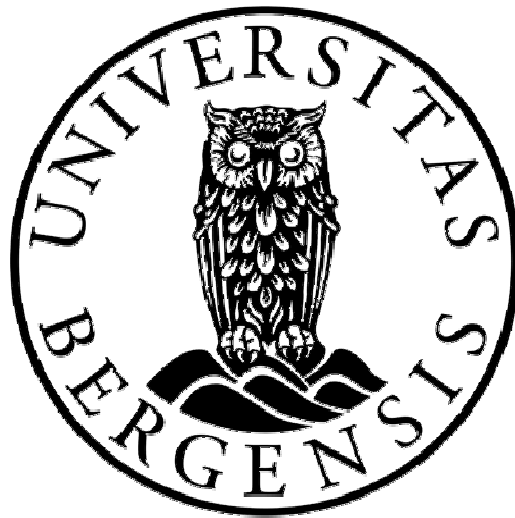


**”Betydning av pasientleie
for tynntarmsdose ved strålebehandling
av pasienter med rectumcancer”**



Trude Camilla Salvesen Frøseth

Masteroppgave i helsefag – RAB-fag

Det medisinsk-odontologiske fakultet

ved Institutt for samfunnsmedisinske fag

Universitetet i Bergen

Høst 2010

FORORD

Masteroppgaven jeg presenterer her er en del av et forskningsprosjekt som begynte som et samarbeid mellom St. Olavs Hospital HF og Høgskolen i Sør-Trøndelag (HiST). Det ble bevilget FoU-midler for å kunne drive prosjektet, og det er min veileder Randi Johansen Reidunsdatter og hennes kollega Berit Brattheim som har stått i spissen for prosjektet, og som har gjort denne masteroppgaven mulig. De har gitt meg inspirasjon underveis, og de har alltid stilt opp ved spørsmål. Gunilla Frykholm har også fungert som min veileder. Hun er overlege ved St. Olavs Hospital HF, og har vært prosjektleder. Jeg ønsker å gi en stor takk til begge mine veiledere for gode tilbakemeldinger og tips underveis. I tillegg har deres engasjement for faget gitt meg motivasjon for å fullføre denne oppgaven.

Det er mange som fortjener en stor takk i forbindelse med denne masteroppgaven. Prosjektmedarbeider og medisinsk fysiker ved avdelingen, Trond Strickert, har vært til god hjelp under analysearbeidet, og jeg retter en takk til han for all hjelp.

En stor takk går også til IT-ansvarlig i avdelingen, Thorbjørn Tveit, som har hjulpet meg med å få alt datamaterialet på plass, og som alltid har vært til stede når PC'n ikke har vært min beste venn. Jeg hadde ikke klart det uten hans hjelp.

Min gode venninne og kjære kollega, Kjersti Sund Solli, har vært min støttespiller og samarbeidspartner under en lang prosess. Jeg hadde ikke kommet hit jeg er i dag uten henne ved min side. Takk for godt samarbeid!

Alle de ansatte ved stråleterapien ved St. Olavs Hospital HF og Ålesund sjukehus – Helse Sunnmøre HF fortjener en takk for godt samarbeid i forbindelse med datainnsamlingen.

Til slutt vil jeg rette en stor takk til min kjære familie som har vært tålmodig under arbeidet med denne oppgaven. Min gode mann, Hans Johan, har gitt meg oppmuntrende ord og styrke underveis, og mine barn, Simon og Silje, har gjort at jeg har kunnet koble av og tenke på noe annet mens jeg har vært inne i en travel og stressende periode.

Trondheim 24.11.10.

Trude Camilla Frøseth

INNHALDSFORTEGNELSE

1	INTRODUKSJON	10
2	HENSIKT OG PROBLEMSTILLING.....	14
2.1	Hensikt	14
2.2	Problemstilling og hypoteser.....	15
3	TEORETISK BAKGRUNN	18
3.1	Anatomi risikoorganene	18
3.2	Strålebehandling ved rectumcancer	19
3.3	Bivirkninger	21
3.3.1	Registrering og rapportering av bivirkninger	23
3.4	Doseplanlegging.....	26
3.5	Doseberegninger	27
3.6	Målvolumsdefinisjoner	30
4	METODE.....	32
4.1	Valg av forskningsdesign.....	32
4.2	Randomisering	32
4.3	Utvalg.....	33
4.3.1	Inklusjons- og eksklusjonskriterier.....	34
4.4	Datainnsamling	35
4.4.1	Inntegning av målvolum og risikoorgan.....	37
4.4.2	Behandlingsteknikk	39
4.5	Etiske betraktninger	39
4.6	Analyse.....	41
4.6.1	Variabler	41
4.6.2	Statistikk	42
4.6.3	Kriterier for t-test for uavhengige utvalg.....	44

4.6.4 Kriterier for testing av nullhypoteser	45
5 RESULTAT	47
5.1 Pasientkarakteristikk	47
5.2 Beskrivende statistikk for doser/volum til risikoorganene.....	51
5.2.1 Tynntarm	51
5.2.2 Total tarm	54
5.2.3 Urinblære	57
5.3 Testing av hypotesene	59
5.4 Tilleggsanalyser	63
6 DISKUSJON.....	65
6.1 Hovedfunn.....	65
6.2 Metodediskusjon	72
7 KONKLUSJON	77
LITTERATURLISTE	78
Vedlegg	81

TABELLOVERSIKT

Tabell I: Senskader for tynntarm og tykktarm etter RTOG/EORTC rangeringssystem	24
Tabell II: National Cancer Institute Common Toxicity Criteria.....	25
Tabell III: Aldersfordeling (år).....	48
Tabell IV: Pasientkarakteristikk.....	49
Tabell V: Gjennomsnittlig inntegnet volum av risikoorganene, laveste og høyeste verdi og variasjonsbredde.....	51
Tabell VI: Gjennomsnittlig minimums- og maksimumsdose og gjennomsnittlig dose til tynntarmen (i Gy), med SD, i buk- og ryggleie.....	52
Tabell VII: Gjennomsnittlig bestrålt tynntarmsvolum (i cm ³), med SD, variasjonsbredde, andel gjennomsnittlig bestrålt tynntarmsvolum, i buk- og ryggleie fra dosevolum V5 til dosevolum V45.....	53
Tabell VIII: Gjennomsnittlig minimums- og maksimumsdose og gjennomsnittlig dose til total tarm (i Gy), med SD, i buk- og ryggleie.....	55
Tabell IX: Gjennomsnittlig bestrålt volum av total tarm (i cm ³), med SD, variasjonsbredde, og andel gjennomsnittlig bestrålt volum av total tarm, i buk- og ryggleie fra dosevolum V5 til V45.....	56
Tabell X: Gjennomsnittlig minimums- og maksimumsdose og gjennomsnittlig dose til urinblære (i Gy), med SD, i buk- og ryggleie.....	58
Tabell XI: Gjennomsnittlig bestrålt volum av urinblære, med SD, og andel gjennomsnittlig bestrålt urinblærevolum (i cm ³) ved dosevolum V40 og V45, i buk- og ryggleie.....	59
Tabell XII: Resultat ved gjennomføring av Mann-Whitney på gjennomsnittlig tynntarmsdose, i buk- og ryggleie.....	60
Tabell XIII: Resultat ved gjennomføring av t-test og Mann-Whitney på gjennomsnittlig tynntarmsdose, i buk- og ryggleie.....	60
Tabell XIV: Resultat ved gjennomføring av t-test og Mann-Whitney på gjennomsnittlig bestrålt tynntarmsvolum ved dosevolum V15, i buk- og ryggleie.....	61
Tabell XV: Resultat ved gjennomføring av t-test og Mann-Whitney på gjennomsnittlig bestrålt tynntarmsvolum ved dosevolum V5, i buk- og ryggleie.....	62

Tabell XVI: 95 % -konfidensintervall for gjennomsnittlig tynntarmsdose, på hele pasientutvalget.	63
---	----

FIGUROVERSIKT

Figur 3.1.1. Oversikt tykktarm, tynntarm og urinblære.....	18
Figur 3.1.2. Tverrsnitt gjennom bekkenet.....	19
Figur 3.3.1. Seriell struktur.	22
Figur 3.3.2. Parallell struktur.....	22
Figur 3.3.3. En kombinasjon av parallell og seriell struktur.....	22
Figur 3.4.1. Eks. på et DVH for en pasient sin doseplan hentet fra Masterplan.....	27
Figur 3.5.1. Energifluens i et tverrsnitt av et strålefelt	28
Figur 3.5.2. En strålelinje fra kilden til hver voksel.....	29
Figur 3.5.3. Summen av ulike ”pencils”.....	29
Figur 3.5.4. CT-snitt gjennom et bekken på en standard pasient, oppdelt i vokslar.....	29
Figur 3.6.1. Illustrasjon av målvolumsdefinisjonene.....	31
Figur 4.4.1. Inntegning av tynntarm (gul) og total tarm (rød) hos en pasient i buk- og ryggleie.....	38
Figur 4.4.2. CT-snitt som viser 3-felts-teknikk.	39
Figur 4.4.3. CT-snitt som viser 4-felts-teknikk.	39
Figur 5.1.1. Flyttdiagram som viser inklusjonen av pasienter.....	47
Figur 5.1.2. Histogram med fordeling av inntegnet tynntarmsvolum (i cm ³), i buk- og ryggleie.....	49
Figur 5.1.3. Histogram med fordeling av inntegnet volum av total tarm (i cm ³), i buk- og ryggleie.....	50
Figur 5.1.4. Histogram med fordeling av inntegnet urinblærevolum (i cm ³), i buk- og ryggleie.....	50
Figur 5.2.1. Histogram med fordelingen av tynntarmsdose (i Gy), i buk- og ryggleie.....	52
Figur 5.2.2. Histogram som viser gjennomsnittlig bestrålt tynntarmsvolum (i cm ³), i buk- og ryggleie fra dosevolum V5 til dosevolum V45.	53
Figur 5.2.3. Histogram som viser gjennomsnittlig forskjell i bestrålt tynntarmsvolum (i cm ³), mellom buk- og ryggleie, fra dosevolum V5 til dosevolum V45.....	54
Figur 5.2.4. Histogram som viser fordelingen av dose til total tarm (i Gy), i buk- og ryggleie.....	55

Figur 5.2.5. Histogram som viser gjennomsnittlig bestrålt volum av total tarm (i cm ³), i buk- og ryngleie fra dosevolum V5 til dosevolum V45.	56
Figur 5.2.6. Histogram som viser gjennomsnittlig forskjell i bestrålt volum av total tarm (i cm ³), mellom buk- og ryngleie, fra dosevolum V5 til dosevolum V45.	57
Figur 5.2.7. Histogram som viser fordelingen av dose til urinblære (i Gy), i buk- og ryngleie.	58
Figur 5.3.1. Q-Q-plot for gjennomsnittlig tynntarmsdose.	59

TITTEL: Betydning av behandlingsleie for tynntarmsdose ved strålebehandling av pasienter med rectumcancer.

FORFATTER: Trude Camilla Salvesen Frøseth

ENHET: Institutt for samfunnsmedisinske fag ved Universitetet i Bergen

ÅR: 2010

KONTAKT: trudecamilla@yahoo.no

SAMMENDRAG

Bakgrunn: Strålebehandling er standard tilleggsbehandling ved rectumcancer, men behandlingsleie er ikke standardisert. Det er uavklart hvilket behandlingsleie som er mest optimalt, både med hensyn til reproduserbarhet og dosefordeling. Tidligere forskning har ulik tilnærming og viser motstridende resultater.

Hensikt: Å finne ut om behandlingsleie har betydning for stråledose og dosevolum av risikoorganene tynntarm, total tarm og urinblære, og tilegne seg kunnskap som kan være med på å øke kvaliteten på strålebehandling av disse pasientene.

Design: En prospektiv, randomisert, kontrollert, klinisk studie.

Metode og materiale: 91 pasienter som fikk kombinert kjemoterapi og strålebehandling for rectumcancer ble randomisert til strålebehandling i buk- eller ryngleie. Data fra 82 pasienter var evaluerbare. Risikoorganene tynntarm, total tarm og urinblære ble tegnet inn i CT-snittene, og volum og dose til disse risikoorganene ble beregnet ved hjelp av Oncentra Masterplan doseplanleggingssystem. T-test for uavhengige utvalg ble brukt ved analysen.

Resultater: Det var kun små forskjeller mellom buk- og ryngleie i gjennomsnittlig stråledose til risikoorgan og gjennomsnittlig bestrålt volum av disse. Resultatene viste ingen signifikante forskjeller mellom buk- og ryngleie.

Konklusjon: Buk- og ryngleie kan sees på som likeverdige behandlingsleier ved strålebehandling av pasienter med rectumcancer i forhold til stråledose til risikoorgan og bestrålt volum av disse. Personalet bør vurdere hvert enkelt tilfelle, og i samråd med pasienten finne det pasientleiet som egner seg best for gjennomføring av strålebehandlingen.

Nøkkelord: Kreft i endetarmen, rectumcancer, strålebehandling, behandlingsleie, tynntarm, dose-volum-histogram.

ABSTRACT

Background: Irradiation is a standard adjuvant treatment for rectal cancer, but there is no standard concerning the most optimal treatment position. Different approaches have been carried out in which treatment position is optimal, and conflicting results have been published.

Aim of the study: To evaluate if treatment position has an effect on the radiation dosage to organs at risk (small bowel, total bowel and bladder), and the volume of organs at risk. To gain knowledge that subsequently can increase the quality of the treatment of these patients.

Design: A prospective, randomized, controlled, clinical study.

Methods and materials: 91 patients receiving concurrent chemotherapy and radiotherapy for rectal cancer were randomized to treatment in prone or supine position. Data from 82 patients were evaluable. Small bowel, total bowel and bladder were defined in the patients CT-slices, and the volume and dosage to organs at risk were determined by using Oncentra Masterplan beam planning system. The independent t-test was used for analysis.

Results: There were only small differences between prone and supine position in respect of radiation dosage and treated volume of organs at risk. No significant differences between prone and supine position were found.

Conclusion: Treatment of patients with rectal cancer in prone or supine position is equal regarding radiation dosage and volume of organs at risk. We recommend the radiotherapy staff to individually decide the treatment positioning, and in consultation with the patient find the best position for implementing the radiation process.

Keywords: Rectal cancer, radiotherapy, treatment position, small bowel, dose-volume-histogram.

1 INTRODUKSJON

Colorectalcancer er den nest hyppigste kreftdiagnosen blant menn (etter prostatakreft) og kvinner (etter brystkreft) (Kreftregisteret, 2009). I Norge diagnostiseres cirka 1100 pasienter årlig med kreft i endetarmen (rectumcancer) (ibid). Kirurgi er førstevalgs-behandling, men ved rectumcancer er det i noen situasjoner aktuelt med stråle-behandling som tilleggs-behandling før eller etter operasjonen (pre- eller postoperativt) (NGICG & KVIST, 2006). Strålebehandling gis for å redusere risikoen for lokalt residiv, og kan også bedre overlevelsen (ibid). Ved stråleterapiavdelingen ved St. Olavs Hospital HF stråle-behandles cirka 60 pasienter årlig med rectumcancer. Behandlingen har vanligvis kurativ intensjon og strålingen gis mot svulsten/operasjonsområdet i endetarmen, og i tillegg mot lokoregionale lymfeknutestasjoner i det lille bekken. Behandlingen gis etter CT-basert doseplanlegging med 2 Gy per dag 5 dager i uken til en totaldose på 50 Gy, og kombineres vanligvis med kjemoterapi, 5- fluorouracil eller capecitabine. Kjemoterapi gis fremfor alt for å øke effekten av strålebehandlingen. Kombinasjonen av strålebehandling og kjemoterapi blir i litteraturen ofte omtalt som ”chemoradiotherapy” (kjemoradioterapi).

Norsk Gastro Intestinal Cancer Gruppe (NGICG) og Kvalitetssikring i Stråleterapi (KVIST) har laget nasjonale retningslinjer for denne behandlingen, som omfatter indikasjoner og behandlingsteknikk (NGICG & KVIST, 2006). Behandlingsleiet i dette handlingsprogrammet er valgfritt, buk- eller ryngleie. Pasienter med kreft i bekkenområdet blir oftest behandlet i ryngleie på grunn av at man tror det er mer komfortabelt og stabilt, og lettere å gjennomføre enn bukleie. Flere studier viser derimot at det kan være fordelaktig med tanke på dose til kritiske organ (tynntarm og urinblære) å behandle pasienter med kreft i bekkenområdet i bukleie (Koelbl, Richter, & Flentje, 1999; Nuyttens, Robertson, Yan, & Martinez, 2001; Olofsen-van Acht et al., 2001). Dosefordeling til kritiske organ og pasientens bivirkninger relatert til behandlingsleie, er derimot lite beskrevet for denne pasientgruppen. Ved St. Olavs Hospital HF har prosedyren for strålebehandling av pasienter med rectumcancer vært behandling i bukleie, men denne prosedyren baseres på tildels sparsom dokumentasjon. Bukleie foretrekkes vanligvis fordi man forventer lavere tynntarmsdose grunnet tynntarmens

lokalisasjon. Det gjelder spesielt pasienter som er operert i bekkenet (Bentel, 1996). Pasienter som av ulike årsaker ikke kan ligge på magen behandles i ryggleie.

For å kunne gi strålebehandling av god kvalitet er det av stor betydning at pasienten ligger i en posisjon som er komfortabel og som er lett å reprodusere ved hver behandling, og som samtidig sparer mest mulig av det friske vevet i nærliggende områder. Det kreves høy grad av nøyaktighet, og man aksepterer kun få millimeter i endring av pasientleie under strålebehandlingen. Stråleterapeutene ved avdelingen erfarer ofte at pasientene opplever det ukomfortabelt å ligge på magen. Dette gjør at det ofte er vanskelig å reprodusere pasientleiet, og kan gjøre det vanskelig å treffe mål-volumet eksakt. Dette har man dokumentert ved å ta jevnlig feltkontrollbilder i løpet av behandlingsperioden.

Koelbl et al. (1999) har undersøkt hvilken innvirkning behandlingsleie har på stråledoser og dosefordeling til tynntarm, og sjansen for å få bivirkninger relatert til tynntarmen. Resultatene viste at behandling i bukleie med "bellyboard" gir mindre bestrålt volum og lavere totaldose til risikoorgan, og dermed færre bivirkninger enn behandling i ryggleie. Ifølge Drzymala et al. (2009) er det liten forskjell mellom bestrålt tarmvolum i buk- og ryggleie for pasienter med rectumcancer. Forskningen viser motstridende funn med hensyn til hvilket behandlingsleie som er å foretrekke ved strålebehandling av disse pasientene.

Det er gjennomført flere studier når det gjelder bivirkninger hos pasienter med kreft i bekkenområdet og stråledoser til risikoorgan og bestrålt volum av disse. Mange av studiene har imidlertid anvendt "bellyboard" eller en "vacuumbag" ved behandling i bukleie, for å redusere bestrålt tynntarmsvolum. "Bellyboard" er en innretning som legges på behandlingsbordet med en åpning for buken for å få den mest mulig utenfor strålevolumet (Bentel, 1996). Flere internasjonale senter bruker dette, men det er ikke rutine i klinisk praksis i Norge. "Vacuumbag" er en innretning av stivt skum som plasseres under pasientens bekken og bryst (Robertson, Lockman, Yan, & Wallace, 2008). Grad av blærefylling kan også være en viktig faktor for hvor stort tynntarmsvolum som blir bestrålt. Hvis pasienten har fylt urinblære under strålebehandlingen, kan det bidra til å skyve tynntarmen ut av strålevolumet (Drzymala et al., 2009; Saynak et al., 2006).

Gunnlaugsson et al. (2007), Robertson et al. (2008), Tho et al. (2006) Baglan et al. (2002) sine studier viser at det er en sterk sammenheng mellom bestrålt tynntarmsvolum og forekomsten av akutt diaré ved strålebehandling av pasienter med rectumcancer. Ifølge Gunnlaugsson et al.(2007), Robertson et al. (2008) og Baglan et al. (2002) er denne sammenhengen tydeligst ved doser over 15 Gy. Resultatene fra Minsky, Conti, Huang og Knopf (1995) sin studie viste at de pasientene som fikk størst bestrålt tynntarmsvolum fikk de alvorligste bivirkningene. Studien viste også at de pasientene som fikk postoperativ strålebehandling fikk et signifikant større bestrålt tynntarmsvolum enn de pasientene som fikk preoperativ strålebehandling, noe som støttes i Nuyttens et al. (2001) sin studie.

I flere av de tidligere studiene er det også undersøkt hvilke andre faktorer som kan ha betydning for bestrålt tynntarmsvolum eller graden av bivirkninger. Drzymala et al. (2009) undersøkte om kjønn hadde noen betydning for bestrålt tynntarmsvolum, mens Tho et al. (2006) undersøkte om kjønn eller BMI hadde noen betydning for bestrålt tynntarmsvolum. I Gunnlaugsson et al. (2007) sin studie ble det undersøkt om kjønn, BMI eller stomi hadde noen betydning for graden av akutt diaré. Resultatene fra disse studiene viste ingen signifikant betydning.

