

Er det en sammenheng mellom lokalt residiv og dosedekning til primærbestrålt volum ved bruk av to ulike strålebehandlingsteknikker; intensitetsmodulert strålebehandling (IMRT) og konformal strålebehandling (3DCRT) for kreft i hode/hals området?

En retrospektiv studie

Mathilde Haraldsen Normann

Masteroppgave i Helsefagvitenskap  
UNIVERSITETET I OSLO  
2019

*Er det en sammenheng mellom lokalt residiv og dosedekning til primærbestrålt volum ved bruk av to ulike strålebehandlingsteknikker; intensitetsmodulert strålebehandling (IMRT) og konformal strålebehandling (3DCRT) for kreft i hode/hals området?*

*En retrospektiv studie.*

© Mathilde Haraldsen Normann

2019

Is there a correlation between local recurrence and dose coverage for primary irradiated volume using two different radiation treatment techniques; intensity modulated radiation therapy (IMRT) and conformal radiation therapy (3DCRT) for cancer in head and neck area?

A retrospective study.

Mathilde Haraldsen Normann

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

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

# Sammendrag

I denne retrospektive studien undersøkte vi strålebehandlingsplanene hos pasienter som hadde fått strålebehandling for primær kreftsvulst i øre-nese-halsområdet (ØNH), i tillegg til strålebehandling for lokalt residiv, ved Oslo Universitetssykehus, Radiumhospitalet.

Behandlingen er gitt med to ulike behandlingsteknikker, IMRT og 3DCRT, ved primær strålebehandling av ØNH – kreft for en gruppe pasienter behandlet i tidsperioden 2006 – 2013. Målsetning for studien var å identifisere om det var forskjeller i dosedekning til tumor.

En oversikt over pasienter med residivbehandling i denne perioden ble kontrollert. Kun pasienter som mottok rebestråling i hode- hals regionen ble identifisert og inkludert i studien, totalt 25 pasienter. Lokalisering av bestrålte volumer i CT- serier ble videre undersøkt ved hjelp av software modulen Oncentra Masterplan versjon 4.3.

Billedmoduleringsverktøy ble benyttet for fusjonering av CT – seriene for primær- og residiv, og informasjon om dosebidrag ble undersøkt, for å identifisere om beliggenhet av lokalt residiv skyldtes dosebidrag gitt med en av de to behandlingsteknikkene.

I denne studien fant vi ikke signifikant sammenheng mellom risiko for residiv relatert til dosedekning til primærtumor for de to behandlingsteknikkene 3DCRT og IMRT.

# Abstract

In this retrospective study, we examined the radiation treatment plans for patients receiving radiation therapy for primary and local residues cancer in the head and neck area the Oslo University Hospital, Radium Hospital.

The treatments are given with two different treatment techniques, IMRT and 3DCRT, for primary radiation treatment of ØNH cancer for a group of patients treated during the period 2006-2013. The aim of the study was to identify if there were differences in tumor dose coverage.

An overview of patients with residual treatment during this period was checked. Only patients who received re-irradiation in the head and neck region were identified and included in the study, a total of 25 patients. Localization of irradiated volumes in their CT-simulation series were further investigated using the software module Oncentra Masterplan version 4.3.

Image modulation tools were used for merging the CT series, and information on dose contribution was investigated to identify whether locale residual status was due to treatment modality.

In this study, we did not find significant correlation between the risk of local recurrence related to the dose contribution to primary tumor for the two treatment techniques 3DCRT and IMRT.

# Forord

Denne masteroppgaven er skrevet i forbindelse med masterstudie i Helsefagvitenskap ved det Medisinske Fakultet ved Universitet i Oslo.

Studien er en del av en større studie ved OUS, og prosessen har vært lærerik, interessant, krevende og for meg langvarig – med to svangerskap underveis.

Flere personer har vært viktige for meg i denne tiden, og jeg vil først og fremst få takke min veileder Safora Johansen for sitt bidrag i form av kompetanse, tålmodighet, støtte og oppmuntring. Takk for følget, jeg vet dette har vært en krevende prosess for deg også.

Takk til min seksjonsleder Randi Wolff, og mine enhetsledere ved seksjon for strålebehandling ved Oslo Universitetssykehus som har gitt meg muligheten, og støttet meg gjennom studiet og skriveprosessen.

Takk til mine kollegaer ved seksjon for strålebehandling som har bidratt i datainnsamlingen og i konstruktive faglige diskusjoner.

Og takk til min mann Marius, mine tre barn og øvrig familie og mine venner som har oppmuntret og støttet meg.

Oslo

November 2019

Mathilde Haraldsen Normann

# Innholdsfortegnelse

<b>DEFINISJONER OG FORKORTELSER .....</b>	<b>7</b>
<b>1.0 INTRODUKSJON.....</b>	<b>9</b>
<b>2.0 TEORI .....</b>	<b>11</b>
2.1 FIKSERING OG CT SIMULERING: TILRETTELEGGING .....	12
2.2 DOSEPLANLEGGING: PRAKTISK OG BIOLOGISK VURDERING .....	13
2.3 LINEÆRAKSELRATOREN: HVOR BEHANDLINGEN GJENNOMFØRES.....	18
<b>3.0 METODE .....</b>	<b>20</b>
3.2 LOKALT RESIDIV I PRIMÆR BEHANDLINGSPLAN .....	22
3.3 INKLUSJONS- OG EKSKLUSJONSKRITER .....	22
3.4 PASIENTKARAKTERISTIKK.....	23
3.5 FORSKNINGSETISKE HENSYN.....	25
3.6 STATISTISKE ANALYSER .....	25
<b>4.0 RESULTATER .....</b>	<b>26</b>
4.1 DOSEBIDRAG I VOLUM TIL STRÅLEBEHANDLET ITV PRIMÆRTUMOR .....	26
4.2 RESIDIVETS BELIGGENHET I FUSJONERT, PRIMÆR BEHANDLINGSPLAN .....	27
<b>5.0 DISKUSJON .....</b>	<b>29</b>
<b>6.0 KONKLUSJON .....</b>	<b>32</b>
<b>7.0 BEGRENSNINGER VED STUDIEN.....</b>	<b>32</b>
<b>8.0 REFERANSER.....</b>	<b>33</b>
<b>VEDLEGG:.....</b>	<b>36</b>
VEDLEGG 1: GODKJENNING PERSONVERNOMBUD OUS .....	37
VEDLEGG 2: SAMTYKKEBREV .....	39

## Definisjoner og forkortelser

**Adaptiv:** tilpasset behandling, her en beskrivelse av behovet for tilpasning av dosebidrag til anatomi.

**Adjuvant strålebehandling:** strålebehandlingen gis i etterkant, som supplerende behandling i kombinasjon med andre behandlingsmodaliteter, eksempelvis etter operasjon.

**Apoptose:** programmert celledød.

**Behandlet volum:** Treated Volume: Volumet som mottar dose spesifisert som nødvendig for behandlingens formål (tumor kontroll). I DAHANCA er dette volumet som dekkes av 95% isodosekurven, avsatt stråledose måles i Gy.

**Bestrålt volum:** Irradiated Volume: Volumet som er bestrålt, med en absorbert dose vesentlig for normalvevstoleranse. Volum som har fått under 95 % av rekvirert dose, målt i Gy.

**CT simulering:** Computertomografi benyttet for planlegging av strålebehandling, i motsetning til i diagnostisk øyemed.

**CTV:** Clinical target volume: volum som inneholder tumorvolum og margin for eventuell subklinisk sykdom.

**CBCT:** Cone beam CT er et røntgenapparat montert på behandlingsapparatet for fremstilling av bein- og bløtvevsstrukturer for kvalitetssikring av behandlingsposisjon og dosefordeling.

**Collapsed Cone:** beregningsalgoritme for doseplansystemet Oncentra Masterplan, som samsvarer godt med virkeligheten og gir et realistisk bilde av dosefordeling i anatomisk materiale.

**Dosefordeling:** tredimensjonal fremstilling av behandlingsbidraget, målt i Gy.

**Fraksjonering:** inndeling. En fraksjon utgjør en strålebehandling.

**GTV:** Gross tumor volum, makroskopisk palpabel tumor ved klinisk undersøkelse eller verifisert ved billeddiagnostiske prosedyrer.

**Gray (Gy):** måleenhet for energien som absorberes i vevet.  $1 \text{ Gy} = 1 \text{ joule/kg}$ .

**Hypoxi:** underskudd av oksygen i vevet grunnet manglende eller begrenset blodtilførsel.

**IMRT:** Intensity modulated Radio Therapy, en behandlingsteknikk innen strålebehandling.

**Isosenter:** 3D-posisjonert omdreiningspunkt for behandlingsapparatets posisjon til dette punktet. Isosentrisk teknikk tilsvarer en strålebehandling hvor isosenter er posisjonert 100 cm fra strålekilden på lineærakselrator.

**ITV:** Internal target volume: volum som inneholder GTV/CTV med margin tilpasset det anatomiske området relatert til eventuell intern bevegelse (organbevegelse) og inntegningsusikkerhet.

**Insidens:** Antall nydiagnostiserte pasienter innenfor en gitt tidsperiode, eksempelvis ett år.

**Linac:** Lineærakselrator, behandlingsapparat for ekstern strålebehandling med fotoner eller elektroner.

**Loko - regional beliggenhet:** Tumorvolumet ligger innenfor en anatomisk avgrenset område, eksempelvis lymfeknuteaffeksjon lokalt i samme region som primær tumor.

**Senbivirkninger:** I denne sammenhengen defineres dette som bivirkninger av irreversibel art som oppstår eller består etter 6 mnd. etter avsluttet RT.

**TNM (Tumor / Node / Metastasis):** Klassifikasjonsverktøy for tumorstørrelse, spredning til lymfeknuter og fjernmetastaser.

**Postoperativt:** etter operasjon.

**PTV:** Planning target volume: volum som inneholder ITV med margin tilpasset det anatomiske området relatert til eventuell ekstern påvirkning av behandlingsområdet, i form av pasient- eller apparatteknisk innstillingsusikkerhet.

