Doseforhold	Volumforhold	0,08	0,20	-0,29
3	Doseforhold	Avstandsforhold	0,64	< 0,001	-0,20
		Volumforhold		0,01	-0,41
4	Log(Doseforhold)	Log(Avstandsforhold)	0,65	< 0,001	-1,75
		Log(Volumforhold)		0,01	-0,09

4.3 Ekstern stråleterapi

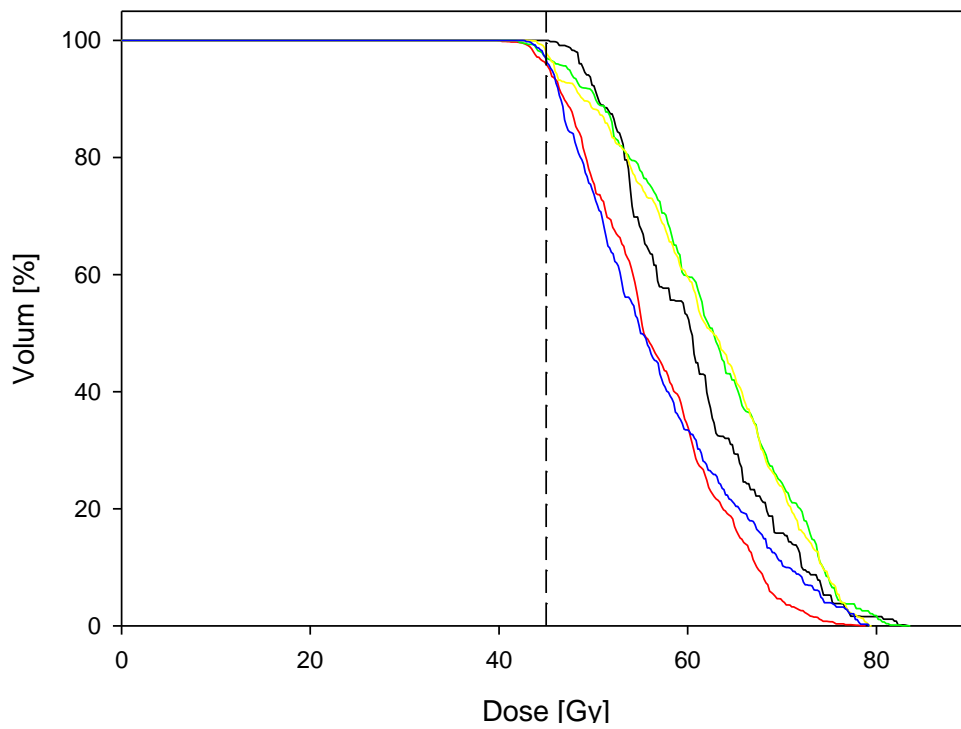
I følgende delkapitler presenteres dose-volum-histogrammer og dose-volum-statistikk for de fem pasientene som fikk utarbeidet eksterne behandlingsplaner. Med plan E1 ble alle målvolumene planlagt med 45 Gy homogen dose, og dette var uproblematisk for doseplansystemet å innfri. DVH for risikoorganene fra plan E1 er nokså like de fra plan E2 siden samme kriterier ble benyttet. DVH'ene fra plan E1 kan finnes i vedlegg C. Med plan E2 ble det planlagt en eskalert dose til BTV.

4.3.1 Dose-volum-histogrammer fra plan E2

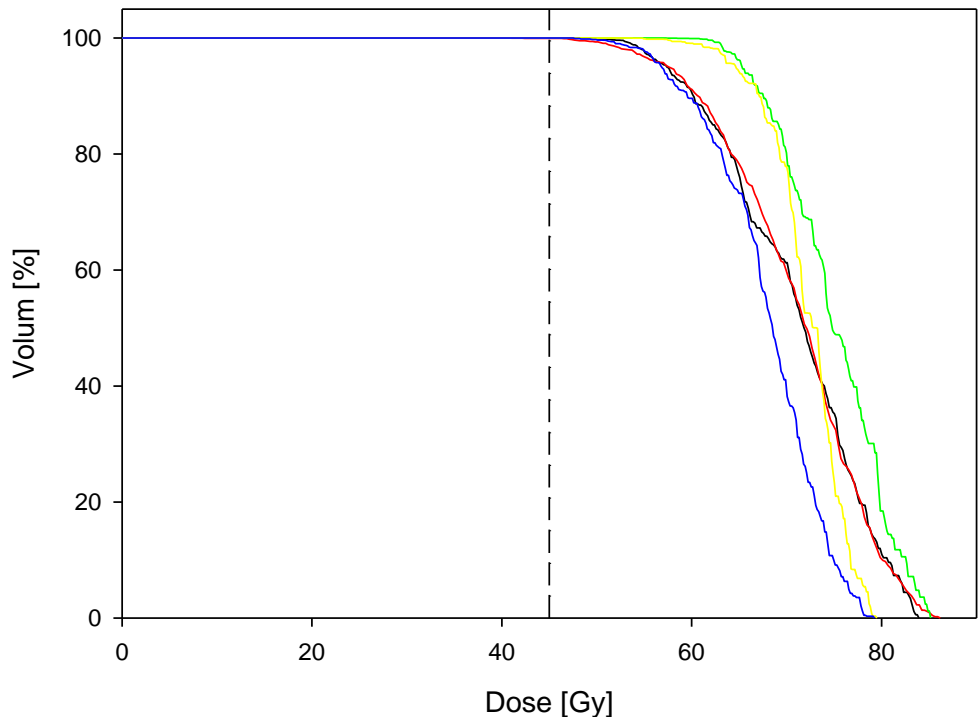
Figur 62 viser DVH for GTV for de fem pasienter hvor det ble utarbeidet ekstern doseplan. Den svarte stiplede vertikale linjen viser 45 Gy. Figur 63 viser DVH for GTV-BTV. Det ble planlagt 45 Gy homogen dose til strukturen. Av figuren ser vi derimot at dosefordelingen ikke er homogen for noen av pasientene. I forhold til GTV får BTV en noe mer homogen dose. Vi observerer samme grad av variasjon mellom pasientene, både for GTV (Figur 62), GTV-BTV (Figur 63) og BTV (Figur 64). Figur 65 til Figur 67 viser DVH for blære, rektum og colon sigmoideum. Alle pasienter oppfylder DVH-kriteriene for blære, bortsett fra én pasient som ikke oppfylder $V_{40} < 5\%$ kriteriet, og én som ikke oppfylder $V_{25} < 25\%$ kriteriet. For rektum er det ingen pasienter som oppfylder $V_{25} < 25\%$ kriteriet. Derimot oppfylder alle $V_{40} < 5\%$ kriteriet. For colon sigmoideum er det to pasienter som ikke oppfylder $V_{25} < 25\%$ kriteriet. Alle oppfylder $V_{40} < 5\%$.



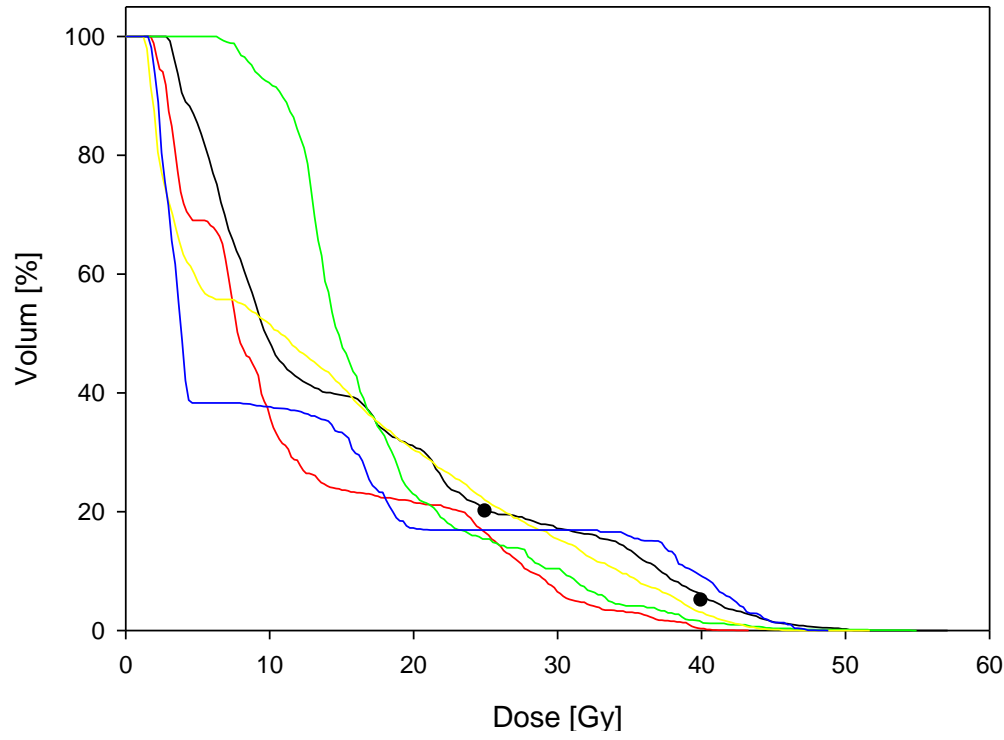
Figur 62: DVH for GTV for alle fem pasienter. Den svarte stiplede linjen viser 45 Gy.



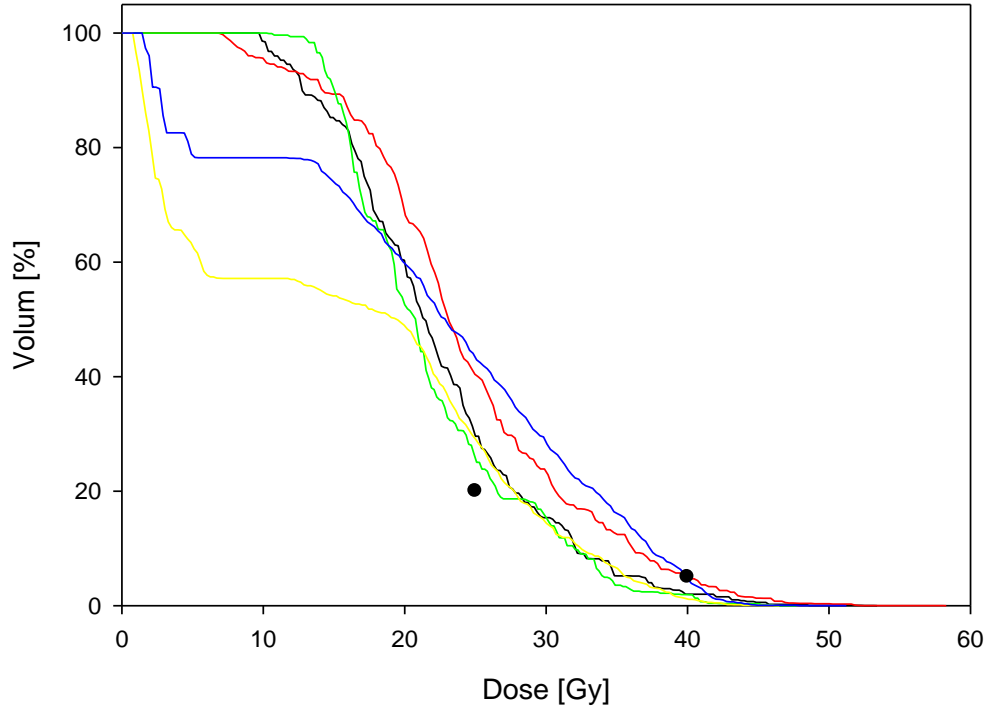
Figur 63: DVH for GTV-BTV for alle fem pasienter. Den svarte stiplede linjen viser 45 Gy.



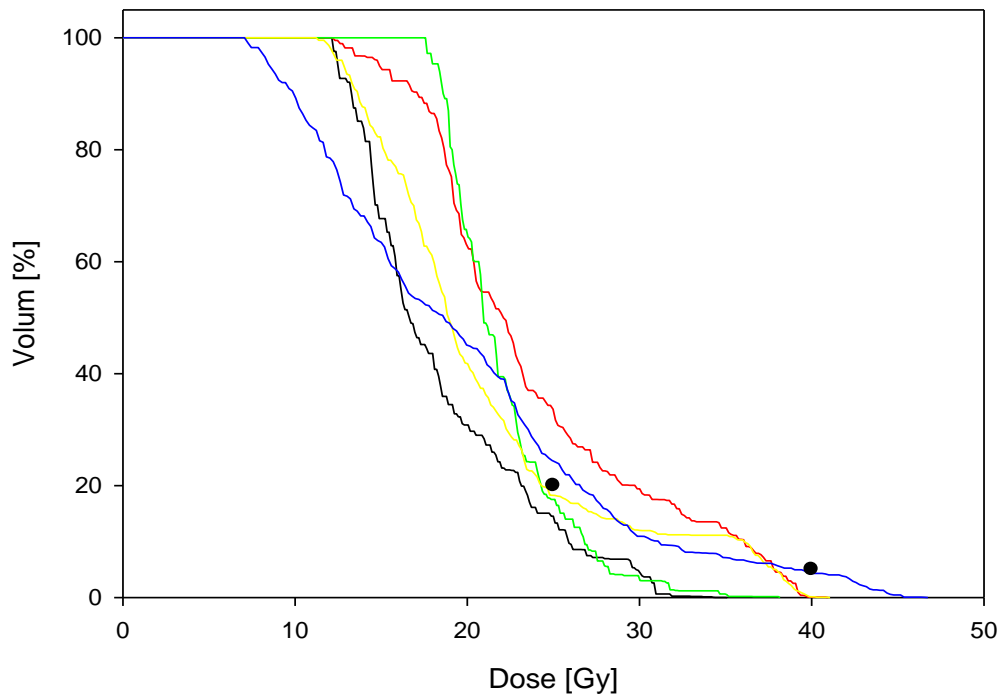
Figur 64: DVH for BTV for alle fem pasienter. Den svarte stiplede linjen viser 45 Gy.



Figur 65: DVH for blære for alle fem pasienter. De to svarte punktene viser dosegrensene som er brukt for risikoorganet, nemlig V40 < 5% og V25 < 25%.



Figur 66: DVH for rektum for alle fem pasienter. De to svarte punktene viser dosegrensene som er brukt for risikoorganet, nemlig $V_{40} < 5\%$ og $V_{25} < 25\%$.



Figur 67: DVH for colon sigmoideum for alle fem pasienter. De to svarte punktene viser dosegrensene som er brukt for risikoorganet, nemlig $V_{40} < 5\%$ og $V_{25} < 25\%$.

4.3.2 Beregnet dose til målvolumer og risikoorganer

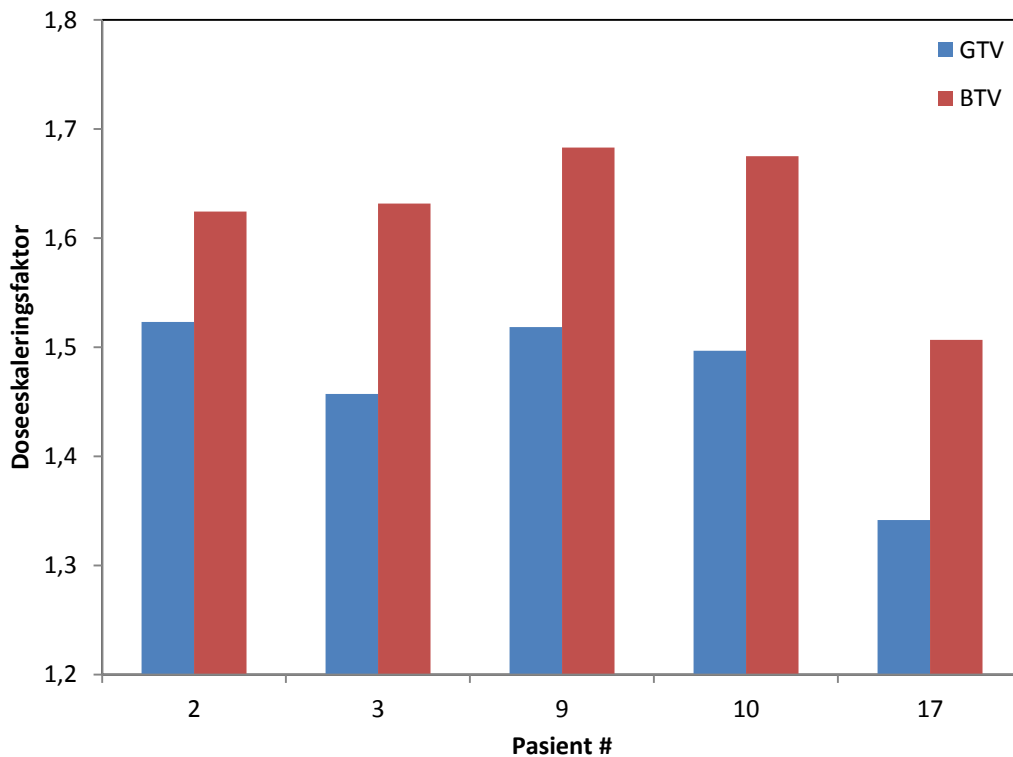
Tabell 19 viser gjennomsnittsdose og D98 til GTV, GTV-BTV og BTV, og gjennomsnittsdose og D2cc til blære, rektum og colon sigmoideum for plan E1 og E2, for alle fem pasienter. I plan E1 er populasjonsmedian gjennomsnittsdose til GTV, GTV-BTV og BTV noe lav i forhold til den planlagte dosen på 45 Gy, i størrelsesorden 1-2 Gy. I plan E2 er populasjonsmedian gjennomsnittsdose til GTV og GTV-BTV omtrent lik. D98 for begge strukturene ligger på ca. 45 Gy. Populasjonsmedian og variasjonsintervall av gjennomsnittsdosen til BTV er 71,2 Gy [68,0 , 75,1]. Økningen i gjennomsnittsdose til BTV fra plan E1 til E2 er 27,6 Gy [22,9 , 30,5]. For GTV er økningen fra plan E1 til E2 21,3 Gy [15,4 , 23,1]. For risikoorganene er økningen i dose ubetydelig liten siden vi har brukt samme kriterier for begge behandlingsplaner under optimalisering.

Tabell 19: Tabellen viser populasjonsmedian og variasjonsintervall for dose til GTV, GTV-BTV, BTV, lymfeknuter, blære, rektum og colon sigmoideum for alle fem pasienter, fra plan E1 og E2. Den høyre kolonnen viser den mediane økningen for alle strukturer. Dosene er vist i Gy.