Denne masteroppgaven er en del av forskningsprosjektet; "Betydning av pasientleie for reproduserbarhet og bivirkninger ved strålebehandling ved rectumcancer" (vedlegg 1). Bakgrunnen for oppstart av dette prosjektet var et samarbeid mellom stråleterapiavdelingen ved St. Olavs Hospital HF og Program for radiografutdanning, Avdeling for Teknologi, ved Høgskolen i Sør-Trøndelag (HiST). Stråleterapiavdelingen skulle stå for det faglige ansvaret i tillegg til prosjektstyring og gjennomføring, mens radiografutdanningen skulle bistå med veiledning i forhold til innsamling og bearbeiding av data, samt utforming av rapport og artikkel. Vi er to stråleterapeuter som har stått i spissen for prosjektet, og i samarbeid med onkolog, medisinsk fysiker og to ansatte ved HiST, har vi utgjort en prosjektgruppe. Datainnsamlingen har også involvert flere stråleterapeuter, fysikere og leger ved avdelingen. Det er to masteroppgaver som knyttes til det innsamlede datamaterialet i dette prosjektet. Den ene masteroppgaven knyttes til reproduserbarhet i buk- og ryngleie, og har tittelen: "Betydning av behandlingsleie for reproduserbarhet ved strålebehandling av rectumcancer". Den masteroppgaven jeg presenterer her omhandler stråledoser/dosevolum til risikoorgan (tynntarm, total tarm

(tynntarm og tykktarm) og urinblære) i buk- og ryggleie, hos pasienter med rectumcancer.

2 HENSIKT OG PROBLEMSTILLING

2.1 Hensikt

Som helsearbeidere er vår oppgave å sørge for at pasientene får en behandling av god kvalitet og samtidig gi en behandling som påfører dem minst mulige bivirkninger. Målet med denne studien er å produsere kunnskap som kan bidra til å øke kvaliteten på strålebehandlingen av pasienter med rectumcancer. Kunnskap om hvordan behandlingsrelaterte bivirkninger oppstår er nødvendig for å kunne forberede fremtidige pasienter på hva de kan forvente av bivirkninger under og etter strålebehandlingen. Kunnskapen kan også bidra til å vurdere om man skal fortsette med dagens behandlingsopplegg ved St. Olavs Hospital HF, eller om resultatene fra studien viser at man bør gjøre endringer for å få et best mulig utfall.

For å kunne være profesjonell i stråleterapiyrket og for å kunne styrke kompetansen, er det viktig med oppdaterte kunnskaper på mange områder. Som nevnt innledningsvis vet man at stråling mot tarmen gir bivirkninger, og man forventer også en sammenheng mellom bestrålt tynntarm og graden av bivirkninger. Som stråleterapeut er det viktig å kjenne til forhold som kan påvirke dette for å kunne gi pasienten en optimal behandling. Det innsamlede datamaterialet i denne studien gir mulighet til å studere nærmere hvilke faktorer som kan ha betydning for stråledose til tynntarmen.

Målet med denne studien er å finne det pasientleiet som gir lavest stråledose til tynntarmen, og minst bestrålt tynntarmsvolum, samt å registrere stråledoser og bestrålt volum av total tarm og urinblære.

Jeg håper at studien kan bringe ny kunnskap om stråledoser og bestrålt volum av risikoorgan ved dagens behandling, og at resultatene kan være med på å bedre dagens prosedyrer i avdelingen for pasienter med rectumcancer. Det er viktig å ha kunnskap om dette, da disse faktorene spiller en viktig rolle for valg av behandlingsleie under strålebehandlingen. Resultatene av studien vil være viktig ved avgjørelsen om hvilket behandlingsleie som skal velges som standard behandlingsleie for denne pasientgruppen.

2.2 Problemstilling og hypoteser

Med bakgrunn i studiens hensikt, ble det satt opp følgende problemstilling:

”Hvilket behandlingsleie; buk- eller ryngleie, gir lavest stråledose/dosevolum til risikoorganene tynntarm, total tarm og urinblære, ved strålebehandling av pasienter med rectumcancer?”

I tillegg ble følgende underproblemstilling satt opp:

”Hvilke faktorer knyttet til pasienten kan ha betydning for stråledosen til tynntarm?”

For å få et estimat på stråledose til tynntarmen er det den gjennomsnittlige stråledosen som ligger til grunn, samt dosevolum V5 og dosevolum V15. Dosevolum V5 vil si volum av tynntarmen som har mottatt en stråledose på 5 Gy eller mer, og dosevolum V15 vil si volum av tynntarmen som har mottatt en stråledose på 15 Gy eller mer. Dosevolum V5 er valgt på grunn av at en stor del av tynntarmen mottar lave doser, og det er derfor av interesse å se om det er noen forskjell mellom buk- og ryngleie ved lave doser. Dosevolum V15 er valgt på grunn av at en del tidligere studier henviser til at det er et skille ved 15 Gy når det gjelder graden av akutte bivirkninger (Baglan et al., 2002; Gunnlaugsson et al., 2007; Robertson et al., 2008). Den gjennomsnittlige stråledosen vil være et estimat på den sanne verdien.

Stråledoser og dosevolum til urinblære og total tarm beskrives deskriptivt, da dette kan gi oss kunnskap om stråledoser og dosevolum til disse organene ved strålebehandling av pasienter med rectumcancer.

Ut i fra problemstillingen ble det satt opp følgende tre hypoteser (H0):

H0-1: Det er ingen forskjell i gjennomsnittlig stråledose til tynntarmen mellom buk- og ryngleie ved strålebehandling av pasienter med rectumcancer.

H0-2: Det er ingen forskjell i dosevolum V15 til tynntarmen mellom buk- og ryggleie ved strålebehandling av pasienter med rectumcancer.

H0-3: Det er ingen forskjell i dosevolum V5 til tynntarmen mellom buk- og ryggleie ved strålebehandling av pasienter med rectumcancer.

Hvordan målvolumet blir definert er av betydning for valg av strålefelt og stråleenergi, og dette påvirker videre i hvor stor grad risikoorgan blir bestrålt. Faktorer som kan påvirke størrelsen og lokalisasjonen av målvolumet er om pasienten får pre- eller postoperativ strålebehandling, om pasienten har en høyt- eller lavtsittende tumor og om lyskene er inkludert i målvolumet eller ikke. Pre- eller postoperativ strålebehandling vil også påvirke hvordan tynntarmen legger seg i bekkenet. Bestrålt tynntarmsvolum vil sannsynligvis være mindre ved preoperativ behandling enn ved postoperativ behandling på grunn av at hos postoperative pasienter faller tarmen ned og fram i det lille bekken (Nuyttens et al., 2001). I tillegg kan det hos postoperative pasienter være adheranser (sammen-voksninger) og fiksert tarm som gjør at tarmen ligger i samme posisjon ved hver behandling, i motsetning til hos de preoperative pasientene, hvor tarmen har mulighet til å bevege seg, og dermed kan ha ulik posisjon fra en behandling til den neste (ibid). BMI, kjønn og stomi er andre faktorer man kan tenke seg har betydning for bestrålt tynntarmsvolum, og dette er, som nevnt innledningsvis, undersøkt i flere tidligere studier.

Ut i fra underproblemstillingen ble det valgt å gjøre noen tilleggsanalyser for å undersøke følgende:

- Er det forskjell i gjennomsnittlig tynntarmsdose hos pasienter som får pre- og postoperativ strålebehandling?
- Er det forskjell i gjennomsnittlig tynntarmsdose hos de pasientene hvor lyskene er inkludert i målvolumet og hos de pasientene hvor lyskene ikke er inkludert i målvolumet?
- Er det forskjell i gjennomsnittlig tynntarmsdose hos de pasientene som har en høyt-sittende tumor og hos de pasientene som har en lavtsittende tumor?

- Er det forskjell i gjennomsnittlig tynntarmsdose hos de pasientene som har stomi og hos de pasientene som ikke har stomi?
- Er det forskjell i gjennomsnittlig tynntarmsdose hos kvinner og menn?
- Er det forskjell i gjennomsnittlig tynntarmsdose hos overvektige pasienter (BMI ≥ 25) og normalvektige pasienter (BMI < 25)?

3 TEORETISK BAKGRUNN

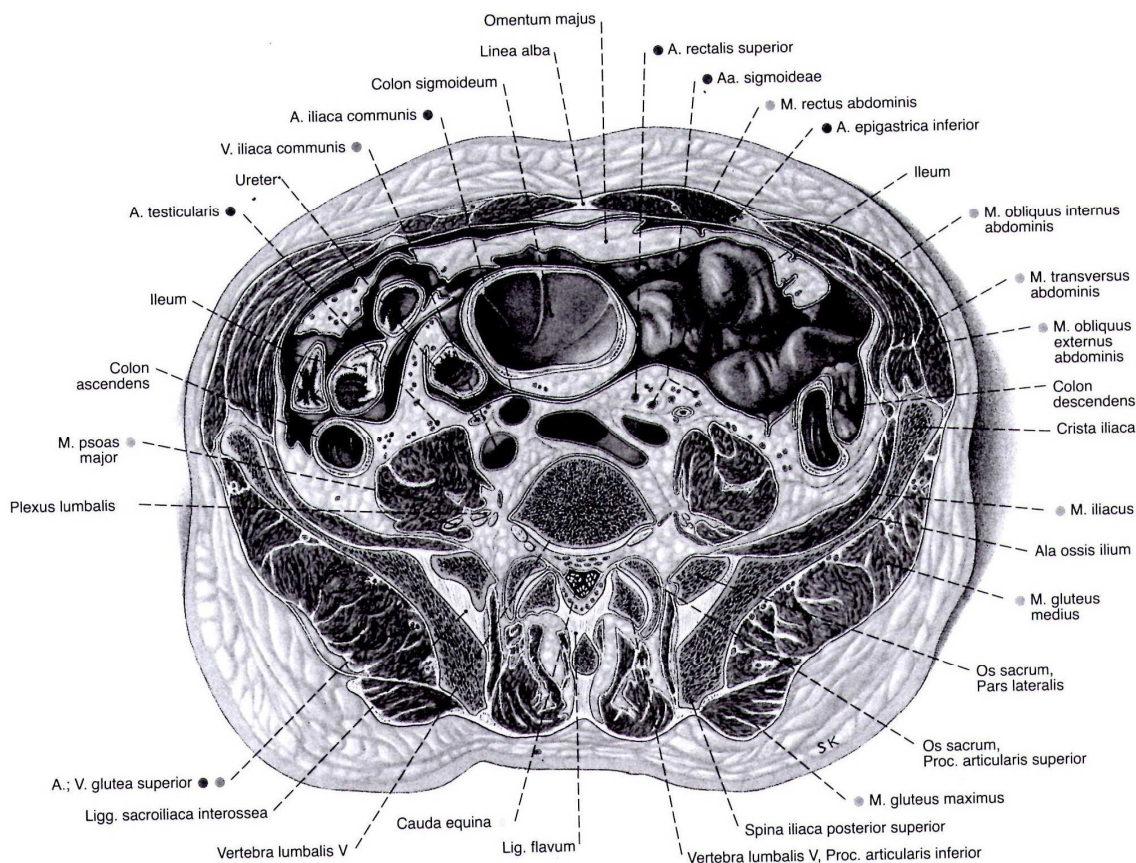
3.1 Anatomi risikoorganene

Tynntarmen, tykktarmen og urinblæren ligger delvis i abdomen og i bekkenet (Figur 3.1.1.).



**Figur 3.1.1. Oversikt tykktarm, tynntarm og urinblære.
(Chang, 2010).**

Tykktarmen (colon) er tarmen mellom tynntarmen og endetarmen (rectum), og består av colon ascendens med appendix, colon transversum, colon descendens og colon sigmoideum (Bjålie, Haug, Sand, & Sjaastad, 1998a). Rectum er de nederste 15 cm av tarmen mellom tykktarmen og lukkemuskelen (analkanalen). Tarmen og fettvevet rundt (mesorectum) omgis av tynne fascier. Tynntarmen befinner seg mellom magesekken og tykktarmen, og består av duodenum, jejunum og ileum. Figur 3.1.2. viser tykktarm og tynntarm i et tverrsnitt gjennom bekkenet.



**Figur 3.1.2. Tverrsnitt gjennom bekkenet.
(Putz & Pabst, 2001).**

Urinblæren ligger i det lille bekkenet, sentrert omkring midtlinjen, og like bak symfyisen (Bjålie, Haug, Sand, & Sjaastad, 1998b). Når urinblæren er tom, er den mindre enn en knyttneve, og når knapt over symfysens øvre kant. Når den er full, kan den rage flere centimeter over symfyisen (ibid).

3.2 Strålebehandling ved rectumcancer

Målet med ”kjemoradioterapi” i kombinasjon med kirurgi er at pasienten skal bli frisk (kurativ intensjon). I tillegg skal behandlingen påføre pasienten minst mulig bivirkninger. Det er umulig å unngå at nærliggende friskt vev (normalvev) blir bestrålt, og det vil derfor alltid være en avveining mellom å gi høyest mulig stråledose til målvolument, samtidig som det omkringliggende normalvevet skal bestråles minst mulig. Målvolument er de anatomiske strukturer som legen har definert, som skal bestråles til en

gitt dose. Man vil også tilstrebe lavest mulig stråledose til risikoorgan. Risikoorgan er normalvev med begrenset stråletoleranse i nærheten av målvolumet (Statens-strålevern, 2003). Strålefølsomheten til dette vevet kan i stor grad påvirke planlegging og rekvirering av dose. Risikoorgan ved strålebehandling av rectumcancer er først og fremst tynntarm, og i tillegg total tarm og urinblære.

Ulike organ har ulik strålefølsomhet. De reagerer ulikt og tåler ulike stråledoser før det oppstår komplikasjoner. Det er derfor viktig at det tas hensyn til disse organene ved planleggingen av strålebehandlingen. Kunnskap om hvor stor stråledose ulike volum av et organ tåler, er av stor interesse for å kunne begrense skadene i disse organene. Den totale stråledosen et organ mottar og hvor store volum av et organ som mottar hvilke stråledoser, er to viktige faktorer for å kunne forutsi risikoen for kroniske bivirkninger (Milano, Constine, & Okunieff, 2007). Risikoen for alvorlige stråleinduserte akutte bivirkninger på tynntarm kan forutsis ved hjelp av en terskelmodell (Kavanagh et al., 2010). Ifølge denne terskelmodellen vil risikoen for bivirkninger øke hvis et volum som mottar en gitt dose, D, eller mer, overskrider en viss terskel.

Det er flere faktorer som er av betydning for hva slags behandling som skal gis. Alle pasienter skal i utgangspunktet gjennomgå kirurgi. Hvilken type kirurgi som er mulig er blant annet avhengig av svulstens størrelse og beliggenhet. Ved operasjon fjerner man deler av tarmen, og skjøter den sammen innvendig (anastomose). Total mesorectal eksisjon (TME), med forsiktig fjerning av svulsten, rectum med mesorectalt fett og fascie, er imidlertid blitt en vanlig metode, og den gir bedre lokal kontroll (NGICG & KVIST, 2006). Ved lavtsittende tumorer er det nødvendig å fjerne anale sfincter med en såkalt rectumamputasjon, og legge frem tarmen slik at avføringen kommer ut i en pose på magen (stomi).

Som nevnt innledningsvis, er det ofte aktuelt med strålebehandling i tillegg til kirurgi, og den kan gis enten pre- eller postoperativt. Indikasjoner for preoperativ strålebehandling er T4-svulster og /eller fiksert svulst bedømt ved palpasjon/skopi/MR, og svulster uavhengig av T-stadium som synes å true den mesorectale fascien (avstanden fra den mesorectale fascie til tumor eller patologiske lymfeknuter er ≤ 3 mm på MR-undersøkelse) (NGICG & KVIST, 2006). Indikasjoner for postoperativ strålebehandling er mikroskopisk eller makroskopisk ikke radikal reseksjon, peroperativ tumor-

perforasjon eller tumornære tarmperforasjon. I tillegg en histologisk sirkumferent margin (CRM) i rectumrespektatet som måler > 2 mm, og en T4-svulst som ikke er identifisert preoperativt og som likevel er primært operert (NGICG & KVIST, 2007).

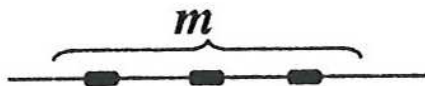
3.3 Bivirkninger

Ettersom det ved strålebehandling er umulig å unngå at det friske vevet blir bestrålt, er det også vanskelig å unngå bivirkninger. Vi skiller mellom akutte og kroniske bivirkninger. Reaksjoner i friskt vev som oppstår under eller like etter strålebehandlingen kalles akutte (tidlige) bivirkninger, og forsvinner som regel noen uker etter avsluttet behandling (Saynak et al., 2006). De akutte bivirkningene kan hos noen pasienter forverres, og kan i sjeldne tilfeller gå over til sene bivirkninger, som fibrose i vev, irritabel urinblære og mikrofrakturer. Andre sene bivirkninger ved strålebehandling av rectumcancer kan være endret endetarmsfunksjon, for eksempel hyppig avføring, urge (sterk trang til avføring/vannlating), inkontinens og ileus (NGICG & KVIST, 2006). Svært sjeldne bivirkninger er fistler og neurologiske symptomer. Dette kan medføre store problemer for pasienten.

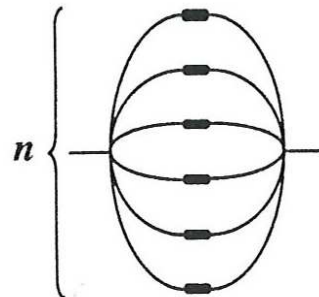
Cirka 98 % av alle kreftsvulster i colon/rectum er adenocarcinomer (Wiig, 2010). Adenocarcinomer er middels strålesensitive og krever relativt høye doser ved strålebehandling (Dueland, 2009). Strålebehandling mot bekkenet kan inkludere et betydelig volum av tynntarm. Hvor stort tynntarmsvolum som blir bestrålt er av betydning for graden av akutte og kroniske bivirkninger (Koelbl et al., 1999). Tynntarmen blir derfor ett av de viktigste strålebegrensende organene ved bekken-bestråling (Drzymala et al., 2009; Saynak et al., 2006). Man ønsker å begrense andelen tynntarmsvolum som blir bestrålt, slik at graden av akutte og kroniske bivirkninger kan reduseres.

Alle organer i kroppen består av mange funksjonelle underenheter, som hver og en har en selvstendig oppgave som bidrar til å opprettholde hele organets funksjon. Hvordan disse underenhetene er organisert er av betydning for hvordan det enkelte organet reagerer på stråling (Källman, Cronquist, & Brahme, 1992). Man skiller mellom serielle og parallelle organ. I et serielt organ er alle de funksjonelle underenhetene organisert i en seriell struktur (Figur 3.3.1.). Det betyr at skade på kun én underenhet i denne serien

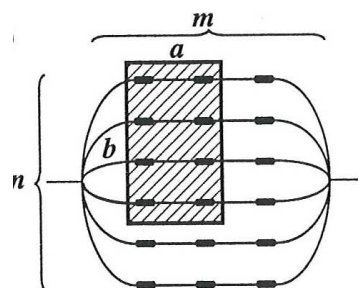
vil påvirke hele organets funksjon (Steel, 2007). Ved bestråling av serielle organ, er det derfor maksimaldosen, og ikke hvor stort volum som bestråles, som er avgjørende for risikoen for skade på dette organet. I et parallelt organ er alle de funksjonelle underenhetene organisert i en parallell struktur (Figur 3.3.2.). Dette betyr at skade på én underenhet ikke vil ha noen betydning for organets funksjon, men derimot vil skade på alle underenhetene ha betydning for funksjonen (ibid). Ved bestråling av parallelle organ, er det derfor hvor stort volum som bestråles som er avgjørende for risikoen for skade på dette organet. De fleste organer eller strukturer vil ha en arkitektur som viser en kombinasjon av en parallell og en seriell struktur (NRPA, 2006) (Figur 3.3.3.). Tynntarmen kan sees på både som et serielt og et parallelt organ. Dersom man ser på den som et serielt organ betyr det at skade av ett avsnitt av organet har stor betydning for hele organets funksjon. Resultatet kan være stenose eller fistel, og for å opprettholde organets funksjon kan kirurgi bli nødvendig (NGICG & KVIST, 2006). Hvis man ser på tynntarmen som et parallelt organ betyr det at man kan bestråle en større del av organet før dens funksjon påvirkes eller før det oppstår alvorlige komplikasjoner.



Figur 3.3.1. Seriell struktur.
(Källman et al., 1992).



Figur 3.3.2. Parallell struktur
(Källman et al., 1992).



Figur 3.3.3. En kombinasjon av parallell og seriell struktur.
(Källman et al., 1992).

Det er hovedsakelig i tynntarmen at væske suges opp (Almås, 1999). Hovedfunksjonen til tynntarmen er absorpsjon av næringsstoffer som frigis fra maten og som fordøyes i magen. Strålebehandling mot tarmkanalen kan medføre en akutt skade på tarm-slimhinnen. Ufordøyd fett kommer dermed ned i tykktarmen på grunn av nedsatt fettabsorpsjon, og gir pasienten plagsomme akutte bivirkninger i form av diaré (ibid). Akutt diaré er en av de vanligste bivirkningene ved kombinasjon av strålebehandling og kjemoterapi hos pasienter med rectumcancer (Nuyttens et al., 2001; Robertson et al., 2008; Tho et al., 2006). Hyppige og ukontrollerte avføringer vil være en plagsom tilleggsbelastning for pasienten i behandlingsperioden, og kan gjøre det vanskelig å gjennomføre strålebehandlingen poliklinisk. Ved alvorlig strålereaksjon kan pasienten også få albumintap og svekket næringsopptak, noe som kan føre til vekttap, og som videre kan påvirke pasientens allmenntilstand. Dette kan være langvarig og svært alvorlig. Strålebehandling mot bekkenområdet vil også påvirke en stor del av tykktarmen. Tykktarmens funksjon er å absorbere vann fra tarminnholdet og lage avføring, som videre skilles ut via endetarmen. Diaré kan forårsakes av skade både på tykktarmen og tynntarmen, og det er derfor viktig å registrere stråledosen til total tarm også (Drzymala et al., 2009). Ved rectumcancer er det vanskelig å skille hvilken effekt akutt diaré har på tynntarm og hvilken effekt den har på tykktarm (Kavanagh et al., 2010). Det antas at tykktarmen tåler høyere stråledoser enn tynntarmen. Urinblæren kan sies å være et tilnærmet parallelt organ og et relativt stråleresistent organ.