**3DCRT:** Tredimensjonal strålebehandling, en behandlingsteknikk innen strålebehandling.



## 1.0 Introduksjon

Statistikk for aldersstandardiserte insidensrater for Norge i perioden 2008 - 2017 viser en økning for kreft i munn og svelg fra 269 personer diagnostisert med primærkreft i dette området i 2008 til 392 i 2017 (1). Økningen er størst i gruppen med tumor lokalisert i tungen, fra 63 personer i 2008 til 112 i 2017 (1).

For utvikling av kreft generelt, er alder rangert som høyeste risikofaktor med en median alder for kreftdebut for total insidens på 70 år i Norge. Statistikk gjengitt i Kreftregisterets årsrapport for 2017 viser et estimat for at andelen av befolkningen som er 70 år eller mer, vil øke fra 12% i 2018 til 18% i 2040 (1). For kreft i øre, nese og halsområdet (ØNH) var median alder på diagnosetidspunkt 67 år i 2017, og menn har en 1.1% risiko for å utvikle kreft i munn og svelg ved fylte 75 år, og kvinner 0.5% (1).

For menn med lokalisert kreft i perioden 2008 – 2017 økte estimert 5 års overlevelse etter diagnosetidspunkt fra 84.3% til 85.2% ved lokalisert kreft, og fra 56.5% til 60.3% ved regional kreft på diagnosetidspunkt. For kvinner er de tilsvarende tallene for samme periode 2008 - 2017 økte estimert 5 års overlevelse fra 87.1% - 89.1% ved lokal kreft og fra 54% - 57.5% ved regional utbredelse på diagnosetidspunkt (1). Antallet mennesker i Norge som døde av kreft i ØNH i 2016 120 menn og 64 kvinner (1).

Strålebehandling er etter kirurgi den viktigste behandlingsmetoden for pasienter med kreft i ØNH (2). Strålebehandlingen gjennomføres ved å bestråle tumor og eventuelle affiserte lymfeknuteområder, eller postoperativt ved bestråling av risikoområdet hvor tumor var lokalisert, i tillegg til risikoområde for affiserte lymfeknuter.

Dosebegrensninger for normalvevsstrukturer og organer er en problemstilling som har fått økende fokus (2). Totaldose ved primær strålebehandling i ØNH-området er høy. Dosering for kurasjon er anbefalt mellom 68 – 70 Gy (2), og fører til alvorlige bivirkninger for pasienten grunnet dosebidraget til omliggende normalvev (2). Ved bestråling primært og ved rebestråling av lokalt residiv, kan man risikere å måtte begrense ønsket total stråledose til målvolument grunnet normalvevstoksisitet og bivirkninger (2).

Til tross for høy dose ved strålebehandling, får en del pasienter tilbakefall og trenger dermed ytterligere behandling, i form av enten operasjon, kjemoterapi og/eller rebestråling. Mulige bivirkninger ved bestråling er blant annet fibrose i hud og muskulatur, nekrose i bein, hørselstap, nerveskader og sår (2).

Det er derfor avgjørende å finne ut om risikoen for tilbakefall kan reduseres ved valg av behandlingsteknikk under primærstrålebehandling.

Det er en sammenheng mellom gitt dose til tumor og risiko for tilbakefall (2). I studien undersøker vi om pasienter som har fått lokalt tilbakefall etter primær strålebehandling, har hatt ulik grad av underdosering til målvolumet i primærbehandlingen ved to forskjellige behandlingsteknikker.

Flere studier viser til en overvekt av residiv innenfor behandlet målvolum både ved 3DCRT og/eller IMRT for pasientgruppen, blant annet Garden et.al (3), Due et al (4) og Raktoe et. al. (5). Da disse studiene viser at flertallet av tilbakefallene oppstår innenfor målvolumet, er det nærliggende å anta at avlevert dose ikke var tilstrekkelig for å oppnå varig tumorkontroll.

## 2.0 Teori

Utfordringene med strålebehandling av tumor i ØNH - området er å få gitt en høy nok dose til målvolumet, i denne studien definert som ITV Tumorvolum, for å oppnå kontroll, uten å skade friskvevet rundt og risikere akutte skader og alvorlige senbivirkninger (6). Ved eventuelle multiple behandlingsvolumer øker denne risikoen.

Behandlingsteknikkene for strålebehandling av kreft i ØNH området i denne studien er ekstern strålebehandling gitt med flere påfølgende behandlinger (fraksjoner) med ioniserende stråling. Prosessen med skreddersydd ekstern strålebehandling i et tredimensjonalt volum kalles tredimensjonal strålebehandling, 3DCRT (6). Studiens to benyttede teknikker er Konformal strålebehandling (3DCRT) og den mer avanserte teknikken, Intensitetsmodulert stråleterapi (IMRT). Behandlingsdoseringen gitt måles i enheten Gray (Gy), definert som absorpsjon av 1 joule energi per kilo materie (6).

Studiens pasienter følger samme stadiuminndeling, hvor sykdommens anatomiske utbredelse er inndelt i primærtumors omfang (T = tumor), spredning til regionale lymfeknuteglandler målt i største diameter (N = Node), og spredning til andre anatomiske områder enn omliggende lymfeknuter (M = Metastasis). Denne klassifiseringen er fastsatt av den internasjonale kreftorganisasjonen (UICC) (7). Førende for planlegging og gjennomføring av strålebehandling av kreft i ØNH er retningslinjene i Dahanca (2).

3DCRT benyttes for utforming av feltformer for målvolumet/-ene med avgrensning mot friskvev grunnet den tredimensjonale fremstillingen av målvolumet, og mulighet for feltdefinisjon med multileafcollimator (MLC) (6).

Informasjonen fra CT scanning, CT simuleringen, benyttes som grunnlag for planleggingen av behandlingen. CT synliggjør de anatomiske strukturer som benyttes i planlegging, gjennomføring og responsevaluering av strålebehandlingen (6).

## 2.1 Fiksering og CT Simulering: Tilrettelegging

For gjennomføring av strålebehandling i ØNH - området kreves avanserte bildetekniske metoder. Fremstilling og bestemmelse av tumor og beliggenhet i forhold til normalvevsstrukturer er en avgjørende faktor for planleggingen av strålebehandlingen.

Før planleggingen kan starte, gjøres en CT-simulering, som er et scan av området som skal behandles. Pasienten er fiksert og immobilisert i samme stilling som vil bli benyttet ved hver behandling. Fikseringsutstyret består av individuell immobilisering av hode og skuldrene i behandlingsmaske, med form i skumplast og ulike kiler i karbon. Som støtte for beina benyttes en stabiliserende pute, som vist i illustrasjon 2.1.



*Illustrasjon 2.1: Fiksering på behandlingsapparat 10 på Radiumhospitalet, med fempunktsmaske (10).*

Scannet gir en nøyaktig, tredimensjonal fremstilling av tumorvolum, i tillegg til avgrensning til normale omliggende strukturer. CT gir transversale snittbilder med informasjon om tetthetsmatriser i vevet gjengitt i Hounsfield units (HU) (8, 9). Røntgenapparatet og detektor er sammen med CT-simulator vist i figur 2.2.



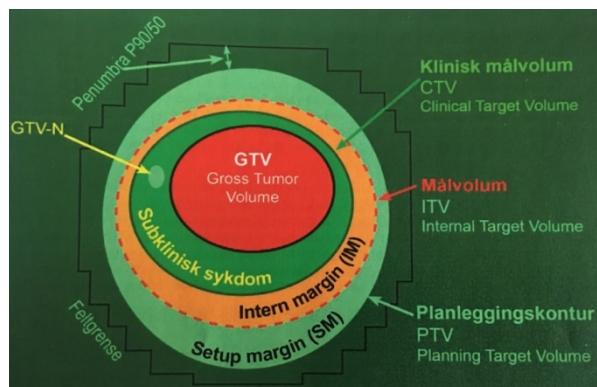
Figur 2.2: CT maskinen med røntgenrør og detektor. Rotasjonen rundt pasienten gir mulighet for elektriske impulser konvertert til digital informasjon for 3D avbildning av anatomi (11).

Som supplerende billedveiledende modalitet kan magnetic resonance imaging (MR) eller Positron emission tomography (PET) være aktuell og nyttig for ytterligere informasjon for avgrensning av tumor og normalvev. Ved planlegging kan disse ulike modalitetene samvises i form av fusjonering i samme CT grunnlag og benyttes for planlegging av behandlingen.

## 2.2 Doseplanlegging: praktisk og biologisk vurdering

Målsetningen for dosebidrag til målvolumet er minimum 95 % av dosen gis til 98 % av volumet. I tillegg defineres ofte behandlingsvolumer kalt «elektivt volum» som er anatomiske områder hvor det kan forekomme spredning, men hvor det ikke er visualiserbar tumor (2, 6).

Volumene som defineres er gross tumor volum (GTV) med palpabel tumor eller visualiserbar malign vekst. Klinisk målvolum (CTV) med mulig subklinisk sykdom. Behandlingsvolumet (ITV) inkluderer GTV og CTV samt en intern margin for eventuell bevegelse av GTV og CTV i forhold til pasientens overflate. Volumene er vist under, i figur 2.3, hvor GTV, CTV, ITV omslutes av margin definert som PTV, hvor også eventuelle variasjoner i pasientens leie inngår (ekstern forflytning) (8, 12, 16).



Figur 2.3: Skjematisk fremstilling av volumer og marginer for definering av feltgrense (sett fra strålemaskinhodet). ITV markert som målvolym med rød skrift (12, 16).

Ved vurderingen av en doseplan, som skal være praktisk og biologisk mulig å gjennomføre, vurderes omliggende normalvevsstrukturer hvor man ikke bør overstige kritiske toleransegrenser for stråledose (6, 9). Dekningen av behandlingsvolum skal være i henhold til retningslinjene.

For samvisning av flere behandlingsplaner, kan man benytte fusjonering. Ved å tilbakeføre primærbehandling ved planlegging av rebestråling fra doseplanprogrammet, kan behandlingsplanene kopieres og lagres som en ny behandlingsplan for samme pasient. Original behandlingsplan for primær stråleterapibehandling forblir urørt, og kopi kan benyttes videre.