		Plan E1	Plan E2	Fra plan E1 til E2
GTV	Gjennomsnitt (Gy)	44,1 [42,8 , 45,1]	64,0 [60,1 , 67,2]	21,3 [15,4 , 23,1]
	D98 (Gy)	40,13 [38,6 , 40,4]	45,1 [44,6 , 49,0]	4,9 [4,3 , 10,2]
GTV-BTV	Gjennomsnitt (Gy)	44,3 [42,7 , 45,1]	60,7 [57,1 , 62,7]	16,5 [14,4 , 17,6]
	D98 (Gy)	40,2 [38,2 , 40,9]	44,6 [43,6 , 48,1]	4,7 [2,8 , 8,5]
BTV	Gjennomsnitt (Gy)	43,7 [43,2 , 45,2]	71,2 [68,0 , 75,1]	27,6 [22,9 , 30,5]
	D98 (Gy)	40,1 [38,8 , 41,4]	54,8 [53,2 , 63,3]	16,0 [13,1 , 22,8]
Blære	Gjennomsnitt (Gy)	13,9 [12,4 , 19,3]	14,1 [11,6 , 17,5]	-1,3 [-3,6 , 1,5]
	D2cc (Gy)	40,1 [29,8 , 42,6]	41,3 [31,4 , 43,5]	0,9 [-3,0 , 1,5]
Rektum	Gjennomsnitt (Gy)	19,3 [14,09 , 23,6]	22,0 [16,0 , 24,4]	2,31 [0,9 , 3,0]
	D2cc (Gy)	35,3 [24,2 , 41,5]	34,8 [29,8 , 40,0]	0,2 [-5,5 , 5,8]
Colon sigmoideum	Gjennomsnitt (Gy)	20,0 [18,8 , 22,5]	21,0 [18,5 , 23,8]	1,5 [-4,0 , 2,2]
	D2cc (Gy)	24,2 [18,9 , 35,1]	26,8 [16,6 , 36,4]	2,0 [-5,0 , 2,9]
Lymfeknuter	Gjennomsnitt (Gy)	44,2 [42,8 , 45,0]	44,4 [43,3 , 45,4]	0,1 [-0,2 , 1,6]
	D98 (Gy)	38,3 [31,1 , 39,4]	37,1 [33,8 , 39,4]	0,6 [-3,9 , 2,7]

4.3.3 Doseeskaleringsfaktor for GTV og BTV mellom plan E1 og E2

På samme måte som med brakyterapi er det interessant å undersøke oppnåelig doseeskalering av gjennomsnittlig dose til GTV og BTV mellom plan E1 og E2. Figur 68 viser at vi oppnår noe høyere doseeskaleringsfaktor for gjennomsnittsdosen til BTV enn GTV. Populasjonsmedian og variasjonsintervall for doseeskaleringsfaktor for gjennomsnittsdosen til GTV og BTV er henholdsvis 1,5 [1,3 , 1,5] og 1,6 [1,5 , 1,7].



Figur 68: Doseeskaleringsfaktor for gjennomsnittsdosen til GTV (blått) og BTV (rødt) mellom plan E1 og E2.

4.4 Kombinert ekstern stråleterapi og brakyterapi

Tabell 20 viser populasjonsmedian doseparametere til de ulike strukturene, fra de fire kombinerte strategiene. Strategi S3 gir størst median GTV D90 på 112,3 Gy EQD2 $_{\alpha/\beta=10}$ [106,0 , 164,8]. For BTV D90 er det strategi S4 som gir størst median verdi på 166,6 Gy EQD2 $_{\alpha/\beta=10}$ [115,5 , 224,9]. For både GTV D90 og BTV D90, er det den konvensjonelle strategien S1 som gir den laveste totaldosen. For begge målvolumentene ligger D90 (i alle fire strategier) godt over den nedre grenseverdien på 87 Gy EQD2. For risikoorganene er totaldosen jevnt over ganske lik i de fire strategiene. Alle fire risikoorganer oppfyller deres respektive grenseverdier i alle strategier.

For én pasient var den beregnede totaldosen til colon sigmoideum D2cc spesielt høy, 129,3 Gy EQD2 $_{\alpha/\beta=3}$. Dette skyldes en feilberegning gjort av IDL-skriptet, slik at dosebidraget fra brakyterapien er høyst ukorrekt: IDL-skriptet gir et brakybidrag på 91,9 Gy EQD2 $_{\alpha/\beta=3}$. Bidraget er egentlig 16,6 Gy EQD2 $_{\alpha/\beta=3}$, slik at totalsummen er omtrent 59,3 Gy EQD2 $_{\alpha/\beta=3}$. Dette er korrigert for under beregning.

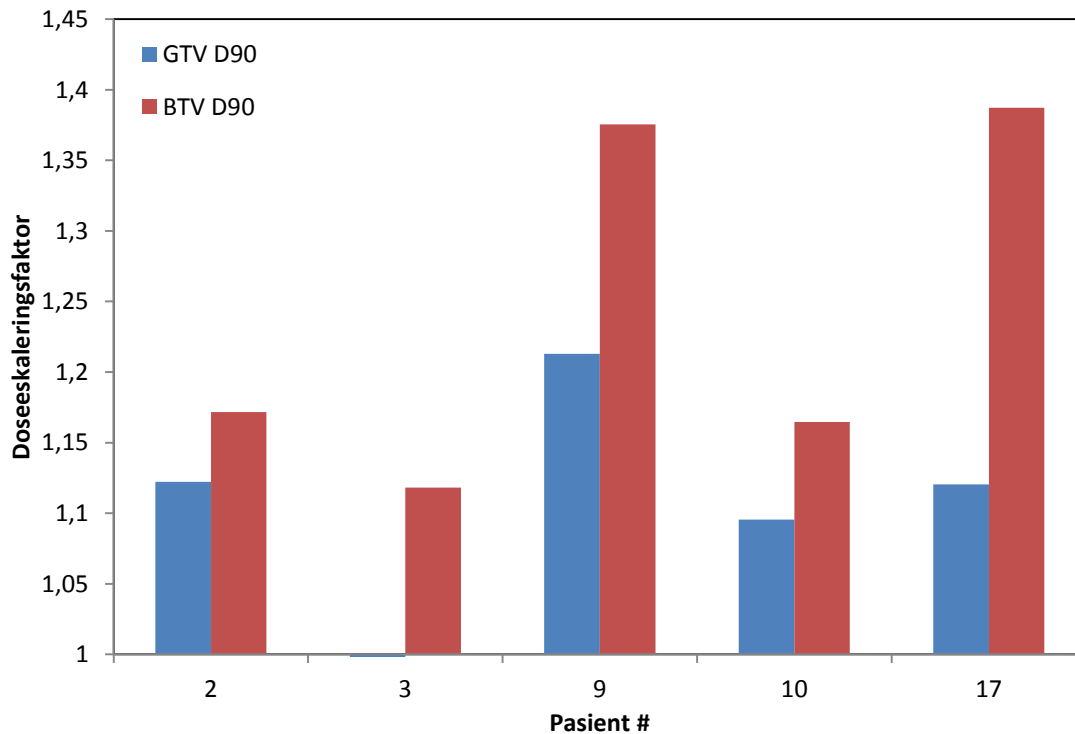
Den mediane økning i BTV D90 fra strategi S1 til S4 er 28,1 Gy EQD2 $_{\alpha/\beta=10}$ [12,2 , 61,4]. Den mediane økningen i BTV D90 fra strategi S3 til S4 er 0,1 Gy EQD2 $_{\alpha/\beta=10}$ [-10,5 , 33,3]. Median GTV V100 er svært høy og ligger over 95% i alle strategiene. Median BTV V100 er 100% i alle strategiene. Økningen i BTV V300 fra strategi S1 til S4 er 6% [3% , 22%].

Tabell 20: D90, D98 og D2 til målvolumene, og D2cc til risikoorganene. Median og variasjonsintervall for hver doseparameter er vist. Dosene er vist i total EST + BT EQD2 doser.

		S1	S2	S3	S4
GTV	D90 (Gy EQD2)	98,0 [95,7-145,7]	103,4 [84,7-142,3]	112,3 [106,0-164,8]	109,8 [93,7-159,6]
	D98 (Gy EQD2)	80,9 [65,7-108,1]	75,0 [71,0-111,1]	93,4 [70,3-121,1]	78,3 [74,7-121,6]
	D2 (Gy EQD2)	398,9 [398,3-400,2]	398,8 [398,4-446,2]	439,6 [438,5-446,2]	443,8 [438,5-446,2]
	V100 (%)	95 [93 , 100]	95 [87 , 100]	99 [95 , 100]	96 [93 , 100]
BTV	D90 (Gy EQD2)	120,1 [100,2-170,6]	145,5 [94,8-198,5]	140,9 [121,5-198,6]	166,6 [115,5-224,9]
	D98 (Gy EQD2)	97,0 [83,0-113,6]	104,8 [80,4-123,7]	111,5 [100,4-153,1]	118,1 [89,7-152,1]
	D2 (Gy EQD2)	399,4 [397,0-400,5]	339,5 [397,1-400,5]	443,4 [438,7-448,4]	446,2 [438,8-448,4]
	V100 (%)	100 [96 , 100]	100 [93 , 100]	100 [100 , 100]	100 [98 , 100]
	V200 (%)	65 [56 , 89]	80 [52 , 93]	76 [67 , 95]	88 [64 , 95]
	V300 (%)	42 [31 , 70]	46 [28, 78]	50 [40, 76]	55 [35, 84]
Blære	D2cc (Gy EQD2)	61,7 [51,1-67,2]	61,4 [48,3-68,4]	63,2 [52,1-70,5]	62,5 [45,0-71,2]
Rektum	D2cc (Gy EQD2)	53,0 [38,1-61,0]	52,3 [43,7-65,4]	54,0 [42,6-60,8]	53,2 [47,9-65,4]
Colon sigmoideum	D2cc (Gy EQD2)	40,9 [32,1-68,0]	44,6 [32,1-69,5]	44,3 [34,6-60,1]	39,8 [34,6-69,3]

4.4.1 Doseeskaleringsfaktor for GTV og BTV D90 mellom S1 og S4

Figur 69 viser doseeskaleringsfaktor for GTV D90 og BTV D90 mellom S1 og S4. For pasient 3 var det ikke mulig å oppnå høyere GTV D90 med S4. For to pasienter var det mulig å oppnå en doseeskaleringsfaktor over 1,3.



Figur 69: Doseeskaleringsfaktor for D90 til GTV (blått) og BTV (rødt) mellom S1 og S4.

4.4.2 Summerte dosefordelinger og DVH

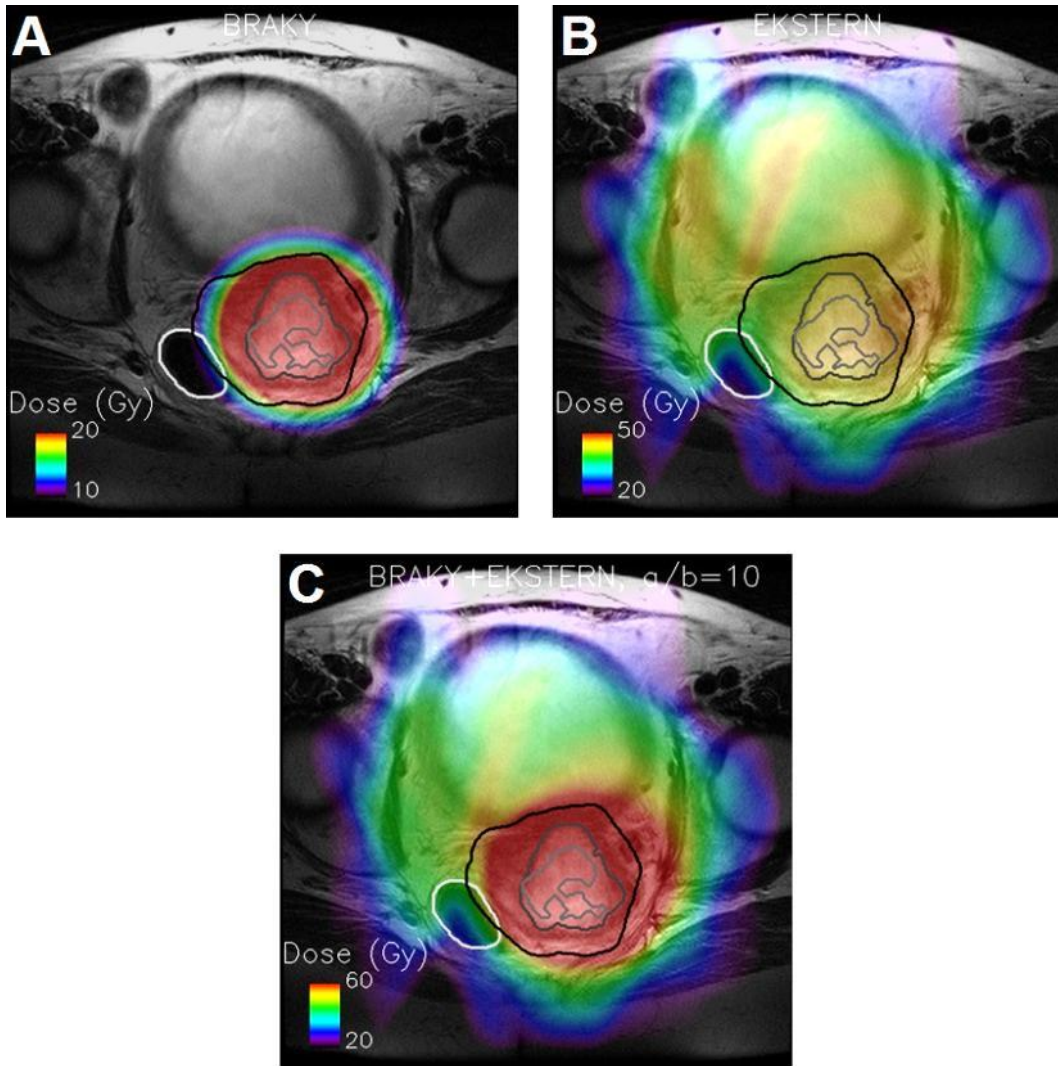
I dette delkapittelet presenteres dosefordelinger og DVH fra BT, EST og summert BT+EST fra strategi S1 og S4, eksemplifisert ved pasient 17. Figur 70A og Figur 70B viser dosefordelingen fra henholdsvis plan B1 (for fire fraksjoner) og plan E1. Figur 70C viser den summerte dosefordelingen for strategi S1. I Figur 70A får hele den sentrale delen av GTV (og mer) over 20 Gy, mens rektum og blære (ikke vist) får nesten ingen dose. Figuren viser veldig tydelig det karakteristiske dosefallet vi får med brakyterapi. I Figur 70B ser vi at store deler av bekkenet får en dose mellom 40-45 Gy. Dosefordelingen unngår til en grad rektum. Denne pasienten har en

summert GTV D90 på 98 Gy EQD_{2 α/β =10}, BTV D90 på 120 Gy EQD_{2 α/β =10}, og rektum D2cc på 61 Gy EQD_{2 α/β =3}. D2cc til alle tre risikoorganer ligger under de respektive grenseverdiene.

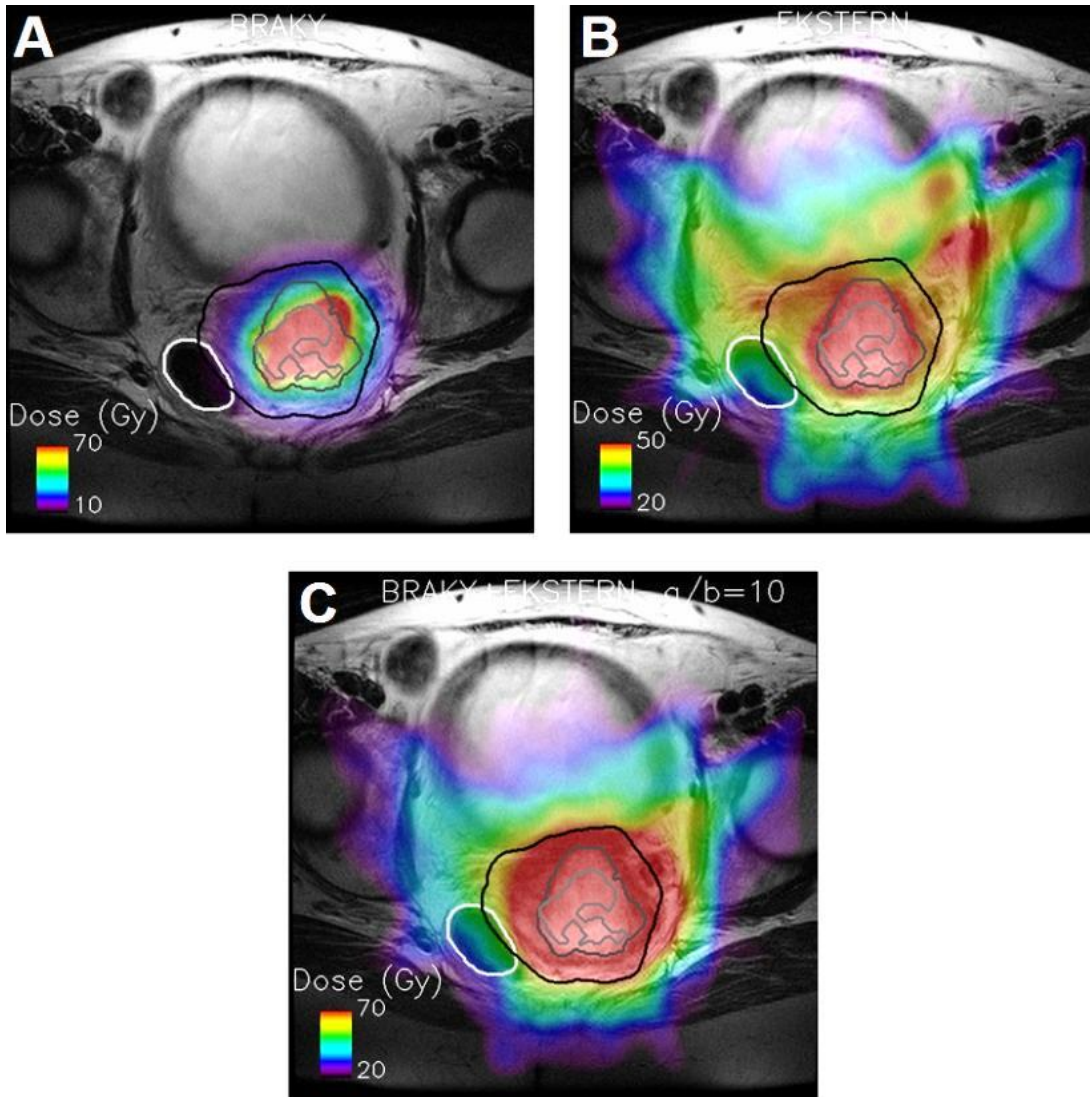
Tilsvarende viser Figur 71 dosefordelingen fra plan B2 (A), plan E2 (B) og den summerte dosefordelingen for strategi S4 (C). Merk at fargepaletten i nedre venstre hjørne som viser dose i Gy er forskjellig i Figur 70 og Figur 71. Med plan B1 (A) får nesten hele BTV over 70 Gy, og med plan E1 (B) får hele GTV over 50 Gy. Den summerte dosefordelingen (C) viser at hele PTV (inkludert GTV og BTV) får over 60 Gy. Denne pasienten får med denne strategien (S4) en GTV D90 på 110 Gy EQD_{2 α/β =10}, BTV D90 167Gy EQD_{2 α/β =10} og rektum D2cc på 65 Gy EQD_{2 α/β =3}. Fra S1 til S4 er det en økning på over 40 Gy EQD_{2 α/β =10}.