3.3.1 Registrering og rapportering av bivirkninger

Det er ønskelig at man benytter et felles rangeringssystem ved rapportering av komplikasjoner etter strålebehandling, og det finnes ulike metoder for rapportering av bivirkninger. "Emami-tabellen" gir en oversikt over risikoorganenes toleransedose ved strålebehandling når det gjelder sene bivirkninger, men den gir ingen informasjon om toleransedoser i forhold til akutte bivirkninger (Emami et al., 1991). Dataene i denne tabellen er basert på erfaringer ut i fra kliniske funn. "Emami-tabellen" oppgir den totale stråledosen som må til for at 5 % av pasientene skal utvikle en bestemt bivirkning i løpet av 5 år etter endt strålebehandling, og den totale stråledosen som må til for at 50 % av pasientene skal utvikle en bestemt bivirkning i løpet av 5 år etter endt strålebehandling. Ifølge denne tabellen vil det etter 5 år være 5 % sjans for komplikasjoner

på tynntarmen hvis man gir 1/3 av tynntarmens volum en totaldose på 50 Gy. Dersom samme volum mottar en totaldose på 60 Gy, vil det etter 5 år være 50 % sjanse for komplikasjoner. Hvis man bestråler 2/3 av urinblæren, vil det etter 5 år være 5 % sjanse for komplikasjoner med en totaldose på 80 Gy, og 50 % sjanse for komplikasjoner med en totaldose på 85 Gy (ibid).

Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer (RTOG/EORTC) har utviklet et rangeringssystem for sene bivirkninger (Tabell I). Skalaen går fra 0 til 5, der 0 betyr ingen bivirkninger og 5 betyr dødelige bivirkninger, og vurderingen gjøres av lege.

Tabell I: Senskader for tynntarm og tykktarm etter RTOG/EORTC rangeringssystem (Milano et al., 2007) (oversatt til norsk).

Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Mild diaré, mild krampe, tarmtømming 5 x daglig, lite rektalt utslipp eller blødning	Moderat diaré og kolikk, tarmtømming > 5 x daglig, overdrevent rektalt slim/intermitterende blødning	Obstruksjon/blødning som krever kirurgi	Nekrose/perforasjon, fistler

National Cancer Institute (NCI) Common Toxicity Criteria (CTC) er et amerikansk rangeringssystem som blir allment brukt for innsamling av behandlingsrelaterte bivirkninger, slik at man kan legge til rette for evaluering av nye kreftbehandlinger, behandlingsmodaliteter og støttende tiltak (NCI, 1999). Graderingene går også her fra 0 til 5, der 0 betyr ingen bivirkninger og 5 betyr dødelige bivirkninger (Tabell II).

Tabell II: National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (Tho et al., 2006) (oversatt til norsk).

Bivirkning	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Anoreksi	Nedsatt appetitt	Betydelig nedsatt appetitt	Behov for iv væske	Behov for parenteral ernæring
Kramper eller magesmerter	Mild smerte, forstyrrer ikke funksjonen	Moderat smerte, forstyrrer funksjonen, ikke dgl aktivitet	Alvorlig smerte, forstyrrer dgl aktivitet	Deaktivering
Diaré (u/colostomi)	Økt avføring > 4/dag	Økt avføring > 4-6/dag/ nattlig avføring	Økt avføring > 7/dag/ inkontines/parenteral støtte	Psykologiske konsekvenser som krever intensiv beh, el hemodynamisk Kollaps
Diaré (m/colostomi)	Mild økning av løs, vannaktig avføring.	Moderat økning av løs, vannaktig avføring.	Alvorlig økning av løs, vannaktig avføring, forstyrrer normal aktivitet	Psykologiske konsekvenser som krever intensiv beh, el hemodynamisk kollaps
Kvalme	Kan spise	Betydelig nedsatt appetitt	Behov for iv væske	
Oppkast	1x ila 24 t	2-5x ila 24 t	> 6x ila 24 t/behov for IV væske	Behov for parenteral ernær. Psykologiske konsekvenser som krever intensiv beh, el hemodynamisk kollaps

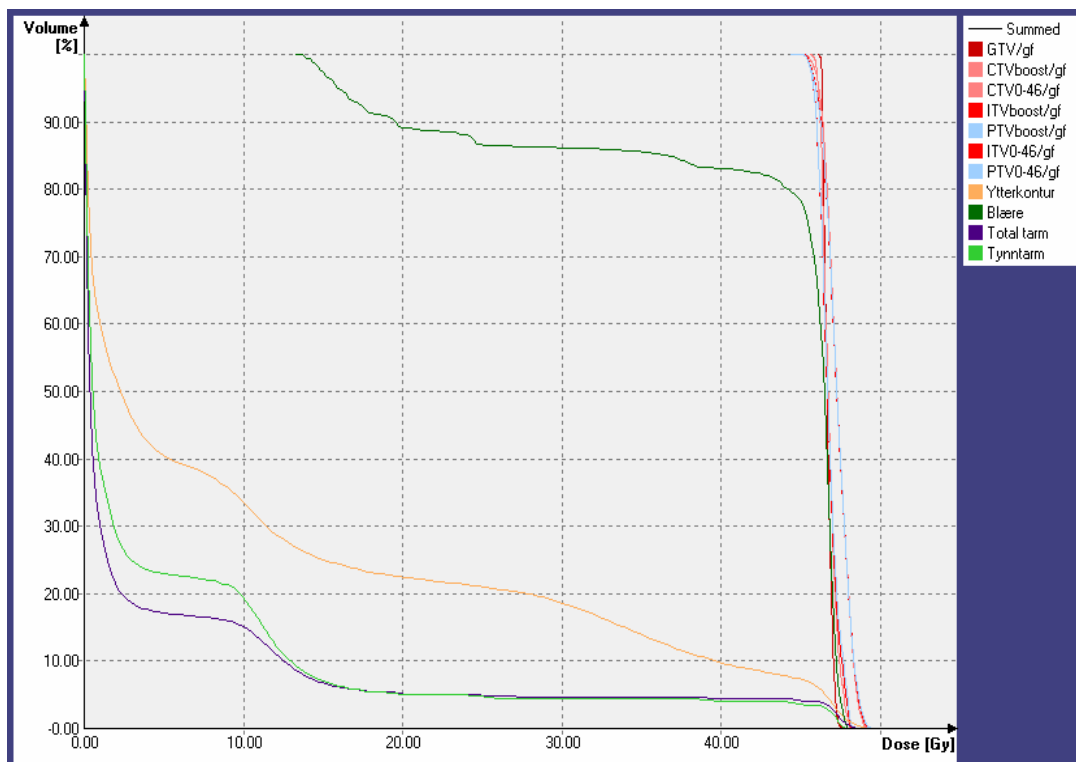
Pasientrapportering med standardiserte skjema hvor pasienten selv rapporterer subjektiv opplevelse av bivirkninger, og Quality of Life Scale (QOLS) er også metoder som er mye brukt. The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) har utviklet standardiserte og validerte skjema med graderinger på en skala. Spørreskjemaet EORTC QLQ-C30 er knyttet til kreftpasienters generelle opplevelse av helse relatert livskvalitet, med graderinger fra 1-4. Colorectal Cancer-Specific Module (QLQ-CR38) er en tilleggsmodul hvor spørsmålene er mer knyttet til helseplager hos pasienter med rectumcancer.

Som nevnt i avsnitt 3.2, kan risikoen for alvorlige stråleinduserte akutte bivirkninger på tyntarm også forutsis ved hjelp av en terskelmodell, hvor et volum som mottar en gitt dose, D, eller mer, overskrider en gitt terskel, øker risikoen for bivirkninger (Kavanagh et al., 2010). Det absolutte volumet av tyntarm som mottar 15 Gy eller mer, bør ifølge denne terskelmodellen holdes under 120 cm³ for å redusere alvorlige bivirkninger. Dette gjelder hvis tyntarmen er tegnet med hver eneste tarmslynge. Hvis derimot hele

volumet som tynntarmen kan bevege seg innenfor i løpet av et helt behandlingsforløp er tegnet, sier terskelmodellen at volumet som mottar over 45 Gy bør holdes under 195 cm³ (ibid).

3.4 Doseplanlegging

Ved strålebehandling får hver enkelt pasient tilpasset en individuell doseplan ved hjelp av et doseplanleggingssystem, for eksempel Oncentra Masterplan doseplanleggingssystem (heretter Masterplan). Denne doseplanen gir opplysninger om hvilke strålefelt som skal gis til pasienten og hvilke stråledoser som skal gis fra behandlingsmaskinen for at dosefordelingen skal bli optimal både i forhold til målvolum og risikoorgan. Både målvolum og risikoorgan tegnes inn i pasientens CT-snitt ved planleggingen, og dose-volum-histogram (DVH) beregnes for disse organene. DVH angir sammenheng mellom dose og volum i organet, og er nyttig for å kunne evaluere den enkelte pasient sin doseplan og for å kunne sammenlikne ulike doseplaner. Det kumulative DVH er den vanlige framstillingsmåten, fordi man kan lese direkte ut hvor stor del av organet som har mottatt en dose D eller større. Se Figur 3.4.1. nedenfor. DVH gir ikke noen informasjon om hvor i organet dosene er lokalisert, men viser kun hvor store volum som får hvilke doser under strålebehandlingen.



Figur 3.4.1. Eks. på et DVH for en pasient sin doseplan hentet fra Masterplan. Dosen i Gy vises langs x-aksen, og volum i % langs y-aksen. Kurvene viser hvilke volum som får hvilke doser, kumulativt. Organenes fargekoder vises oppe til høyre.

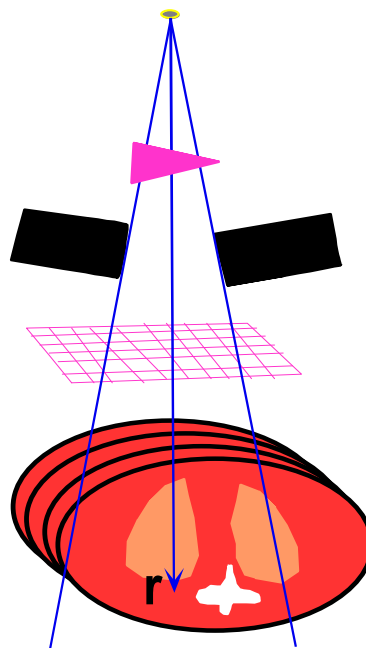
I Figur 3.4.1. er de ulike organene representert ved hjelp av ulike linjer, med én fargekode for hvert organ. Tynntarmen er representert ved den lysegrønne linjen. Hvis man leser av en dose på 10 Gy langs x-aksen, og et volum på 20 % langs y-aksen, vil det bety at ca 20 % av tynntarmen får en stråledose på 10 Gy eller mer. Stråledosene kan man få oppgitt både i Gy og i prosent av måldosen.

3.5 Doseberegninger

Doseberegningene gjøres ved hjelp av beregningsalgoritmer, og Pencil Beam er et eksempel på en slik algoritme. Pencil Beam gir god nøyaktighet i doseberegningene hos en pasient med rectumcancer, på grunn av at det med god tilnærming er elektronlikevekt ved bestråling i abdomen og i bekkenet. Grunnlaget for doseberegningene i Masterplan er fordelingen av energifluens som strømmer gjennom en 2D-matrise i et strålefelt (Figur 3.5.1.). Energifluensen bestemmes ut i fra både primære fotoner som kommer direkte fra kilden, og spredte innfallende fotoner fra kollimerende og

modulerende ”objekter” i strålegangen, som utjevningfilter, kollimatorer, kiler, filter og blokker (Ahnesjö, 2006).

Stråledosen er et mål på absorbert energi per masse, og måles i enheten gray (Gy). Den absorberte dosen i et spesifikt punkt i dypet på pasienten (r) refererer til den energien som avsettes i dette punktet på grunnlag av de primære og sekundære fotonene. De sekundære fotonene er spredte fotoner i pasienten. Fotonstrålingens energi påvirker den relative dosen i dypet.



Figur 3.5.1. Energifluens i et tverrsnitt av et strålefelt (Ahnesjö, 2006).

Strålene fra kilden spres utover som en vifte (strålekilden er tilnærmet en punktkilde), og langs hver linje mottar hver enkelt voksel en stråledose (Figur 3.5.2.). Denne stråledosen bestemmes på grunnlag av hvor dypt i pasienten de enkelte vokslene ligger, og tettheten på det vevet den passerer, altså hvor mye stråledosen svekkes langs den enkelte linjen før den når de ulike vokslene (Rosenwald, Rosenberg, & Shentall, 2007). Alle disse linjene utgjør til sammen flere ”pencil” av stråler (Figur 3.5.3.). I tillegg får de ulike vokslene bidrag fra fotonene som vekselvirker inne i pasienten, og som gir spredt stråling. Pencil Beam er altså ”pennestråler” fra strålefeltet som er satt sammen av flere små stråleknipper. Summen av disse ”pennestrålene” utgjør den totale strålebunten (ibid).

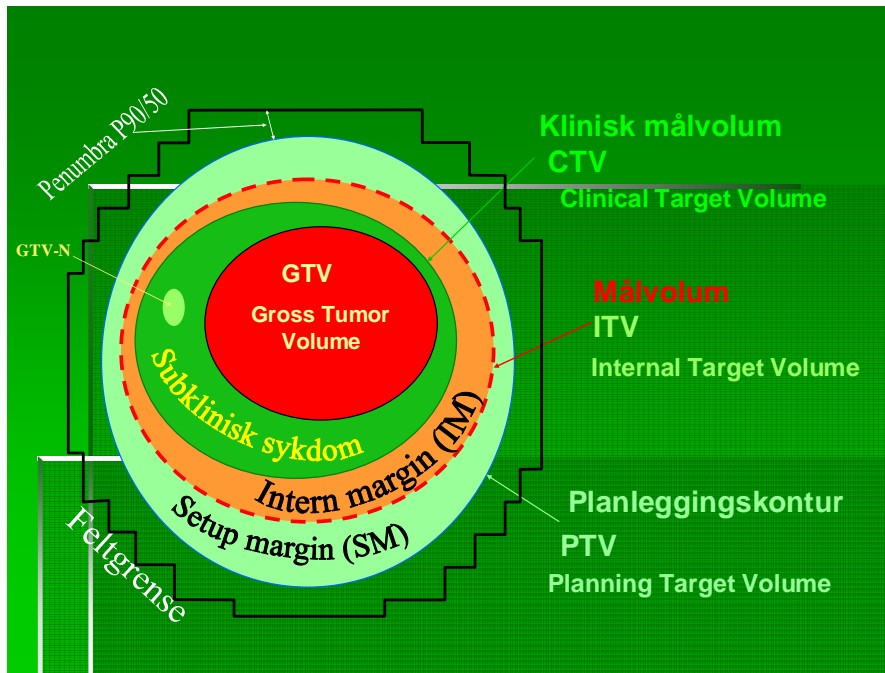
DVH gir en oversikt over de gjennomsnittlige dosene og gjennomsnittlige volumene av alle vokslene i denne 3D-matrisen. Gjennomsnittsdosen (middeldosen) er en aritmetisk middelvei av doseverdiene i alle volumelementer (voksler) innenfor definert volum (Statens-strålevern, 2003).

3.6 Målvolumsdefinisjoner

NGICG/KVIST (2006) har kommet med faglige anbefalinger når det gjelder doser og volum ved planlegging av strålebehandling (Figur 3.6.1.). Målvolumsdefinisjonene bygger på retningslinjer gitt i Strålevernrapport 2003:12, og følgende beskrivelser gjelder:

- GTV (Gross Tumor Volume) er makroskopisk tumor vurdert fra klinisk undersøkelse og bildediagnostiske prosedyrer.
- CTV (Clinical Target Volume) er vevsvolum som inneholder GTV og subklinisk mikroskopisk sykdom i øyeblikksbildet av volumet.
- ITV (Internal Target Volume) er et volum som inneholder CTV og en indre margin som tar hensyn til indre bevegelser og endringer av CTV.
- PTV (Planning Target Volume) er et geometrisk volum som inneholder ITV med en innstillingsmargin som tar hensyn til antatte pasientbevegelser, samt variasjoner i pasientopplegg og feltinnstilling.

Volumet ITV benevnes "målvolum", og det er dette volumet som defineres for dosering. Middeldosen er normert til 100 % i ITV. Volumet PTV inkluderer intern og ekstern innstillingsusikkerhet.



Figur 3.6.1. Illustrasjon av målvolumsdefinisjonene (NGICG & KVIST, 2006).

4 METODE

4.1 Valg av forskningsdesign

Med bakgrunn i studiens problemstilling ble denne studien gjennomført som en prospektiv, randomisert, kontrollert og klinisk studie. Denne studien er en del av et forskningsprosjekt, og før datainnsamlingen startet, utarbeidet prosjektgruppen en protokoll for hvordan studien skulle gjennomføres. Den samme protokollen var utgangspunktet for alle pasientene som ble inkludert i studien, og den ble ikke endret i løpet av datainnsamlingsperioden. Hovedvariabelen i denne studien er behandlingsleie; buk- eller ryngleie. For at man skal kunne vurdere hvilken effekt denne variabelen har, må de to behandlingsleiene kunne sammenliknes. Enhetene, i dette tilfellet pasientene, er tilfeldig fordelt (randomisert) i disse to gruppene som skulle sammenliknes.

4.2 Randomisering

I denne studien er det brukt blokkrandomisering, og for deltakerne og forskeren en ukjent blokkstørrelse. Det vil si at verken deltakerne eller forskeren har kunnet påvirke hvilket behandlingsleie som ble valgt. Blokkstørrelsen er tilpasset forventet antall pasienter i studien. Hensikten med å randomisere pasientene er å oppnå en tilfeldig fordeling av pasientene til de ulike gruppene, slik at eventuelle ukjente faktorer som kan tenkes å påvirke behandlingen blir tilfeldig fordelt i gruppene (Polit & Beck, 2008a). Dette øker sannsynligheten for en rettferdig sammenlikning av gruppene ved studiens start. Ved blokkrandomisering deles pasientene inn i undergrupper (strata), og det lages egne randomiseringslister for hvert stratum (ibid). På denne måten oppnår vi balanse, slik at det blir like mange pasienter i hver av de to undergruppene, buk- og ryngleie. Antallet stratifiseringsvariabler er begrenset til pasientkarakteristikk man trodde kunne være av betydning for utfallet, og er i dette tilfellet begrenset til pre- eller postoperativ strålebehandling. Dette ble krysset av ved randomiseringen av pasienten. Årsaken til at man valgte å stratifisere mellom pre- og postoperative pasienter er at tynntarmens lokalisasjon i bekkenet vil være ulik hos disse pasientene, noe som gjør at de ikke er sammenliknbare. Det var derfor ønskelig å skille disse gruppene allerede ved randomiseringen. Det sikret lik fordeling av pre- og postoperative pasienter i begge

gruppene, slik at ikke alle havnet i én og samme gruppe. Randomiseringen av pasientene ble gjort i samarbeid med Kontor for Klinisk Kreftforskning ved St. Olavs Hospital HF, og man kunne når som helst logge seg på en database for å få tilgang til randomiseringen. Man fylte inn pasientens fødselsår, og om strålebehandlingen var pre- eller postoperativ, og resultatet av randomiseringen kom opp umiddelbart. Utfallet av hver randomisering ble også sendt på e-post til den som utførte randomiseringen, og disse resultatene ble ført inn i en egen oversikt.

4.3 Utvalg

Datainnsamlingen har foregått ved stråleterapiavdelingen ved St. Olavs Hospital HF og ved Ålesund sjukehus - Helse Sunnmøre HF i tidsrommet november 2005 til desember 2008. Alle pasientene som mottok pre- eller postoperativ strålebehandling for rectum-cancer i denne perioden ble vurdert for inklusjon i studien. Både polikliniske og inneliggende pasienter ble inkludert. Før oppstart av studien ble det foretatt en styrkeberegning på utvalgsstørrelsen i forhold til reproduserbarheten av behandlingsleie, som var det primære målet med studien i utgangspunktet. Det ble ikke gjort noen tilsvarende styrkeberegning for sekundære mål i studien i forhold til stråledose til risikoorgan og volum av disse.

På grunnlag av styrkeberegningen ble det anslått at man måtte ha et pasientutvalg på ca 70. Det vil si at man da ville få ca 35 pasienter i bukleie og ca 35 pasienter i rygggleie. Ved kreftavdelingen ved St. Olavs Hospital HF strålebehandles ca 60 pasienter som er aktuelle for studien hvert år. Det ble tatt høyde for at noen pasienter ville utgå underveis. Det ble randomisert 91 pasienter i denne studien, men 9 av disse pasientene utgikk, slik at pasientgrunnlaget ble 82 pasienter. 40 av pasientene ble randomisert til behandling i bukleie og 42 pasienter ble randomisert til behandling i rygggleie.

4.3.1 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Følgende inklusjonskriterier var gjeldende:

- Indikasjon for pre- eller postoperativ kombinert stråle- og cytostatikabehandling med kurativ intensjon ved histologisk verifisert rectumcancer.
- Alder > 18 år.
- WHO status 0-2.
- Mulighet for buk- og ryngleie.
- Skriftlig informert samtykke.