Ved fusjonering av CT-grunnlagene og behandlingsvolumer for residivplan inn i opprinnelig primær behandlingsserie, kan beliggenhet og dosebidrag til residivvolum ved primær strålebehandling gjenskapes.

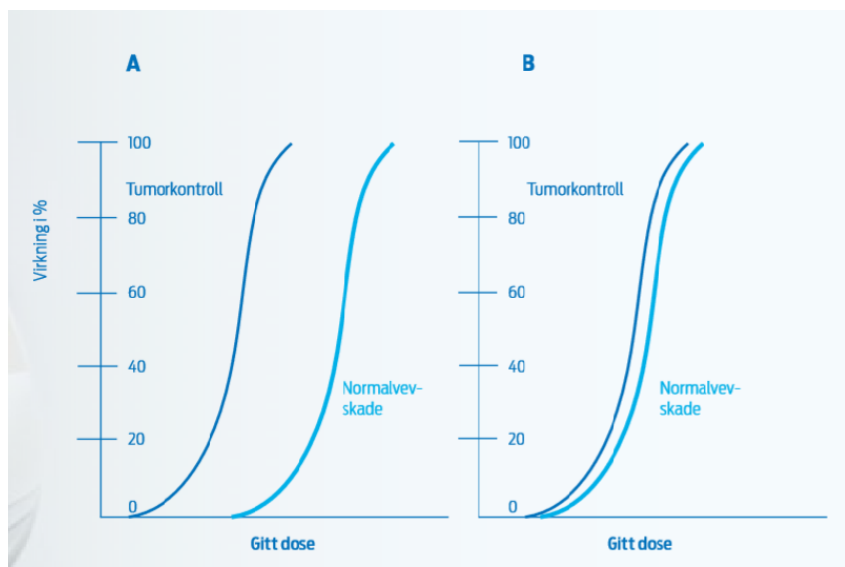
Ved begge benyttede behandlingsteknikker fraksjoneres stråledosen, og en begrenset DNA-skade per fraksjon påføres cellene. Cellenes evne til reparasjon av DNA – skade kan redusere effekten av tumorkontroll, men øke toleransen for normalvevet. Generelt har friske celler en høyere evne til DNA reparasjon enn kreftceller, slik at man ved fraksjonering av dosen kan oppnå en høyere dose til tumor uten å øke normalvevstoksiciteten i like stor grad. Økt effekt av behandlingen vil påvirkes av redistribusjon av cellene i cellesyklus, mens repopulasjon gir redusert effekt. Tumors størrelse innvirker på grad av effekt, store tumorer i ØNH med lav oksygenering er vanskeligere å kurere, og gir utslag i lavere sannsynlighet for tumorkontroll (8, 11, 13). Tilgangen på oksygen i tumor påvirker i hvilken grad

gammastrålingen kan danne frie radikaler. Frie radikaler er med på å skade cellenes organeller og DNA og bidrar således til effekten av strålebehandlingen (13).

Målsetningen ved å fraksjonere stråledosen er at den kumulative DNA-skaden blir større i kreftcellene enn i normalvevet. På denne måten kan man begrense skade til normalvev og samtidig få en tilstrekkelig summert stråledose for å oppnå tumorkontroll.

Terapeutisk ratio beskriver målsetningen for all strålebehandling; å oppnå høyest mulig celledød for kreftceller, og samtidig spare et størst mulig antall friske celler. TCP er sannsynlighet for tumorkontroll og NTCP er sannsynlighet for normalvevsskade.

Det terapeutiske vinduet er stort når effekt på tumor er vesentlig større enn effekten på normalvevet, som vist som A i figur 2.1. Strålebehandlingen mot kreftceller i ØNH-området har et smalt terapeutisk vindu, som B i figur 2.4. Dosebidraget som kreves for tumorkontroll av tumor er høy, og tett på toleransegrensen til omkringliggende risikovev (8, 14, 15, 25).



Figur 2.4: Terapeutisk vindu, tumorkontroll vs. normalvevsskade (14).

Ved vurdering av homogen dekningsgrad for doseplaner for ØNH vurderes 98% (klinisk minimumsverdi) og 2% (klinisk maksimumsverdi) av registrert dosebidrag til målvolumet. Det vil si at dosen ikke skal være lavere enn 95% av rekvirert dose til 98% av målvolumet, og samtidig skal ikke dosen overstige 107% av rekvirert dose til mer enn 2% av målvolumet. Dose til volum anses å være mer nøyaktig enn punktdose, da dosebidraget kan påvirkes av forflytninger og feilaktig doseberegning (9, 16). For behandling av ØNH, med

smalt terapeutisk ratio kreves skarp dosefall fra tumor til tett omliggende risikoorganer.

Doseplanen skal i tillegg være praktisk og mulig å gjennomføre.

Gjengivelse av posisjonering av pasient i CT grunnlaget er anatomisk definert i tredimensjonal akse (6, 9). På CT defineres et nullpunkt, kalt referansepunkt, som angir pasientens tredimensjonale posisjon i CT-serien. Aksiale lasere viser pasientens posisjon i lengderetning (longitudinell), sagittale lasere viser sideveis posisjon (lateral) og koronale lasere viser posisjon i høyden (vertikal) (6, 9). Slik kan pasienten plasseres i samme posisjon ved hver behandling.

Grunnet eventuell indre påvirkning eller ytre endring, som væske eller luftfylt kaviteter i behandlingsområdet eller vektreduksjon, benyttes marginer for å dekke volumet. Risiko- og friskvev defineres også som volumer, slik at hensyn til dosebidraget for disse volumene også kan beregnes i doseplansystemet (6). Dosekalkuleringsalgoritmene er komplekse, og doseberegningene vurderes i histogrammer i doseplansystemet, som dose volum histogram (DVH).

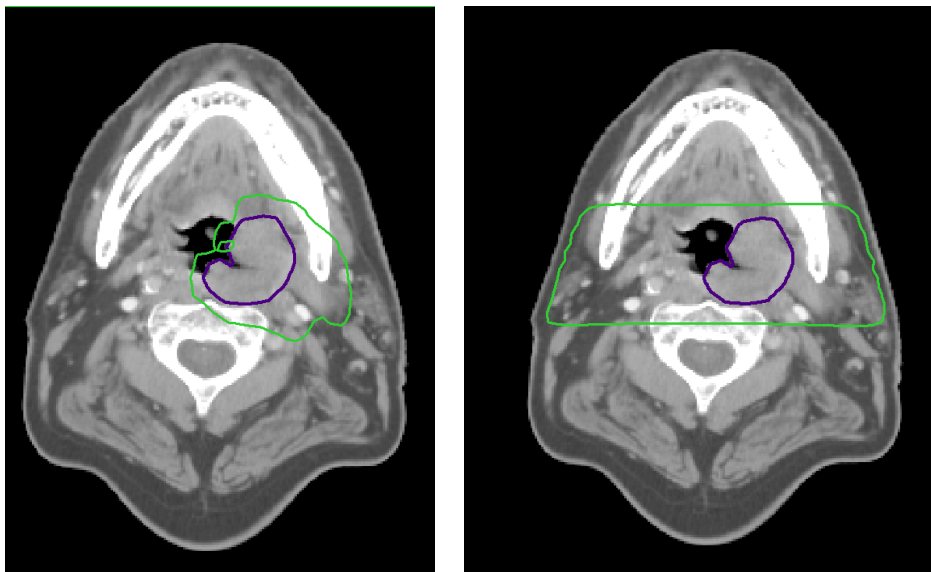
Ved konformal strålebehandling velger stråleterapeuten vinkler for strålefeltene, former behandlingsfeltene etter målvolumets tredimensjonale form, og vekter dosebidraget fra hvert felt (6).

IMRT er en avansert form for 3DCRT, og benyttes nå som standard for strålebehandling av kreft i ØNH. Denne behandlingen ble først klinisk implementert ved bruk av dynamisk MLC bevegelse ved Memorial Sloan Kettering Cancer Center i 1996 (6). IMRT planlegges med doseinhomogenitet grunnet skarpere avgrensning mellom normal- og tumorvev enn ved konformal behandling. Målsetningen med IMRT er reduksjon av bivirkninger, og bedre tumorkontroll grunnet mulighet for høyere doser til svulster med tett beliggenhet på strålesensitivt normalvev. Planleggingen av IMRT skjer ved invers planlegging, ved pålagte dosebegrensninger til risikovolumer rundt tumor og krav om homogen dosefordeling til tumor. IMRT sparer friskvev ved å gi dosen i segmenter, ikke i store felt, og på denne måten kan dosen fordeles slik at de minst kritiske områdene blir bestrålt med høyest dose, og den høye dosen som er ønskelig for tumorkontroll sentreres rundt tumorvolumet med intensitetsmodulert utforming av stråledosen (6, 26, 27).



Behandlingsteknikken som er benyttet for pasientene behandlet med IMRT er segmentert behandling, med «step and shoot – teknikk» hvor MLC – bladene beveger seg mellom hvert felt. Behandlingen gis mens lineærakseleratoren står stille i preprogrammert posisjon (6, 21). Behandling med standard IMRT tar ca. 15 – 20 minutter.