Figur 72 viser DVH for BTV fra plan B1, E1 og summert B1+E1. DVH for plan E1 viser en nokså homogen dosefordeling på litt under 50 Gy. DVH for plan B1 viser en meget inhomogen dosefordeling. DVH for kombinert plan B1 og E1 har samme form som DVH for plan B1, men er noe forskjøvet mot høyere doser. BTV D90 for plan E1 og B1 er henholdsvis 41,2 og 76,5 Gy EQD_{2 α/β =10}.

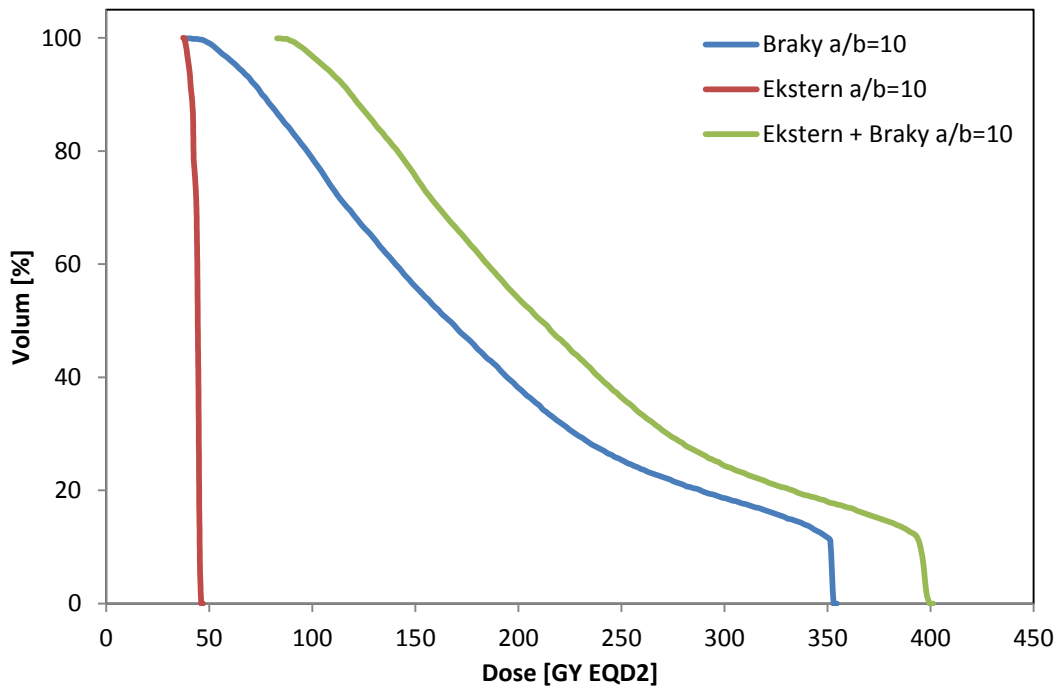
Figur 73 viser DVH for BTV fra plan B2, E2 og summert B2+E2. DVH for plan E2 viser ikke en like homogen dosefordelingen som for plan E1. Maksdosen er noe høyere også. Formen på DVH for strategi S4 er noe slakere i den første delen av grafen sammenliknet med DVH for strategi S1 i Figur 72. Maksdosen til BTV fra plan B2 og plan B1 er omtrent like. Maksdosen til BTV fra strategi S4 er høyere enn maksdosen fra strategi S1.



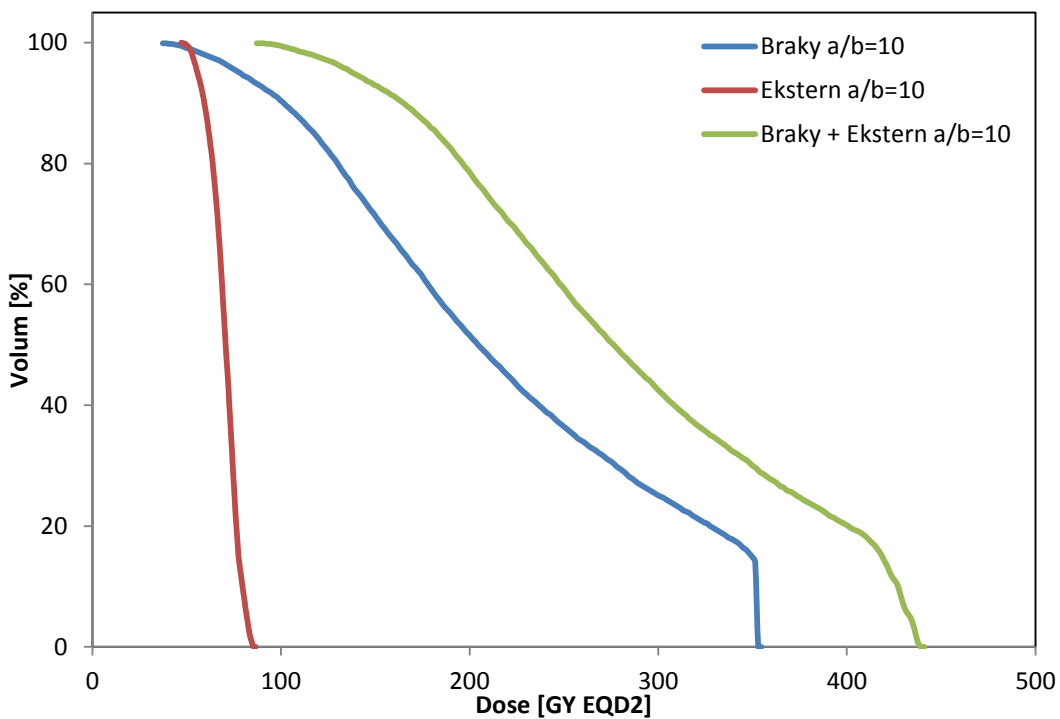
Figur 70: Dosefordeling fra plan B1 (A) og fra plan E1 (B), for pasient 17. (C) viser summert dosefordeling, strategi S1. Figurene viser sentralsnittet i GTV. Kontur i lysegrå: BTV, mørkegrå: GTV, svart: PTV og hvit: rektum. Fargepaletten i nedre venstre hjørne viser dose i Gy EQD2 ($\alpha/\beta=10$).



Figur 71: Dosefordeling fra plan B2 (A) og fra plan E2 (B), for pasient 17. (C) viser summert dosefordeling, strategi S4. Figurene viser sentralsnittet i GTV. Kontur i lysegrå: BTV, mørkegrå: GTV, svart: PTV og hvit: rektum. Fargepaletten i nedre venstre hjørne viser dose i Gy EQD2 ($\alpha/\beta=10$).



Figur 72: DVH for BTV fra plan B1 (blå) og plan E1 (rød), og kombinert plan B1+E1 (strategi S1) (grønn). Hentet fra pasient 17.



Figur 73: DVH for BTV fra plan B2 (blå) og plan E2 (rød), og kombinert plan B2+E2 (strategi S4) (grønn). Hentet fra pasient 17.

5 Diskusjon

Over 30% av pasientene med livmorhalskreft som mottar strålebehandling får tilbakefall etter behandling. Det er blitt vist at tilbakefallet skyldes stråleresistente celler i tumorvolumet [13]. For å drepe de stråleresistente cellene kreves det økt dose. I forbindelse med dette har det blitt utarbeidet nye behandlingsstrategier, som fokuserer på å øke dosen til stråleresistente områder. Før disse behandlingsstrategiene kan settes i verk er det viktig å foreta planleggingsstudier der man vurderer muligheten for å øke dosen, og hva slags følger denne økningen har for normalvevet rundt. Denne oppgaven har undersøkt av doseeskalering til hypoksiske subvolum hos pasienter med lokalavansert livmorhalskreft, i hovedsak ved bruk av brakyterapi, men også med ekstern stråleterapi. Ved å summere dosebidragene fra BT og EST har vi også undersøkt den totale oppnåelige dosen.

I dette kapittelet vil vi til å begynne med diskutere forbeholdene og usikkerhetene ved oppgaven. Det er mange usikkerheter i oppgaven, og kun de viktigste diskuteres her. Deretter vil vi vurdere resultatene fra BT og EST og kombinert BT og EST, og sammenlikne disse med resultater fra andre doseeskaleringsstudier. Vi vil også sammenlikne BT og EST som doseeskaleringsmodaliteter, og diskutere den kliniske relevansen av biologisk skreddersydde strategier. Til slutt presenteres mulige forslag til videre arbeid.

5.1 Forbehold og usikkerheter ved oppgaven

5.1.1 Tersklingsmetode

Tersklingsmetoden som ble benyttet til å klassifisere de stråleresistente områdene i tumor, er basert på en korrelasjonsanalyse av bildeparametere fra DCE-MRI mot overlevelse etter strålebehandling. Den er ikke basert på fysiologisk og patologisk analyse av tumor. Ideelt sett skulle vi hatt en subgruppe med pasienter som vi kunne injisert en hypoksi-markør i, for eksempel pimonidazol, før de gikk til kirurgi. Vi kunne undersøkt de kirurgiske preparatene, og sammenliknet pimonidazol-snitt med A_{Brix} -kart. Pasientene inkludert i denne oppgaven var ikke-operable, og det var derfor ikke mulig å korrelere hypoksinivået med A_{Brix} -kart. Vi har derimot nevnt at den farmakokinetiske A_{Brix} -verdien som er funnet å korrelere med overlevelse etter

strålebehandling, også korrelerer med en hypoksisk gensignatur [39]. Vi kan derfor med relativ stor sikkerhet anta at det tersklede området inneholder hypoksiske celler. En usikkerhet i denne definisjonen av hypoksisk subvolum kommer fra valget av tersklingsverdi; valget avgjør til hvilken grad den fullstendige hypoksien inkluderes i volumdefinisjonen, og påvirker på den måten også doseeskaleringsen.

5.1.2 Bildegrunnlag for doseplanlegging

I MR-avbildning er bildekvaliteten et kompromiss mellom den romlige oppløsningen, signal-støy-forholdet og avbildningstiden. Signal-støy-forholdet øker med økende voxelstørrelse, men på bekostning av romlig oppløsning. Oppløsningen til den T_2 -vektede bildeserien er $0,78 \times 0,78 \times 5$ mm. I følge anbefalingene i EMBRACE-protokollen [21] burde snittykkelsene være ≤ 5 mm. Snittykkelsen er dermed på grensen til det som anbefales.

Ved 3D doseplanlegging benytter man vanligvis 3D-avbildning av pasienten i alle tre romlige plan. MR-bildene vi benytter i denne oppgaven kommer kun i transversale snitt fra 2D MR-opptak. Når de transversale snittene lastes inn i doseplanleggingssystemet rekonstrueres bilder i de to andre romlige planene. Oppløsningen til disse rekonstruerte bildene vil være avhengig av hvor tette de transversale snittene er. Jo større avstanden er, jo dårligere er oppløsningen. Ved et 3D-opptak bør oppløsningen være minst 1 mm i alle retninger [21]. 5 mm mellom våre transversale snitt medfører derfor noe dårligere oppløsning på de sagittale og koronale snittene enn hva som er tilfelle i en typisk klinisk situasjon. Dette vil kunne påvirke plasseringen av applikatoren og følgelig nøyaktigheten i DVH-beregningene (kapittel 5.1.5).

5.1.3 Bruk av prebehandlingsbilder til brakyterapiplanlegging

I brakyterapien er både den T_2 -vektede bildeserien, og den dynamisk kontrastforsterkede serien tatt ved diagnosetidspunktet, og ikke etter ekstern stråleterapi. I en typisk klinisk situasjon vil en pasient som regel motta en stor del av den elektive dosen (45 Gy) med ekstern stråleterapi før brakyterapi gis. Etter 45 Gy forventes en median tumorreduksjon på rundt 60% av tumorvolumet ved diagnosetidspunktet, og reduksjonen skjer vanligvis i løpet av de første 3-4 ukene etter behandling [34] [41]. Derfor er tumorvolumet ved brakytidspunktet vanligvis betydelig mindre

enn ved diagnosetidspunktet. Det har også blitt vist at størrelsen og posisjonen til livmoren forandrer seg betydelig i løpet av behandlingen med ekstern stråleterapi [34]. Tumorreduksjon fører ofte også til forandring i normalvevstopografi [37].

En annen svakhet ved å kun bruke prebehandlingsbilder er at bildene ikke viser applikator *in situ*. Dette vil selvfølgelig medføre vanskeligheter i forbindelse med rekonstruksjon av applikator. På grunn av tumorreduksjon og manglende applikator vil risikoorganene som sees på prebehandlingsbildene mest sannsynlig ikke befinne seg på samme sted ved brakyterapididspunktet. På grunn av dette bratte dosefallet i brakyterapi, vil selv små avvik i posisjonen til strukturer føre til store doseforskjeller. Dette er hovedgrunnen til at oppgaven må sees på som en konseptuell oppgave, og er ment som et grunnlag for videre arbeid med biologisk adaptiv strålebehandling.

5.1.4 Momenter ved definisjon av målvolumer og risikoorganer

I GEC-ESTROs retningslinjer står det at man skal definere GTV_{Braky} , HR-CTV og IR-CTV. Vi ble nødt til å finne en måte å definere disse i forhold til tumorvolumet, $GTV_{Diagnose}$, i prebehandlingsbildene. Basert på forventningen om tumorreduksjon etter EST, var en løsning å definere ~40% av tumorvolumet fra prebehandlingsbildene som GTV_{Braky} . En slik løsning ble ikke valgt, av to grunner: For det første har en studie av Mayr *et al.* [44], der de har sett på forandringen i tumorkonfigurasjon hos pasienter med lokalavansert livmorhalskreft, under og etter kombinert EST og LDR-BT, vist at tumorvolumet ikke krymper konsentrisk. Det ble også funnet at tumorkonfigurasjonen øker i irregularitet under strålebehandling. Vi vil derfor på ingen måte kunne anta eller forutsi hva slags form tumorvolumet vil ha etter ekstern stråleterapi. For det andre kan risikoorganene flytte seg nærmere tumorvolumet når det krymper [41]. En slik tilnærming ville derfor resultert i feilaktig topografisk forhold mellom risikoorganer og tumorvolum.

En annen løsning som også ble vurdert var å definere tumorvolumet som IR-CTV. I følge definisjonen av IR-CTV, der marginen blant annet skal inkludere initiell makroskopisk sykdom, var tanken at IR-CTV ville være en mer realistisk tilnærming. Derimot ble denne løsningen ikke benyttet, i fare for underdosering.

Valget falt på en tredje løsning, der tumorvolumet ble definert som HR-CTV. I en studie av Tanderup *et al.* [41] har forfatterne samlet dose-volum-statistikk fra en rekke sykehus i Europa som har utført bildeveiledet adaptiv brakyterapi for store pasientgrupper (40-150 pasienter) med lokalavansert livmorhalskreft. Det mediane HR-CTV-volumet fra disse sykehusene lå mellom 36 og 38 cm³. Det mediane GTV-volumet til de 23 pasientene inkludert i denne oppgaven er 34 cm³. På bakgrunn av dette ble det derfor valgt å definere tumorvolumet som HR-CTV i stedet for GTV_{Braky} for å reflektere en mer realistisk klinisk situasjon. Merk at en slik løsning heller ikke vil gi et fullstendig korrekt bilde av topografien til risikoorganene.

Alle delene av det hypoksiske subvolumet ble ikke inkludert i definisjonen av BTV, som følge av den innebygde begrensningen ved definisjonsverktøyene. Dette er forklart i kapittel 3.3.1. Dette kan påvirke doseplanleggingen ved at ikke hele det hypoksiske subvolumet blir tatt hensyn til under optimalisering. Dette kan resultere i underdosering av det hypoksiske subvolumet. Popple *et al.* [45] viste derimot at det ikke er nødvendig å booste hele BTV for å oppnå økt TCP (Tumor Control Probability). I denne oppgaven er det kun er snakk om små områder (i størrelsesorden noen voxler) som ikke inkluderes i BTV-definisjonen, og derfor kan det tenkes at dette ikke vil være av stor betydning for det kliniske utfallet.

Definisjonen av risikoorganene ble utført av undertegnede, som ikke hadde praktisk erfaring med MR-bilder eller anatomi. Pasientcaser der erfarne onkologer har definert de samme risikoorganene ble brukt som veiledning til inntegning av risikoorganene til dette studiets pasienter. Den største utfordringen var å identifisere colon sigmoideum, og overgangen mellom rektum og colon sigmoideum, spesielt i de øverste bildesnittene. Overgangen mellom rektum og colon sigmoideum finner sted der rektum begynner å bøye seg og flate ut, sett i sagittalt plan. For noen pasienter var det ingen tydelig utflating. I disse tilfellene ble det gjort en subjektiv vurdering av overgangens posisjon. Colon sigmoideum strekker seg som regel fra denne overgangen og videre i posterior-anterior retning. For de fleste pasienter var den delen av colon sigmoideum som ligger over livmoren utfordrende å identifisere. Hos enkelte pasienter er det vanlig for colon sigmoideum å falle litt ned i det området. Denne «dalen» var spesielt vanskelig å identifisere. I EMBRACE-protokollen [21] anbefales det å definere sigmoideum til minst 2 cm over

parametrium²⁰ og livmoren. I gjennomsnitt ble organet definert i tre bildesnitt. Ettersom bildeoppløsningen er 5 mm langs pasientens lengderetning, tilsvarer tre snitt ca 1,5 cm. Dette er altså noe mangelfullt i forhold til anbefalingene.