For å vurdere pasientens funksjonstilstand er det utarbeidet graderinger, og vanlige brukte graderinger er WHO-indeks 0-4, hvor 0 betyr normal tilstand og 4 betyr at pasienten er helt sengeliggende. En WHO-indeks på 2 betyr at pasienten er oppe av sengen mer enn 50 % av dagen.

I tillegg gjaldt følgende eksklusjonskriterier:

- Pasienter som ikke kan kommunisere, lese eller skrive på norsk. Pasientene må kunne sette seg inn i og forstå informasjonsskrivet.
- Pasienter med hofteproteser eller amputasjon av ett/ begge bein, da dette ikke innebærer standard behandlingsopplegg.

4.4 Datainnsamling

Lege tilknyttet kreftavdelingen informerte pasientene om studien på legekontroll dagen før eller samme dagen for oppmøte på stråleterapiavdelingen, og pasientene ble da forespurt om å delta i studien. Pasientene fikk både muntlig og skriftlig informasjon om hva deltakelse i studien ville innebære (vedlegg 2), samt at de fikk utdelt et samtykkeskjema (vedlegg 3). Ved oppmøte til CT-undersøkelse leverte han/hun samtykkeskjemaet dersom vedkommende samtykket til å delta i studien, og alle skjemaene ble oppbevart i en felles perm. 13 pasienter fikk tilbud om strålebehandling ved satellittavdelingen til aktuelle helseforetak, Ålesund sjukehus – Helse Sunnmøre HF. På grunn av at så mange pasienter utgikk av studien i forbindelse med dette, valgte vi høsten 2007 å involvere denne stråleterapiavdelingen i studien også, noe som medførte at inklusjonen av pasienter gikk raskere. Ansvar for randomisering, inntegning av målvolument og risikoorgan, samt forberedelsene til strålebehandlingen var fortsatt hos St. Olavs Hospital HF.

Pasientene som samtykket til å delta fikk 9 dl peroral, uttynnet kontrast (Gastrografin) 1 time før CT-undersøkelsen for bedre visualisering av tynntarmen i CT-snittene. Mens pasienten drakk kontrast ble det randomisert hvilket leie pasienten skulle behandles i. Lege plasserte blymarkør distalt i fremre kant av anus, og CT-undersøkelsen ble gjennomført med pasienten i det randomiserte leiet, etter standard prosedyrer i avdelingen, med moderat blærefylling og intravenøs kontrast (95 ml Omnipaque, 350 mgI/ml). Kontrasten skulle synliggjøre kar der lymfeknutene var lokalisert. Snittykkelsen/snittavstand ved CT-opptaket var 3/3 mm, og opptaket inkluderte hele abdomen og hele bekkenet, for å få med hele volumet av tarmen. Alle pasientene som ble inkludert i studien ble simulert før oppstart av behandling. Ved simulering foretar man røntgengjennomlysning for å sjekke om strålefeltene stemmer overens med det som var planlagt, og pasienten får endelige tusjtegninger som videre brukes som innstillingsmerker ved hver behandling. Pasientleiet fra CT-undersøkelsen skulle reproduseres ved simulering, og på CT-enheten fikk derfor pasientene tusjtegninger i tre ulike plan som skulle danne grunnlaget for dette.

Strålebehandlingen ble planlagt og optimalisert etter vanlige retningslinjer (NGICG, 2010). Dosefordelingen er beregnet ved hjelp av dataprogramvaren Oncentra

Masterplan doseplanleggingssystem (Nucletron B.V., Veenendaal, Nederland) med Pencil Beam doseberegningssystem. Strålebehandlingen til de 13 første pasientene som ble inkludert i studien ble planlagt ved hjelp av Helax-TMS doseplanleggingssystem, versjon 6.2. Underveis i datainnsamlingen byttet avdelingen ut Helax-TMS med Masterplan. Doseplanene til de 13 første pasientene ble derfor i etterkant overført til Masterplan, og ble beregnet på nytt i dette dataprogrammet, for å få et likt sammenligningsgrunnlag på alle pasientene som var inkludert i studien.

For å sikre at pasienten ligger i ro og at posisjonen er den samme ved hver behandling, bruker man ulike fikseringsputer. Ved St. Olavs Hospital HF har man standard fikseringsopplegg som gjelder for buk- og ryngleie (vedlegg 4). Pasienter i bukleie skal ligge på madrass med armene foran hodet, en pute under hodet (produsent Polyform, Tyskland) og en pute under ankene (produsent Civco, USA). Pasienter i ryngleie skal ha den samme puten under hodet, og i tillegg knepute og ankelstøtte, og armene skal hvile på brystet.

Pasientene i denne studien har fått strålebehandling på det samme behandlingsapparatet. Alle pasientene har fått 2 Gy per behandling og de har fått en totaldose på 46 Gy mot svulsten/risikoorgan med marginer. De siste 2-4 fraksjonene er gitt mot svulsten/svulstområdet med margin, til en totaldose på 50-54 Gy, og kalles boost. Boost betyr tillegg eller forsterkning, og brukes ofte om et mindre volum som skal ha en høyere dose enn resten av det behandlede området (Statens-strålevern, 2003). Boosten gis mot et mindre volum, og er vanligvis lokalisert i bekkenet. Ved inntegningen var det ofte vanskelig å skille tarmen fra tumor, på grunn av at tarmen kom i fulldosevolumet tett ved tumor. Det er derfor ikke tatt hensyn til boosten i denne studien, og analysene er kun basert på datamaterialet for en totaldose på 46 Gy. De fleste pasientene har fått 25 fraksjoner, mens enkelte har fått 27 fraksjoner.

Alle pasientene har fulgt standard prosedyrer som gjelder kvalitetskontroll av behandlingsopplegget underveis i behandlingen. På behandlingsapparatet ble det tatt ukentlig vekt av pasientene med påfølgende beregning av pasientens BMI. Alle registreringene ble ført inn i pasientens elektroniske Case Report Form (CRF) (vedlegg 5). Dette skjemaet ble utarbeidet for at man for den enkelte pasienten skulle få en oversikt over ulike data knyttet til pasienten. Dette gjelder data som kjønn, pasientens høyde, ukentlig vekt, BMI, om pasienten hadde stomi eller ikke, hvilket leie pasienten

ble randomisert til, inntegning av risikoorgan, og DVH-verdier for tynntarm, total tarm og urinblære. Det ble også utarbeidet en sjekklister for den enkelte pasienten i studien, som skulle være et hjelpemiddel for prosjektmedarbeiderne underveis i data-innsamlingen.

4.4.1 Inntegning av målvolum og risikoorgan

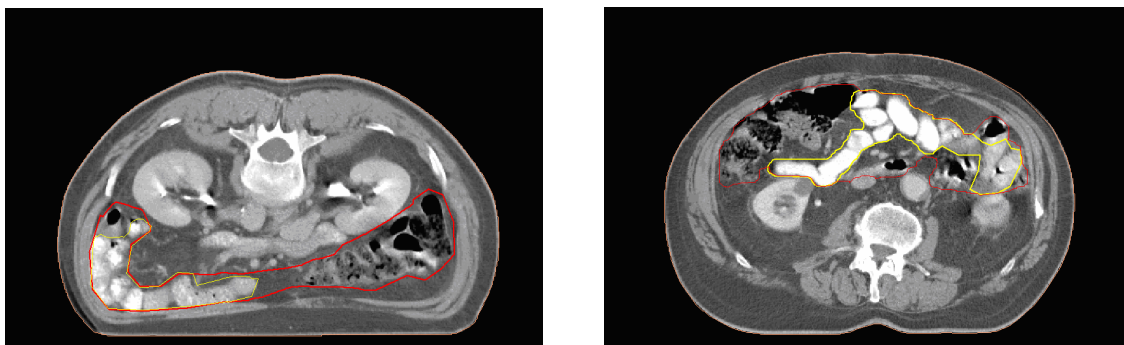
Lege i avdelingen har ut i fra den enkelte pasientens CT-snitt tegnet inn de ulike målvolumene etter indikasjon og retningslinjer. Målvolum ved rectumcancer er primærtumor i rectum og lokoregionale lymfeknuter i mesorectum, presakralt, og ved iliaca interna med marginer (NGICG & KVIST, 2006). Dersom svulsten er lokalisert helt distalt i anus/perinealt, ved innvekst i distale vagina eller ved tegn til patologiske lymfeknuter i lyskene, inkluderes lyskene i risikovolumet (ibid). Det varierer hvor i rectum tumoren er lokalisert. Man skiller derfor mellom høysittende og lavtsittende tumorer. Dersom tumoren var lavtsittende ble GTV tegnet med den caudale grensen innenfor ca 5 cm fra blymarkøren i anus, og analkanalen ble inkludert i CTV. Dersom tumoren var høysittende ble GTV tegnet med den caudale grensen mer enn 5 cm fra blymarkøren i anus, og analkanalen ble ikke inkludert i CTV.

Risikoorganene ved strålebehandling av rectumcancer er som nevnt i avsnitt 3.2 tynntarm, total tarm og urinblære. Ingen av disse risikoorganene tegnes inn ved rutinebehandling. Alle risikoorganene ble tegnet inn av ansvarlig lege i studien. I tillegg ble jeg også lært opp til å tegne inn risikoorganene. Ved inntegningen av risikoorganene måtte man foreta noen valg. Noen av de tidligere studiene på dette området har definert tarmen som en helhet, uten å skille mellom tynntarm og tykktarm, mens andre har definert tynntarm og tykktarm hver for seg, eller har definert tynntarm og total tarm. I denne studien ble det valgt å definere tynntarmsvolumet for seg, ettersom hvor stort tynntarmsvolum som blir bestrålt har vist seg å være avgjørende for graden av akutte og sene bivirkninger, som nevnt i avsnitt 3.3.

Inntegningen ble gjort i CT-snittene som ble tatt for planleggingen av strålebehandling. Den perorale kontrasten var til hjelp for bedre å kunne skille mellom tynntarm og tykktarm. CT-snittene gir kun et øyeblikksbilde av de anatomiske

strukturene i pasienten, og forholdene er ikke nødvendigvis de samme under hele behandlingsperioden eller under én og samme behandling. De ytre konturene av tarmveggen ble tegnet inn i hvert enkelt CT-snitt, slik at det dannet et sammenhengende volum fremfor å tegne hver eneste tarmslynge. Dette forventes å være representativt for et helt behandlingsforløp ettersom tarmen er et organ i bevegelse. Man forventer at det er daglige variasjoner i form, volum og lokalisasjon av tarmen, men det antas at det som avbildes i et enkelt CT-opptak ikke er langt fra middelveiden for hele pasientgruppen. Ved inntegning av risikoorgan som ikke tegnes inn ved standard doseplanlegging måtte man foreta noen valg. Hos både de preoperative og de postoperative pasientene ble det valgt å legge den cranielle grensen for inntegningen av tynntarm og total tarm i det CT-snittet hvor duodenum går over til jejunum. Hos de preoperative pasientene ble det valgt å legge den caudale grensen for inntegning av tynntarm og total tarm i det første CT-snittet for inntegningen av GTV. Inntegningen av tynntarm omfattet ikke området for CTV boost, fordi det er en del av målvolumet, og kan derfor ikke sees på som en del av risikoorganet tynntarm. For de postoperative pasientene ble det valgt å legge den caudale grensen i det første CT-snittet for inntegningen av CTV. Urinblæren ble definert ved å tegne de ytre konturene av hele blæreveggen.

Figur 4.4.1. nedenfor viser inntegningen av risikoorgan, i buk- og ryngleie, i to ulike CT-snitt gjennom et bekken på en standard pasient, og er hentet fra Masterplan.



Figur 4.4.1. Inntegning av tynntarm (gul) og total tarm (rød) hos en pasient i buk- og ryngleie. Bukleie til venstre, og ryngleie til høyre.

behandlingsleiene ga antatt likeverdig behandling, ettersom det ikke fantes god dokumentasjon på at det ene behandlingsleiet var bedre enn det andre.

Legen forespurte pasientene om deltakelse i studien på legekonsultasjonen dagen før eller samme dag som oppmøte på stråleterapiavdelingen. I de tilfellene hvor pasientene ble forespurt samme dag, fikk pasientene litt dårlig tid til å ta en avgjørelse på om de ville delta i studien eller ikke, og kanskje følte noen seg presset til å delta. Det er viktig at pasientene får anledning til å sette seg inn i og forstå hva studien går ut på før de bestemmer seg. Det ideelle hadde vært at alle pasientene ble informert om studien dagen før oppmøte på stråleterapiavdelingen, men dessverre medførte kapasiteten hos legene at pasientene ble informert på ulike tidspunkt. Legen informerte pasientene om studien både muntlig og skriftlig. Før studien startet utarbeidet prosjektgruppen et informasjonsskriv om denne studien til pasienter som skulle få strålebehandling for sin rectumcancer ved avdelingen. Skriftlig samtykkeerklæring ble innhentet ved oppmøte på CT-undersøkelsen hos de pasientene som ønsket å delta. Deltakelse i studien var frivillig, og pasientene kunne når som helst trekke seg fra studien uten at dette medførte begrunnelsesplikt eller fikk noen konsekvenser for den videre behandlingen ved avdelingen. Deltakerne i studien er forsikret i Pasientskadeerstatningsordningen.

Datamaterialet som er samlet inn er registrert og behandlet på pc i nettverk tilknyttet internett. Direkte personidentifiserbare opplysninger ble derfor erstattet med et referansenummer som viste til en navn- og personnummerliste som ble oppbevart atskilt fra det øvrige datamaterialet. Pasientene ble aidentifisert ved hjelp av en egen nummerert kode (et PiD-nummer) i stråleterapienhetens eget verifikasjonssystem, Visir. Alle data ble behandlet strengt konfidensielt og alle prosjektmedarbeidere er underlagt taushetsplikt.

Forskningsprosjektet, med prosjektnummer 12484, er i sin helhet meldt til Personvernombudet for forskning, Norsk samfunnsvitenskapelig datatjeneste AS (NSD) (vedlegg 6), og er godkjent av Regional komité for medisinsk forskningsetikk (REK) (vedlegg 7). Prosjektet er også godkjent av kreftavdelingens forskningsgruppe, Enhet for Klinisk Forskning, EKF. Datamaterialet vil bli oppbevart til 31.12.2011. før det slettes. Oppbevaringstiden skal ta høyde for at datainnsamlingen kunne ta lenger tid enn planlagt. I tillegg er det ønskelig at det innsamlede datamaterialet kan være tilgjengelig

for mulige oppfølgingsprosjekter, for eksempel livskvalitetsstudier i forbindelse med kroniske bivirkninger.

4.6 Analyse

Hensikten med analysen var å få svar på om behandlingsleie ved strålebehandling av pasienter med rectumcancer har noen betydning for stråledose/dosevolum til risikorganene tynntarm, total tarm og urinblære.

For å analysere dataene ble SPSS[®] (Statistical Package for the Social Sciences) versjon 18.0 benyttet. Det ble opprettet en tekstfil for hvert DVH for å få eksportert dataene fra Masterplan til SPSS. For å kvalitetssikre dataene ble verdiene i denne tekstfilen kontrollert opp mot DVH-verdiene ved hjelp av stikkprøver, for å sjekke at dataene var de samme. Verdiene er oppgitt i absolutte doser (Gy).

4.6.1 Variabler

Den uavhengige hovedvariabelen i denne studien er behandlingsleie; buk- eller ryngleie, som pasientene ble valgt til å randomiseres i ved inklusjonen. Denne variabelen er på nominalt målenivå på grunn av at verdiene kan deles i to. Buk- og ryngleie får tallverdier som er symboler for tilhørighet, og kategoriernes orden er uten betydning. Individene (pasientene) kan kun tilhøre én gruppe (Polit & Beck, 2008b).

Det ble valgt følgende tre avhengige hovedvariabler i denne studien som et estimat på stråledose til tynntarmen:

- Gjennomsnittlig stråledose til tynntarmen.
- Gjennomsnittlig bestrålt volum av tynntarmen ved dosevolum V5.
- Gjennomsnittlig bestrålt volum av tynntarmen ved dosevolum V15.

Bestrålt volum vil si det volumet av tynntarmen som mottar en dose som er av betydning i forhold til normalvevstoleransen til dette vevet.

Andre avhengige variabler i denne studien er gjennomsnittlig dose til total tarm og urinblære, og bestrålt volum av total tarm og urinblære. De avhengige hovedvariablene; gjennomsnittlig stråledose til tynntarm, dosevolum V5 og dosevolum V15, samt gjennomsnittlig dose til total tarm og urinblære, og gjennomsnittlig bestrålt volum av total tarm og urinblære, er på ratio målenivå på grunn av at verdiene på måleskalaen kan ordnes, avstanden mellom hver verdi er fast, og nullpunktet er veldefinert og meningsfylt (Polit & Beck, 2008b).

For å belyse tilleggsanalysene er følgende uavhengige variabler aktuelt å beskrive: mann eller kvinne, pre- eller postoperativ strålebehandling, BMI, om pasienten har en høyt- eller lavtsittende tumor, om pasienten har stomi eller ikke, og om lyskene er inkludert i målvolumet eller ikke. Alle disse variablene er på nominalt målenivå, bortsett i fra pasientens BMI, som er på ratio målenivå. Variabelen BMI ble gjort om til nominal for å få to grupper som kunne analyseres. De overvektige pasientene omfattet pasienter med $BMI \geq 25$, og normalvektige pasienter omfattet pasienter med $BMI < 25$. Av pasientene som var inkludert i studien var det bare 6 pasienter som ble definert som undervektige, det vil si at de hadde en $BMI < 20$. Det ble valgt å inkludere disse pasientene i gruppen for normalvektige pasienter, ettersom BMI-verdiene ikke var langt fra 20. Det er den første veiinga av pasienten som ligger til grunn for BMI-beregningene.

4.6.2 Statistikk

For å få en oversikt over datamaterialet, og for å kartlegge hovedtendenser i materialet, ble det først brukt deskriptiv (beskrivende) statistikk. Dette ble blant annet gjort ved bruk av histogram. Det ble brukt differensielt histogram (frekvensdiagram), hvor høydene på søylene i frekvensdiagrammet angir hvor mange pasienter som har fått de ulike volumene og de ulike stråledosene i det intervallet som søylen står ved. Risikoorganenes DVH ble benyttet som grunnlag for å se på hvor store stråledoser ulike volum av tynntarm, total tarm og urinblære har fått under strålebehandlingen, og for å se om det var noen forskjeller i stråledoser og bestrålt volum mellom buk- og ryggleie. For DVH brukes et kumulativt histogram, som beskriver den totale absorberte dosen i volumene gjennom et helt behandlingsforløp.

Stråledoser til risikoorganene er beskrevet som organenes minimumsdose, maksimumsdose, gjennomsnittsdose og standardavvik, i Gy av totaldosen. Spredningen i data-materialet er beskrevet ved standardavviket og variasjonsbredden. Standardavviket (SD) er det gjennomsnittlige avviket fra gjennomsnittet, og er sterkt avhengig av ekstremverdier. Variasjonsbredden er et spredningsmål som viser differansen mellom høyeste og laveste verdi i fordelingen. Det er også beskrevet hvor store volum av risikoorganene som er tegnet inn, hvor store volum som er bestrålt av disse organene, og hvor stor andel av det totale volumet av risikoorganet som er bestrålt. Det ble valgt å registrere bestrålt tynntarmsvolum i 5 Gy`s-intervall, fra 5 til 45 Gy, ettersom flere tidligere studier har sett på bestrålt tynntarmsvolum i 5 Gy`s-intervall (Baglan et al., 2002; Drzymala et al., 2009; Robertson et al., 2008; Tho et al., 2006). Ved å benytte den samme registreringen, er det lettere å kunne sammenlikne resultatene fra denne studien opp mot de tidligere studiene.

Klinisk erfaring tilsier at lave doser til urinblære ikke gir bivirkninger relatert til dette organet. I Emami-tabellen er det tatt utgangspunkt i høye totaldoser; 80 Gy og 85 Gy (Emami et al., 1991), og i denne studien er det valgt å registrere gjennomsnittlig bestrålt volum av urinblære ved dosevolum V40 og dosevolum V45.

Der verdiene viste en tilnærmet normalfordeling, ble den parametriske testen t-test for uavhengige utvalg brukt for å se om den uavhengige variabelen buk- eller ryggleie hadde noen betydning for gjennomsnittlig tynntarmsdose og gjennomsnittlig bestrålt tynntarmsvolum. Denne parametriske testen brukes for å se om det er noen forskjell mellom gruppene, den krever uavhengighet mellom gruppene og uavhengige observasjoner innenfor hver gruppe. Gjennomsnittet brukes som grunnlag i disse analysene. I de tilfellene hvor dataene viste seg ikke å være normalfordelte, ble det valgt å gjennomføre en ikke-parametrisk test (Mann-Whitney) i tillegg til t-testen. Den ikke-parametriske testen Mann-Whitney setter ingen krav til fordeling og kan sammenligne to populasjoner. Ved denne testen sammenliknes medianen, og ikke gjennomsnittet, i analysene.

Hvis dataene ikke var veldig skjevfordelt, og utfallet ved de to testene ble det samme, ble t-testen valgt som beslutningsgrunnlag for hypotesetestene. Dette fordi denne testen

har mer statistisk ”styrke” enn en ikke-parametrisk test (Field, 2009b). Denne ”styrken” refererer til en test sin evne til å finne en effekt som genuint finnes (ibid).