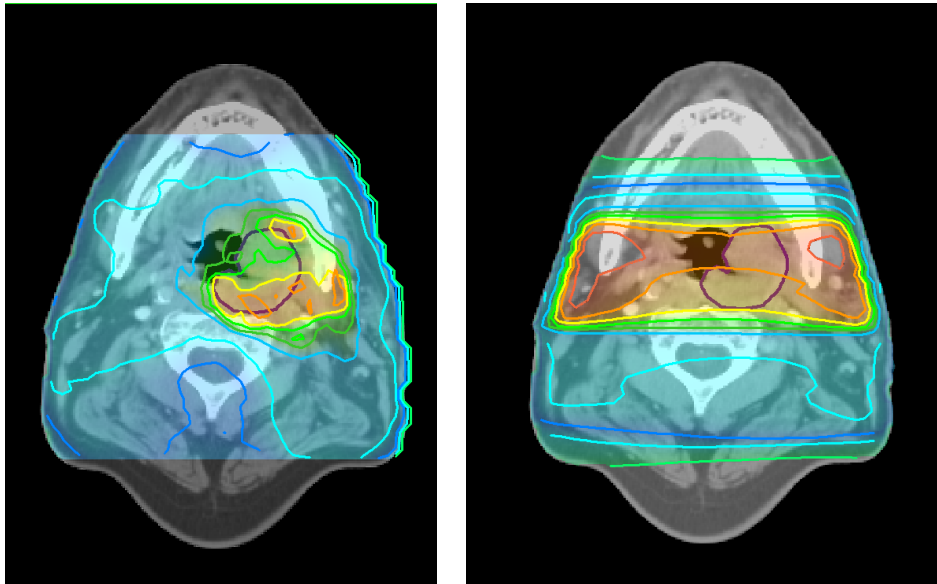
Illustrasjonen under, 2.5, viser forskjell på dosefordeling i ett snitt i en og samme testpasient, med IMRT teknikk til venstre og 3DCRT til høyre. Begge behandlingsplanene vises med summerte behandlingsplaner, med totaldose 70 Gy til målvolumet som er markert med lilla. Grønn markør viser området som mottar 95% av totaldosen. Tumor er tegnet inn i bakre del av munnhulen, på høyre side.



Illustrasjon 2.5: IMRT og 3DCRT teknikk vist i snitt for samme pasient (17).

Behandlingsplanen for 3DCRT under, har i dette snittet to motgående behandlingsfelt, i tillegg til ett felt i 0 grader. Dosefordelingen for 3DCRT er gjennomgående, og gir en høy dose gjennom hele tverrmålet, og sparer her ikke munnhule eller medulla. Dosefordeling for IMRT er formet tettere på tumor, og en større del av munnhulen er spart, samt medulla.

I illustrasjon 2.6, vises samme snitt og målvolum for testpasient fra illustrasjon 2.5 (17). I 2.6 er dosebidraget visualiseres av isodosekurver, fra 50% av måldose – til 110% av måldose.



Illustrasjon 2.6: IMRT og 3DCRT i snitt for samme pasient, med felt og dosefordeling visualisert med isodoser. Isodosene i % er prosentvis andel av rekvirert dose, fra 50% til 110% (17).

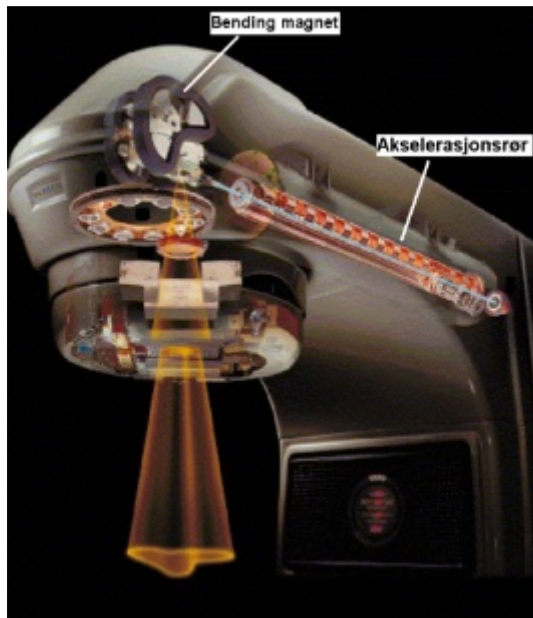
Isodosekurve for 95% ligger tett på tumor i IMRT- planen til venstre, for 3DCRT – planen til høyre er en gjennomgående bestråling med 95% av totaldose. Områdene med høydose over 107% er større for 3DCRT enn for IMRT. Med store områder med dose over 107% øker sannsynligheten for at samme område vil få en høy dose gjennom behandlingsperioden. Små områder med høye doser er mer sannsynlige å flytte noen millimeter, grunnet indre og ytre forflytning, og dosen vil da i større grad fordeles utover (6, 8).

Tumorvevets strålefølsomhet vil ha innvirkning på hvorvidt behandlingen får den ønskede effekten (8, 14, 25).

### 2.3 Lineærakselratoren: hvor behandlingen gjennomføres

På Lineærakselratoren generes fotoner ved elektromagneter i elektronrør. Elektronstrålen møter en avbøyningsmagnet etter akselerasjonsrøret, og føres 270 grader, som vist i figur 2.7. mot et wolframsmål i maskinen. Den hurtige nedbremsingen danner fotoner i en bremsestrålevekselvirkning mot materialet med høyt atomnummer (6 ,9).

I hode- og nakkeområdet, brukes hovedsakelig fotoner med relativt lav energi, 6 MV, men også høyere energier ved behov, for å gi økt hudbesparende dose og høyere dose til tumor.



Figur 2.7: Akselerasjonsrør og avbøyningsmagnet, samt visning av MLC – formet strålefelt i gult. Modifisert. (13).

Under behandling benyttes bildegrunlaget fra simuleringen for å justere pasientene slik at posisjonen tilsvarer måten pasienten lå under simuleringen.

### 3.0 Metode

Studien er en retrospektiv kvalitetssikringsstudie godkjent av Personvernombudet ved Oslo Universitetssykehus (se vedlegg 1).

Studien fokuserer på dose til primærtumor, risikoområder og postoperativt risikovolum, for pasienter behandlet primært med strålebehandlingsteknikkene IMRT og 3DCRT. Alle pasientene hadde blitt fiksert med maskemateriale tilsvarende Macrocast 5-punkts maske for CT simulering. Den samme masken ble benyttet under behandlingen. CT ble gjennomført med aksial laser på hakespiss, sagittal laser på neserygg, koronale laser i ytre øregang, og med bildeopptak fra overgang sinus frontalis til carina. Volumene ble tegnet i CT-snittene som ble tatt i forbindelse med simulering av behandlingen. Inntegning av alle målvolumer for strålebehandling og inntegning av risikoorganer, ble utført av lege på aksial CT serie.

Onkolog og medisinsk fysiker har sammen med stråleterapeut vurdert og godkjent behandlingsplanen i strålerекvisisjonen før behandlingsstart. Alle inntegnede volumer i denne studien har blitt vurdert og godkjent av onkolog.

Behandlingsenergi for hovedfelt for 3DCRT var 6 MV. Samtlige pasienter behandlet med IMRT ble behandlet med syv gantryvinkler, «step and shoot» – teknikk, og 6 MV. Planleggingen for 3DCRT ble gjennomført med feltarrangement bestående av motgående, behandlingsfelt tilpasset av MLC, for adekvat å bestråle målvolumene, som i denne studien er definert som området som inneholder tumor/postoperativt område, eventuell subklinisk sykdom og en indre margin for eventuelle bevegelser, definert som ITV tumor, ITV tumoraffiserte lymfeknuter og eventuelt elektive lymfeknuter (2).

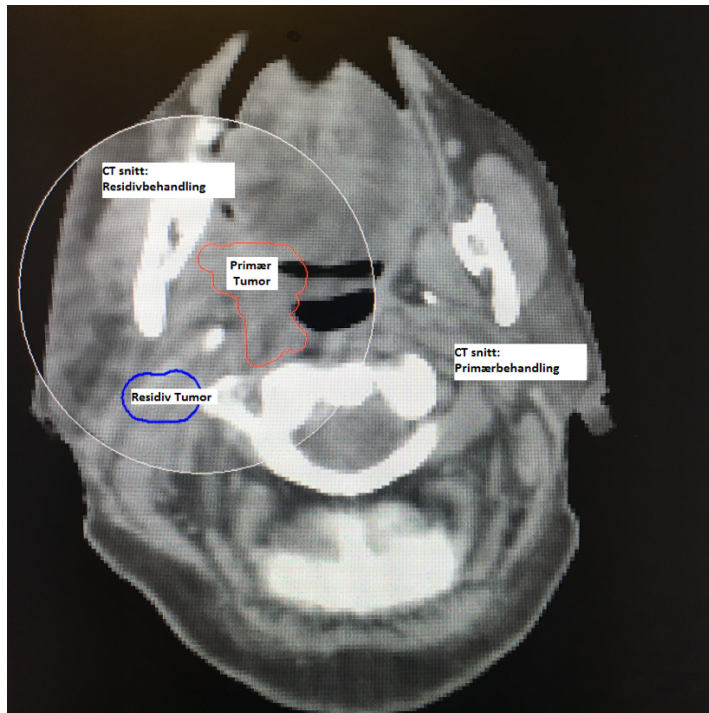
Pasienter som ble behandlet med akselrert behandling, med to behandlingsserier, mottok denne på to måter. 1) Concomitant behandling, med en ekstra fraksjon ukentlig, eller 2) etter avsluttet bestråling mot tumoraffiserte lymfeknuter. For pasienter med concomitant hyperfraksjonert – behandling fortsatte behandlingen etter fullført behandling mot ITV tumor og tumoraffiserte lymfeknuter med samme regime: behandling en gang daglig, fem dager i uken, med concomitant boost en dag i uken, med minimum 6 timer mellom behandlingene for å begrense den strålebiologiske påvirkningen ved et langt behandlingsregime.

For vurdering av dosedekning til ITV ble dosebidraget til de primære behandlingsplanene registrert med utgangspunkt i 1) totaldose til behandlingsvolum ITV tumor og elektive lymfeknuter med rekvirert dose 46 Gy for pasientene med to behandlingsplaner og 2) totaldose til behandlingsvolum ITV tumor for volumet (-ene) som mottok totaldose 50 - 70 Gy i form av en behandlingsplan, eller boost.

For sammenlikning av dose til ITV ble totaldose for den enkelte pasient vurdert summert i et histogram for dosefordeling i Oncentra Masterplan 4.3. En spesifisering av minimums- og maksimumsdose til union for ITV volumene i form av maksimumsdose til volum, D2 % og minimumsdose til volum, D98 % ble registrert med rekvirert dosebidrag til gitt tumorvolum.