Tabell 11 (kapittel 4.2.2) viser en unormalt lav populasjonsmedian 2cc dose til colon sigmoideum i alle tre behandlingsplaner. Siden dosen til risikoorganene evalueres i form av D2cc, er det selvsagt de delene av organet som ligger nærmest applikatoren som blir påvirket. For colon sigmoideum vil dette mest sannsynlig være ved overgangen mellom rektum og colon sigmoideum, og den delen som ligger over livmorhalsen og tumorvolumet. Mest sannsynlig er det en sammenheng mellom de lave dosene, og at disse to delene av colon sigmoideum var vanskeligst å identifisere. De lave dosene tyder på at avgjørelsen om hvor colon sigmoideum begynner kan ha vært feilaktig, og at den burde ha begynt lenger ned i longitudinal retning. Hvis dette er tilfellet, betyr det også at rektum slutter for langt opp, og at den muligens kan ha blitt overdosert som et resultat av dette. Sist, men ikke minst, kan den mangelfulle definisjonen av den delen av colon sigmoideum som ligger over livmorhalsen sett i parasagittalt plan ha bidratt betydelig til underdosering.

5.1.5 Plassering av applikator og innvirkninger på DVH-parametere

Korrekt rekonstruksjon og plassering av applikator er viktig for å oppnå samsvar mellom den beregnede og avleverte dosen. En av feilkildene ved doseplanleggingen kan være plasseringen av applikatoren. Som nevnt i materialer og metoder ble retningslinjer for plassering basert på kjennetegn som ble observert fra kliniske caser. Det er verdt å merke seg at de tre kjennetegnene som ble fulgt ved plassering av applikator i denne oppgaven, er hentet fra kun fire pasientcaser. Dette kan ikke generaliseres til å gjelde for alle pasienter. Forholdet mellom tumorvolum, risikoorganer og applikator er høyst individuell. Kort oppsummert er de tre retningslinjene: 1) i det transversale plan plasseres senteret i ringapplikatoren i midten av vagina, 2) i det koronale og sagittale plan plasseres ringapplikatoren midt under tumorvolumet, og 3) i det sagittale plan er vinkelen mellom uterinsondens akse og pasientens lengdeakse omtrent 20 til 45°.

²⁰ Parametrium er båndet av fibrøst vev som separerer den supervaginale delen av livmorhalsen fra blæren. Den strekker seg til sidene og lateralt mellom lagene av de brede leddbånd.

Siden behandlingsbildene hadde god visualisering av bekkenet i det paratransversale plan, og tumorvolumet var forhåndsdefinert, var det relativt uproblematisk å følge retningslinje 1 og 2. Retningslinje 3 var derimot noe vanskeligere å følge. På grunn av den opplagte svakheten ved oppgaven, kan man ikke anta at plasseringen er korrekt, og man må ta hensyn til usikkerhetene rundt dette ved evaluering. Det har blitt vist at en applikatorforskyvning på 3 mm langs intrauterinaksen kan føre til et doseavvik på mer enn 10% [21]. I en artikkel av Tanderup *et al.* [46] har forfatterne blant annet sett på hvordan usikkerheter i applikatorrekonstruksjon påvirker DVH-parametere. For å simulere usikkerheter i applikatorrekonstruksjon ble hele applikatoren (og dosefordelingen) flyttet i forhold til risikoorganene. De fant at usikkerhetene var størst i anterior-posterior retning for rektum og blære, med en gjennomsnittlig forandring på 5% i D2cc per mm forflytning av dosefordelingen. For andre retninger og andre DVH-parametere var den gjennomsnittlige forandringen under 4% per mm. Disse dataene viser at plasseringen av applikator i høyeste grad kan påvirke den resulterende dosefordelingen, og dette bør inkluderes i vurdering av doseparameterne.

Innsettelse av applikator vil normalt forandre på tumorvolum- og normalvevstopografien, på den måten at de forskyves for å lage plass til applikatoren. I denne oppgaven førte den virtuelle innsettingen av applikator til delvis eller fullstendig overlapp med risikoorganene i et eller flere bildesnitt. For 22 av 23 pasienter var det en betydelig overlapp mellom applikator og rektum, som førte til at deler av strukturen måtte endres for å reflektere en realistisk klinisk situasjon. Det overlappede området ble slettet med en margin på 3 mm til kanten av ringapplikatoren og nederste delen av applikatoren. Ideelt sett skal denne marginen være mellom 0 og 1 mm. I følge resultatene fra Tanderup *et al.* [46] vil en 3 mm forflytning medføre et doseavvik i D2cc på hele 15%.

Det faktum at tumorvolumene i denne oppgaven er uvanlig store til å være ved braktytidspunkt, og den begrensede oppløsningen til de rekonstruerte bildesnittene i det parasagittale og parakoronale plan, gjorde det svært utfordrende å lokalisere livmoren i det parasagittale plan. Dette medførte utfordringer ved plassering av applikator i dette planet. Løsningen ble derfor å følge retningslinje 3. For noen pasienter var tumorens lengdeakse parallell med pasientens lengdeakse. Dette kan skyldes at det ikke var noen applikator i pasienten som skjøyv tumorvolumet opp i livmoren, eller at tumorvolumet var så stort at det i tillegg til livmorhalsen

dekket store deler av toppen av vagina. I de tilfellene hvor tumorvolumet var posisjonert på denne måten, og livmorhalsen ikke var mulig å identifisere, falt plasseringen av applikatoren på et kompromiss mellom å plassere den midt under GTV, og i en vinkel på 20 til 45°. I de fleste tilfeller ble den første løsningen vektlagt. Dette medførte en vinkel mellom uterinsondens akse og pasientens lengderetning på 0 til 20°, i motsetning til 20 til 45° som er vanlig i en klinisk situasjon.

For å undersøke eventuelle konsekvenser av dette for DVH-parameterne, ble det utført en kontroll der parameterverdier før og etter rotasjon ble sammenliknet. Syv av de pasientene som hadde en vinkel mellom 0 og 20° ble valgt ut. Disse fikk applikatoren rotert til 20 til 45° i parasagittalt plan. Tabell 21 viser parameterverdi før og etter rotasjon, samt den gjennomsnittlige differansen i parameterverdi før og etter rotasjon.

Tabell 21: Antall pasienter som får økt eller redusert dose etter rotasjon av applikator, og gjennomsnittlig dosedifferanse før og etter rotasjon. Positiv differanse indikerer en økning i dose etter rotasjon.

	GTV D90	BTV D90	Blære D2cc	Rektum D2cc	Sigmo D2cc
Økt dose etter rotasjon [# pasienter]	3	4	6	2	2
Redusert dose etter rotasjon [# pasienter]	4	3	1	5	5
Gjennomsnittlig differanse [Gy]	0,08	0,21	0,71	-0,50	-0,19

Etter rotasjon får 5 av 7 pasienter redusert dose til rektum 2cc, og 6 av 7 får økt dose til blære 2cc. Dette kan påvirke resultatene på den måten at rektum og blære får henholdsvis litt høyere og lavere dose enn de egentlig skulle fått. Dog ser vi at den gjennomsnittlige differansen er liten. Det viser seg også at BTV D90 kan være noe underestimert for disse pasientene. Med andre ord ville vi etter rotasjon kanskje ha oppnådd enda høyere dose til BTV. I en typisk klinisk situasjon får som regel rektum og colon sigmoideum 2cc nogenlunde lik dose. Noen studier har vist at dose til rektum og colon sigmoideum ofte begge er begrensende i samme grad for videre eskalering av

dose til tumorvolum [41] [47]. I vårt tilfelle er det rektum som begrenser videre doseeskalering, etterfulgt av blære og colon sigmoideum. Mediandosen til colon sigmoideum 2cc er jevnt over de tre behandlingsplanene i denne oppgaven veldig lav i forhold til den typiske mediandosen. Ser vi på kolonne 5 i Tabell 21 ser vi at rotasjon hadde resultert i lavere 2cc dose til colon sigmoideum for 5 av 7 pasienter. Dette må bety at den lave dosen ikke skyldes feilaktig posisjonering av applikator, men manglende definisjon av colon sigmoideum.

Til slutt bør det nevnes at pasientgrunnlaget for planlegging av ekstern stråleterapi er nokså lite. Kun 5 pasienter fikk utarbeidet eksterne behandlingsplaner.

5.2 Brakyterapi og ekstern stråleterapi til doseeskalering av BTV

5.2.1 Vurdering av resultatene fra brakyterapi

Av resultatene fra kapittel 4.1.1 ser vi antydning til en lineær økende sammenheng mellom BTV-volum og GTV-volum. Det er derimot store avvik fra den lineære regresjonslinjen med økende GTV- og BTV-volum, hvilket betyr at det er store variasjoner i GTV- og BTV-volum blant pasientene, og at en voksende GTV ikke nødvendigvis medfører en voksende BTV. Figur 8 i kapittel 4.1.2 og visuell inspeksjon viser at flere BTV har en svært kompleks geometri med flere utstikkere, og består av flere deler lokalisert tilsynelatende tilfeldig i hele GTV. Det er mange pasienter hvor BTV har én eller flere små deler lokalisert perifert i GTV. Det virker også som om denne kompleksiteten er fullstendig uavhengig av volumstørrelsen. For å sette et mål på lokaliseringen av BTV innenfor GTV, benyttet vi M_{BTV}/M_{GTV} . Det viser seg at avstandsforholdet varierer svært mye blant pasientene.

Resultatene viser også stor interpasientvariasjon mellom DVH'ene for GTV og BTV med alle tre behandlingsplaner. Dette henger klart sammen med den store variasjonen i geometrien til GTV og BTV blant pasientene. Dosevariasjonen i DVH er større for BTV enn for GTV, noe som mest sannsynlig er et resultat av større variasjon i BTV-geometri enn i GTV-geometri. Med plan B1 og B2 klarer vi å øke D90 for GTV og BTV betydelig i forhold til standardplanen. I alle tre behandlingsplaner er populasjonsmedian BTV D90 høyere enn GTV D90. Derimot er det ikke

slik at BTV D90 er høyere enn GTV D90 for alle pasienter. Noen pasienter har en høyere GTV D90, og disse pasientene har typisk én eller flere deler av BTV svært perifert lokalisert i GTV, slik at GTV D90 blir høyere enn BTV D90. Siden oppgaven er konseptuell, og hensikten er å undersøke hvor høy dose vi kan oppnå for BTV, presset vi dosen til risikoorganene til grenseverdien. Generelt burde man være forsiktig med å levere den maksimale tillatte dosen til risikoorganene, siden konsekvensene av dette er ukjente.

For de aller fleste pasienter er økningen i BTV D90 fra plan B1 til B2 enten større eller lik økningen i GTV D90. For tre pasienter observeres derimot det omvendte. Disse pasientene har et avstandsforhold som er ≥ 1 , ergo er deres BTV lokalisert perifert i GTV. Dette kan ha bidratt til den lave doseøkningen. Det finnes imidlertid unntak, der pasienter med store avstandsforhold likevel viser en større økning i BTV D90 enn i GTV D90. Avstandsforholdet mellom BTV og GTV er altså ikke den eneste faktoren som er avgjørende for doseøkningen. Blant annet så har det absolutte volumet til GTV og BTV, og avstanden fra målvolumene til risikoorganene også noe å si. For noen pasienter er GTV D90 lavere med plan B2 enn med plan B1. Derimot er det viktig å påpeke at ingen havner under grenseverdien.

Spesielt interessant i denne oppgaven er å undersøke i hvilken grad vi klarer å eskalere dose til BTV med plan B2 i forhold til plan B1 der hele GTV får økt dose. Fra plan B1 til B2 klarer vi å øke BTV D90 med en medianverdi på 0,4 Gy per fraksjon. Dette er ikke en imponerende doseøkning. Det brede variasjonsintervallet viser derimot at doseøkningen varierer svært mye blant pasientene. Det er derfor viktig å se på doseøkningen til de individuelle pasientene, og ikke kun på medianen. Doseforholdet for BTV D90 mellom plan B2 og B1 er vist i Figur 18 i kapittel 4.2.3. 16 pasienter får høyere BTV D90 med plan B2 i forhold til med plan B1. For de resterende syv pasientene klarer vi ikke å øke BTV D90 med plan B2. Den lave mediane doseøkningen, og det faktum at syv pasienter ikke får høyere dose med plan B2 i forhold til plan B1, tyder på at en skreddersydd behandlingsplan med hensyn på BTV ikke nødvendigvis medfører høyere dose for alle pasienter.

Det ble ikke funnet noen publiserte artikler som omhandler bruken av brakyterapi til doseeskalering av hypoksiske subvolumer hos pasienter med lokalavansert livmorhalskreft i arbeidet med denne oppgaven. Studier som har omhandlet doseeskalering av hypoksi har i

hovedsak vært for pasienter med prostatakraft, og i de fleste tilfeller benyttes det IMRT. Dette har ført til at sammenlikningsgrunnlaget med tidligere arbeider er tynt hva brakyterapi angår.

5.2.2 Forhold mellom BTV D90 og GTV D90

Fra resultatene fant vi at GTV D90 og BTV D90 (med alle tre behandlingsplaner) avtar med henholdsvis M_{GTV} og M_{BTV} . Dette er nokså selvsagt siden dosen fra kilden faller som en funksjon av avstanden fra kilden. Det neste som er interessant å undersøke er hvorvidt posisjoneringen til BTV i GTV har noe å si for dosen som BTV får i forhold til GTV.

Fordi dosen i brakyterapi faller som én over kvadratet av avstanden fra kilden, avleveres alltid den høyeste dosen i nærheten av uterinsonden og ringapplikatoren. Ved behandling av livmorhalskreft settes applikatoren inn i livmorhalsen, uavhengig av hvor tumor befinner seg. I de aller fleste tilfeller befinner tumoren seg omtrent midt i livmorhalsen, slik at den høyeste dosen avleveres midt i tumoren. Fra stadie IIa og høyere kan tumor derimot være langt unna livmorhalsen, slik at senteret i ringapplikatoren ikke lenger er lokalisert (omtrent) i tyngdepunktet til GTV. Videre i diskusjonen antar vi at senteret i ringapplikatoren er lokalisert i tyngdepunktet til GTV. Dosen som BTV mottar kan da sies å være avhengig av hvor BTV befinner seg i GTV.

Basert på det karakteristiske dosefallet i brakyterapi er hypotesen at jo mer sentralt lokalisert BTV er i GTV, jo høyere dose vil BTV få i forhold til GTV. For å undersøke dette for de 23 pasientene i denne oppgaven ble det utført en lineær regresjon med forholdet mellom BTV D90 og GTV D90 (fra begge behandlingsplaner) som avhengig variabel, og avstandsforholdet M_{BTV}/M_{GTV} som uavhengig variabel (Tabell 18). Det ble funnet en signifikant korrelasjon mellom variablene, og det viser seg at doseforholdet avtar med økende avstandsforhold. Altså bekreftes hypotesen om at jo mindre og jo mer sentralt lokalisert BTV er i GTV, jo høyere dose mottar BTV i forhold til GTV. Resultatene viser og at det er store avvik mellom regresjonslinjen og datapunktene med R^2 -verdi på 0,43 og 0,49 for henholdsvis plan B1 og B2. Dette tyder på at en enkel lineær regresjon av disse to parameterne ikke forklarer sammenhengen på en god måte. Sannsynligvis er det flere faktorer som spiller inn, som plasseringen av applikatoren i forhold til GTV, avstanden fra BTV og GTV til risikoorganene m.m.

I en normal brakybehandlingsplan der hele GTV får eskalert dose, viser det seg at pasienter med en liten og sentralt lokalisert BTV allerede får den høyeste mulige dosen til BTV. Videre doseeskalering vil resultere i uakseptabelt høy dose til risikoorganene. Med andre ord vil det for disse pasientene sannsynligvis være tilstrekkelig å benytte en konvensjonell brakybehandlingsplan.

5.2.3 Nødvendig med skreddersydd behandlingsplan?

For å kartlegge hva slags BTV-konfigurasjon pasienten må ha for å tjene på en ny skreddersydd behandlingsplan, undersøkte vi sammenheng mellom BTV D90-forholdet fra plan B2 og plan B1, og avstandsforholdet M_{BTV}/M_{GTV} og volumforholdet V_{BTV}/V_{GTV} . Det ble utført en lineærregresjon med BTV D90-forholdet som avhengig variabel og henholdsvis M_{BTV}/M_{GTV} og V_{BTV}/V_{GTV} som uavhengige variabler. Det viste seg å ikke være noen signifikant korrelasjon mellom doseforholdet og noen av variablene. Med andre ord er ikke avstandsforholdet og volumforholdet mellom BTV og GTV beskrivende faktorer for forholdet mellom BTV D90 fra plan B2 og B1. Det henvises til vedlegg E.

Basert på erfaringen med oppgaven og visuell analyse skulle man tro at medianavstanden M_{BTV} er avgjørende for om BTV får økt dose med plan B2 i forhold til med plan B1. Grunnen er: fordi vi for de fleste pasienter i stor grad lot kildekonfigurasjonen i ringapplikatoren og uterinsonden være uforandret, kom derfor det ekstra dosebidraget som BTV fikk med plan B2 i hovedsak fra nålene. Bruken av nåler gjør det mulig å gi enkelte områder (som overlapper med nålene) en lokal doseøkning, uten at risikoorganene får økt dose. Siden nålene ligger i en bestemt avstand fra senteret i ringapplikatoren (1,7-2,0 cm), er derfor hypotesen at BTV-volumer som er lokalisert i omtrent dette avstandsintervallet får økt dose.

For å undersøke dette nærmere ble det utført en lineærregresjon med BTV D90-forholdet fra plan B2 og plan B1 som avhengig variabel og medianavstanden M_{BTV} som uavhengig variabel. Denne ga ingen signifikant korrelasjon mellom variablene, se vedlegg E. At regresjonen ikke ga et signifikant resultat kan komme av at tyngdepunktet i GTV ikke er plassert i senteret i applikatoren. Som en følge av dette vil ikke M_{BTV} kunne brukes til å beskrive hvor BTV «befinner seg» i forhold nålene. En annen grunn kan være at forholdet mellom BTV D90 fra plan

B2 og B1 rett og slett er for komplisert til å la seg beskrive av M_{BTV} alene, uavhengig av hvor avstanden måles fra.