I tilleggsanalysene ble det valgt å estimere gjennomsnittlig tynntarmsdose med 95 % - konfidensintervall (KI). Konfidensintervallet angir det intervallet som med 95 % sannsynlighet inneholder den sanne verdien av variabelen man har målt (Field, 2009a). Dette intervallet spenner fra 1,96 standardfeil under utvalgsgjennomsnittet til 1,96 standardfeil over gjennomsnittet. Det betyr at i 95 % av tilfellene vil populasjonsgjennomsnittet ligge innenfor konfidensintervallet. Et bredt intervall betyr at det er større usikkerhet i datamaterialet enn i et smalt intervall. Ved et 95 % -konfidensintervall vil det være 5 % sannsynlighet for at dette resultatet er feil, og at intervallet ikke dekker populasjonsgjennomsnittet. Jo større utvalget er, jo mindre er risikoen for at det er en stor forskjell mellom utvalgets og populasjonens standardavvik. Dersom konfidensintervallene overlapper, kan man med 95 % sikkerhet si at det ikke er en signifikant forskjell, og dersom de ikke overlapper, kan man med 95 % sikkerhet si at det er en statistisk signifikant forskjell (Field, 2009a).

Årsaken til at 95 % -konfidensintervall ble valgt fremfor t-test for uavhengige utvalg er at tilleggsanalysene ikke var det primære målet med studien. Jeg ønsket derfor å vise mer deskriptivt hvilken betydning de ulike variablene har for gjennomsnittlig tynntarmsdose. I tillegg kan for mange hypoteser øke sannsynligheten for å introdusere feil. Hensikten med tilleggsanalysene var å finne ut om de avhengige variablene mann eller kvinne, pre- eller postoperativ strålebehandling, stomi eller ikke, inklusjon av lysker i målvolumet eller ikke, høyt- eller lavtsittende tumor eller høy eller lav BMI hadde noen betydning for gjennomsnittlig tynntarmsdose. Analysen ble gjennomført på hele pasientgruppen, uavhengig av pasientleie, ettersom det i enkelte grupper ville bli svært få pasienter hvis man valgte å skille mellom buk- og ryngleie.

4.6.3 Kriterier for t-test for uavhengige utvalg

For å kunne gjennomføre en t-test for uavhengige utvalg er det først og fremst et krav at man har to uavhengige grupper. Dette kravet er oppfylt i denne studien ettersom pasientene allerede ved inklusjonen ble randomisert til strålebehandling i to uavhengige

grupper; buk- eller ryggleie. T-testen for uavhengige utvalg baserer seg videre på at dataene er normalfordelte. Det ble derfor gjennomført normalitetstester på data-materialet for å se om t-tester for uavhengige utvalg kunne brukes. For å teste om dataene var normalfordelte, ble det brukt Q-Q-plot. Dersom dataene er normalfordelte, vil punktene i dette Q-Q-plotet ligge tilnærmet på en rett linje. Hvis punktene er spredt utover i forhold til denne rette linjen, vil datasettet være forskjellig fra en normalfordeling. I tillegg ble normalitetstestene Kolmogorov-Smirnov og Shapiro-Wilk benyttet. Disse testene sammenlikner verdiene med en normalfordeling. Dersom p-verdien er større enn 0,05, antar man at datasettet ikke er langt fra en normalfordeling. Dersom p-verdien er mindre enn 0,05, antar man at datasettet er forskjellig fra en normalfordeling. Levene's test i SPSS ble brukt for å finne ut om det var lik varians mellom gruppene.

4.6.4 Kriterier for testing av nullhypoteser

En statistisk nullhypotese (H_0) tar utgangspunkt i likhet mellom gruppene. Ved all hypotesetesting, er det alltid en sannsynlighet for at man feilaktig forkaster H_0 på grunn av tilfeldigheter. På grunnlag av dette må man velge en målestokk, et signifikansnivå, for hvilken risiko man er villig til å akseptere for å ta feil. I denne studien valgte man å ta utgangspunkt i et 5 % -signifikansnivå. Det vil si at hvis resultatet av t-testen viste en p-verdi som var større enn eller lik 0,05, ville man ikke ha statistiske holdepunkter for å forkaste H_0 , og man tror fortsatt på likhet mellom gruppene. Hvis resultatet derimot viste en p-verdi som var mindre enn 0,05, ville man ha statistiske holdepunkter for å forkaste H_0 , og man har tro på at det er en forskjell mellom gruppene. Resultatet fra t-testen viser om forskjellen mellom gruppene er statistisk signifikant eller ikke ut i fra signifikansnivået. Selv om man har statistiske holdepunkter for å beholde en hypotese på grunn av en p-verdi som er større enn 0,05, kan man likevel si at det er en forskjell mellom gruppene, selv om denne forskjellen ikke kan sies å være statistisk signifikant.

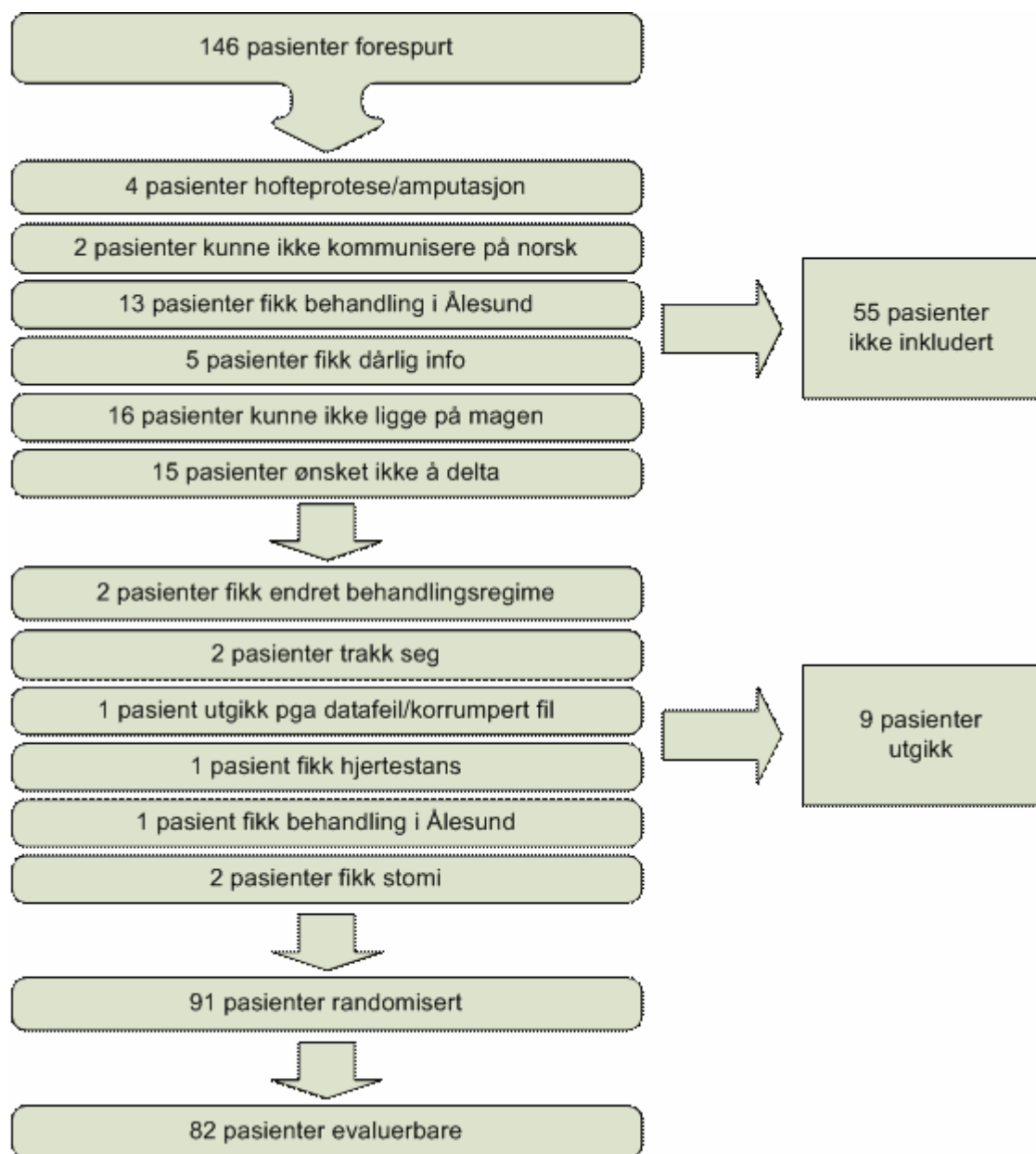
Ved hypotesetesting gjør man slutninger om populasjonen på bakgrunn av utvalget. Når man gjør disse slutningene kan man gjøre to feil; type I-feil og type II-feil (Field, 2009a). Type I-feil oppstår når vi tror at det er en forskjell i populasjonen, og forkaster H_0 , mens det i virkeligheten ikke er noen forskjell. Da har vi forkastet H_0 på feil

grunnlag. Det er 5 % sannsynlighet for at dette skjer. Type II-feil oppstår når vi ikke tror det er noen forskjell, og beholder H_0 , mens det i virkeligheten er en forskjell. Da har vi beholdt H_0 på feil grunnlag (ibid). Både type I-feil og type II-feil kan skje dersom utvalget har visse karakteristikk som ikke gjenspeiler populasjonen. I tillegg kan type II-feil oppstå på grunn av at signifikansnivået er for strengt, utvalget er for lite eller styrken er for lav.

5 RESULTAT

5.1 Pasientkarakteristikk

I avsnitt 5.1 presenteres en karakteristikk av de inkluderte pasientene. Her beskrives også de ulike risikoorganenes inntegnede volum i buk- og ryggleie, og på hele pasientgruppen. Figur 5.1.1. nedenfor illustrerer inklusjonen av pasienter til studien.



Figur 5.1.1. Flytdiagram som viser inklusjonen av pasienter.

146 pasienter ble forespurt om å delta i studien. Figur 5.1.1. viser at 55 av disse pasientene av ulike årsaker ikke har blitt inkludert. 91 pasienter ble randomisert i studien, men 9 av disse har av ulike årsaker utgått av studien etter randomiseringen. Datamaterialet i denne studien er derfor på grunnlag av 82 pasienter. 42 av disse pasientene ble randomisert til strålebehandling i ryggeleie og 40 av pasientene ble randomisert til strålebehandling i bukleie.

Tabell III gir en oversikt over aldersfordelingen hos pasientene. Alderen på hele pasientgruppen varierer fra 32 til 81 år. Den yngste av de kvinnelige pasientene som deltok i studien var 51 år og den eldste var 74 år, og gjennomsnittlig alder for de kvinnelige pasientene var 64 år. Den yngste av de mannlige pasientene var 32 år og den eldste var 81 år, og gjennomsnittlig alder for menn var 61 år. I bukleie var gjennomsnittlig alder 64 år, og i ryggeleie var gjennomsnittlig alder 62 år.

Tabell III: Aldersfordeling (år).

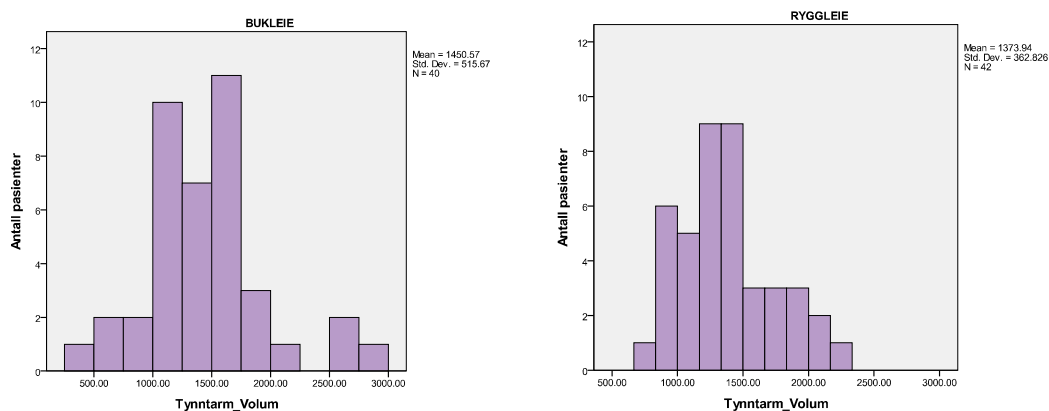
Pasientgruppe	Gj.snittlig alder	Lavest alder	Høyest alder
Totalt	63	32	81
Kvinner	64	51	74
Menn	61	32	81
Bukleie	64	49	81
Ryggeleie	62	32	81

Tabell IV gir en kort oversikt over karakteristikk av pasientene. Tabellen viser at 29 av pasientene som har deltatt i studien var kvinner og 53 var menn. 77 av pasientene fikk preoperativ strålebehandling, og 5 pasienter fikk postoperativ strålebehandling. Det var bare 7 postoperative pasienter som ble randomisert. 2 av disse pasientene utgikk av studien etter inklusjonen, slik at det kun var 5 postoperative pasienter som ble inkludert. 11 av pasientene som ble inkludert i studien hadde stomi, og 13 pasienter hadde lyskene inkludert i målvolumet. 45 pasienter hadde en lavtsittende tumor og 37 pasienter hadde en høytsittende tumor. 52 av pasientene som deltok ble definert som overvektige, og 28 av pasientene ble definert som normalvektige. Hos to av pasientene mangler det opplysninger om pasientens høyde, og derfor har det ikke vært mulig å beregne BMI hos disse to pasientene.

Tabell IV: Pasientkarakteristikk.

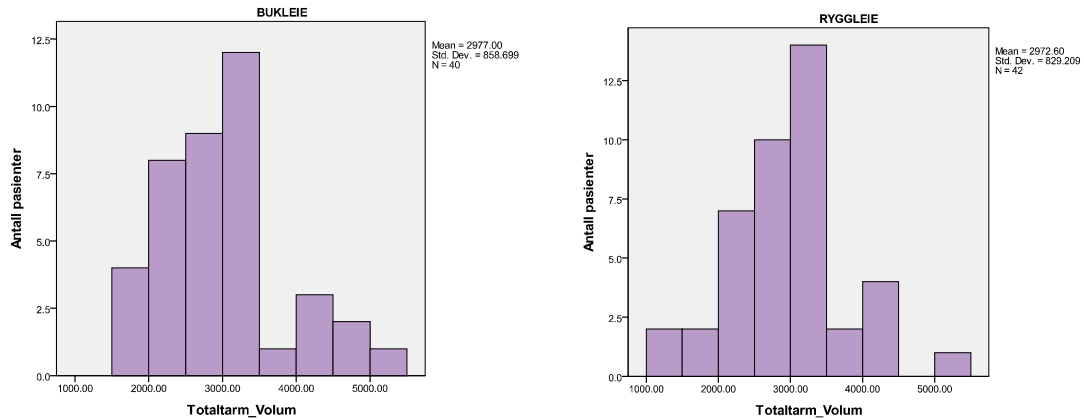
Karakteristikk	Bukleie	Ryggleie	Totalt
Pasienter totalt (n)	40	42	82
Kvinner	15	14	29
Menn	25	28	53
Preoperative pasienter	38	39	77
Postoperative pasienter	2	3	5
Pasienter med stomi	5	6	11
Pasienter uten stomi	35	36	71
Pasienter med lyskefelt	9	4	13
Pasienter uten lyskefelt	31	38	69
Pasienter med lavtsittende tumor	25	21	46
Pasienter med høysittende tumor	15	21	36
Pasienter med BMI \geq 25	25	27	52
Pasienter med BMI $<$ 25	14	14	28

Gjennomsnittlig inntegnet tynntarmsvolum, illustrert i Figur 5.1.2., er 1451 cm³ i buklege, med et standardavvik på 516, og inntegnet volum varierer fra 361 cm³ til 2907 cm³. I ryggleie er gjennomsnittlig inntegnet tynntarmsvolum 1374 cm³, med et standardavvik på 363, og inntegnet volum varierer fra 793 cm³ til 2204 cm³.



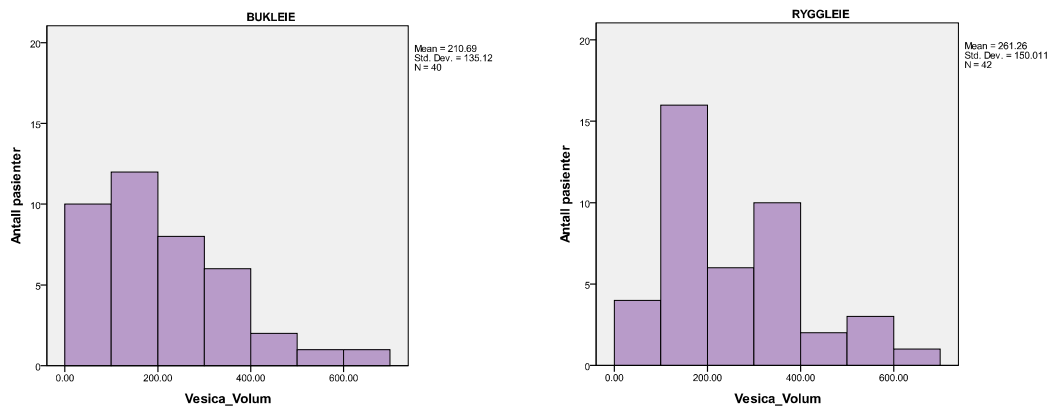
Figur 5.1.2. Histogram med fordeling av inntegnet tynntarmsvolum (i cm³), i buk- og ryggleie. Bukleie til venstre, og ryggleie til høyre.

Ifølge Figur 5.1.3. er gjennomsnittlig inntegnet volum av total tarm 2977 cm³ i buklege, med et standardavvik på 859, og inntegnet volum varierer fra 1718 cm³ til 5365 cm³. I ryggleie er gjennomsnittlig inntegnet volum av total tarm 2973 cm³, med et standardavvik på 829, og inntegnet volum varierer fra 1323 cm³ til 5454 cm³.



Figur 5.1.3. Histogram med fordeling av inntegnet volum av total tarm (i cm³), i buk- og ryngleie. Bukleie til venstre, og ryngleie til høyre.

Ut i fra Figur 5.1.4. kan vi lese at gjennomsnittlig inntegnet volum av urinblære i bukleie er 211 cm³, med et standardavvik på 135, og inntegnet volum varierer fra 45 cm³ til 647 cm³. I ryngleie er gjennomsnittlig inntegnet urinblærevolum 261 cm³, med et standardavvik på 150, og inntegnet volum varierer fra 76 cm³ til 685 cm³.



Figur 5.1.4. Histogram med fordeling av inntegnet urinblærevolum (i cm³), i buk- og ryngleie. Bukleie til venstre, og ryngleie til høyre.

Ifølge Tabell V er gjennomsnittlig inntegnet tynntarmsvolum på hele pasientmaterialet, uavhengig av behandlingsleie, 1411 cm³. Tynntarmsvolumet varierer fra 361 cm³ til 2907 cm³, med en differanse mellom høyeste og laveste verdi (forskjell) på 2546 cm³. Det gjennomsnittlig inntegnede volumet av total tarm er 2975 cm³. Det totale inntegnede tarmvolumet varierer fra 1323 cm³ til 5454 cm³, med en differanse mellom

høyeste og laveste verdi på 4131 cm³. Det gjennomsnittlig inntegnede volumet av urinblære er 237 cm³. Urinblærevolumet varierer fra 45 cm³ til 685 cm³, med en differanse mellom høyeste og laveste verdi på 640 cm³.

Tabell V: Gjennomsnittlig inntegnet volum av risikoorganene, laveste og høyeste verdi og variasjonsbredde.

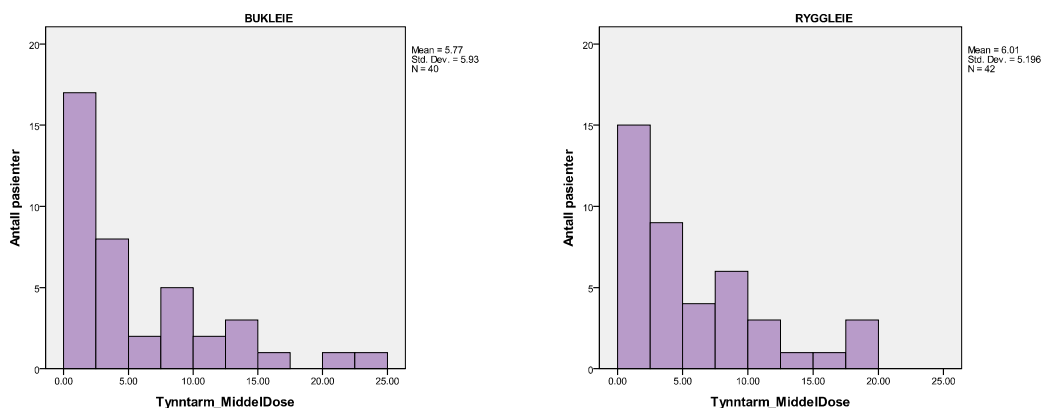
Risiko-organ	Gj.snittlig inntegnet volum (cm³)	Laveste verdi (cm³)	Høyeste verdi (cm³)	Variasjonsbredde (cm³)
Tynntarm	1411	361	2907	2546
Total tarm	2975	1323	5454	4131
Urinblære	237	45	685	640

5.2 Beskrivende statistikk for doser/volum til risikoorganene

I avsnitt 5.2.1. til avsnitt 5.2.3. beskrives datamaterialets variasjon/fordeling. De ulike risikoorganene tynntarm, total tarm og urinblære presenteres hver for seg med gjennomsnittlig stråledose, maksimumsdose, minimumsdose og standardavvik, både i buk- og ryngleie. I tillegg presenteres gjennomsnittlig bestrålt volum av risikoorganene, og andel gjennomsnittlig bestrålt volum av totalt inntegnet volum.