Beregning av alle behandlingsplanene for IMRT og 3DCRT hadde blitt gjennomført i Oncentra Masterplan versjon 4.3 med Collapsed Cone algoritme. Alle pasientene ble behandlet på lineærakselrator med mangeblads – collimator. IMRT – planene hadde alle gantryvinkler med 51 graders vinkel mellom behandlingsposisjonene, og pasientene behandlet med 3DCRT hadde statiske felt tilpasset tumorområdet godkjent av lege.

Primær- og residivbehandlingsplan ble fusjonert for å kontrollere residivets beliggenhet i forhold til primærbehandlet volum. I illustrasjon 3.1 er CT grunnlaget for primær- og residivbehandling samvist i ett snitt, hvor tumorvolum for primærtumor er markert med rødt, og residivtumor vises inntegnet i blått. Fusjonert CT grunnlag for residivplan er aktivisert innenfor ringen.



Illustrasjon 3.1: Fusjonering i ett snitt for en av pasientene i utvalget (19).

### 3.2 Lokalt residiv i primær behandlingsplan

Beliggenhet for residiv ble inndelt i tre områder, med utgangspunkt i primært tumorvolum og dosebidrag ved primær strålebehandling. Vurderingen ble gjort av onkolog.

Denne inndelingen var 1) lokalt i tumorområdet, innenfor ITV primærtumor, 2) regionalt, innenfor ITV elektivt volum eller 3) utenfor strålebehandlet område.

### 3.3 Inklusjons- og eksklusjonskriter

Pasienter inkludert er strålebehandlet med fotoner for kreft i øre-/nese-/halsområdet primært og for residiv ved Oslo Universitetssykehus - Radiumhospitalet i perioden 2006 – 2013.

Strålebehandlingen er gjennomført etter gjeldende internasjonale retningslinjer. Planleggingen var CT-basert med bildeopptak fra overgang sinus frontalis til carina, og planleggingsprosessen av doseplan har blitt ferdigstilt i doseplanleggingsystemet Oncentra Masterplan versjon 4.3. Av totalt 112 pasienter med lokalt residiv etter kreft i denne regionen, fikk 32 pasienter rebestråling mot ØNH-området, og ble inkludert i denne studien.

Pasientdata inkludert er informasjon om voksne over 18 år, stråledose mottatt under behandling for primær sykdom, residivets beliggenhet i forhold til primærtumor, klassifiseringsstatus av tumor og behandlingsteknikk. Pasientene er anonymiserte.

Inklusjonskriteriene var; 1) planlagt strålebehandling med fotoner for primær- og residiverende sykdom i ØNH er gjennomført, 2) fylte 18 år ved primærbehandling, og 3) behandlingen måtte være tilgjengelig for fusjonering i doseplansystemet Oncentra Masterplan.

Eksklusjonskriterier var 1) ikke fullført behandling, 2) residiv med fjernmetastaser, palliativ intensjon for primær behandling, eller 3) CT-materiale som ikke lot seg fusjonere på grunn av tilgjengelig volum og behandlingsapparat. Syv pasienter ble ekskludert på bakgrunn av disse kriteriene, og totalt antall inkluderte pasienter for denne studien ble 25 pasienter. Elleve av pasientene ble behandlet med IMRT og fjorten med 3DCRT. Av disse hadde totalt nitten pasienter to behandlingsserier under primær strålebehandling. Informasjon om bestilt strålebehandling i form av behandlingsserier, fraksjonerings, totaldose og antall behandlinger er for den enkelte pasient innhentet fra strålerekvisisjon. Pasientkarakteristikk og informasjon om behandlingen er beskrevet i tabell 3.1.

Metodiske begrensninger i studien, knyttet til størrelse og gjenskapelse av målvolum for residiv er videre diskutert i egen kapittel, 7.0.

### 3.4 Pasientkarakteristikk

Tabell 3.1 på neste side viser en oversikt over karakteristika for inkluderte pasienter, med beskrivelse av TNM for tumorklassifisering og totaldose i Gy for primær strålebehandling.

Tabell 3.1. Beskrivelse av inkluderte pasienter. Verdier er for alder oppgitt i gjennomsnitt og spredning, for øvrige variabler i eksakte tall (N = 25).

<b>Variabler</b>	<b>IMRT (N = 11)</b>	<b>3DCRT (N = 14)</b>
<b>Alder, Mean (range)</b>	68.7, (44 – 83)	64.4, (42 – 86)
<b>Kjønn</b>		
Kvinner	2	4
Menn	9	10
<b>Beliggenhet</b>		
Nasopharynx	3	1
Ørespyttkjertel	0	2
Oropharynx	7	7
Pharynx	1	1
Larynx	0	3
<b>T (Tumor)</b>		
T1	0	6
T2	5	4
T3	2	1
T4	4	3
<b>N (Node)</b>		
N0	6	8
N1	1	2
N2	4	4
<b>Totaldose, Gy</b>		
50	2	4
59.5	1	0
60	1	6
66	3	0
68	1	0
70	3	4



### 3.5 Forskningsetiske hensyn

Vurdering av dosevolumene og behandlingsmodalitetene har ikke hatt en praktisk betydning for pasientene inkludert i studien, da den ble gjennomført etter fullført residivbehandling. Studien har derfor ikke påvirket behandling, prognose eller hatt noen negativ effekt eller begrensninger for den enkelte pasient i forbindelse med eventuelle andre behandlingsmuligheter. Signert samtykkebrev ble mottatt fra aktuelle pasienter ved prosjektstart, etter anbefaling fra personvernombudet ved OUS (se vedlegg 2) i henhold til Helseforskningsloven, kapittel 4, paragraf 13 (20) .

### 3.6 Statistiske analyser

Excel (Excel 2016) ble benyttet for databehandling og analyser. For statistiske beregninger ble utvalget inndelt i to grupper. For en oversiktlig presentasjon av de to gruppene, ble pasientene som ble behandlet med IMRT nummererte fra 1 – 11, og pasientene som mottok 3DCRT fra 12 – 25 i regnearket. Forskjeller med P-verdi på  $<0.05$  ble vurdert som statistisk signifikant.

Analyser av dosebidrag til ITV tumor ved primær strålebehandling ble først gjennomført for to grupperinger, behandlingsplan 1) totaldose til ITV tumor og elektive lymfeknuter med rekvirert dose 46 Gy for pasientene med to behandlingsplaner og 2) totaldose til ITV tumor for GTV eller CTV primærtumor og affiserte lymfeknuter N1 – N3 som mottok totaldose 50 - 70 Gy. Deretter ved vurdering av residivets beliggenhet i relasjon til primær behandlingsplan, i fusjonerte behandlingsplaner.

For å vurdere påvirkningen av de to ulike behandlingsteknikkene, ble det gjennomført en to-halet t-test t - test i for å vurdere sannsynligheten for å påvise eventuelle forskjeller. Tabeller er laget i Microsoft Word (Windows 10).

## 4.0 Resultater

For å vurdere om årsakssammenhengen for lokalt residiv var relatert til dosebidrag ved primær strålebehandling med IMRT eller 3DCRT behandlingsteknikk på Radiumhospitalet, ble data for dosebidrag til ITV primær tumor for hver pasient vurdert.

### 4.1 Dosebidrag i volum til strålebehandlet ITV primærtumor

Dosebidrag til ITV primærtumor og elektive lymfeknuter med rekvirert dose 46 Gy for pasientene med to behandlingsplaner er beskrevet i tabell 4.1, med inndeling i dose til tumorvolum.

Tabell 4.1: Totaldose for begge behandlingsplanene, til ITV primærtumor og elektive lymfeknuter med rekvirert dose 46 Gy. N = 19

BEHANDLINGSTEKNIKK	IMRT 8 PASIENTER	3DCRT 11 PASIENTER	P-VERDI
<b>MEDIANDOSE (GY)</b>	58.5 [47, 67.1], ± 8.7	55.7 [46.7, 68.9], ± 8.0	0.48
<b>GJENNOMSNIITSDOSE (GY)</b>	57.5 [48, 64.8], ± 5.6	55.0 [46.9, 64.3], ± 6.1	0.38
<b>MAKSIMUMSDOSE (GY)</b>	67.9 [52.3, 75.4], ± 6.9	63.7 [50.8, 74.4], ± 8.2	0.26
<b>MINIMUMSDOSE (GY)</b>	38.1 [0.2, 45], ± 14.3	37.9 [0, 44.5], ± 12.5	0.87
<b>STD</b>	2.1 [0.4, 5.5], ± 1.9	1.6 [0.4, 5.5], ± 1.2	0.50
<b>D98%</b>	44.0 [43, 44.4], ± 0.5	42.9 [42.7, 44], ± 2.5	0.24
<b>D2%</b>	47.9 [47, 48.6], ± 0.5	47.8 [41.6, 51.5], ± 2.2	0.9
<b>V5 GY</b>	100 [100, 100], ± 0	100 [100, 100], ± 0	
<b>V10 GY</b>	100 [100, 100], ± 0	100 [100, 100], ± 0	
<b>V20 GY</b>	100 [100, 100], ± 0	100 [100, 100], ± 0	
<b>V30 GY</b>	100 [100, 100], ± 0	100 [100, 100], ± 0	
<b>V40 GY</b>	100 [100, 100], ± 0	100 [100, 100], ± 0	
<b>V50 GY</b>	61.3 [14.5, 88], ± 24.4	53.9 [0.7, 85.5], ± 28.1	0.32
<b>V60 GY</b>	45.1 [0, 83], ± 27.2	29.9 [0, 76.8], ± 28.5	0.48
<b>V70 GY</b>	7.2 [0.0, 28.3], ± 9.6	7.5 [0.0, 31.4], ± 12.5	0.64

Dosebidrag til ITV primærtumor for volumet (-ene) som mottok 50 - 70 Gy er beskrevet i tabell 4.2 med tilsvarende inndeling som for tabell 4.1.

Tabell 4.2: Dosefordeling for totaldose i ITV primærtumor. N = 25.