Visuell analyse viser at det som er felles for de pasientene som tjener mest på plan B2 er at de alle har en BTV der hoveddelen ikke er lokalisert i tyngdepunktet i GTV, men i nærheten av nålene. For disse pasientene klarte vi å øke dosen til BTV med plan B2 ved å redusere kildevektene i de nålene som ikke overlappet med BTV, og øke kildevektene i de nålene der de overlappet. På den måten klarte vi å oppnå høyere dose til BTV på bekostning av lavere dose til resten GTV. Merk at dette kun lot seg gjøre dersom grenseverdiene til risikoorganene fortsatt ble overholdt.

Det bør nok en gang nevnes at påstandene i teksten over kun er basert på erfaring og observasjoner gjort under arbeidet med doseplanleggingen, og at vi ikke har klart å kvantitativt underbygge påstandene. Diskusjonen over beskriver en forenklet situasjon, og i virkeligheten er geometrien til BTV høyst kompleks. Videre studier som fokuserer på å kvantitativt beskrive hvilke geometriske forhold som gjør det hensiktsmessig med en plan der det optimaliseres på BTV, er nødvendig for dypere forståelse av det ovennevnte.

Konklusjonen basert på erfaringen med brakyterapiplanleggingen i denne oppgaven er at det vanskelig lar seg gjøre å doseeskalere BTV med plan B2, og samtidig avvike så lite som mulig fra standard kildekonfigurasjonen, ved kun å manipulere kildevektene i ringapplikatoren og uterinsonden. Nålene tillater doseeskalering av enkelte områder uten at det går ut over dosen til risikoorganene. I denne oppgaven benyttet vi en ringappikator med plass til kun syv nåler i bestemte posisjoner. Ved å ta i bruk skrånåler og/eller frinåler kan man få større frihet til å skreddersy behandling, og på den måten oppnå enda høyere dose til BTV.

5.2.4 Vurdering av resultatene fra ekstern stråleterapi

Med plan E1 fra den eksterne stråleterapien får GTV, GTV-BTV og BTV ca. 44 Gy i gjennomsnitt. Det var ukomplisert for doseplansystemet å oppfylle kriteriene satt for målvolumene. Gjennomsnittsdose til blære, rektum og colon sigmoideum er i populasjonsmedian henholdsvis 14, 19 og 20 Gy. Tilsvarende er D2cc henholdsvis 40, 35 og 24 Gy. Både

gjennomsnittsdosen og D2cc til risikoorganene er alle lavere enn det de ville ha fått med 45 Gy homogen dose med en konvensjonell fire-felts-boksteknikk.

Med plan E2 ble PTV_{BTV} planlagt med en minimumsdose på 70 Gy, og alle pasienter bortsett fra én fikk en gjennomsnittsdose til BTV på over 70 Gy. $PTV_{GTV-BTV}$ ble planlagt med homogen dose på 45 Gy, men alle pasientene fikk en gjennomsnittsdose til GTV-BTV mellom 60-70 Gy, noe som er mye høyere enn den planlagte dosen. Tydeligvis sliter planleggingssystemet med å overholde begge disse restriksjonene. Det skyldes nok at systemet ikke klarer å skape et bratt dosefall slik at BTV får minst 70 Gy samtidig som GTV-BTV får 45 Gy. Hadde vi benyttet strengere restriksjoner hadde vi (for noen pasienter) kanskje klart å øke doseforskjellen mer, men dette hadde nok vanskelig latt seg gjøre ettersom noen pasienter allerede hadde en blære- og rektum D2cc som lå tett opptil (dog under) grenseverdien.

Hva er så konsekvensene av at gjennomsnittsdosen til GTV er høyere enn den planlagte dosen? Vanligvis er faren med å øke dosen til hele GTV at risikoorganene får en uakseptabelt høy dose. Men som nevnt er ikke dosen til risikoorganene for noen av de fem pasientene uakseptabelt høy i vårt tilfelle. At dosen til GTV er høyere enn den planlagte dosen medfører derfor ingen fare. Som regel planlegges ikke høyere dose til GTV med den eskalerte planen, fordi GTV allerede får den høyeste tillatte eller nødvendige dosen med den normale planen. Forutsatt at dosen som GTV får også resulterer i en klinisk akseptabel grad av lokal tumorkontroll, vil en høyere dose simpelthen være «bortkastet». En annen ulempe med høyere dose til GTV enn planlagt, er at planen ikke lenger er direkte sammenlignbar med plan E1 sett fra et doseeskaleringsperspektiv, der to behandlingsplaner sammenliknes på bakgrunn av lik grad av normalvevskomplikasjoner. Med plan E2 har vi ikke klart å eskalere dose til BTV, og samtidig holde dosen til GTV lik den konvensjonelle. Dermed har vi ikke klart å redistribuere dosen slik som planlagt. Det faktum at dosen til risikoorganer er den samme med plan E1 og E2 viser derimot at for samme normalvevsdoser klarer vi med IMRT å øke dosen til hele GTV, BTV inkludert.

5.3 Sammenlikning av brakyterapi og ekstern stråleterapi til doseeskalering av BTV

Mange studier har sammenliknet BT og IMRT som boost-tillegg etter EST på lik linje. Et sammenlikningsstudium [48] der avansert EST (IMRT) ble sammenliknet med avansert BT, konkluderte med at BT var en bedre modalitet å benytte til boost av livmorhalskreft. Det er derimot ikke blitt funnet noen som har sammenliknet dem som modaliteter for doseeskalering av BTV. Siden brakyterapi og IMRT er benyttet i to forskjellige steg i stråleterapiprosessen i denne oppgaven, og dosekriteriene som er brukt er helt ulike, kan vi ikke sammenlikne dem på lik linje. I tillegg vil vi understreke at formålet med oppgaven var å kombinere de to modalitetene, og behandlingsplanene ble utarbeidet deretter. For å likevel kunne vurdere dem opp mot hverandre sammenlikner vi BTV D90 fra de to modalitetene omregnet til 2 Gys ekvivalente doser. I første omgang skal vi diskutere sammenlikningen av doseeskaleringsfaktoren fra EST og BT mellom den normale planen og den eskalerte planen. Deretter skal vi undersøke hvordan resultatene våre er i forhold til dosen som kreves for å oppnå akseptabel grad av lokalkontroll.

5.3.1 Doseeskaleringsfaktor mellom normal og eskalert plan

Tabell 22 viser doseeskaleringsfaktoren for BTV D90 mellom plan B2 og B1, og E2 og E1 fra henholdsvis BT og EST. Med BT får rundt halvparten av de 23 pasientene en doseeskaleringsfaktor mellom 1,0 og 1,2. Én av pasientene får en doseeskaleringsfaktor høyere enn 1,6. 26% av pasientene oppnår ingen økning i BTV D90 med plan B2 i forhold til plan B1. Med EST får 60% (som tilsvarer 3 pasienter) en doseeskaleringsfaktor mellom 1,4 og 1,6. 40% av pasientene får en doseeskaleringsfaktor over eller lik 1,6. Det ser ut til at EST er den bedre doseeskaleringsmodaliteten. Derimot er det flere forbehold og momenter som må trekkes frem. For det første er det kun 5 pasienter som har fått utarbeidet ekstern behandlingsplan. Selv om de ble tilfeldig plukket ut, viser det seg at de jevnt over har ganske små BTV-volum. Dette kan ha bidratt til den høye doseeskaleringsfaktoren.

For det andre har valget av dosen som planlegges til målvolumene med den normale behandlingsplanen mye å si. I denne oppgaven har vi for plan E1 valgt å planlegge 45 Gy homogen dose til GTV (inkludert BTV), og for plan B1 planlagt maksimal tillatt dose til GTV.

Valget av hvilken dose og dosevolumkriterier som benyttes for den normale BT- og EST-planen påvirker doseeskaleringsfaktoren. På samme måte er også valget av dose og dosevolumkriterier som benyttes for den eskalerte planen avgjørende for doseeskaleringsfaktoren. Disse argumentene medfører at doseeskaleringsfaktorene ikke kan generaliseres på noen måte, og kun vil gjelde ved bruk av de dosene og dosevolumkriteriene som er benyttet i denne oppgaven.

I absoluttverdi er dosedifferansen fra BT og EST for de fem pasientene som fikk utarbeidet eksterne behandlingsplaner, i median henholdsvis 1,9 Gy EQD2 [0,4 , 57,4] og 22,4 Gy EQD2 [19,2 , 30,6].

For at sammenlikningen til en viss grad skulle ha vært rettferdig måtte vi ha vurdert doseeskaleringsfaktoren fra EST på samme måte som fra BT, nemlig mellom en eskalert plan og en normal plan der henholdsvis BTV og GTV planlegges med den høyeste tillatte dosen. Dette ville trolig ikke gitt like høye doseeskaleringsfaktorer som vi nå har fått med EST. En grunn til at doseeskaleringsfaktoren er så lav med BT skyldes som nevnt tidligere at pasienter med BTV lokalisert sentralt i GTV allerede får den høyeste mulige dosen med plan B1.

Tabell 22: Prosentandel pasienter som får en bestemt doseeskaleringsfaktor.

Doseeskaleringsfaktor	Pasienter (%)	
	Ekstern stråleterapi	Brakyterapi
1	0	26
Mellom 1,0 og 1,2	0	57
Mellom 1,2 og 1,4	0	4
Mellom 1,4 og 1,6	60	9
≥ 1,6	40	4

5.3.2 Nødvendig doseeskalering

Et aspekt ved doseeskalering er å undersøke hvor høy dose man kan oppnå til BTV, men et annet er hvor høy dose som faktisk er *nødvendig* for å drepe de hypoksiske cellene. Selv om *in vitro*-undersøkelser foreslår en strålingsdose på 2-3 ganger den dosen som kreves for å drepe oksygenerte celler, finnes det ingen kliniske data som støtter disse funnene [49]. Hvor høy dose som kreves for å overkomme hypoksi hos mennesker er fortsatt et ubesvart spørsmål som må undersøkes.

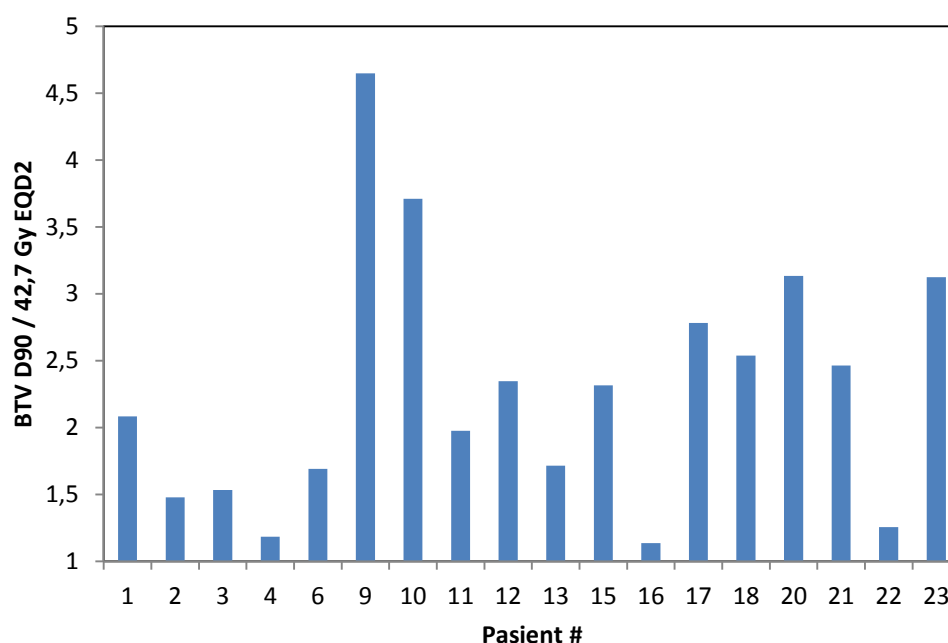
I forbindelse med det ovennevnte hadde det vært interessant å undersøke hvor høy BTV D90 vi klarer å oppnå i forhold til den dosen som kreves for å drepe de hypoksiske cellene. Selv om *in vitro*-undersøkelser viser at det kreves 2-3 ganger den dosen som kreves for å drepe oksygenerte celler, vet vi ikke hva denne dosen er i absoluttverdi. Grenseverdien for GTV D90 på >87 Gy EQD2 er etter all sannsynlighet ikke dosen som kreves for å drepe oksygenerte tumorceller, men er beregnet fra tumorer som inneholder både oksygenerte og hypoksiske celler, i og med at alle tumorer inneholder en andel hypoksiske celler. Siden andelen og typen hypoksiske celler varierer fra tumor til tumor, vil også dosen som kreves for å oppnå lokalkontroll variere.

Det kan likevel være interessant å sammenlikne BTV D90 fra BT og EST med det konvensjonelle dosebidraget fra BT og EST på henholdsvis (minst) 42,7 Gy EQD2 og 44,3 Gy EQD2, for å undersøke hvor høy BTV D90 vi klarer å oppnå i forhold til den laveste primærdosen som anbefales. I Figur 74 er forholdet mellom BTV D90 fra plan B2 og 42,7 Gy EQD2 plottet for alle pasienter bortsett fra de som ikke oppfyller grenseverdien for GTV D90. Hele 82% av pasientene får en doseeskaleringsfaktor over 1,5.

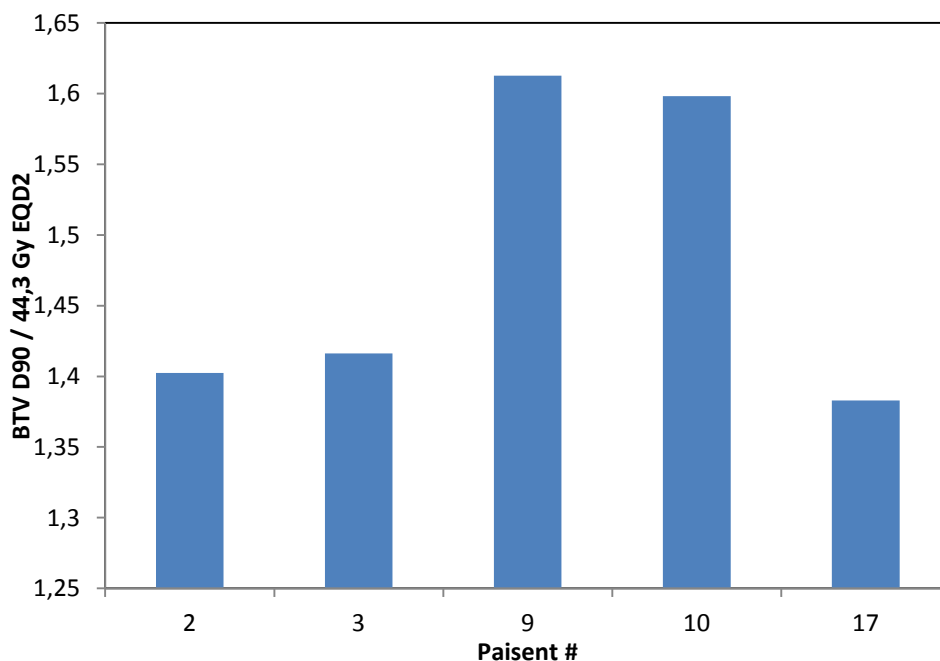
I Figur 75 er forholdet mellom BTV D90 fra plan E2 og 44,3 Gy EQD2 plottet for de fem pasientene som fikk utarbeidet eksterne behandlingplaner. Med EST får alle fem pasienter en doseeskaleringsfaktor over 1,3. Populasjonsmedian og variasjonsintervall for doseeskaleringsfaktoren med plan B2 og plan E2 er henholdsvis 2,2 [1,1 , 4,6], og 1,4 [1,4 til 1,6].

Det bør nevnes at en sammenlikning som dette ikke er rettferdig siden antallet pasienter som fikk planlegging med EST er langt mindre enn antallet pasienter som fikk planlegging med BT. Det er langt mer hensiktsmessig å sammenlikne doseeskaleringsfaktoren fra BT og EST for kun de fem pasientene som fikk utarbeidet eksterne behandlingsplaner, nemlig pasient 2, 3, 9, 10 og 17. Alle

fem pasienter får høyere doseeskaleringsfaktor med BT enn med EST. Spesielt pasient 9, 10 og 17 får mye høyere doseeskaleringsfaktor med BT enn med EST (4,6 vs 1,6; 3,7 vs 1,6; 2,8 vs 1,4). En faktor som trolig er avgjørende for dette er volumet til BTV. Pasient 9, 10 og 17 har nemlig mindre BTV-volum enn pasient 2 og 3, på henholdsvis 8,08, 5,56 og 11,53 cm³ mot 16,98 og 42,7 cm³. Andre faktorer som konfigurasjonsforholdet mellom BTV og risikoorganene, og ikke minst den bratte dosegradienten som oppnås sentralt i tumor med brakyterapi kontra med EST er mest sannsynlig også avgjørende. Som nevnt tidligere har vi ikke klart å kartlegge akkurat hvilke faktorer som avgjøre den oppnåelige doseeskaleringsfaktoren.



Figur 74: BTV D90/42,7 Gy EQD2 for alle pasienter, bortsett fra de som ikke oppfyller grenseverdien for GTV D90 (plan B2).



Figur 75: BTV D90/44,3 Gy EQD2 for pasient 2, 3, 9, 10 og 17 (plan E2)

5.3.3 Brakyterapi og IMRT som doseeskaleringsmodaliteter

Det er ingen tvil om at både BT og IMRT er i stand til å levere veldig høye doser, og er sammenliknbare som doseeskaleringsmodaliteter. Men de to er veldig forskjellige, og produserer blant annet forskjellige dosefordelinger. Én side av saken er hvor høy dose de to modalitetene er i stand til å levere; en annen er dosen som det omkringliggende normalvevet blir utsatt for. DVH fra BT og EST ser nokså like ut i høydose-området, men i middeldose-området ser de merkbart forskjellige ut. I tillegg kan de forskjellige romlige dosefordelingene og dosegradientene resultere i uante belastninger for organveggene. Risikoorganer som tynntarmen og tykktarmen burde også tas hensyn til. I BT vil ikke disse risikoorganene være av stor betydning på grunn av de store dosegradientene, men i EST vil inngangsdosen resultere i et betydelig bidrag til disse risikoorganene. Dietmar *et al.* [48] har sammenliknet EST (IMRT) og HDR-BR, og fant at bekken- og tarmstrukturer som mottok 60 Gy EQD2 eller høyere var signifikant større for EST. Dette er aktuelt fordi det er vist at store volumer i bekkenområdet som mottar høyere enn 60 Gy EQD2 korrelerer med bivirkninger i bekkenet [50]. Ved bruk av IMRT til doseeskalering burde man derfor være forsiktig med å levere høye doser, og man burde ta tarmstrukturer i betraktning under planlegging og evaluering.