5.2.1 Tynntarm

Figur 5.2.1 viser at den gjennomsnittlige dosen til tynntarmen er 5,8 Gy i bukleie, med et standardavvik på 5,9, og tynntarmsdosen varierer fra 0,4 Gy til 23,2 Gy. I ryngleie er den gjennomsnittlige dosen til tynntarmen 6,0 Gy, med et standardavvik på 5,2, og tynntarmsdosen varierer fra 0,6 Gy til 20,0 Gy. Den gjennomsnittlige tynntarmsdosen er høyere for pasientene i ryngleie enn for pasientene i bukleie.



Figur 5.2.1. Histogram med fordelingen av tynntarmsdose (i Gy), i buk- og ryngleie. Bukleie til venstre, og ryngleie til høyre.

Ifølge Tabell VI er den gjennomsnittlige minimumsdosen til tynntarmen 0 Gy i både buk- og ryngleie. Den gjennomsnittlige maksimumsdosen til tynntarmen er 38,8 Gy i buk- og ryngleie. Den gjennomsnittlige maksimumsdosen er litt høyere for pasientene i ryngleie enn for pasientene i buk- og ryngleie.

Tabell VI: Gjennomsnittlig minimums- og maksimumsdose og gjennomsnittlig dose til tynntarmen (i Gy), med SD, i buk- og ryngleie.

Leie	Mindose (Gy)	Maxdose (Gy)	Gj.snittsdose (Gy)	SD
Bukleie	0	38,8	5,8	5,9
Ryngleie	0	40,7	6,0	5,2

Gjennomsnittlig forskjell i Tabell VII betyr forskjellen i gjennomsnittlig bestrålt tynntarmsvolum (i cm³), mellom buk- og ryngleie. Ifølge Tabell VII og Figur 5.2.2. er gjennomsnittlig bestrålt tynntarmsvolum generelt litt større for pasientene i ryngleie enn for pasientene i buk- og ryngleie, mens andel bestrålt tynntarmsvolum er nærmest identisk i de to behandlingsleiene. Variasjonsbredden er størst i ryngleie fra dosevolum V5 til dosevolum V30, og størst i buk- og ryngleie fra dosevolum V35 til dosevolum V45.

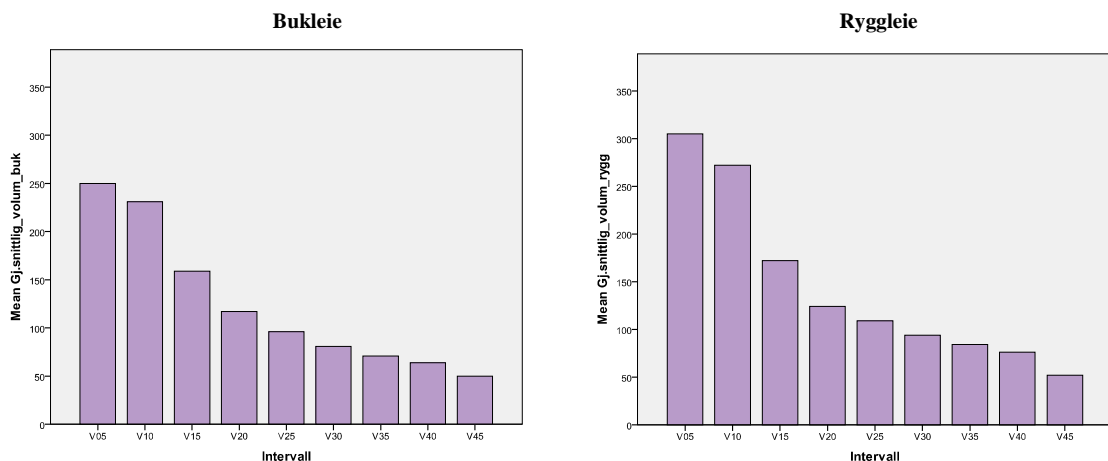
Gjennomsnittlig bestrålt tynntarmsvolum er i Tabell VII oppgitt med ± ett standardavvik.

Tabell VII: Gjennomsnittlig bestrålt tynntarmsvolum (i cm³), med SD, variasjonsbredde, andel gjennomsnittlig bestrålt tynntarmsvolum, i buk- og ryngleie fra dosevolum V5 til dosevolum V45.

Dose- volum	Bukleie n=40			Ryngleie n=42			Gj.snittlig forskjell (cm ³)
	Gj.snittlig volum (cm ³) ± SD	Variasjons- bredde (cm ³)	Andel bestrålt tynntarm	Gj.snittlig volum (cm ³) ± SD	Variasjons- bredde (cm ³)	Andel bestrålt tynntarm	
V 5	250 ± 190	0-649	0,20	305 ± 238	6-1030	0,23	-55
V 10	231 ± 189	0-632	0,19	272 ± 231	1-895	0,20	-41
V 15	159 ± 162	0-622	0,13	172 ± 198	0-858	0,13	-13
V 20	117 ± 148	0-583	0,10	124 ± 174	0-833	0,09	-7
V 25	96 ± 135	0-552	0,08	109 ± 156	0-736	0,08	-13
V 30	81 ± 119	0-543	0,07	94 ± 131	0-553	0,07	-13
V 35	71 ± 109	0-518	0,06	84 ± 117	0-491	0,06	-13
V 40	64 ± 102	0-495	0,06	76 ± 108	0-453	0,06	-12
V 45	50 ± 89	0-472	0,04	52 ± 74	0-260	0,04	-2

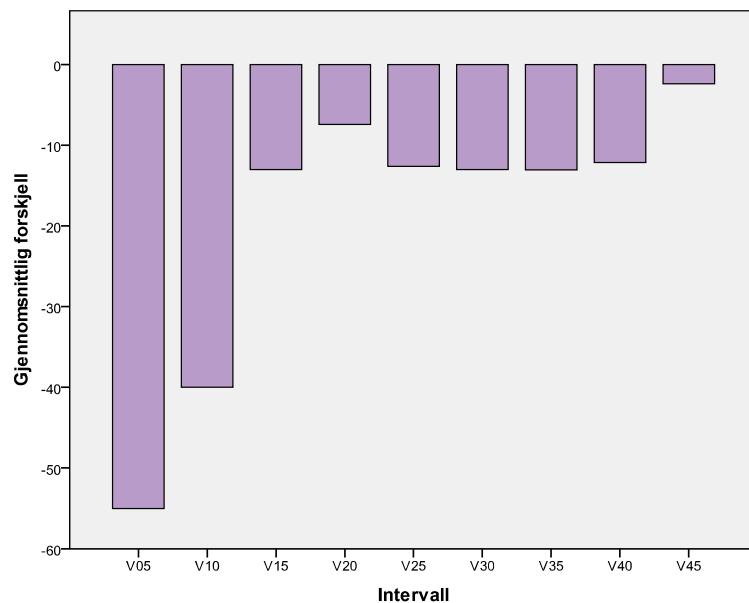
V5 = bestrålt tynntarmsvolum som har fått 5 Gy eller mer, V10 = bestrålt tynntarmsvolum som har fått 10 Gy eller mer, osv.

Når man studerer resultatene i buk- og ryngleie hver for seg, er det størst forskjell i gjennomsnittlig bestrålt tynntarmsvolum ved dosevolum V10 til dosevolum V15 (Figur 5.2.2.). Verdiene er 231 cm³ mot 159 cm³, det vil si en forskjell på 72 cm³, i bukleie, og i ryngleie er verdiene 272 cm³ mot 172 cm³, det vil si en forskjell på 100 cm³ (Tabell VII).



Figur 5.2.2. Histogram som viser gjennomsnittlig bestrålt tynntarmsvolum (i cm³), i buk- og ryngleie fra dosevolum V5 til dosevolum V45. Bukleie til venstre, og ryngleie til høyre.

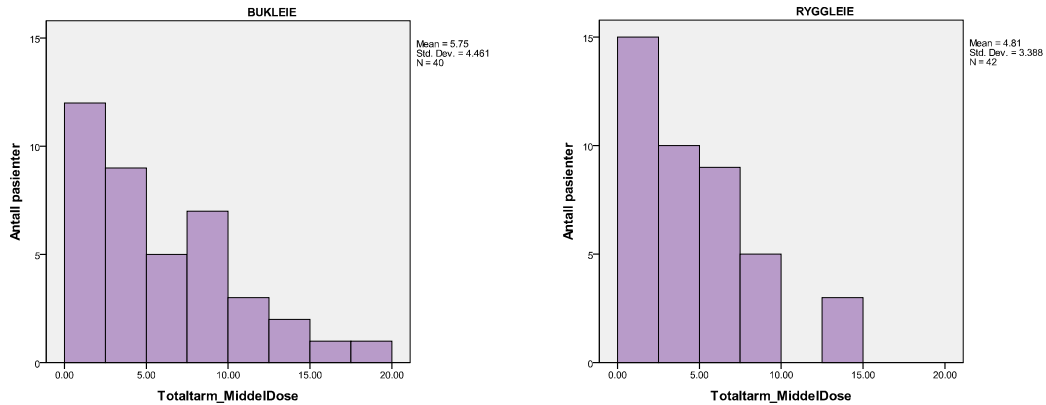
I Figur 5.2.3. er det tatt utgangspunkt i buklegeie som referanseverdi ved beregning av gjennomsnittlig forskjell. Ettersom gjennomsnittlig bestrålt tynntarmsvolum generelt er større i ryggeleie enn i buklegeie, får vi negative verdier for alle intervallene i gjennomsnittlig forskjell mellom buk- og ryggeleie. Det er størst forskjell i gjennomsnittlig bestrålt tynntarmsvolum mellom buk- og ryggeleie ved dosevolum V5, med en forskjell på -55 cm^3 . Deretter er det størst forskjell ved dosevolum V10, med en forskjell på -41 cm^3 . Det er minst forskjell ved dosevolum V45. Her er forskjellen -2 cm^3 . Forskjellen i gjennomsnittlig bestrålt tynntarmsvolum er ganske lik fra dosevolum V15 til V40, med en litt mindre forskjell ved dosevolum V20.



Figur 5.2.3. Histogram som viser gjennomsnittlig forskjell i bestrålt tynntarmsvolum (i cm^3), mellom buk- og ryggeleie, fra dosevolum V5 til dosevolum V45.

5.2.2 Total tarm

Ut i fra Figur 5.2.4. kan man lese at den gjennomsnittlige dosen til total tarm er 5,8 Gy i buklegeie, med et standardavvik på 4,5, og dosen varierer fra 1,1 Gy til 18,9 Gy. I ryggeleie er den gjennomsnittlige dosen til total tarm 4,8 Gy, med et standardavvik på 3,4, og dosen varierer fra 0,3 Gy til 13,9 Gy. Den gjennomsnittlige dosen til total tarm er høyere for pasientene i buklegeie enn i ryggeleie. Standardavviket er størst i buklegeie.



Figur 5.2.4. Histogram som viser fordelingen av dose til total tarm (i Gy), i buk- og ryngleie. Bukleie til venstre, og ryngleie til høyre.

Ifølge Tabell VIII er minimumsdosen til total tarm 0 Gy i både buk- og ryngleie. Den gjennomsnittlige maksimumsdosen til total tarm er 45,2 Gy i bukleie, og 43,1 Gy i ryngleie. Gjennomsnittlig maksimumsdose til total tarm er høyest for pasientene i bukleie.

Tabell VIII: Gjennomsnittlig minimums- og maksimumsdose og gjennomsnittlig dose til total tarm (i Gy), med SD, i buk- og ryngleie.

Leie	Mindose (Gy)	Maxdose (Gy)	Gj.snittsdose (Gy)	SD
Bukleie	0	45,2	5,8	4,5
Ryngleie	0	43,1	4,8	3,4

Ifølge Tabell IX og Figur 5.2.4. er gjennomsnittlig bestrålt volum av total tarm større i ryngleie enn i bukleie ved dosevolum V5 og V10, og større i bukleie fra dosevolum V15 til V45, mens andel bestrålt volum av total tarm er nærmest identisk i de to behandlingsleiene. Variasjonsbredden er størst i ryngleie fra dosevolum V5 til V25, og størst i bukleie fra dosevolum V30 til V45.

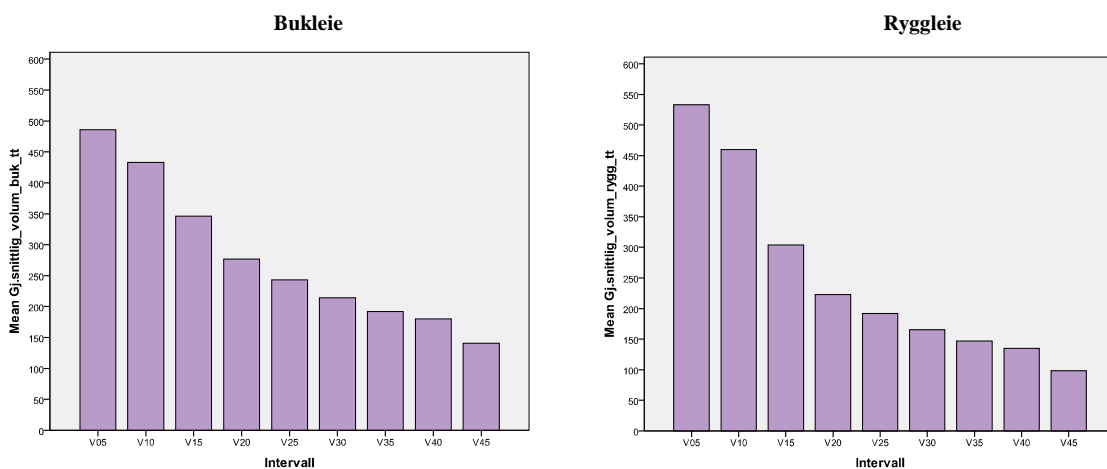
Gjennomsnittlig bestrålt volum av total tarm er i Tabell IX oppgitt med \pm ett standardavvik.

Tabell IX: Gjennomsnittlig bestrålt volum av total tarm (i cm³), med SD, variasjonsbredde, og andel gjennomsnittlig bestrålt volum av total tarm, i buk- og ryngleie fra dosevolum V5 til V45.

Dosevolum	Bukleie n=40			Ryngleie n=42			Gj.snittlig forskjell (cm ³)
	Gj.snittlig volum (cm ³) ± SD	Variasjonsbredde (cm ³)	Andel bestrålt total tarm	Gj.snittlig volum (cm ³) ± SD	Variasjonsbredde (cm ³)	Andel bestrålt total tarm	
V 5	486 ± 278	83-969	0,18	533 ± 326	0-1790	0,18	- 47
V 10	433 ± 261	50-934	0,16	460 ± 299	0-1562	0,16	- 27
V 15	346 ± 254	15-897	0,13	304 ± 293	0-1407	0,10	- 42
V 20	277 ± 242	7-828	0,10	223 ± 269	0-1335	0,08	- 54
V 25	243 ± 229	0-787	0,09	192 ± 227	0-1036	0,06	- 51
V 30	214 ± 206	0-772	0,08	165 ± 185	0-763	0,06	49
V 35	192 ± 187	0-739	0,07	147 ± 163	0-653	0,05	45
V 40	180 ± 178	0-710	0,07	135 ± 149	0-587	0,05	45
V 45	141 ± 149	0-658	0,06	98 ± 105	0-395	0,03	43

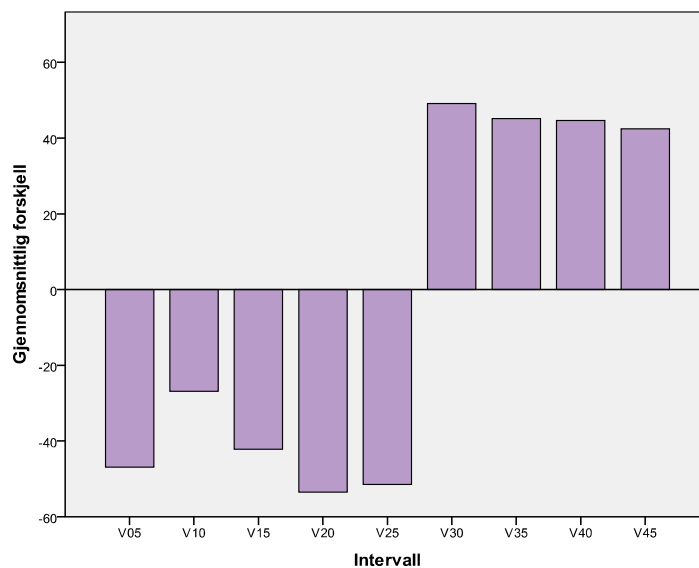
V5 = bestrålt volum av total tarm som har fått 5 Gy eller mer, V10 = bestrålt volum av total tarm som har fått 10 Gy eller mer, osv.

Når man studerer resultatene i buk- og ryngleie hver for seg, er det størst forskjell i gjennomsnittlig bestrålt volum av total tarm ved dosevolum V10 til dosevolum V15 (Figur 5.2.5.). Forskjellen er 433 cm³ mot 346 cm³ i bukleie, og 460 cm³ mot 304 cm³ i ryngleie (Tabell IX). Det er større forskjell i gjennomsnittlig bestrålt volum av total tarm i ryngleie enn i bukleie.



Figur 5.2.5. Histogram som viser gjennomsnittlig bestrålt volum av total tarm (i cm³), i buk- og ryngleie fra dosevolum V5 til dosevolum V45. Bukleie til venstre, og ryngleie til høyre.

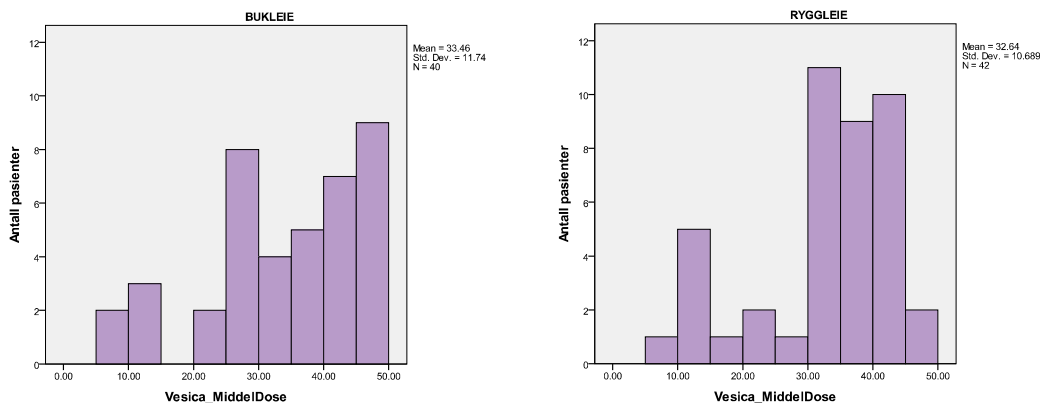
I Figur 5.2.6. er det tatt utgangspunkt i buklegeie som referanseverdi ved beregning av gjennomsnittlig forskjell. Der ryggeleie har størst gjennomsnittlig bestrålt volum av total tarm blir det derfor negative verdier, og der buklegeie har størst gjennomsnittlig bestrålt volum av total tarm, blir det positive verdier. Det er størst forskjell i gjennomsnittlig bestrålt volum av total tarm mellom buk- og ryggeleie ved dosevolum V20. Her er forskjellen -54 cm^3 . Deretter ved dosevolum V25. Det er minst forskjell ved dosevolum V10.



Figur 5.2.6. Histogram som viser gjennomsnittlig forskjell i bestrålt volum av total tarm (i cm^3), mellom buk- og ryggeleie, fra dosevolum V5 til dosevolum V45.

5.2.3 Urinblære

I buklegeie er gjennomsnittlig dose til urinblære 33,5 Gy, med et standardavvik på 11,7 (illustrert i Figur 5.2.7.) Den gjennomsnittlige dosen varierer fra 6,9 Gy til 46,3 Gy i buklegeie. I ryggeleie er den gjennomsnittlige dosen til urinblære 32,6 Gy, med et standardavvik på 10,7. Den gjennomsnittlige dosen varierer fra 7,1 Gy til 47,3 Gy i ryggeleie. Gjennomsnittlig dose er størst i buklegeie. Standardavviket er størst i buklegeie.



Figur 5.2.7. Histogram som viser fordelingen av dose til urinblære (i Gy), i buk- og ryggleie. Bukleie til venstre, og ryggleie til høyre.

Ifølge Tabell X er den gjennomsnittlige minimumsdosen til urinblære 17,9 Gy i bukleie, og 14,1 Gy i ryggleie. Ryggleie gir den laveste gjennomsnittlige minimumsdosen. Den gjennomsnittlige maksimumsdosen til urinblære er 44,3 Gy i bukleie, og 43,6 Gy i ryggleie. Gjennomsnittlig maksimumsdose er høyest for pasientene i bukleie.

Tabell X: Gjennomsnittlig minimums- og maksimumsdose og gjennomsnittlig dose til urinblære (i Gy), med SD, i buk- og ryggleie.

Leie	Mindose (Gy)	Maxdose (Gy)	Gj.snittsdose (Gy)	SD
Bukleie	17,9	44,3	33,5	11,7
Ryggleie	14,1	43,6	32,6	10,7

Bestrålt volum av urinblære ved dosevolum V40 er ifølge Tabell XI 99 cm³ i bukleie, og 133 cm³ i ryggleie. Ved dosevolum V45 er bestrålt volum av urinblære 77 cm³ i bukleie, og 104 cm³ i ryggleie. Gjennomsnittlig bestrålt urinblærevolum er størst i ryggleie. Ved dosevolum V40 blir 42 % av inntegnet urinblærevolum bestrålt i bukleie, og 56 % i ryggleie. Ved dosevolum V45 blir 32 % av inntegnet urinblærevolum bestrålt i bukleie, og 44 % i ryggleie. Gjennomsnittlig bestrålt urinblærevolum er i Tabell XI oppgitt med ± ett standardavvik.