BEHANDLINGSTEKNIKK	IMRT 11 PASIENTER	3DCRT 14 PASIENTER	P-VERDI
<b>MEDIANDOSE (GY)</b>	63.1 [49.7, 71.3], ± 7.4	60.2 [49.7, 70.6], ± 7.9	0.35
<b>GJENNOMSNIITSDOSE (GY)</b>	62.9 [49.6, 70.9], ± 7.4	60.2 [49.6, 70.8], ± 8.0	0.39
<b>MAKSIMUMSDOSE (GY)</b>	67.3 [50.1, 75.4], ± 7.1	63.7 [50.1, 74.8], ± 8.8	0.29
<b>MINIMUMSDOSE (GY)</b>	49.5 [0.0, 67.1], ± 20.2	51.2 [0, 66.9], ± 17.0	0.82
<b>STD</b>	2.1 [0.4, 5.5], ± 1.9	1.6 [0.4, 5.5], ± 1.2	0.37
<b>D98% (GY)</b>	59.4 [46.2, 70], ± 7.5	57.7 [57, 70], ± 8.4	0.60
<b>D2% (GY)</b>	66.1 [50, 75], ± 7.0	62.6 [50, 73.6], ± 8.6	0.29
<b>V<sub>5</sub> GY</b>	100 [100, 100], ± 0	100 [100, 100], ± 0	
<b>V<sub>10</sub> GY</b>	100 [100, 100], ± 0	100 [100, 100], ± 0	
<b>V<sub>20</sub> GY</b>	100 [100, 100], ± 0	100 [100, 100], ± 0	
<b>V<sub>30</sub> GY</b>	100 [100, 100], ± 0	100 [100, 100], ± 0	
<b>V<sub>40</sub> GY</b>	99.5 [94, 100], ± 1.8	100 [100, 100], ± 0	0.26
<b>V<sub>50</sub> GY</b>	91.3 [34.8, 100], ± 20.1	82.4 [4, 100], ± 30.9	0.42
<b>V<sub>60</sub> GY</b>	67.1 [0, 100], ± 45.7	47.6 [0, 100], ± 42.6	0.28
<b>V<sub>70</sub> GY</b>	14.1 [0.0, 69], ± 23.9	16.1 [0.0, 61], ± 26.6	0.8

#### 4.2 Residivets beliggenhet i fusjonert, primær behandlingsplan

Inndelingen i tabell 4.3 er valgt definert for ITV primærtumor, ITV elektive lymfeknuter og utenfor primærbehandlet område, relatert til behandlingsteknikk og totaldose.

Residivets lokalisasjon ble vurdert og definert av onkolog, og viser tilbakefallsområde for den enkelte pasient i utvalget. For å undersøke om det var forskjeller i underdosering i form av D98 % for primært behandlet volum, ble dosebidraget til volumet som hadde mottatt totaldose for ITV primærtumor vurdert med D98 % for behandlingsteknikk og totaldose, som beskrevet i tabell 4.3 på neste side.

Tabell 4.3: Anatomisk beliggenhet for residiv i ITV primærtumor, ITV elektive lymfeknuter og utenfor primærbehandlet område.

Totaldose , Gy  N = 25 (100 %)	Residiv i ITV primærtumor (rekvirert 50 – 70 Gy) N = 18 (72%)				Residiv i ITV elektive lymfeknuter (rekvirert 46 Gy) N = 3 (12%)				Residiv utenfor primærbehandlet område N = 4 (16%)		<b>D98%</b> for totaldose til ITV primærvolum
	ITV primærtumor N = 14		Overlappende ITV/feltgrense N = 4		ITV elektive lymfeknuter N = 1		Overlappende elektive feltgrense N = 2		IMRT	3DCRT	
	IMRT N=8	3DCRT N=6	IMRT N=1	3DCR T N=3	IMRT N=0	3DCRT N=1	IMRT N=1	3DCRT N=1			
<b>50</b>	1	1		2			1			1	IMRT: 48.5 [48.1, 48.8], 97 % 3DCRT: 47.8 [46.2, 48.5], 95 %
<b>59.5</b>	1										IMRT: 54, 91%
<b>60</b>		3				1			1	2	IMRT: 51, 85% 3DCRT: 57.3 [55, 59.2], 95%
<b>66</b>	2		1								IMRT: 63.3 [61.8, 64], 96 %
<b>68</b>	1										IMRT: 65, 97%
<b>70</b>	3	2		1				1			IMRT: 65.4 [60.6, 67.9], 93 % 3DCRT: 68.6 [67.5, 70], 98 %
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	

## 5.0 Diskusjon

Resultatene i denne studien viser dosebidrag til primærtumor i henhold til rekvirert behandling, fra tabell 4.1 og 4.2. Rekvirert dosedekning ble oppnådd, for pasienter planlagt både med 3DCRT og med dem som ble planlagt med IMRT. I denne studien har vi sammenliknet to ulike strålebehandlingsteknikker for å vurdere om dosedekning for strålebehandlingen av primært tumorvolum har hatt sammenheng med lokalt residiv hos pasienter som har blitt rebestrålt for sitt tilbakefall av sykdommen. Resultatene viser at et ikke er statistisk signifikante forskjeller mellom de to teknikkene.

For pasienter med residiv innenfor primær ITV kan årsaken til residiv være at dosebidraget har vært suboptimalt, eller at behandlet volum har ikke utgjort reelt tumorvolum, eller at dosen som har vært rekvirert har ikke vært tilstrekkelig for å oppnå tumorkontroll. IMRT som behandlingsteknikk gir en mer konformal behandling, med skarpere avgrensning mellom høy- og lav doseområder.

Ved vurdering av gjennomsnittlig dosering til ITV tumor for pasientene behandlet med IMRT var dosen 62.9 Gy, med en spredning på 49.6 til 70.9 Gy. Gjennomsnittlig dose til ITV tumor for pasientene behandlet med 3DCRT var 60.2 Gy, med en spredning på 49.6 til 70.8 Gy. Dosering, i gjennomsnitt, til D98% for ITV primærtumor var 59.4 Gy med en spredning mellom 46.2 og 70 Gy for IMRT og 57.7 med en spredning mellom 57 og 70 Gy for 3DCRT, som vist i tabell 4.2.

Ved vurdering av minimumsdose for ITV primærtumor, fordelt på totaldose og behandlingsteknikk i tabell 4.3, finner vi at minimumsdose til volum i form av D98% for dose til primært ITV befant seg i området 95 – 98% for 3DCRT og tilsvarende 85 – 97% for IMRT. Med unntak av en pasient beskriver resultater D98% på >91%.

Ved vurdering av residivets beliggenhet i forhold til primært bestrålt volum, definert av onkolog, viser resultater i denne studien at 72% fikk tilbakefall innenfor eller i tilknytning til primært behandlet tumorvolum, som vist i tabell 4.3. Av disse er 14 definert som innenfor høydoseområdet, og 4 som marginale med overlappende beliggenhet i feltgrense. For pasientene med residiv i primærbehandlet ITV tumor, eller overlappende med feltgrense har 9 av disse pasientene fått behandling med IMRT og 9 har fått behandling med 3DCRT.

Garden et al. (3) som gjennomførte en retrospektiv studie i USA med 776 pasienter inkludert, beskriver at 77 av 776 inkluderte pasienter fikk lokoregionalt residiv. Av disse ble det registrert 12 pasienter med tilbakefall av sin sykdom utenfor høydoseområdet. Samtlige pasienter var primærbehandlet med IMRT, enkelte i kombinasjon med elektronboost og

konvensjonelle felt, i perioden 2000 - 2007. 358 av disse pasientene fikk strålebehandling uten tilleggsbehandling. I denne studien ble det registrert lavere overlevelsesrate for pasienter i høyrisikogruppene, definert ved stor tumor, røyker og spredning til lymfeknuter ved diagnosetidspunkt. Forfatterne konkluderer med adekvat sykdomskontroll ved behandling med IMRT. Studien angir ikke dosebidrag til primærtumor, og beskriver en totalpopulasjon, ikke kun pasienter med residiv etter primær strålebehandling som vi har i vår studie.

Due et al. (4) gjennomførte i 2014 en studie for å vurdere tumorbeliggenhet i høydoseområdet etter strålebehandling for ØNH - pasienter, i perioden 2005 – 2009. 520 pasienter inkludert, hvorav 100 oppnådde klinisk respons ved primær strålebehandling, og deretter residiv. Due et al. viser her til resultater med 96% residiv innenfor høydoseområdet, målt i tillegg med FDG-PET positivt område i tumor. Forfatterne konkluderte med at IMRT – behandlingsteknikk ikke var årsaksgivende for residiv grunnet feilbehandling med lav feltmargindose. Dette støttes også av en studie gjennomført av Raktoe et. al. (5) , hvor det ble registrert lokoregionalt tilbakefall for 131 pasienter med oropharyngeale carcinom strålebehandlet primært med IMRT i perioden 2002 – 2009. Studien ble gjennomført retrospektivt for å undersøke feltgrenser. Studien lokaliserte at 70 % av residivene med lokoregionalt tilbakefall befant seg innenfor primært volum med center of mass (COM) – metoden. Studien konkluderer med stråleresistens som hovedårsak for residiv.

IMRT ble også vurdert i en kanadisk studie av Almarzouki et al. (21), hvor pasienter behandlet med IMRT for sin primære sykdom i ØNH i perioden 2004 – 2017 retrospektivt ble inkludert. Av totalt 265 pasienter inkludert, fikk 41 pasienter tilbakefall, seksten pasienter med lokalt residiv. Fjorten av disse, 87.5%, fikk tilbakefall innenfor primært behandlingsvolum. Forskerne konkluderer med at lokalt residiv var relatert til stråleresistens, ikke marginal feilbehandling. Almarzouki et al. (21) gjorde i forbindelse med studien også et litteraturstudie, og presenterer i artikkelen ni ulike studier som inkluderte mellom 100 – 776 pasienter med kreft i ØNH – området behandlet primært med IMRT. Studiene viste en klar overvekt av residiv innad behandlet område, og ikke i feltgrense.

Resultatene fra disse studiene kan bidra til å forklare våre funn for pasientene med residiv innenfor høydoseområdet.