Doseeskalering og levering av unormalt høye doser har man generelt lite erfaring med. Det er derfor viktig å være obs på potensielle risikoer i forbindelse med doseeskalering. Økt dose kan resultere i økt sjanse for sekundærkreft. Potensielle områder som mottar ekstremt høye doser, såkalte «hot spots», kan finnes i normalvev, og man burde derfor være ekstra nøye med å sikre risikoorganene før behandlingsplanen leveres.

5.4 Kombinert ekstern stråleterapi og brakyterapi

Flere artikler som har sammenliknet BT og EST (IMRT) har foreslått å kombinere EST og BT. Siden IMRT fører til lavere doser til risikoorganene i forhold til konvensjonelle teknikker, er tanken at brakyterapi kan utnytte dette til å oppnå enda høyere tumorkontroll, og føre til bedre behandlingsutfall. Ved å utnytte fordelene med begge modaliteter kan man i teorien redusere dosen til risikoorganene og øke dosen til målvolumentene. Vi har undersøkt hvor høy dose som kan oppnås med kombinert biologisk adaptiv IMRT og BT.

Resultatene viser at vi oppnår høyest populasjonsmedian total BTV D90 med strategi S4, på 166,6 Gy EQD2. Dette er ikke overraskende siden strategi S4 er kombinasjonen av plan B2 og plan E2. For én pasient klarte vi å oppnå en total BTV D90 på hele 224,9 Gy EQD2. Resultatene viser også at for de fem pasientene som fikk utarbeidet eksterne behandlingsplaner, klarte vi å øke total BTV D90 med 112-139% med strategi S4 i forhold til S1.

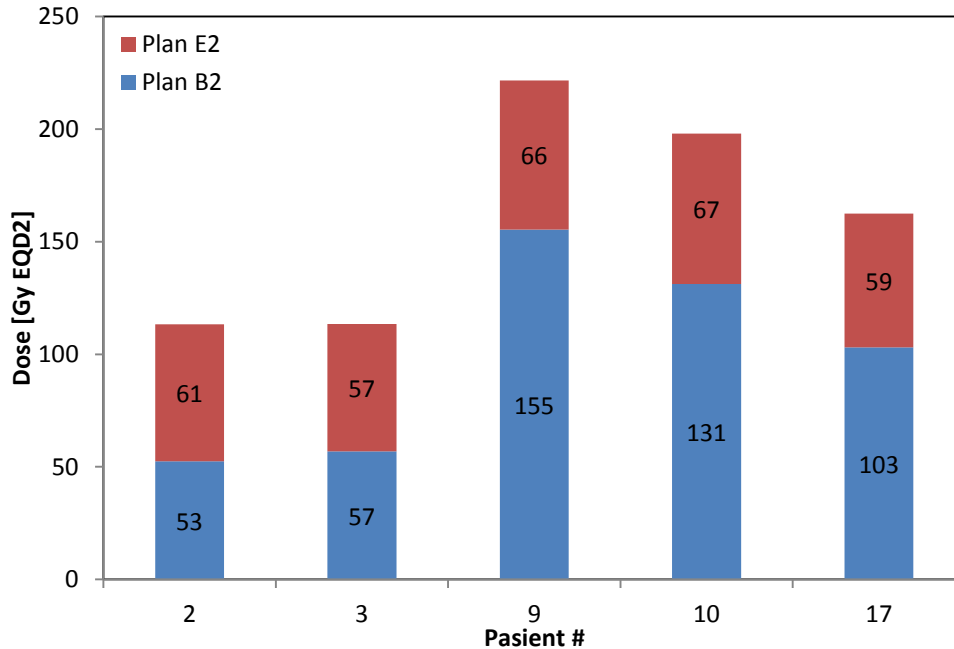
Popple *et al.* [45] utviklet en Monte-Carlo-modell for å studere effekten på TCP ved å selektivt øke dosen til hypoksiske subvolum. De fant at en moderat doseøkning på 20-50% av dosen til primærtumor økte TCP til samme grad som ved fravær av permanent hypoksi. I vårt tilfelle tilsvarer dette (dersom 87 Gy EQD2 regnes som dosen til primærtumor) omtrent 104-130 Gy EQD2. Populasjonsmedian total BTV D90 med strategi S1 ligger i dette intervallet, mens populasjonsmedian total BTV D90 med de andre tre strategiene ligger over 130 Gy EQD2. Populasjonsmedian total BTV D90 fra strategi S4 er 80 Gy EQD2 høyere enn den nedre anbefalte grenseverdien for total GTV D90, og tilsvarer en doseeskaleringsfaktor på ca. 2.

Med strategi S4 er total GTV D90 i median 109,8 Gy EQD2. Den høyeste totale GTV D90 oppnås derimot med strategi S3, etterfulgt av S4. Populasjonsmedian total GTV D90 ligger godt over grenseverdien for total GTV D90. Populasjonsmedian total GTV D98 er i median 78,3 Gy

EQD2. At ikke hele GTV får minst 87 Gy EQD2 medfører sannsynligvis liten fare, siden vi har klart å øke dosen til BTV. Malinen *et al.* [51] viste at redistribusjon av dosen i tumor slik at enkelte områder får henholdsvis lavere og høyere dose enn den konvensjonelle dosen, gjør det mulig å oppnå høyere TCP i forhold til å levere en konvensjonell, homogen dose til hele tumor. Det må dog understrekes at dette er en teoretisk tilnærming.

Flere artikler som har undersøkt gjennomførbarheten av doseeskalering av hypoksiske subvolum hos pasienter med enten hode- og hals- eller ikke-småcellet lungekreft, har klart å oppnå en populasjonsmedian dosedifferanse mellom den planlagte dosen til GTV og BTV på ca. 5-15 Gy [52] [53] [49] [54], som tilsvarer ca. 8-20 Gy EQD2. Sammenliknet med resultatene våre klarte vi med strategi S4 å oppnå en dosedifferanse mellom populasjonsmedian GTV D90 og BTV D90 på ca. 57 Gy EQD2. Dette tilsvarer en faktor 2-3 ganger dosedifferansen fra artiklene.

Figur 76 viser dosebidraget til BTV D90 fra EST og BT for alle fem pasienter. For pasient 2 og 3 er dosebidraget fra EST og BT omtrent samme, mens for pasient 9, 10 og 17 er dosebidraget fra BT større enn fra EST. For pasient 9 er dosebidraget fra BT over to ganger så stor som fra EST. Det er ingen tvil om at BT er en stor bidragsyter. BT er fordelaktig å benytte til doseeskalering av BTV dersom BTV er liten, og sentralt lokalisert i GTV. Med EST er trolig ikke plasseringen av BTV i GTV av like stor betydning. For EST er størrelsen på målvolumene, samt forholdet mellom målvolumene og risikoorganene av større betydning.



Figur 76: Dosebidrag til BTV D90 fra EST (rødt) og BT (blått) for pasient 2, 3, 9, 10 og 17.

5.5 Klinisk anvendelse av biologisk skreddersydd strategi

På bakgrunn av litteraturen og resultatene i denne oppgaven, vil vi her trekke frem ulike aspekter som må tas tak i før biologisk adaptiv strålebehandling kan implementeres i klinikken.

Det finnes mange funksjonelle avbildningsmetoder som man kan benytte for å avbilde hypoksi, men diskusjonen av disse ligger utenfor oppgavens omfang. For en valgt avbildningsmetode må man sikre at områdene som kartlegges fra den aktuelle bildeparameteren faktisk er stråleresistente, og reflekterer hypoksi.

Nøyaktig pasientposisjonering er svært viktig for å oppnå en vellykket doseeskalering, og for å forhindre normalvevstoksisitet [13]. Spesielt ved benyttelse av dose painting by numbers (DPN) er det viktig å benytte pasientimmobiliseringsutstyr for å sikre samsvar mellom den planlagte og foreskrevne dosen til et område. I en simuleringsstudie [55] ble det funnet at TCP ble redusert med 10% per mm systematisk feil i pasientposisjonering. I BT kan feil i pasientposisjonering sees bort fra, ettersom applikatoren beveger seg med tumoren. I EST burde man være obs på interfraksjonsusikkerheter. Dersom man benytter samme behandlingsplan for hver fraksjon, er det viktig å forsikre seg om at pasienten er plassert i nøyaktig samme posisjon ved hver fraksjon som under planleggingsfasen. Ved livmorhalskreft er det spesielt blære, rektum og colon

sigmoideum som forandrer seg i form og størrelse med tid. For å sikre samme forhold bes pasienten i enkelte tilfeller om å tømme rektum og blære før hver behandling.

BTV forandrer seg i rom og tid, og dersom dette ikke blir tatt hensyn til kan det påvirke utfallet av doseeskaleringen. Det anbefales derfor å gjøre nye bildeopptak før hver fraksjon hvis avbildningstiden er kort, og pasienten får ingen eller lav dose som en konsekvens [11]. I denne oppgaven benyttet vi DCE-MRI, og som nevnt bidrar ikke MR med strålingsdose til pasient. Søvik *et al.* [13] viste at TCP potensielt kan økes ved å ta gjentatte avbildninger under behandling, og ved å benytte tilpasset behandlingsplan ved hver fraksjon. For det studerte tilfellet i artikkelen viste det seg også at replanlegging to ganger i uken ga samme TCP som replanlegging hver dag. Antall opptak som er nødvendig er helt avhengig av avbildningsteknikken som benyttes. Dersom bildeparameteren som måles forandrer seg mye i løpet av behandling, kan det være fordelaktig å gjøre flere opptak.

Dersom biologiske skreddersydde strategier skal anvendes i klinikken må opptakstiden være kort. I denne oppgaven ble den dynamiske serien tatt over en tidsperiode på 5 min. I tillegg tar det tid å utføre farmakokinetisk analyse, og identifisere de hypoksiske subvolumene. Hvor lang tid dette tar er noe usikkert. Hypoksitilstanden i en tumor varierer med tiden, og siden kontrastmiddelopptaket i DCE-MRI reflekterer vaskulariseringen i tumoren, vil bildeopptaket som gjøres ved et bestemt tidspunkt kun reflektere hypoksistatusen ved akkurat det tidspunktet. Med DCE-MRI kan det derfor være viktig å ta gjentatte avbildninger.

Dersom hypoksiinformasjonen kun er tilgjengelig på prebehandlingsbilder, slik som i denne oppgaven, er en løsning å kun levere den eskalerte dosen til BTV i de første behandlingsfraksjonene. Dette kan redusere den potensielle anatomiske og biologiske forandringen mellom avbildning og levering av behandling. Denne strategien kan være passende dersom behandlingsinduserte forandringer i de aktuelle bildeparameterne skyldes andre faktorer enn tumorrespons.

Etter identifisering av det hypoksiske subvolumet er spørsmålet hvilken strategi som er mest optimal å bruke. For å avgjøre dette anbefales en fullstendig romlig kartlegging av topografien til BTV, i tillegg til lokaliseringen av BTV i GTV, og i forhold til risikoorganene. Resultatene i denne oppgaven viser at vi med IMRT får høyere dose til BTV med den eskalerte planen enn

med den konvensjonelle for alle pasienter. IMRT vil derfor være å foretrekke over konvensjonell fire-felts boksteknikk dersom man har mulighet til å benytte det.

Å skreddersy en brakybehandlingsplan der man optimaliserer med hensyn på BTV er tidkrevende. Dersom pasienten har en liten og sentralt lokalisert BTV, vil det være tilstrekkelig med en behandlingsplan der hele GTV får økt dose. Dersom pasientens BTV ikke er sentralt plassert, og man har mulighet til å benytte nåler, kan det være aktuelt å utarbeide en skreddersydd behandlingsplan der det optimaliseres med hensyn på BTV.

Kombinert biologisk MR-veiledet brakyterapi og ekstern stråleterapi er fullt mulig å gjennomføre, og man kan oppnå høye doser til hypoksisk subvolum uten å overskride grenseverdiene for risikoorganene.

5.6 Forslag til videre arbeid

Det er tidligere blitt nevnt at arbeidet i oppgaven er ment som et grunnlag for videre arbeide med biologisk adaptiv strålebehandling, og at oppgaven må sees på som konseptuell fordi vi har benyttet prebehandlingsbilder til planlegging av brakyterapi. Det anbefales å utføre en liknende studie på grunnlag av bilder som er tatt ved brakytidspunkt med applikator, slik at usikkerheter og tilnærminger som vi har måttet forholde oss til i denne oppgaven kan elimineres.

Dersom man har mulighet til å benytte skrånåler eller andre applikatorer burde det undersøkes om dette kan øke dose til BTV ytterligere. Ved utarbeidelse av doseplan burde det på en skånsom måte planlegges maksimal tillatt dose til målvolumene. Det anbefales også å inkludere flere pasienter enn det som er gjort i denne oppgaven ved planlegging med EST og kombinert BT og EST.

De fleste artikler som har studert biologisk doseeskalerer har vært planleggingsstudier, og har ingen informasjon om behandlingsutfall. Det neste steget kan derfor være å levere doseplanene og studere behandlingsutfallet. For eksempel kan pasienter som har høy risiko for tilbakefall, som oftest de med store hypoksiske volumer, deles inn i to grupper, der den ene mottar konvensjonell behandling og den andre gruppen får biologisk adaptiv behandling. Man kan deretter sammenlikne behandlingsutfallet i håp om enda bedre behandling av livmorhalskreft i fremtiden.

Referanser

- [1] «Cancer Fact Sheet - World Health Organization,» [Internett]. Available: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>. [Funnet 15 juni 2013].
- [2] «Statistisk Sentralbyrå, Dødsfall etter årsak. Hele landet 1991-2009,» [Internett]. Available: <http://www.ssb.no/a/kortnavn/dodsarsak/arkiv/tab-2010-12-03-01.html>. [Funnet 15 juni 2013].
- [3] «Cancer in Norway 2013 - Kreftregisteret,» [Internett]. Available: <http://www.kreftregisteret.no/no/Generelt/Publikasjoner/Cancer-in-Norway/Cancer-in-Norway-2010/>. [Funnet 15 juni 2013].
- [4] Skare GB, Lönnberg S, «Masseundersøkelse av livmorhalskreft (Årsrapport 2009-2011),» Kreftregisteret, februar 2013. [Internett]. Available: http://www.kreftregisteret.no/Global/Publikasjoner%20og%20rapporter/Livmorhalskreft/aarsrapport_2009-2011_livmorhalskreft.pdf. [Funnet 20 februar 2013].
- [5] «Gynkreftforeningen,» [Internett]. Available: <http://www.gynkreftforeningen.no/kreftformene/livmorhalskreft/>. [Funnet 20 februar 2013].
- [6] Lindegaard JC, Tanderup K, Nielsen SK, et al, «MRI-guided 3D optimization significantly improves DVH parameters of pulsed-dose-rate brachytherapy in locally advanced cervical cancer,» *Int J Radiat Oncology Biol Phys*, vol. 71, nr. 3, pp. 756-764, 2008.
- [7] De Brabandere M, Mousa AG, Nulens A, et al, «Potential of dose optimisation in MRI-based PDR brachytherapy of cervic carcinoma,» *Radiotherapy and Oncology*, vol. 88, nr. 2, pp. 217-226, 2008.
- [8] Pötter R, Georg P, Dimopoulos JC, et al, «Clinical outcome of protocol based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without

chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer,» *Radiotherapy and Oncology*, vol. 100, nr. 1, pp. 116-123, 2011.

- [9] Hall EJ, Giaccia AJ, *Radiobiology for the Radiologist*, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
- [10] Carmeliet P, Jain RK, «Angiogenesis in cancer and other diseases,» *Nature*, vol. 407, nr. 6802, pp. 249-257, September 2000.
- [11] Horsman MR, Mortensen LS, Petersen JB, et al, «Imaging hypoxia to improve radiotherapy,» *Nat Rev Clin Oncol*, vol. 9, nr. 12, pp. 674-687, 2012.
- [12] Andersen E, «Dynamisk kontrastforsterket MRI av pasienter med livmorhalskreft. Korrelasjonsanalyse av bildeparametere mot langtidsoverlevelse etter stråleterapi.,» 2009.
- [13] Sjøvik Å, Malinen E, Olsen DR, «Strategies for biological image-guided dose escalation: a review,» *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 73, nr. 3, pp. 650-658, 2009.
- [14] «What is Cancer? - National Cancer Institute,» 8 februar 2013. [Internett]. Available: <http://www.cancer.gov/cancertopics/cancerlibrary/what-is-cancer>. [Funnet 20 februar 2013].
- [15] «Oncolex - Livmorhals,» [Internett]. Available: <http://www.oncolex.no/no/GYN/Diagnoser/Livmorhals>. [Funnet 20 februar 2013].
- [16] «Oncolex - Livmorhals - Stadier,» [Internett]. Available: <http://www.oncolex.no/no/GYN/Diagnoser/Livmorhals/Bakgrunn/Stadier>. [Funnet 20 februar 2013].
- [17] Kleinsmith LJ, Kerrigan D, Kelly J, et al, «Understanding Angiogenesis - National Cancer Institute,» January 2005. [Internett]. Available: <http://www.cancer.gov/cancertopics/understandingcancer/angiogenesis/ANGIOGEN.PDF>.
- [18] Zetter BR, «Angiogenesis and tumor metastasis,» *Annual Review of Medicine*, vol. 49, pp.

407-424, 1998.

- [19] Hashizume H, Baluk P, Morikawa S, et al, «Openings between defencive endothelial cells explain tumor vessel leakiness,» *American Journal of Pathology*, vol. 156, nr. 4, pp. 1363-1380, 2000.
- [20] Attix FH, Introduction to Radiological Physics and Radiation Dosimetry, Weinheim: Wiley-VCH, 2004.
- [21] «Embrace Protocol,» Embrace, [Internett]. Available: www.embracestudy.dk. [Funnet 25 mars 2013].
- [22] Joiner M, Kogel A, Basic Clinical Radiobiology, Great Britain: Hoddon Arnold, 2009.
- [23] Kalender WA, Computed Tomography: Fundamentals, System Technology, Image Quality, Applications, Erlangen, Germany: Publicis, 2005.
- [24] Cattin PC, «Computer Tomography: Principles of Medical Imaging,» University of Basel, 2011. [Internett]. Available: <http://miac.unibas.ch/PMI/03-ComputedTomography.html>. [Funnet 27 mars 2013].
- [25] Myhr G, Nordli K, Bjørnerud A, et al, Fokus på MRI og bruk av kontrastmidler, Oslo: Amersham Health AS, 2002.
- [26] Bjørnerud A, «The Physics of Magnetic Resonance Imaging,» Mars 2008. [Internett]. Available: <http://www.uio.no/studier/emner/matnat/fys/FYS-KJM4740/v08/undervisningsmateriale/Compendium%20MRI%20Feb%202009.pdf>. [Funnet 19 mars 2013].
- [27] «Livmorhalskreft - Kreftforeningen,» [Internett]. Available: <https://kreftforeningen.no/om-kreft/kreftformer/livmorhalskreft/>. [Funnet 2013 juni 25].
- [28] Hellebust TP, «Severe late complications after radiotherapy for advanced cervical cancer with special emphasis on brachytherapy,» *Thesis for the degree og Ph.D*, 2006.