Tabell XI: Gjennomsnittlig bestrålt volum av urinblære, med SD, og andel gjennomsnittlig bestrålt urinblærevolum (i cm³) ved dosevolum V40 og V45, i buk- og ryggleie.

Dose- volum	Bukleie		Ryggleie	
	Gj.snittlig bestrålt volum (cm ³) ± SD	Andel bestrålt urinblære	Gj.snittlig bestrålt volum (cm ³) ± SD	Andel bestrålt urinblære
V 40	99 ± 110	0,42	133 ± 100	0,56
V 45	77 ± 99	0,32	104 ± 95	0,44

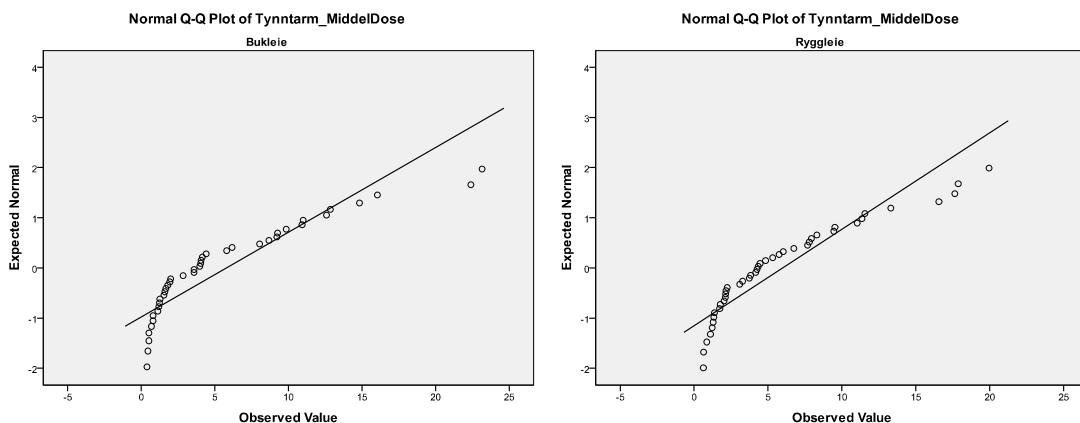
5.3 Testing av hypotesene

I følgende avsnitt presenteres de tre hypotesene på nytt, de testes hver for seg, og resultatene av testene beskrives fortløpende. Kriterier for valgt statistikk presenteres i sin helhet ved 1. hypotese, og refereres til ved de neste.

Den første hypotesen var følgende:

H0-1: ”Det er ingen forskjell i gjennomsnittlig stråledose til tynntarmen mellom buk- og ryggleie ved strålebehandling av pasienter med rectumcancer.”

Q-Q-plotene i Figur 5.3.1. nedenfor viser at punktene ligger spredt omkring den rette linjen, både i buk- og ryggleie, og viser dermed at datasettet for gjennomsnittlig stråledose til tynntarmen ikke er helt normalfordelt.



Figur 5.3.1. Q-Q-plot for gjennomsnittlig tynntarmsdose. Bukleie til venstre, ryggleie til høyre.

Ved gjennomføring av normalitetstestene Kolmogorov-Smirnov og Shapiro-Wilk, ble resultatene p-verdier som var mindre enn 0,05, både i buk- og ryngleie. Dette bekrefter det som Q-Q-plotene viser, nemlig at verdiene ikke er normalfordelte.

Ettersom datasettet for gjennomsnittlig tynntarmsdose ikke viste en normalfordeling, valgte man først å teste den første hypotesen (H0-1) ved hjelp av den ikke-parametriske testen Mann-Whitney. Ved gjennomføring av denne testen ble resultatet en p-verdi på 0,358. Se Tabell XII, hentet fra SPSS.

Tabell XII: Resultat ved gjennomføring av Mann-Whitney på gjennomsnittlig tynntarmsdose, i buk- og ryngleie.

Hypothesis Test Summary				
	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of Tynntarm_MiddelDose is the same across categories of Leie.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.358	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

Selv om datasettet ikke viste en normalfordeling, kunne man likevel velge å gjennomføre en t-test for uavhengige utvalg, siden det viktigste kravet, kravet om uavhengighet, var oppfylt. Man valgte derfor å gjennomføre denne t-testen i tillegg til den ikke-parametriske testen Mann-Whitney, for å se om man fikk de samme resultatene i de to testene. Ved hjelp av Levene`s test fant man at variansen i de ulike gruppene var lik.

Ifølge Tabell XIII ble p-verdien 0,848 ved gjennomføring av t-test for uavhengige utvalg på H0-1.

Tabell XIII: Resultat ved gjennomføring av t-test og Mann-Whitney på gjennomsnittlig tynntarmsdose, i buk- og ryngleie.

Gj.snittlig tynntarmsdose (Gy) i ryngleie	Gj.snittlig tynntarmsdose (Gy) i bukleie	p-verdi t-test	p-verdi Mann-Whitney
6,0	5,8	0,358	0,848

På bakgrunn av resultatene i Tabell XIII, finnes det ut i fra et signifikansnivå på 5 %, ingen statistiske holdepunkter for å forkaste H0-1, ettersom p-verdien ved gjennomføring av t-test for uavhengige utvalg var større enn 0,05. Man kan derfor konkludere med at man beholder H0-1. Det er altså ingen statistisk signifikant forskjell i gjennomsnittlig stråledose til tynntarmen mellom buk- og ryggleie ved strålebehandling av pasienter med rectumcancer.

Som nevnt i avsnitt 2.2 henviser flere referanser i litteraturen til 15 Gy som et viktig skille for graden av akutte bivirkninger. I den andre hovedhypotesen (H0-2) valgte man derfor å teste om det var forskjell i dosevolum V15 til tynntarm i denne studien også.

Den andre hypotesen var følgende:

H0-2: Det er ingen forskjell i dosevolum V15 til tynntarmen mellom buk- og ryggleie ved strålebehandling av pasienter med rectumcancer.

Ved bruk av Q-Q-plot fikk man punktene spredt omkring den rette linjen, både i buk- og ryggleie. Ved normalitetstestene Kolmogorov-Smirnov og Shapiro-Wilk, fikk man p-verdier som var mindre enn 0,05, i både buk- og ryggleie. Ut i fra disse resultatene er datasettet for dosevolum V15 til tynntarm heller ikke normalfordelt. Ved gjennomføring av den ikke-parametriske testen Mann-Whitney på H0-2, ble resultatet en p-verdi på 0,882. Ved gjennomføring av t-test for uavhengige utvalg, fikk man en p-verdi på 0,746 (Tabell XIV).

Tabell XIV: Resultat ved gjennomføring av t-test og Mann-Whitney på gjennomsnittlig bestrålt tynntarmsvolum ved dosevolum V15, i buk- og ryggleie.

Gj.snittlig tynntarmsvolum (cm ³) i ryggleie	Gj.snittlig tynntarmsvolum (cm ³) i bukleie	p-verdi t-test	p-verdi Mann-Whitney
172	159	0,746	0,882

På bakgrunn av resultatene i Tabell XIV, er det ut i fra et signifikansnivå på 5 %, ingen statistiske holdepunkter for å forkaste H0-2, ettersom p-verdien ved gjennomføring av t-test for uavhengige utvalg var større enn 0,05. Man velger derfor å beholde H0-2, og

kan konkludere med at det er ingen statistisk signifikant forskjell i dosevolum V15 til tynntarmen mellom buk- og ryggleie ved strålebehandling av pasienter med rectumcancer.

Store deler av det bestrålte volumet av tynntarmen mottar lave stråledoser under strålebehandlingen. Det er interessant å undersøke om det er forskjell i gjennomsnittlig bestrålt volum av tynntarm mellom buk- og ryggleie for lave doser. I den tredje hovedhypotesen ble det derfor valgt å ta utgangspunkt i dosevolum V5.

Den tredje hypotesen var følgende:

H0-3: Det er ingen forskjell i dosevolum V5 mellom buk- og ryggleie ved strålebehandling av pasienter med rectumcancer.

Ved bruk av Q-Q-plot, fikk man punktene spredt omkring den rette linjen, både i buk- og ryggleie. Ved normalitetstestene Kolmogorov-Smirnov og Shapiro-Wilk, fikk man p-verdier som var mindre enn 0,05, i både buk- og ryggleie. På bakgrunn av disse resultatene er datasettet for dosevolum V5 til tynntarm ikke normalfordelt. Ved gjennomføring av den ikke-parametriske testen Mann-Whitney på H0-3, ble resultatet en p-verdi på 0,295. Ved gjennomføring av t-test for uavhengige utvalg, fikk man en p-verdi på 0,248 (Tabell XV).

Tabell XV: Resultat ved gjennomføring av t-test og Mann-Whitney på gjennomsnittlig bestrålt tynntarmsvolum ved dosevolum V5, i buk- og ryggleie.

Gj.snittlig tynntarmsvolum (cm ³) i ryggleie	Gj.snittlig tynntarmsvolum (cm ³) i bukleie	p-verdi t-test	p-verdi Mann-Whitney
305	250	0,248	0,295

På bakgrunn av resultatet i Tabell XV, er det ut i fra et signifikansnivå på 5 %, ingen statistiske holdepunkter for å forkaste H0-3, ettersom p-verdien ved gjennomføring av t-test for uavhengige utvalg var større enn 0,05. Man velger derfor å beholde H0-3, og kan konkludere med at det er ingen statistisk signifikant forskjell i dosevolum V5 til

tynntarmen mellom buk- og ryggleie ved strålebehandling av pasienter med rectumcancer.

5.4 Tilleggsanalyser

Resultatene fra analysene på de tre hypotesene viste ingen statistisk signifikante forskjeller mellom buk- og ryggleie i stråledose og dosevolum til tynntarmen. Stråledose er en viktig parameter for utvikling av bivirkninger i et organ (Milano et al., 2007). I den videre analysen ble det derfor estimert gjennomsnittlig stråledose til tynntarmen med 95 % -konfidensintervall i de ulike gruppene, på hele pasientutvalget, uavhengig av pasientleie.

Tabell XVI, nedenfor, viser 95 % -konfidensintervallet for forskjellen i gjennomsnittlig tynntarmsdose på hele pasientutvalget for de ulike variablene.

Tabell XVI: 95 % -konfidensintervall for gjennomsnittlig tynntarmsdose, på hele pasientutvalget.

Variabel	Antall pasienter (n)	Gj.snittlig tynntarmsdose (Gy)	95 %-KI
Preoperativ	77	5,6	[4.4, 6.8]
Postoperativ	5	10,1	[1.0, 19.2]
Kvinner	29	9,5	[6.9, 12.0]
Menn	53	3,9	[3.0, 4.9]
Med stomi	11	7,8	[3.7, 12.0]
Uten stomi	71	5,6	[4.3, 6.9]
Med lysker	13	6,5	[2.2, 10.8]
Uten lysker	69	5,8	[4.5, 7.0]
Høytsittende tumor	36	6,0	[4.1, 7.9]
Lavtsittende tumor	46	5,8	[4.2, 7.5]
BMI \geq 25	52	5,1	[3.8, 6.5]
BMI $<$ 25	28	7,6	[5.1, 10.1]

Ifølge Tabell XVI er 95 % -konfidensintervallene for alle variablene overlappende, bortsett i fra variablene kvinner og menn. Intervallet for kvinner er [6.9, 12.0] og intervallet for menn er [3.0, 4.9]. Etersom intervallene ikke overlapper, kan man anta at det er en signifikant forskjell i gjennomsnittlig tynntarmsdose for kvinner og menn for pasienter som får strålebehandling for rectumcancer. 95 % -konfidensintervallet er

smalest for variabelen menn. Her er intervallet [3.0, 4.9]. Intervallet er bredest for variabelen postoperative pasienter. Her er intervallet [1.0, 19.2].

Ettersom 95 % -konfidensintervallet for alle variablene, bortsett i fra variablene kvinner og menn, har overlappende intervall, kan vi konkludere med at de avhengige variablene BMI \geq 25 eller BMI $<$ 25, pre- eller postoperativ strålebehandling, om pasienten har stomi eller ikke, om pasienten har en høyt- eller lavtsittende tumor eller om pasienten har inkludert lyskene i målvolumet eller ikke, med 95 % sikkerhet ikke gir noen statistisk signifikante forskjeller i gjennomsnittlig tynntarmsdose for pasienter som får strålebehandling for rectumcancer.

6 DISKUSJON

6.1 Hovedfunn

Resultatene fra den beskrivende statistikken viser at det kun er små forskjeller mellom buk- og ryggeleie i gjennomsnittlig stråledose til risikoorganene og gjennomsnittlig bestrålt volum av disse. Resultatene fra analysene viser at det ikke er noen signifikante forskjeller i gjennomsnittlig tynntarmsdose og gjennomsnittlig bestrålt tynntarmsvolum mellom buk- og ryggeleie ved strålebehandling av pasienter med rectumcancer. Selv om resultatene ikke viser statistisk signifikante forskjeller i gjennomsnittlig tynntarmsdose og gjennomsnittlig bestrålt volum av tynntarm mellom buk- og ryggeleie, er det likevel forskjeller mellom de ulike behandlingsleiene i utvalget vårt. Pasientene i ryggeleie får en gjennomsnittlig høyere tynntarmsdose enn pasientene i bukleie. Dette er i tråd med det som er skrevet innledningsvis, nemlig at man forventer lavere tynntarmsdose i bukleie grunnet tynntarmens lokalisasjon. Denne antakelsen støttes også ved analyse på gjennomsnittlig bestrålt volum av tynntarm, hvor resultatene viser at pasientene i ryggeleie får størst bestrålt tynntarmsvolum, både ved dosevolum V5 og dosevolum V15. Det kan bety at tynntarmens lokalisasjon er forskjellig i buk- og ryggeleie, og at tynntarmen skyves mer ut av strålevolumet ved strålebehandling i bukleie. Ifølge litteraturen er bestrålt tynntarmsvolum av betydning for graden av akutte og kroniske bivirkninger (Koelbl et al., 1999). Resultatene fra denne studien kan derfor bety at pasientene i ryggeleie får større grad av bivirkninger enn pasientene i bukleie, på grunn av at behandling i ryggeleie gir større bestrålt tynntarmsvolum. Vi kan imidlertid ikke trekke noen konklusjon på grunnlag av dette uten å ha vurdert pasientenes subjektive bivirkninger. Årsaken til at pasientene i ryggeleie får høyere gjennomsnittlig tynntarmsdose og større gjennomsnittlig bestrålt tynntarmsvolum enn pasientene i bukleie, kan være at tynntarmens lokalisasjon ved behandling i ryggeleie er mer på samme sted ved hver behandling enn ved behandling i bukleie. Dette innebærer at det er det samme tynntarmsvolumet som får de ulike stråledosene ved hver behandling. Strålebehandling i bukleie kan medføre at tynntarmen legger seg fremover i magen og bekkenet, og dermed skyves mer ut av strålevolumet, noe som også medfører lavere gjennomsnittlig stråledose til tynntarmen.

I denne studien har jeg ikke sammenliknet resultatene opp mot pasientenes egne subjektive symptomer på akutte bivirkninger, men man antar at det er en sammenheng mellom stråledose/bestrålt volum til risikoorgan og graden av akutte bivirkninger. Det er derfor grunn til å kunne sammenlikne resultatene fra denne studien med tidligere forskning på området. Ut i fra tidligere forskning skulle man kanskje forvente at det var større forskjell i gjennomsnittlig tynntarmsdose og gjennomsnittlig bestrålt tynntarmsvolum mellom de ulike behandlingsleiene. Flere tidligere studier viser nemlig statistisk signifikante forskjeller mellom stråledose og volum til risikoorgan og bivirkninger (Baglan et al., 2002; Drzymala et al., 2009; Gunnlaugsson et al., 2007; Nuyttens et al., 2001; Robertson et al., 2008; Tho et al., 2006). Ingen av disse tidligere studiene var randomiserte, og det betyr at resultatene fra denne studien kan være viktig for faget. Drzymala et al. (2009) og Koelbl et al. (1999) er de eneste av de tidligere studiene på området som har sammenliknet buk- og ryngleie, ellers er de fleste studiene gjennomført med pasientene i bukleie (Baglan et al., 2002; Nuyttens et al., 2001; Robertson et al., 2008; Tho et al., 2006). I Gunnlaugsson et al. (2007) sin studie ble pasientene behandlet i ryngleie. Det er ingen tidligere studier på området som har sagt noe om hvor stor forskjellen mellom buk- og ryngleie må være for å være klinisk signifikant.

Det er størst forskjell i gjennomsnittlig bestrålt tynntarmsvolum mellom buk- og ryngleie ved dosevolum V5 og dosevolum V10, hvor pasientene i ryngleie får større bestrålt tynntarmsvolum enn pasientene i bukleie. Forskjellen ved dosevolum V5 var - 55 cm³, og ved dosevolum V10 var forskjellen - 41 cm³. Resultatene fra Drzymala et al. (2009) sin studie viste også at det var små forskjeller i bestrålt tarmvolum mellom buk- og ryngleie. Den største forskjellen var også i denne studien ved dosevolum V5 og dosevolum V10, hvor et signifikant større volum av tarm ble bestrålt i ryngleie enn i bukleie. I denne studien gjennomgikk pasientene CT-scanning i både buk- og ryngleie med full blære, for å evaluere hvor stort volum av tarmen som ble bestrålt, og hvilke stråledoser tarmen fikk. Ettersom Drzymala et al. (2009) sin studie ikke var randomisert og inkluderte få pasienter, kan det være bare tilfeldigheter, som at utvalget var skjevt trukket, at resultatene viste statistisk signifikans.

Det er interessant å se at det er forskjeller i bestrålt tynntarmsvolum ved lave doser, ettersom store deler av tynntarmen mottar lave doser. Betydningen av dette er avhengig av om man ser på tynntarmen som et serielt eller et parallelt organ. Oppfatningen om

organets struktur vil variere avhengig av hvilken komplikasjon som vurderes. Hvis man ser på tynntarmen som et parallelt organ, kan man bestråle deler av tynntarmen uten at det oppstår komplikasjoner. Det betyr at gjennomsnittsdosen er avgjørende for skade på organet. Hvis man ser på den som et serielt organ, kan man kun bestråle en liten del av tynntarmen før det oppstår komplikasjoner. Det betyr at maksdosen er avgjørende for skade på organet. Man antar som regel at tynntarmen er et parallelt organ, og ettersom tynntarmen er et organ som er i bevegelse, vil tynntarmens lokalisasjon være forskjellig fra en behandling til den neste. Det betyr at maksdosen sannsynligvis vil være på forskjellige deler av tynntarmen under et helt behandlingsforløp. I praksis tar man sjelden hensyn til maksdosen ved doseplanleggingen, da man vet at den sannsynligvis bare er dosen til en voksel i volumet av tynntarmen, og ikke et volum som vil være klinisk relevant. Maksdosen vil sannsynligvis også være lokalisert forskjellig fra en behandling til den neste. Det er kun små forskjeller i maksdosen til tynntarm, total tarm og urinblære mellom buk- og ryngleie i denne studien. Fremfor å ta hensyn til maksdosen ved doseplanleggingen, prøver man heller å tilstrebe at et så lite volum som mulig av tynntarmen blir bestrålt, ettersom maksdosen sannsynligvis bare er dosen til en voksel i volumet av tynntarmen.

Det er ganske naturlig at det er størst forskjell i gjennomsnittlig bestrålt tynntarmsvolum ved dosevolum V5 og dosevolum V10, ettersom det er disse dosevolumene som ligger lengst unna målvolumet. I bukleie skyves disse volumene fremover og ut av strålevolumet. Jo høyere dosevolum, jo nærmere målvolumet er man, og tynntarmen forskyves sannsynligvis ikke så mye ved de dosevolumene som er nærmest målvolum. Ved dosevolum V45 er det nesten ikke forskjell i gjennomsnittlig bestrålt tynntarmsvolum mellom buk- og ryngleie, og det er i tillegg et lite volum. Det kan være på grunn av at det ikke er langt unna totaldosen til målvolumet, som er 46 Gy. Drzymala et al. (2009) sine resultater viste ingen signifikante forskjeller mellom buk- og ryngleie i gjennomsnittlig bestrålt tarm fra dosevolum V20 til dosevolum V45.