I de tilfellene hvor residivet oppsto marginalt, i feltgrense for ITV primærtumor (16 % i vårt materiale) kan man likevel stille spørsmål ved om det inntegnede målvolumet har dekket tumor adekvat. Om man retrospektivt mener å ha gjort en korrekt målvolumsinntegning for disse, må man også her stille spørsmål til om den rekvirerte dosen var for lavt til å oppnå tumorkontroll.

Der residivet oppsto i grensen ITV lymfeknuter (8 %) kan man likeledes stille spørsmål ved om inntegnet målvolum dekket adekvat ved primærbestråling. For disse pasientene kan følgende problemstillinger spille inn; tumors utbredelse, hensynet til nærliggende risikoorganer og eventuelle minimumsdoser i volumet grunnet artefakter fra metall i munn, og artefakter fra luft i munnhule, svelg og pusterør.

I de tilfellene der residivet oppsto utenfor bestrålt område (16 %) må vi konkludere med at inntegnet volum ikke har dekket faktisk tumorområde adekvat.

Et spørsmål man kan stille for disse pasientene med residiv utenfor behandlet område er om spredningsmønsteret ikke har vært i henhold til forventet for pasientene, da inntegning av tumorvolum og marginer med definisjon fra DAHANCA (2, 18, 22, 23) baserer seg på en statistisk distribusjon av metastaser, og vil ikke favne spredningsmønsteret for samtlige pasienter med kreft i ØNH. Samarbeidet med DAHANCA og Oslo Universitetssykehus har foregått i snart 30 år (22, 23, 24).

## 6.0 Konklusjon

Studien har vist at det ikke er signifikante forskjeller i utvalget gjenstand for analyse. Andre studier viser til resultater hvor IMRT som behandlingsteknikk gir gode resultater, og ikke kan relateres til årsak til residiv. Mindre konformal behandling ved bruk av 3DCRT viser i denne studien ingen klar ulempe relatert til dosedekning av ITV tumorvolum.

## 7.0 Begrensninger ved studien

Studien er retrospektiv, og med få tilgjengelige pasienter for en vurdering av både primær- og residiv behandling med IMRT eller 3DCRT. Behandlingsperioden gjelder for benyttelse av IMRT og 3DCRT, og nyere strålebehandlingsteknikker ble ikke inkludert.

Gjenskapelse av residivvolum i primær behandlingsserie var en utfordring. Dette grunnet begrensninger i CT datamaterialet i form av ulik snittykkelse for primær- og residiv behandlingsserie. I tillegg ulik anatomisk beliggenhet for residivvolum, som derfor ikke lot seg fusjonere direkte fra en behandlingsplan til en annen. Forskjell i beliggenhet anatomisk for residivvolumet var også relatert til fikseringsforskjeller og endringer i anatomi grunnet sykdom / vektendring mm. Inntegning av målvolumet i primær behandlingsserie ble vurdert av onkolog,

Doseringsvolumet ITV primærtumor og ITV elektive lymfeknuter ble definert av onkolog. Pasientene i studien er enten primærbestrålt mot tumor, eller postoperativt mot risikoområde. Marginen PTV, som i tillegg til indre bevegelse (ITV) tar høyde for eventuelle eksterne bevegelser var ikke definert hos samtlige av pasientene. Hvis PTV hadde vært definert ville dosebidrag innenfor dette volumet også kunne blitt benyttet i beskrivelse av dosebidraget.

Vurderingen er utelukkende gjort basert på dosebidrag og behandlingsteknikk for pasienter i en begrenset tidsperiode for å undersøke disse to faktorene som en kvalitetssikring av gitt behandling.



## 8.0 Referanser

1. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2017. (Internet). Oslo: Kreftregisteret; 2017 (Hentet 2019-09-20). Tilgjengelig fra:  
<https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2017/cin-2017.pdf>
2. DAHANCA 2017, «Retningslinjer for strålebehandling i DAHANCA 2017». (Hentet 2019-09-20). Tilgjengelig fra:  
[https://www.dahanca.oncology.dk/assets/files/GUID\\_DAHANCA%20straaleretningslinjer.pdf](https://www.dahanca.oncology.dk/assets/files/GUID_DAHANCA%20straaleretningslinjer.pdf)
3. Garden AS, Dong L, Morrison WH, Stugis EM, Glisson BS, Frank SJ, et al. Patterns of disease recurrence following treatment of oropharyngeal cancer with intensity modulated radiation therapy. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2013;85(4):941-7.
4. Due AK, Vogelius IR, Aznar MC, Bentzen SM, Berthelsen AK, Korreman SS, et al. Recurrences after intensity modulated radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma more likely to originate from regions with high baseline 18F-FDG uptake. Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2014;111(3):360.
5. Raktoe SA, Dehnad H, Raaijmakers CP, Braunius W, Terhaard CH. Origin of tumor recurrence after intensity modulated radiation therapy for oropharyngeal squamous cell carcinoma. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2013;85(1):136-41.
6. Khan FM, Gibbons JP, Sperduto PW. Khan's treatment planning in radiation oncology. Philadelphia, Pennsylvania: Wolters Kluwer; 2016.
7. ESSENTIAL TNM USER'S GUIDE. (Hentet 2019-09-20). Tilgjengelig fra:  
[https://www.uicc.org/sites/main/files/atoms/files/Annex%20Essential%20TNM%20Users%20Guide\\_22012019\\_Final.pdf](https://www.uicc.org/sites/main/files/atoms/files/Annex%20Essential%20TNM%20Users%20Guide_22012019_Final.pdf)
8. Podgorsak, Ervin B. Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students. International Atomic Energy Agency; 2005.
9. Statens strålevern. Representative doser i Norge – 2017. Innrapportering, revisjon og etablering av nye nasjonale referanseverdier - Representative doser i Norge - 2017. <https://www.nrpa.no/>. Oslo. 2018. StrålevernRapport 2018:3. (hentet 2018-

- 06-16). Tilgjengelig fra: <https://www.nrpa.no/publikasjon/straalevernrapport-2018-3-representative-doser-i-norge-2017.pdf>
10. Didriksen, PM. Foto fra lineærakselerator for NIRO – Network in Radiation Oncology. Foto tatt med deltakernes samtykke. Radiumhospitalet, Oslo Universitetssykehus. 2018 – 13 – 11.
  11. Strickert T. Stråleterapi – Kreftbehandling i utvikling. Kreftsykepleien. 2014; 1: 26-32.
  12. Statens Strålevern. Mal for utarbeidelse av faglige anbefalinger for strålebehandling i Norge. <https://www.nrpa.no/>. Oslo: Statens Strålevern - Strålevernrapport 2010:4 (hentet 2016-06-15). Tilgjengelig fra: <https://www.nrpa.no/publikasjon/straalevernrapport-2010-4-mal-for-utarbeidelse-av-faglige-anbefalinger-for-straalebehandling-i-norge.pdf>
  13. Dubben et al.: Tumor volume: a basic and specific response predictor in radiotherapy, Radiotherapy and Oncology, Volume 47, Issue 2, May 1998, Pages 167-174).
  14. Hoskin P. Radiotherapy in practice: external Beam Therapy. 2nd ed. ed. Oxford: OUP Oxford; 2012.
  15. Hall EJ, Giaccia AJ. Radiobiology for the radiologist. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
  16. Statens Strålevern. Volumbegreper for stråleterapi fra Statens Strålevernrapport 17/12. <https://www.nrpa.no/>. (hentet 2016-01-22). Tilgjengelig fra: <https://docplayer.me/15768007-Stralevernrapport-2012-9-volum-og-doser-i-ekstern-straleterapi-definisjoner-og-anbefalinger.html>
  17. Oncentra Masterplan 4.3. (Hentet 2019 – 11 – 27). Tilgjengelig ved aktivering av isodoser og feltoppsett for pasient på testlab for OsloMet, ViS, Montebello.
  18. DAHANCA 2013, «Retningslinjer for strålebehandling i DAHANCA 2013», revidert 22 mai 2014  
[https://www.dahanca.oncology.dk/assets/files/PRO\\_DAHANCA%2033.pdf](https://www.dahanca.oncology.dk/assets/files/PRO_DAHANCA%2033.pdf)
  19. Oncentra Masterplan 4.3.
  20. Helseforskningsloven. 2009. Lov om medisinsk og helsefaglig forskning, 01.07.2009, LOV-2008-06-20-44.
  21. Almarzouki H, Niazi T, Hier M, Mlynarek A, Lavoie I, Sultanem K. Local Failure Rate in Oropharyngeal Carcinoma Patients Treated with Intensity-modulated Radiotherapy Without High-dose Clinical Target Volume. *Cureus*. 2018;10(7):e2958-e.

22. Evensen J. Rolf Widerøe – Ringenes Herre. Onkonytt. (Elektronisk artikkel). 2016 September (hentet 2017-14-11). Tilgjengelig fra: <https://onkonytt.no/rolf-wideroe-ringenes-herre>
23. Evensen, Jan. 20 års dansk-norsk samarbeid vedrørende hode/hals-kreft: DAHANCA studiene. OnkoNytt. (Elektronisk artikkel). 2011 Mai (hentet 2016-05-29). Tilgjengelig fra: <https://onkonytt.no/20-ars-dansk-norsk-samarbeid-vedrorende-hodehals-kreft-dahanca-studiene/>
24. Evensen, Jan. Nytt fra ”hode/hals-kreft gruppen” Seksjon 3, Oslo Universitetssykehus Radiumhospitalet. Onkonytt. (Elektronisk artikkel). 2015 Februar (hentet 2016-05-29). Tilgjengelig fra: <https://onkonytt.no/nytt-fra-hodehals-kreft-gruppen-seksjon-3-oslo-universitetssykehus-radiumhospitalet>
25. Joiner M, Kogel A. Basic Clinical Radiobiology. London: Hodder Arnold; 2009.
26. Reitz B, Miften M. Comparison of the KonRad IMRT and XiO treatment planning systems. Journal of applied clinical medical physics. 2008;9(3):2770.
27. Oncolex Onkologisk Oppslagsverk. Kreft i hode-halsregionen. <https://oncolex.no/>. Oslo: Oncolex.no. (hentet 2016-01-22). Tilgjengelig fra. <http://oncolex.no/Hodehals>.