- [29] ICRU, «ICRU Report 50: Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy,» ICRU, Bethesda, MD, 1993.
- [30] «IMRT - UC San Diego Moores Cancer Center,» [Internet]. Available: <http://radonc.ucsd.edu/patient-info/treatment-options/procedures/Pages/imrt.aspx>. [Funnet 21 februar 2013].
- [31] Mayles P, Nahum A, Rosenwald JC, i *Handbook of Radiotherapy Physics*, NW, Taylor & Francis Group, LLC, 2007, pp. 947-950.
- [32] Mell LK, Mehrotra AK, Mundt AJ, «Intensity-modulated radiation therapy use in the U.S., 2004,» *Cancer*, vol. 104, nr. 6, pp. 1296-1303, 2005.
- [33] Veldeman L, Madani I, Hulstaert F, et al, «Evidence behind use of intensity-modulated radiotherapy: a systematic review of comparative clinical studies,» *The Lancet Oncology*, vol. 9, nr. 4, pp. 367-375, 2008.
- [34] Beadle BM, Jhingran A, Salehpour M, et al, «Cervix regression and motion during course of external beam chemoradiation for cervical cancer,» *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 73, nr. 1, pp. 235-241, 2009.
- [35] ICRU, «ICRU Report 38: Dose and volume specifications for reporting intracavitary therapy in gynecology.,» ICRU, Bethesda, MD, 1993.
- [36] Haie-Meder C, Pötter R, Limbergen EV, et al, «Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): Concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV,» *Radiotherapy and Oncology*, vol. 74, nr. 3, pp. 235-245, 2005.
- [37] Pötter R, Haie-Meder C, Limbergen EV, et al, «Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): Concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy - 3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiolo,» *Radiation and Oncology*, vol. 78, nr.

1, pp. 67-77, 2006.

- [38] Hellebust TP, Tanderup K, Lervåg C, et al, «Dosimetric impact of interobserver variability in MRI-based delineation for cervical cancer brachytherapy,» *Radiotherapy and Oncology*, vol. 107, nr. 1, pp. 13-19, 2013.
- [39] Halle C, Andersen E, Lando M, et al, «Hypoxia-induced gene expression in chemoradioresistant cervical cancer revealed by dynamic contrast enhanced MRI,» *Cancer Research*, vol. 72, nr. 20, pp. 5285-95, 2012.
- [40] Viswanathan AN, Dimopoulos JC, Kirisits C, et al, «Computed Tomography Versus Magnetic Resonance Imaging-Based Contouring in Cervical Cancer Brachytherapy: Results of a Prospective Trial and Preliminary Guidelines for Standardized Contours,» *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 68, nr. 2, pp. 491-498, 2007.
- [41] Tanderup K, Georg D, Pötter R, et al, «Adaptive Management of Cervical Cancer Radiotherapy,» *Radiation Oncology*, vol. 20, nr. 2, pp. 121-129, 2010.
- [42] Dimopoulos JC, Pötter R, Lang S, et al., «Dose-effect relationship for local control of cervical cancer by magnetic resonance image-guided brachytherapy.,» *Radiotherapy and Oncology*, vol. 93, nr. 2, pp. 311-315, 2009.
- [43] Vittinghoff E, Glidden DV, Shiboski SC, et al, *Regression Methods in Biostatistics*, Springer, 2005.
- [44] Mayr NA, Yuh WT, Taoka T, et al, «Serial Therapy-Induced Changes in Tumor Shape in Cervical Cancer and Their Impact on Assessing Tumor Volume and Treatment Response,» *American Roentgen Ray Society*, vol. 187, nr. 1, pp. 65-72, 2006.
- [45] Popple RA, Ove R, Shen S, «Tumor control probability for selective boosting of hypoxic subvolumes, including the effect of reoxygenation,» *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 54, nr. 3, pp. 921-927, 2002.
- [46] Tanderup K, Hellebust TP, Lang S, et al, «Consequences of random and systematic

reconstruction uncertainties in 3D image based brachytherapy in cervical cancer,» *Radiotherapy and Oncology*, vol. 89, nr. 2, pp. 156-163, 2008.

- [47] Tanderup K, Nielsen SK, Nyvang GB, et al, «From Point A to the sculpted pear: MR image guidance significantly improves tumor dose and sparing of organs at risk in brachytherapy of cervical cancer,» *Radiotherapy and Oncology*, vol. 94, nr. 2, pp. 173-180, 2010.
- [48] Dietmar G, Kirisits C, Hillbrand M, et al, «Image-guided radiotherapy for cervix cancer: High-tech external beam therapy versus high-tech brachytherapy,» *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 71, nr. 4, pp. 1272-1278, 2008.
- [49] Chao KS, Bosch WR, Mutic S, et al, «A novel approach to overcome hypoxic tumor resistance: Cu-ATSM-guided intensity-modulated radiation therapy,» *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 49, nr. 4, pp. 1171-1182, 2001.
- [50] Brillot I, Horiot JC, Maingon P, et al, «Impact on treatment outcome and late effects of customized treatment planning in cervix carcinomas: Baseline results to compare new strategies,» *Int J Radiother Oncol Biol Phys*, vol. 48, nr. 1, pp. 189-200, 2000.
- [51] Malinen E, Søvik Å, Hristov D, et al, «Adapting radiotherapy to hypoxic tumors,» *Physics in Medicine and Biology*, vol. 51, nr. 19, pp. 4903-4921, 2006.
- [52] van Elmpt W, De Ruyscher D, van der Salm A, et al, «The PET-boost randomised phase II dose-escalation trial in non-small cell lung cancer,» *Radiotherapy and Oncology*, vol. 104, nr. 1, pp. 67-71, 2012.
- [53] Lee NY, Mechalakos JG, Nehmeh S, et al, «Fluorine-18-labeled Fluoromisonidazole Positron Emission And Computed Tomography-Guided Intensity-Modulated Radiotherapy For Head And Neck Cancer: A Feasibility Study,» *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 70, nr. 1, pp. 2-13, 2008.
- [54] Hendrickson K, Phillips M, Smith W, et al, «Hypoxia imaging with [F-18] FMISO-PET in head and neck cancer: Potential for guiding intensity modulated radiation therapy in

overcoming hypoxia-induced treatment resistance,» *Radiotherapy and Oncology*, vol. 101, nr. 3, pp. 369-375, 2011.

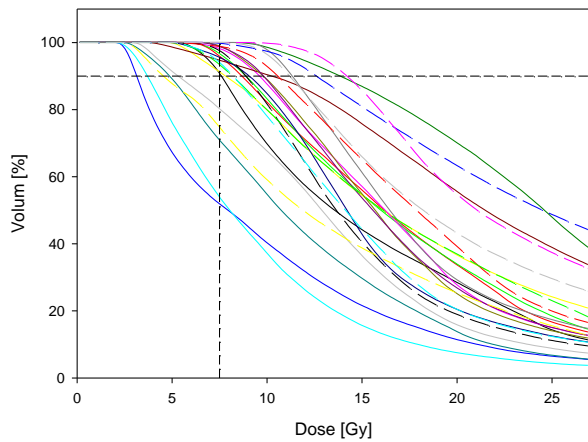
- [55] Sjøvik A, Malinen E, Bruland OS, et al, «Optimization of tumor control probability in hypoxic tumors by radiation dose redistribution: A modelling study,» *Physics in Medicine and Biology*, vol. 52, nr. 2, pp. 499-513, 2007.

Vedlegg A: GTV og BTV volum og avstand

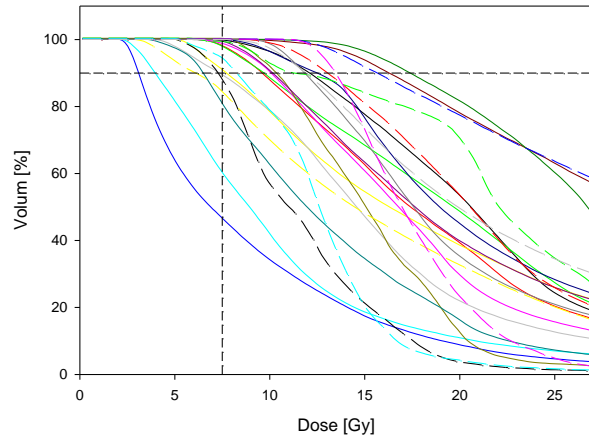
	GTV volum [cc]	BTV volum [cc]	Medianavstand til GTV- voxlene [mm]	Medianavstand til BTV- voxlene [mm]
Pasient 1	82,81	18,36	23,0309	18,3381
Pasient 2	29,56	16,98	19,7514	18,7707
Pasient 3	83,85	42,7	22,8235	20,0146
Pasient 4	46,28	21,76	18,9646	19,2698
Pasient 5	58,69	38,7	23,5343	23,1068
Pasient 6	40,77	35,33	18,4597	17,775
Pasient 7	56,75	26,92	21,4834	18,3968
Pasient 8	56,5	27,26	21,2144	19,9473
Pasient 9	23,8	8,08	15,5139	14,0762
Pasient 10	32,34	5,56	17,0915	16,4857
Pasient 11	19,24	1,48	14,5603	15,1901
Pasient 12	33,99	8,98	17,9385	13,5492
Pasient 13	38,86	16,56	17,8965	16,6457
Pasient 14	74,09	31,84	22,4041	20,07
Pasient 15	10,88	8,3	12,3299	11,8963
Pasient 16	27,09	1,81	16,0093	17,8475
Pasient 17	35,96	11,53	17,6171	15,3923
Pasient 18	27,88	1,66	17,3055	15,8932
Pasient 19	74,37	55,29	23,9287	22,4866
Pasient 20	3,67	1,3	10,5989	10,4302
Pasient 21	3,74	0,57	9,66378	9,80597
Pasient 22	28,87	3,14	16,7402	19,3453
Pasient 23	10,06	8,5	12,0203	11,793

Vedlegg B: Dose-volum-histogram og beregnet dose til målvolumer og risikoorgerer fra brakyterapi

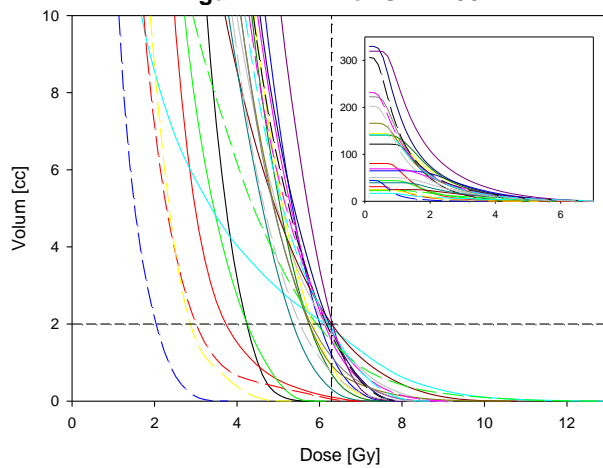
Dose-volum-histogrammer fra plan B1



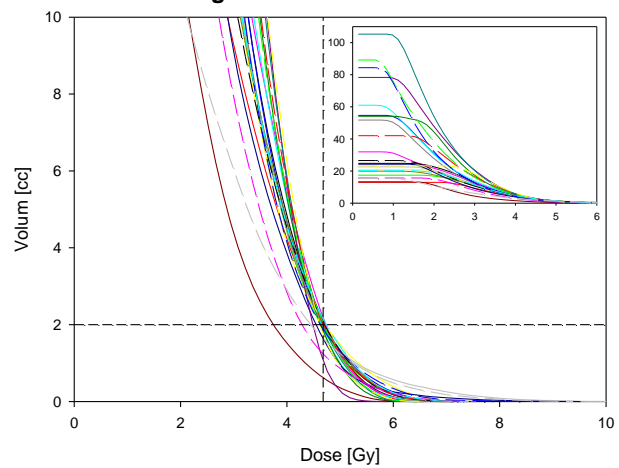
Figur 77: DVH for GTV D90.



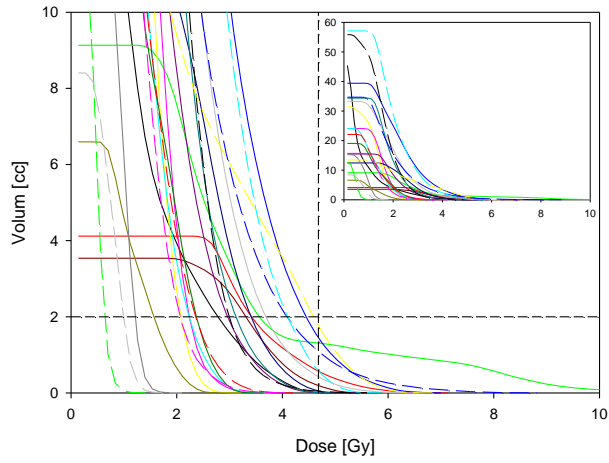
Figur 78: DVH for BTV D90.



Figur 79: DVH for blære.

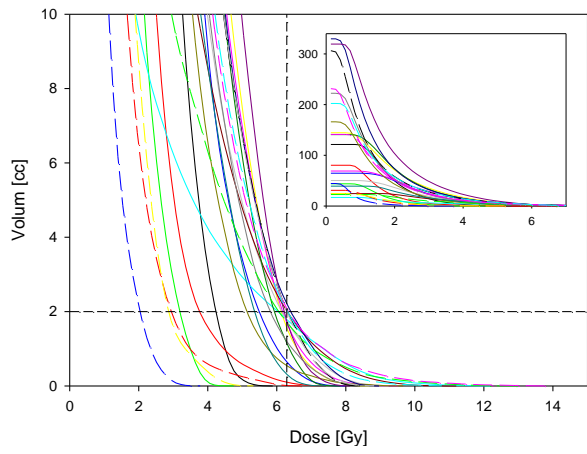


Figur 80: DVH for rektum.

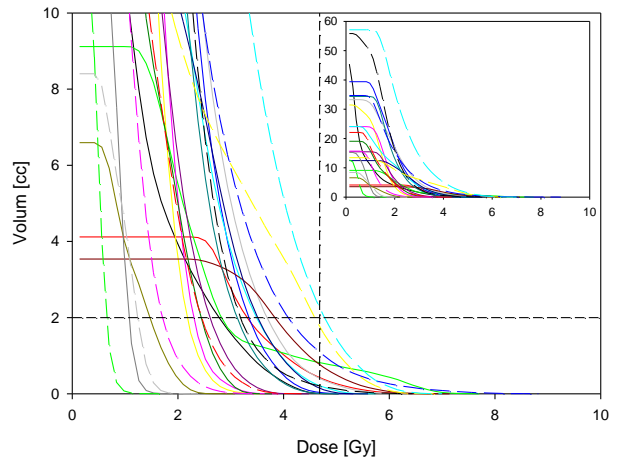


Figur 81: DVH for colon sigmoideum.

Dose-volum-histogrammer fra plan B2



Figur 82: DVH for blære.



Figur 83: DVH for colon sigmoideum.

Berget dose til målvolumer og risikoorganer

Standardplan

	GTV D90 (Gy)	BTV D90 (Gy)	GTV D100 (Gy)	BTV D100 (Gy)	Blære D2cc (Gy)	Rektum D2cc (Gy)	Sig D2cc (Gy)
Pasient 1	3,92	6,13	2,84	3,32	2,59	4,62	1,15
Pasient 2	4,43	4,90	2,95	3,09	2,37	3,81	2,07
Pasient 3	3,59	4,24	2,39	2,56	2,19	3,59	1,30
Pasient 4	4,93	4,96	3,33	3,50	4,31	5,30	1,43
Pasient 5	2,38	2,37	1,56	1,57	5,15	6,06	2,42
Pasient 6	5,55	5,86	4,03	4,20	3,98	4,29	1,81
Pasient 7	3,05	3,14	1,72	1,89	6,07	6,52	1,87
Pasient 8	2,32	2,56	1,28	1,47	6,76	5,10	1,79
Pasient 9	5,33	8,71	2,22	4,52	5,70	3,19	1,89
Pasient 10	6,57	7,63	4,53	5,52	3,82	5,16	1,09
Pasient 11	6,93	7,03	5,30	4,52	5,57	5,53	1,42
Pasient 12	5,55	9,21	3,12	5,91	6,28	5,46	2,52
Pasient 13	6,45	6,82	3,65	4,13	5,48	5,54	2,23
Pasient 14	3,26	4,51	1,85	2,67	3,42	6,54	2,04
Pasient 15	10,78	11,65	8,50	8,71	6,86	7,07	1,28
Pasient 16	5,61	4,84	3,84	3,80	8,32	6,31	2,67
Pasient 17	6,18	7,63	4,32	4,72	4,45	7,69	2,96
Pasient 18	4,62	5,10	3,19	3,71	2,75	5,66	0,56
Pasient 19	2,30	2,94	1,26	1,42	1,93	4,84	3,43
Pasient 20	12,14	13,48	8,17	10,44	2,33	8,46	4,16
Pasient 21	10,09	10,51	7,03	8,78	7,71	6,03	2,33
Pasient 22	5,08	5,56	3,01	3,33	7,09	7,43	3,04
Pasient 23	10,64	11,21	7,64	7,70	5,91	6,23	1,11

Plan B1

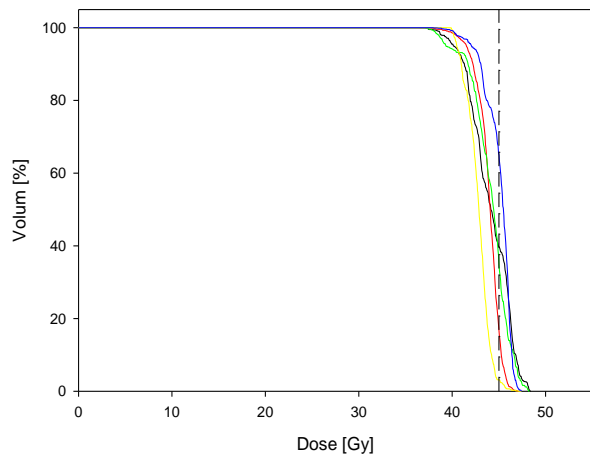
	GTV D90 (Gy)	BTV D90 (Gy)	GTV D100 (Gy)	BTV D100 (Gy)	Blære D2cc (Gy)	Rektum D2cc (Gy)	Sigmo D2cc (Gy)
Pasient 1	7,58	12,09	5,34	7,12	4,25	4,68	2,74
Pasient 2	8,68	9,60	5,90	6,25	3,77	4,68	3,4
Pasient 3	8,90	9,69	5,89	5,95	4,23	4,62	3,52
Pasient 4	7,82	7,69	4,78	5,04	5,82	4,68	2,07
Pasient 5	3,12	3,09	2,07	2,10	6,01	4,68	4,4
Pasient 6	9,64	10,14	5,60	6,19	6,09	4,67	2,25
Pasient 7	3,7	3,99	2,10	2,24	6,06	4,67	2,24
Pasient 8	5,33	7,33	2,91	3,96	6,13	4,68	3,67
Pasient 9	10,29	16,17	3,84	8,97	6,29	3,75	3,3
Pasient 10	13,80	17,32	8,43	10,15	5,75	4,65	1,99
Pasient 11	9,81	10,44	6,58	8,01	5,73	4,68	1,57
Pasient 12	9,03	12,37	4,92	7,77	6,21	4,56	3,4
Pasient 13	9,89	10,19	6,33	6,83	6,29	4,46	2,96
Pasient 14	4,86	6,49	2,43	3,60	5,36	4,68	3,12
Pasient 15	11,34	11,81	8,84	8,98	5,82	4,68	1,21
Pasient 16	8,87	7,40	5,46	5,14	6,13	4,68	2,99
Pasient 17	10,55	13,04	4,97	8,68	3,03	4,68	2,36
Pasient 18	8,15	11,12	4,80	6,14	5,88	4,68	0,65
Pasient 19	4,54	6,09	2,40	2,80	2,85	4,62	4,58
Pasient 20	12,6	15,65	6,79	10,78	2,04	4,62	4,08
Pasient 21	14,17	13,46	8,90	11,09	6,15	4,30	2,07
Pasient 22	8,20	8,29	5,05	5,28	6,22	4,68	4,05
Pasient 23	11,21	11,87	7,47	7,51	5,54	4,45	1,00

Plan B2

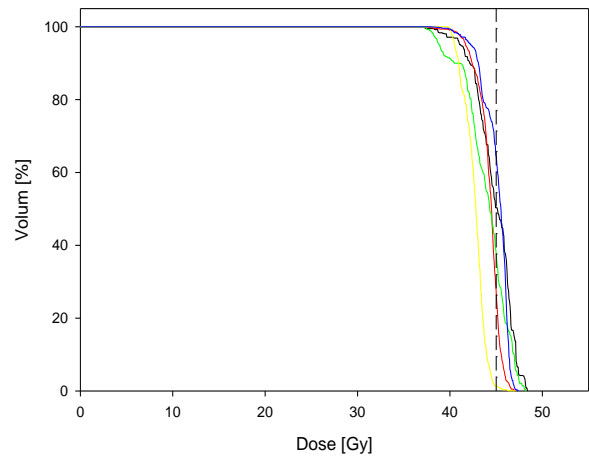
	GTV D90 (Gy)	BTV D90 (Gy)	GTV D100 (Gy)	BTV D100 (Gy)	Blære D2cc (Gy)	Rektum D2cc (Gy)	Sigmo D2cc (Gy)
Pasient 1	7,58	12,09	5,34	7,12	4,24	4,68	2,74
Pasient 2	8,72	9,64	6,07	6,50	3,78	4,68	3,30
Pasient 3	7,80	9,88	4,97	6,51	3,19	4,68	2,82
Pasient 4	8,61	8,29	5,20	5,31	6,08	4,67	2,18
Pasient 5	3,34	3,27	2,21	2,25	5,47	4,67	3,32
Pasient 6	9,99	10,55	5,93	6,83	6,19	4,68	2,31
Pasient 7	5,21	6,03	3,27	3,68	6,05	4,65	3,44
Pasient 8	5,33	7,33	2,96	4,02	6,13	4,68	3,67
Pasient 9	11,28	19,91	4,18	9,10	6,27	4,33	3,85
Pasient 10	13,47	17,37	8,30	10,55	5,90	4,62	2,01
Pasient 11	9,53	11,68	5,21	9,43	5,14	4,68	1,47
Pasient 12	7,56	13,05	4,30	7,76	6,29	4,45	3,51
Pasient 13	9,98	10,64	6,02	7,02	6,18	4,68	2,61
Pasient 14	4,86	6,49	2,43	3,60	5,36	4,68	3,12
Pasient 15	12,43	12,94	9,26	9,57	5,87	4,68	1,08
Pasient 16	8,71	8,06	5,37	5,33	6,29	4,68	3,17
Pasient 17	10,02	14,53	4,01	8,19	6,14	4,68	4,59
Pasient 18	8,03	13,71	4,71	6,30	6,08	4,68	0,66
Pasient 19	4,54	6,09	2,40	2,80	2,85	4,62	4,58
Pasient 20	12,60	15,65	6,79	10,78	2,04	4,62	4,08
Pasient 21	14,17	13,46	9,33	10,36	6,15	4,30	2,07
Pasient 22	8,76	8,63	5,61	6,37	6,29	4,68	4,60
Pasient 23	14,70	15,62	9,55	9,38	6,28	4,38	1,24

Vedlegg C: Dose-volum-histogrammer og beregnet dose til målvolumer og risikoorganer fra ekstern stråleterapi

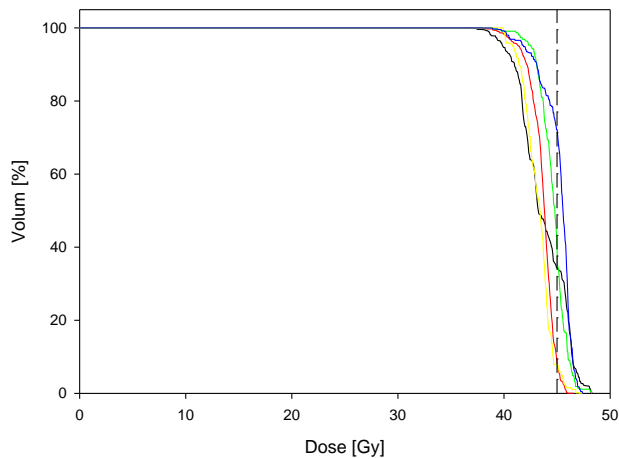
Dose-volum-histogrammer fra plan E1



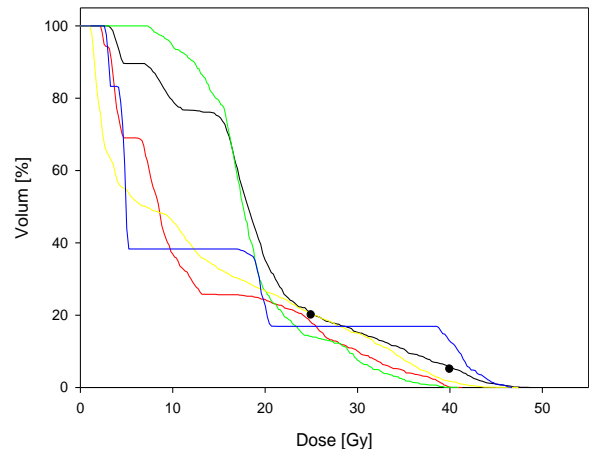
Figur 84: DVH for GTV for pasient 2, 3, 9, 10 og 17.



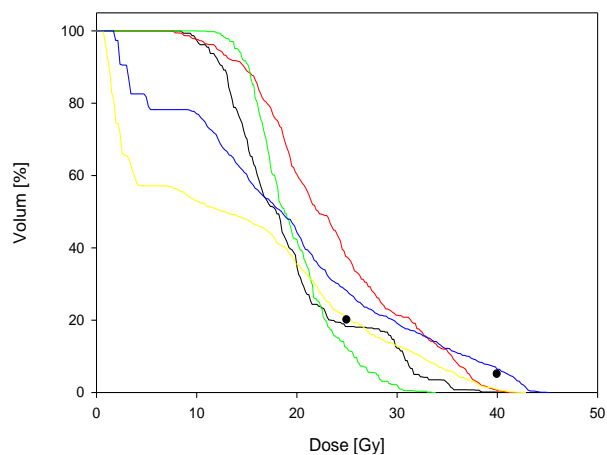
Figur 85: DVH for GTV-BTV for pasient 2, 3, 9, 10 og 17.



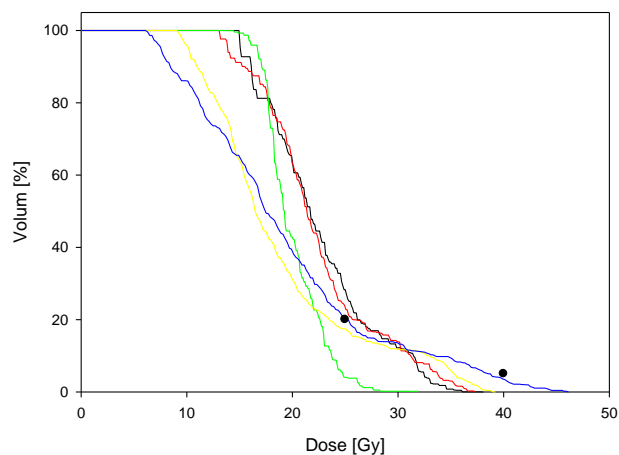
Figur 86: DVH for rektum til pasient 2, 3, 9, 10 og 17.



Figur 87: DVH for blære til pasient 2, 3, 9, 10 og 17.



Figur 88: DVH for rektum til pasient 2, 3, 9, 10 og 17.



Figur 89: DVH for colon sigmoideum for pasient 2, 3, 9, 10 og 17.

Beregnet dose til målvolumer og risikoorganer

Plan E1

	Gjennomsnitt GTV (Gy)	Gjennomsnitt BTV (Gy)	Gjennomsnitt GTV-BTV (Gy)	Gjennomsnitt Blære (Gy)	Gjennomsnitt Rektum (Gy)	Gjennomsnitt Colon sigmoideum (Gy)	Gjennomsnitt Lymfeknuter (Gy)
Pasient 2	44,11	43,72	44,88	19,34	19,34	22,48	42,82
Pasient 3	43,92	43,65	44,27	12,41	23,54	22,34	44,51
Pasient 9	44,13	44,64	43,98	18,86	19,66	20,02	44,21
Pasient 10	42,77	43,18	42,66	12,61	14,09	18,8	43,86
Pasient 17	45,06	45,16	45,08	13,9	18,91	19,26	44,95

	GTV D98 (Gy)	BTV D98 (Gy)	GTV-BTV D98 (Gy)	Blære D2cc (Gy)	Rektum D2cc (Gy)	Colon sigmoideum D2cc (Gy)	Lymfeknuter D98 (Gy)
Pasient 2	38,79	38,77	39,61	42,6	35,34	21,65	38,29
Pasient 3	40,35	40,09	40,86	35,06	34,93	24,22	31,15
Pasient 9	38,56	41,41	38,17	29,84	24,18	18,87	39,43
Pasient 10	40,13	40,06	40,15	40,68	36,95	33,49	34,69
Pasient 17	40,42	40,34	40,88	41,63	41,52	35,13	38,82

Plan E2

	Gjennomsnitt GTV (Gy)	Gjennomsnitt BTV (Gy)	Gjennomsnitt GTV-BTV (Gy)	Gjennomsnitt Blære (Gy)	Gjennomsnitt Rektum (Gy)	Gjennomsnitt Colon sigmoideum (Gy)	Gjennomsnitt Lymfeknuter (Gy)
Pasient 2	67,19	71,02	15,75	22,38	18,48	43,28	60,73
Pasient 3	64	71,22	11,62	24,42	23,84	44,35	57,71
Pasient 9	67,01	75,13	17,52	21,97	22,02	44,28	62,66
Pasient 10	64,02	72,33	14,14	16,02	20,97	45,43	62,3
Pasient 17	60,45	68,04	12,23	21,82	19,85	44,86	57,07

	GTV D98 (Gy)	BTV D98 (Gy)	GTV-BTV D98 (Gy)	Blære D2cc (Gy)	Rektum D2cc (Gy)	Colon sigmoideum D2cc (Gy)	Lymfeknuter D98 (Gy)
Pasient 2	49	54,74	48,13	43,53	29,8	16,61	34,4
Pasient 3	44,62	53,15	43,64	32,06	35,81	26,84	33,84
Pasient 9	45,32	63,29	44,33	31,35	29,98	20,76	39,41
Pasient 10	45,06	62,82	44,85	42,09	37,11	36,43	37,05
Pasient 17	44,93	54,83	44,57	41,25	40,02	32,26	39,38

Vedlegg D: Beregnet dose til målvolumer og risikoorganer fra kombinert EST og BT

STRATEGI S1	GTV D90 (Gy EQD2)	BTV D90 (Gy EQD2)	Blære D2cc (Gy EQD2)	Rektum D2cc (Gy EQD2)	Sigmo D2cc (Gy EQD2)
Pasient 2	95,7	100,2	61,7	53	68
Pasient 3	97,6	103,3	56,4	58	59,3
Pasient 9	101,5	163,5	66,9	38,1	40,8
Pasient 10	145,7	170,6	67,2	52,3	32,1
Pasient 17	98	120,1	51,1	61	40,9

STRATEGI S2	GTV D90 (Gy EQD2)	BTV D90 (Gy EQD2)	Blære D2cc (Gy EQD2)	Rektum D2cc (Gy EQD2)	Sigmo D2cc (Gy EQD2)
Pasient 2	90,4	94,8	61,4	52,3	44,6
Pasient 3	84,7	99	48,3	61,7	69,5
Pasient 9	113,1	198,5	68,4	43,7	46,5
Pasient 10	142,3	172,6	67,3	51,2	32,1
Pasient 17	103,4	145,5	52,1	65,4	41,6

STRATEGI S3	GTV D90 (Gy EQD2)	BTV D90 (Gy EQD2)	Blære D2cc (Gy EQD2)	Rektum D2cc (Gy EQD2)	Sigmo D2cc (Gy EQD2)
Pasient 2	112,3	121,5	63,2	53,6	60,1
Pasient 3	111,7	126	53,7	59	59,3
Pasient 9	114,7	191,6	68,2	42,6	44,3
Pasient 10	164,8	198,6	70,5	54	34,6
Pasient 17	106	140,9	52,1	60,8	39,6

STRATEGI S4	GTV D90 (Gy EQD2)	BTV D90 (Gy EQD2)	Blære D2cc (Gy EQD2)	Rektum D2cc (Gy EQD2)	Sigmo D2cc (Gy EQD2)
Pasient 2	107,4	117,4	62,5	52,5	39,1
Pasient 3	93,7	115,5	45	62,3	69,3
Pasient 9	123,1	224,9	69,9	47,9	48,9
Pasient 10	159,6	198,7	71,2	53,2	34,6
Pasient 17	109,8	166,6	53	65,4	39,8

Vedlegg E: Lineærregresjon mellom BTV D90 (Plan B2)/BTV D90 (Plan B1) og henholdsvis volumforhold, avstandsforhold, M_{BTV} og V_{BTV}

BTV D90 (Plan B2)/BTV D90 (Plan B1) mot V_{BTV}/V_{GTV}

SUMMARY OUTPUT

<i>Regression Statistics</i>	
Multiple R	0,07225
R Square	0,00522
Adjusted R Square	-0,04215
Standard Error	0,128428
Observations	23

ANOVA

	<i>df</i>	<i>SS</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>Significance F</i>
Regression	1	0,001818	0,001818	0,110195	0,743212
Residual	21	0,346371	0,016494		
Total	22	0,348188			

	<i>Coefficients</i>	<i>Standard Error</i>	<i>t Stat</i>	<i>P-value</i>	<i>Lower 95%</i>	<i>Upper 95%</i>	<i>Lower 95,0%</i>	<i>Upper 95,0%</i>
Intercept	1,074474	0,051955	20,68071	1,92E-15	0,966427	1,182521	0,966427	1,182521
X Variable 1	0,036238	0,109165	0,331957	0,743212	-0,19078	0,263259	-0,19078	0,263259

BTV D90 (Plan B2)/BTV D90 (Plan B1) mot M_{BTV}/M_{GTV}

SUMMARY OUTPUT

<i>Regression Statistics</i>	
Multiple R	0,126592
R Square	0,016025
Adjusted R Square	-0,03083
Standard Error	0,127729

Observations 23

ANOVA

	<i>df</i>	<i>SS</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>Significance F</i>
Regression	1	0,00558	0,00558	0,342015	0,564899
Residual	21	0,342608	0,016315		
Total	22	0,348188			

	<i>Coefficients</i>	<i>Standard Error</i>	<i>t Stat</i>	<i>P-value</i>	<i>Lower 95%</i>	<i>Upper 95%</i>	<i>Lower 95,0%</i>	<i>Upper 95,0%</i>
Intercept	1,257143	0,288311	4,360372	0,000274	0,657568	1,856718	0,657568	1,856718
X Variable 1	-0,17693	0,302543	-0,58482	0,564899	-0,80611	0,452239	-0,80611	0,452239

BTV D90 (Plan B2)/BTV D90 (Plan B1) mot M_{BTV}

SUMMARY OUTPUT

<i>Regression Statistics</i>	
Multiple R	0,175279
R Square	0,030723
Adjusted R Square	-0,01543
Standard Error	0,126771
Observations	23

ANOVA

	<i>df</i>	<i>SS</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>Significance F</i>
Regression	1	0,010697	0,010697	0,665631	0,423737
Residual	21	0,337491	0,016071		
Total	22	0,348188			

	<i>Coefficients</i>	<i>Standard Error</i>	<i>t Stat</i>	<i>P-value</i>	<i>Lower 95%</i>	<i>Upper 95%</i>	<i>Lower 95,0%</i>	<i>Upper 95,0%</i>
Intercept	1,191572	0,128167	9,297017	6,83E-09	0,925034	1,45811	0,925034	1,45811
X Variable 1	-0,00609	0,007463	-0,81586	0,423737	-0,02161	0,009431	-0,02161	0,009431