## Vedlegg:

Vedlegg 1: Godkjenning personvernombud Oslo Universitetssykehus

Vedlegg 2: Samtykkebrev til deltakere i studien fra Oslo Universitetssykehus

## Vedlegg 1: Godkjenning personvernombud OUS



Oslo universitetssykehus HF

Postadresse:  
Trondheimsveien 235  
0514 Oslo

Sentralkontor:  
02770

Org.nr:  
NO 993 467 049 MVA

[www.oslo-universitetssykehus.no](http://www.oslo-universitetssykehus.no)

### PERSONVERNOMBUDETS TILRÅDING

Til: Jan Folkvard Evensen, overlege  
Avdeling for kreftbehandling

Kopi:

Fra: Personvernombudet ved Oslo universitetssykehus

Saksbehandler: Tor Åsmund Martinsen

Dato: 09.09.15

Offentlighet: Ikke unntatt offentlighet

Sak: Personvernombudets tilråding til innsamling og  
databehandling av personopplysninger

Saksnummer/  
ePortennummer: 2015/13769

**Personvernombudets tilråding til innsamling og behandling av personopplysninger for prosjektet:**

**«Er residiv i hode/hals kreftpasienter behandlings relatert?»**

**Formål:**

*Hovedmålet er å se om vi opererer med adekvate marginer rundt svulstvev i forbindelse med planlegging av strålebehandling.*

Vi viser til innsendt melding om behandling av personopplysninger / helseopplysninger. Det følgende er personvernombudets tilråding av prosjektet.

Med hjemmel i personopplysningsforskriften § 7-12, jf. helseregisterloven § 5, har Datatilsynet ved oppnevning av personvernombud ved Oslo Universitetssykehus (OUS), fritatt sykehuset fra meldeplikten til Datatilsynet. Behandling og utlevering av person-/helseopplysninger meldes derfor til sykehusets personvernombud.

Databehandlingen tilfredsstiller forutsetningene for melding gitt i personopplysningsforskriften § 7-27 og er derfor unntatt konsesjon.

Personvernombudet tilrår at prosjektet gjennomføres under forutsetning av følgende:

1. Databehandlingsansvarlig er Oslo universitetssykehus HF ved adm. dir.
2. Avdelingsleder eller klinikkleder ved OUS har godkjent studien.
3. Behandling av personopplysningene / helseopplysninger i prosjektet skjer i samsvar med og innenfor det formål som er oppgitt i meldingen.
4. Data lagres som oppgitt i meldingen. Annen lagringsform forutsetter gjennomføring av en risikovurdering som må godkjennes av Personvernombudet.

5. Eventuelle fremtidige endringer som berører formålet, utvalget inkluderte eller databehandlingen må forevises personvernombudet før de tas i bruk.
6. Personvernombudet har vurdert prosjektets potensielle samfunnsnytte til å oppveie for den personvernmessige ulempen det medfører for den registrerte å ikke bli forespurt om deltagelse.
7. Kryssliste som kobler aidentifiserte data med personopplysninger lagres som angitt i meldingen og oppbevares separat på prosjektleders avlåste kontor.
8. Data slettes eller anonymiseres ved prosjektslutt i 2017, ved at krysslisten slettes og eventuelle andre identifikasjonsmuligheter i databasen fjernes. Når formålet med registeret er oppfylt sendes melding om bekreftet sletting til personvernombudet.

Prosjektet er registrert i sykehusets offentlig tilgjengelig database over forsknings- og kvalitetsstudier.

Med hilsen

Tor Åsmund Martinsen  
Personvernrådgiver

Oslo universitetssykehus HF  
Stab pasientsikkerhet og kvalitet  
Seksjon for personvern og informasjonssikkerhet

Epost: [personvern@oslo-universitetssykehus.no](mailto:personvern@oslo-universitetssykehus.no)  
Web: [www.oslo-universitetssykehus.no/personvern](http://www.oslo-universitetssykehus.no/personvern)



Undersøkelser etter 2. gangs bestråling av ØNH-kreft

## Forespørsel om deltakelse i forskningsprosjektet

Undersøkelser etter 2. gangs bestråling av ØNH-kreft

### Bakgrunn og hensikt

Vi tar kontakt med deg fordi du til tross for omfattende behandling med operasjon og strålebehandling fikk tilbakefall av øre-, nese-, hals-kreft. Vi ber om din tillatelse til å bruke data vi allerede har om din sykdom og behandling i en undersøkelse/studie av din 2. gangs strålebehandling.

Det kan være flere årsaker til at noen får tilbakefall. Kreftsvulster er ofte uskarpt avgrenset mot omgivelsene, og sender utløpere inn i omkringliggende friskt vev. Derav navnet "cancer" etter det latinske ordet for krabbe. Dette er en utfordring ved kreftoperasjoner. Det kan være vanskelig å se hvor svulsten "begynner" og hvor den "slutter". Noen ganger får man ikke med seg alt fordi det er grenser for hvor mye friskt vev man kan fjerne og samtidig beholde funksjon og utseende. Andre ganger etterlater man seg sykdom som kun kan identifiseres av patologen under mikroskop. Selv ved frie snittflater kan det være mikroskopisk sykdom igjen i pasienten. Mikroskopisk sykdom kan gi tilbakefall. Dette er bakgrunnen for at nesten alle som opereres må strålebehandles etter inngrepet.

Før du fikk strålebehandling, ble det tatt en CT undersøkelse i maske for planlegging av behandlingen. Man tegner inn svulsten, evt. området hvor svulsten satt hos pasienter som er operert, og legger til marginer for mikroskopisk sykdom. Ved inntegning av marginer hefter en del usikkerhet, dog står man noe friere enn kirurgen ved at man kan inkludere et større område rundt svulsten. Likevel er det ønskelig å gjøre marginene så små som mulig pga at bivirkningene er relatert til bestrålt volum: jo større volum, desto flere bivirkninger.

Årsaken til at du fikk tilbakefall kan forenklet sies å være en av to: (1) kreftcellene var stråleresistente (tilbakefall i bestrålt område) eller (2) ikke alle kreftcellene ble bestrålt (tilbakefall utenfor bestrålt område)

Hensikten med undersøkelsen/studien er å finne ut om ditt tilbakefall er lokalisert i eller utenfor strålebehandlingen du fikk første gang (inntegnet svulst med marginer). På den måten kan vi få informasjon om marginene vi bruker er tilstrekkelige, og om hvordan man eventuelt kan forbedre inntegning av marginer.

### Mulige fordeler og ulemper

Du har ingen personlig nytte av studien. Det man evt. måtte generere av ny viten vil kun komme fremtidige pasienter til gode. Studien krever ingen nye undersøkelser. Du vil ikke bli kontaktet ut over dette brev.

### Hva skjer med prøvene og informasjonen om deg?

I forbindelse med studien vil det bli laget et eget register som ligger i en database på OUS for å kunne analysere resultatene på en rask og effektiv måte. Opplysningene hentes fra pasientjournal, register på Avdeling for strålebehandling og fra CT undersøkelsen som ble tatt i forbindelse med 2. gangs strålebehandling. Alle data vil bli behandlet konfidensielt,

## Undersøkelser etter 2. gangs bestråling av ØNH-kreft

databehandlingen gjøres aidentifisert (det er mulig å gå tilbake til enkeltpersoner via en separat navneliste), og i eventuelle publikasjoner er alle data anonymisert (det er ikke mulig å gjenfinne individer via artikkelen).

### Frivillig deltakelse

Det er frivillig å delta i studien. I tilfelle du ikke vil delta i studien får det ingen negative konsekvenser for ditt forhold til Oslo universitetssykehus HF (OUS). Du får den oppfølgingen som vanligvis blir gitt til pasienter med samme diagnose som deg. Du kan når som helst og uten å oppgi noen grunn trekke ditt samtykke til å delta i studien.

### Utlevering av materiale og opplysninger til andre.

Opplysninger i journalen din er underlagt taushetsplikt i henhold til Helsepersonelloven, og bare de som trenger å se den i forbindelse med studien har tilgang til den. Alle opplysninger vil bli behandlet konfidensielt og alle som får innsyn har taushetsplikt. Kun opplysninger som er relatert til denne studien vil bli kontrollert. Du har rett til innsyn i hva som er registrert om deg.

### Rett til innsyn og sletting av opplysninger om deg og sletting av prøver

Hvis du sier ja til å delta i studien, og signerer og returnerer "Samtykke til deltakelse i studien" har du rett til å få innsyn i hvilke opplysninger som er registrert om deg. Du har rett til å forlange registrerte opplysninger om deg slettet, dersom disse ikke allerede er brukt i forskningsresultat eller er anonymisert. OUS er ansvarlig for behandling og sikring av dataene. Du har ellers rett til retting av eventuelle feilaktige opplysninger i journal

### Informasjon om utfallet av studien

Deltakerne har rett til å få informasjon om utfallet/resultatet av studien.



Undersøkelser etter 2. gangs bestråling av ØNH-kreft

## Samtykke til deltakelse i studien

Jeg er villig til å delta i studien

-----  
(Signert av prosjektdeltaker, dato)

### Ansvarlige leger for undersøkelsen ved OUS er

Prosjektleder: Overlege Jan Folkvard Evensen og overlegene Cecilie D Amdal, Kristin Bjordal, Åse Bratland, Einar Dale bekrefter herved at informasjon om studien er gitt.

Dato: \_\_\_\_\_; \_\_\_\_\_  
(Behandlerens underskrift)

Mottaker av brev er Mathilde Haraldsen Normann, på stråleterapiavdelingen, Radiumhospitalet, OUS.

**Dersom du har spørsmål om studien, ta kontakt med**  
Jan Folkvard Evensen, Kreftklinikken, Rikshospitalet HF, Tlf. 22 93 40 00,  
e-mail: [jfe@ous-hf.no](mailto:jfe@ous-hf.no), evt. noen av de andre nevnte overleger

Oslo 02.12.2015