I denne studien viste resultatene ingen statistisk signifikante forskjeller i gjennomsnittlig bestrålt tynntarmsvolum mellom buk- og ryngleie ved dosevolum V15. Resultatene viser allikevel at det er en forskjell mellom de to behandlingsleiene ved dette dosevolumet. Pasientene i ryngleie får et gjennomsnittlig større bestrålt tynntarmsvolum enn pasientene i bukleie. Ifølge Drzymala et al. (2009) var det ved dosevolum

V15 kun marginale forskjeller i gjennomsnittlig bestrålt volum av tarm, hvor pasientene i ryngleie fikk et større bestrålt volum av tarm enn pasientene i bukleie. Som nevnt i avsnitt 3.3., kan risikoen for alvorlige stråleinduserte akutte bivirkninger på tynntarm forutsis ved hjelp av en terskelmodell. Det absolutte volumet av tynntarm som mottar 15 Gy eller mer, bør ifølge Kavanagh et al. (2010) holdes under 120 cm³ for å redusere graden av alvorlige bivirkninger, hvis tynntarmen er tegnet med hver eneste tarmslynge. Hvis hele det volumet som tynntarmen kan bevege seg innenfor i løpet av et behandlingsforløp er tegnet, bør volumet som mottar over 45 Gy holdes under 195 cm³ (ibid). Ved inntegning av tynntarm i denne studien, har vi ikke tegnet hver eneste tarmslynge, men vi har heller ikke tegnet hele det volumet som tarmen kan bevege seg innenfor i løpet av et helt behandlingsforløp. Resultatene fra denne studien viser at det gjennomsnittlige volumet av tynntarm som mottar en dose på 15 Gy eller mer er henholdsvis 159 cm³ i bukleie, og 172 cm³ i ryngleie (Tabell VII). Dette er over terskelverdien for 15 Gy eller mer som anbefales av Kavanagh et al. (2010). Ifølge flere tidligere studier ser det ut til at graden av akutt diaré har en sammenheng med hvor stort tynntarmsvolum som blir bestrålt. Større bestrålt tynntarmsvolum gir alvorligere grad av bivirkninger forbundet med tynntarmen. Gunnlaugsson et al. (2007) fant en signifikant klinisk sammenheng mellom graden av akutt diaré og bestrålt tynntarmsvolum. De pasientene som mottok en dose over 15 Gy på et tynntarmsvolum som var større enn 150 cm³, opplevde alvorligere grad av akutt diaré enn de pasientene som mottok over 15 Gy på et tynntarmsvolum som var mindre enn 150 cm³. Resultatene fra Baglan et al. (2002) sin studie viste også at det er en terskel for sammenheng mellom bestrålt volum av tynntarm og graden av akutt diaré, og for 15 Gy var terskelen 150 cm³. Minsky et al. (1995) fant i sin studie at gjennomsnittlig bestrålt tynntarmsvolum var større hos de pasientene som fikk alvorlige bivirkninger, enn hos de pasientene som opplevde mindre alvorlige bivirkninger.

Vi kan ikke i denne studien si noe om graden av akutte bivirkninger ved disse dose-volumene, men ut i fra resultatene fra Gunnlaugsson et al. (2007) og Baglan et al. (2002) sine studier, kan vi muligens forvente en høyere bivirkningsfrekvens hos de pasientene som mottar en dose over 15 Gy på et tynntarmsvolum som er større enn 150 cm³, enn hos de pasientene som mottar en dose over 15 Gy på et tynntarmsvolum som er mindre enn 150 cm³. I tillegg kan vi kanskje forvente en høyere bivirkningsfrekvens hos de pasientene som får størst gjennomsnittlig bestrålt tynntarmsvolum, ettersom

mange av de tidligere studiene som er gjennomført på pasienter med rectumcancer, viser signifikante sammenhenger mellom bestrålt tynntarmsvolum og graden av akutt diaré. Det vil også bety at vi muligens kan forvente en høyere grad av bivirkninger hos pasientene i ryngleie, ettersom ryngleie gir størst gjennomsnittlig volum av bestrålt tynntarm. Resultatene fra både Robertson et al. (2008), Gunnlaugsson et al. (2007) og Baglan et al. (2002) sine studier viser alle at det er et skille ved 15 Gy i forhold til graden av akutt diaré og bestrålt tynntarmsvolum. Ettersom graden av akutte bivirkninger relatert til tynntarmen ser ut til å være avhengig av tynntarmsvolum som mottar over 15 Gy, kan det å redusere tynntarmsvolumet i den fremre regionen kanskje ha en innvirkning på stråletoleransen (Nuyttens et al., 2001).

Ifølge den deskriptive statistikken er det forskjeller mellom buk- og ryngleie i både gjennomsnittlig bestrålt total tarm og stråledose til total tarm. Pasientene i bukleie har en gjennomsnittlig høyere stråledose til total tarm enn pasientene i ryngleie. Pasientene i ryngleie har et gjennomsnittlig større bestrålt volum av total tarm enn pasientene i bukleie ved dosevolum V5 og dosevolum V10. Fra dosevolum V15 til dosevolum V45 er det derimot pasientene i bukleie som har størst gjennomsnittlig bestrålt volum av total tarm. Det er størst forskjell i gjennomsnittlig bestrålt volum av total tarm mellom buk- og ryngleie ved dosevolum V20, hvor pasientene i bukleie har et større gjennomsnittlig bestrålt volum av total tarm enn pasientene i ryngleie. Selv om bukleie gir minst bestrålt tynntarmsvolum, gir det et større volum bestrålt total tarm. Dette kan bety at tykktarmen er mer stabil enn tynntarmen, og derfor ikke faller fremover og ut av strålevolumet ved behandling i bukleie. Gunnlaugsson et al. (2007) fant ingen signifikant sammenheng mellom bestrålt volum av tykktarm og graden av akutt diaré. De spekulerer i om årsaken til dette kan være at en mindre del av tykktarmen ble bestrålt, at det er mindre overflateareal per tarmslynge på tykktarmen enn på tynntarmen, eller at tykktarmen er et mer stråleresistent organ enn tynntarmen.

Gjennomsnittlig dose til tynntarmen er ikke det eneste målet på hvor stor stråledose dette organet har mottatt. Ettersom en stor del av det inntegnede tynntarmsvolumet ikke blir bestrålt er det i denne studien også valgt å beregne hvor stor andel av tynntarmen som ble bestrålt ved de ulike dosevolum-intervallene, ut i fra hvor stort tynntarmsvolum som var tegnet inn. Ettersom verdiene deskriptivt viste relativt små forskjeller

(tilsvarende like verdier) mellom buk- og ryggeleie, er dette med på å bekrefte funnene i hypotesene.

For urinblære er det også forskjeller i gjennomsnittlig stråledose og gjennomsnittlig bestrålt volum av dette organet mellom buk- og ryggeleie, selv om disse forskjellene ikke er signifikante. Pasientene i bukleie har en gjennomsnittlig høyere urinblæredose enn pasientene i ryggeleie. Pasientene i ryggeleie har det største gjennomsnittlige bestrålte volumet av urinblære, både ved dosevolum V40 og dosevolum V45. Drzymala et al. (2009) fant også at det gjennomsnittlige urinblærevolumet var størst i ryggeleie, og forskjellen mellom buk- og ryggeleie var signifikant. Koelbl et al. (1999) fant at den mediane dosen til urinblære var mindre i bukleie enn i ryggeleie. Større bestrålt urinblærevolum i ryggeleie kan bety at urinblæren skyves mer ut av strålevolumet ved behandling i bukleie. Det var vanskelig å kontrollere grad av blærefylling ved gjennomføring av CT-undersøkelsen. Ifølge prosedyren ved St. Olavs Hospital HF skal pasientene ha moderat blærefylling ved dette CT-opptaket. Som nevnt innledningsvis er urinblærevolumet vist å ha betydning for tynntarmens posisjon, og dermed for hvor stort tynntarmsvolum som blir bestrålt (Drzymala et al., 2009; Saynak et al., 2006). Selv om Drzymala et al. (2009) hadde faste prosedyrer for blærefylling for alle pasientene før CT-opptaket, opplevde de allikevel ulik grad av blærefylling hos pasientene. Dette betyr at det kanskje er nødvendig med en standardisering av blærefyllingen før CT-scanningen for å vurdere hvilken effekt blærefyllingen har for å redusere bestrålt tarmvolum. En fylt urinblære under strålebehandlingen kan medføre mindre bestrålt tynntarmsvolum, som er ønskelig. Ettersom urinblæren tåler store stråledoser før det oppstår komplikasjoner, kan man forsvare at en større del av urinblæren blir bestrålt i forhold til at et større volum av tynntarmen bestråles. I ”Emami-tabellen” kan man finne erfaringsbaserte toleransedoser for risikoorganene når det gjelder sene bivirkninger. Ut i fra denne tabellen kan man lese at det ikke er registrert sene bivirkninger hvis 1/3 av urinblæren bestråles. Hvis man bestråler 2/3 av urinblæren med en totaldose på 80 Gy, vil det etter 5 år være 5 % sjans for komplikasjoner, og med en totaldose på 85 Gy, er sjansen for komplikasjoner 50 %. Det ser altså ut til at urinblæren tåler en stor stråledose før det oppstår bivirkninger. I denne studien blir mellom 1/3 og 2/3 av urinblæren bestrålt til en totaldose på 46 Gy. ”Emami-tabellen” sier ingenting om risikoen for bivirkninger ved en så lav totaldose, men man kan anta at denne sjansen sannsynligvis er liten ettersom ”Emami-tabellen” tar utgangspunkt i mye større totaldoser. I praksis

erfarer vi også sjelden bivirkninger relatert til urinblæren ved strålebehandling av pasienter med rectumcancer.

Siden tynntarmen er det viktigste risikoorganet med hensyn til bivirkninger, vil resultatene fra denne studien også tilsi at bukleie er å foretrekke ved strålebehandling av pasienter med rectumcancer ettersom man antar at det er en sammenheng mellom graden av akutt diaré og bestrålt tynntarmsvolum, som er dokumentert i tidligere studier. Selv om resultatene ikke viser statistisk signifikante forskjeller i gjennomsnittlig stråledose og gjennomsnittlig bestrålt tynntarmsvolum mellom de to behandlingsleiene, kunne resultatene vist statistisk signifikans med et større utvalg. I denne studien er det bukleie som gir minst gjennomsnittlig bestrålt volum av tynntarm, og lavest gjennomsnittlig stråledose til tynntarm. Det kan derfor være en mulighet for at strålebehandling i bukleie gir mindre alvorlige bivirkninger enn strålebehandling i ryngleie. Som en følge av dette kan det være naturlig å velge bukleie som standard leie ved strålebehandling av pasienter med rectumcancer, dersom pasienten kan ligge på magen. Som nevnt innledningsvis er det flere tidligere studier som viser at det kan være fordelaktig med tanke på dose til kritiske organ (tynntarm og urinblære) å behandle pasienter med kreft i bekkenområdet i bukleie (Koelbl et al., 1999; Nuyttens et al., 2001; Olofsen-van Acht et al., 2001).

I tilleggssanalysene fant vi at gjennomsnittlig tynntarmsdose var signifikant forskjellig hos kvinner og menn. Det kan bety at tarmen er lokalisert forskjellig hos kvinner og menn, eller at anatomien er forskjellig. Det kan også bare være tilfeldig at resultatene viser en signifikant forskjell, ettersom studien ikke er designet for kjønn. Vi får en skjevhet i de to gruppene menn og kvinner, med flere menn enn kvinner, noe som kan ha påvirket resultatet. Flere tidligere studier har undersøkt om det er noen faktorer som kan ha påvirket gjennomsnittlig bestrålt tynntarmsvolum, og ingen av disse studiene har vist noen signifikant betydning. Drzymala et al. (2009) fant i sin studie at verken kjønn eller tumor sin plassering i rectum hadde noen signifikant betydning for bestrålt volum av tarm i buk- og ryngleie. Ifølge Tho et al. (2006) har verken pasientens BMI, kjønn eller tumors beliggenhet noen signifikant betydning for bestrålt tynntarmsvolum. Resultatene fra Gunnlaugsson et al. (2007) sin studie viste at verken BMI, kjønn eller stomi hadde noen signifikant betydning for graden av akutt diaré.

95 % -konfidensintervallet er smalest for variabelen menn, og dette estimatet har dermed den minste usikkerheten i datamaterialet. Det ser ut til at det kan være en signifikant forskjell i gjennomsnittlig tynntarmsdose hos kvinner og menn, og man bør kanskje vurdere om man skal ta hensyn til kjønn ved valg av behandlingsleie for disse pasientene.

Intervallet er bredest for variabelen postoperative pasienter. Her er intervallet [1.0, 19.2]. Ettersom dette er det bredeste intervallet, inneholder det derfor den største usikkerheten i datamaterialet. Vi vet ikke hvor i dette intervallet gjennomsnittsverdien befinner seg. Pasientgrunnlaget her er veldig lite. Det var bare 5 postoperative pasienter som ble inkludert i denne studien. Av disse ble 2 pasienter randomisert til behandling i bukleie og 3 pasienter ble randomisert til behandling i ryngleie. Ettersom de fleste pasientene i denne studien er preoperative (77 pasienter), er det vanskelig å trekke noen konklusjon på grunnlag av disse resultatene om pre- eller postoperativ strålebehandling har noen betydning for gjennomsnittlig tynntarmsdose. Til dette kreves det et mye større pasientgrunnlag med postoperative pasienter. Årsaken til at de fleste pasientene i denne studien var preoperative, var at de postoperative pasientene som oftest hadde problemer med å ligge på magen, eller ikke ville ligge på magen på grunn av at de nylig hadde operert inn stomi. Ettersom de ikke hadde mulighet til å ligge i bukleie, kunne de dermed heller ikke inkluderes i studien. Resultatene fra denne studien kan derfor sies å gjelde for preoperative pasienter, da dette utgjør den største andelen av de inkluderte pasientene. Ifølge litteraturen vil pre- eller postoperativ strålebehandling påvirke hvordan tynntarmen legger seg i bekkenet.

6.2 Metodediskusjon

Etter gjennomføring av studien er det viktig å undersøke om resultatene er holdbare. Dette gjøres ved å se på studiens reliabilitet (pålitelighet) og validitet (gyldighet) (Polit & Beck, 2008a). Validiteten avgjør hvorvidt studien har gitt svar på de problemområdene den sier at den skulle undersøke, altså om vi måler det vi ønsker å måle, og at vi har dekning for våre konklusjoner i dataene vi har samlet. Jeg mener det er en sterk validitet i denne studien ettersom pasientene har blitt randomisert ved inklusjonen. Ved randomisering har pasientene lik sjanse for å havne i begge gruppene, og det er større

sjanse for at eventuelle ukjente faktorer vil fordele seg likt i gruppene. Ingen av de tidligere studiene jeg har funnet på dette området er randomiserte studier. Denne studien har også et relativt stort pasientgrunnlag, noe som kan bidra til å styrke resultatene. Det er muligens for lite utvalg i denne studien til å kunne forkaste en feil H0.

Vi vet ikke noe om styrken i denne studien, ettersom styrkeberegningen ble gjort ut i fra det primære målet med studien, som var reproduserbarheten i de ulike behandlingsleiene. Ettersom vi ikke vet noe om styrken i studien, er det mulig at vi har beholdt H0 på feil grunnlag. Det ideelle hadde vært å gjennomføre en styrkeberegning i forhold til stråledose/strålevolum også, men man visste ikke helt hvor veien gikk ved oppstart av den primære studien. Siden forskjellene i stråledose og dosevolum i denne studien er så små, er det sannsynligvis ikke styrke nok til å kunne forkaste en eventuell feil H0.

På tross av det store frafallet av pasienter, mener jeg allikevel at den eksterne gyldigheten vil være sterk fordi vi fortsatt har et relativt stort pasientgrunnlag i forhold til mange andre tidligere studier på området. Vi kunne imidlertid ha forlenget studien ved å gjennomføre CT-scanning og doseplanlegging på flere pasienter i både buk- og ryngleie. Eventuelt kunne vi ha inkludert andre nasjonale senter. På denne måten hadde vi raskt fått et større datamateriale.

Reliabilitet går på hvordan målingene er utført og hvor nøyaktig behandlingen av data har vært. I praksis vil det si at en studie som har god reliabilitet, måler det samme hver gang den brukes, uavhengig av hvem som administrerer prøven, eller hvem som har prøvd. For at vi skal få prøvd påstandene i problemstillingen, er det en forutsetning at undersøkelsen er pålitelig. Det er mange faktorer som kan ha påvirket påliteligheten. Før gjennomføringen av selve studien starter, anbefales det å gjennomføre en pilotstudie for å teste ut metoden (Polit & Beck, 2008a). I dette forskningsprosjektet ble det valgt å gjennomføre en pilotstudie på 3 pasienter. Det ga oss mulighet til å se hvordan studien fungerte i praksis og vi fikk testet ut de ulike skjemaene. På grunnlag av erfaringene vi fikk fra pilotstudien, måtte vi foreta noen endringer på CRF-skjemaene for å unngå misforståelser underveis i datainnsamlingen. I tillegg måtte vi tilføye noen punkter som BMI og stomi, og stråledose til risikoorganet total tarm, som ville være vesentlige for et godt resultat. Pilotstudien var dermed med på å bidra til å utelukke en del tilfeldige feil før vi startet datainnsamlingen for alvor. Dette bidro til bedre nøyaktighet og var med på

å styrke studiens pålitelighet. Data fra pilotpasientene ble ikke inkludert i det endelige datamaterialet, da vi ikke hadde hele datainnsamlingsprosessen helt klart for oss på dette tidspunktet.

Den samme protokollen ble brukt på alle pasientene som er inkludert i studien, og alle pasientene i studien har fått alle strålebehandlingene sine på det samme behandlingsapparatet hver gang. Det betyr at alle pasientene har fulgt den samme oppskriften (fremgangsmåten), noe som har vært med på å sikre et likt sammenlikningsgrunnlag i datamaterialet. Ved gjennomføring av CT-undersøkelsen og simulering av pasientene, har vi prøvd å involvere færrest mulig ansatte for å sikre nøyaktighet underveis i datainnsamlingen. Vi har hatt fokus på god opplæring og gode arbeidsbeskrivelser hvis andre utenom prosjektgruppen skulle delta i datainnsamlingen. Da Ålesund sjukehus – Helse Sunnmøre HF, ble inkludert i datainnsamlingen, reiste medlemmer av prosjektgruppen til stråleterapiavdelingen der for å gi en innføring i studien og datainnsamlingen. Dette var med på å sikre nøyaktighet i datainnsamlingen. Den samme vekten har blitt benyttet for alle pasientene ved hver veiing gjennom hele behandlingsperioden, noe som har sikret at beregning av pasientens BMI er foretatt med samme utgangspunkt hos alle pasientene. Det er kun legen som har vært tilknyttet prosjektet og jeg som har tegnet inn volum av tynntarm og total tarm i CT-snittene på alle pasientene. I de tilfellene hvor jeg har tegnet volumene, har legen sett over inntegningen etterpå, ettersom legen har best erfaring med inntegning. Når den samme legen har hatt ansvar for inntegningen på alle pasientene, øker dette sjansen for at utgangspunktet og sammenlikningsgrunnlaget er likt på alle pasientene. Urinblæren har blitt tegnet av ulike leger i avdelingen, men dette organet er lettere å definere, og resultatet er ikke avhengig av hvem som har foretatt inntegningen. Det kan være vanskelig å skille mellom tynntarm og tykktarm ved inntegningen. Kontrasten kan i enkelte tilfeller ha kommet over i tykktarmen, og i enkelte snitt kan det ofte være vanskelig å skille ulike strukturer fra hverandre i bekkenet. Vi har brukt god tid på inntegningen av strukturene, men kan allikevel ikke utelukke eventuelle feil i definisjonen.

Ved inntegning av risikoorgan er det en mulighet for eventuelle forandringer i posisjonene for hver fraksjon i en behandlingstid som varer i flere uker. Ulik grad av fylning og tømming av tarmen, kan føre til at det volumet som er definert som tarm ved doseplanleggingen ikke representerer det reelle bildet. I tillegg er tarmen et organ i

bevegelse, og CT-opptaket i forbindelse med doseplanleggingen vil kun gi et øyeblikksbilde av hvordan tarmen er lokalisert. Man skulle derfor ønsket at man kunne ha gjennomført noen ekstra CT-scanninger i løpet av behandlingsperioden på et utvalg av pasienter, for å sjekke om tarmens lokalisasjon hadde endret seg noe siden det første CT-opptaket, og om inntegningen representerer tarmen i et helt behandlingsforløp. Nuyttens et al. (2001) gjennomførte i sin studie en ukentlig CT-scanning på pasientene for å sjekke posisjoneringen til tynntarmen i løpet av behandlingsprosessen. De fant forskjeller i tynntarmsvolumet på disse CT-scanningene på grunn av ulik posisjon av tynntarmen gjennom behandlingsperioden.

Det var dessverre mange pasienter som ikke kunne inkluderes i studien. Årsaken til dette var at mange av pasientene ikke kunne eller ville ligge på magen på grunn av at de nylig hadde fått stomi. Ettersom resultatene av denne studien viser at det ikke er signifikante forskjeller mellom gjennomsnittlig stråledose til tynntarmen og gjennomsnittlig bestrålt tynntarmsvolum mellom de to behandlingsleiene, kan man derfor i de tilfeller der pasienten ikke kan eller vil ligge på magen, velge å behandle pasienten i ryggleie. Dette vil føre til at pasientene ligger mer komfortabelt og mer i ro under behandlingen, noe som gjør det lettere å gjennomføre behandlingen, både for pasienten og personalet.

Hvis vi ikke hadde hatt så stor eksklusjonsandel av pasienter, ville vi ha fått et større pasientgrunnlag, som kanskje kunne ha vist større forskjeller i datamaterialet, eller at funnene i datasettet kunne ha vist statistisk signifikans eller gitt større styrke. Utvalgsstørrelsen har betydning for om resultatet viser statistisk signifikans eller ikke. Det er lettere å få signifikante resultater jo større utvalg man har, på grunn av at større utvalg gir et mer riktig estimat (mindre usikkerhet) på den sanne verdien i populasjonen.

Alle stråleterapiavdelinger i Norge følger de nasjonale anbefalingene fra KVIST & NCICG (2010) for kurativ strålebehandling av pasienter med rectumcancer. På bakgrunn av dette, og at denne studien er randomisert og er basert på et relativt stort pasientgrunnlag, mener jeg at resultatene fra denne studien kan generaliseres til andre stråleterapiavdelinger i Norge. Dette gjelder først og fremst de avdelingene som ikke benytter "bellyboard" i bukleie ved strålebehandling av pasienter med rectumcancer, og for strålebehandling av preoperative pasienter. Selv om resultatene ikke kan

generaliseres til stråleterapiavdelinger i utlandet, ettersom det er andre prosedyrer og anbefalinger som gjelder internasjonalt, vil resultatene av studien sannsynligvis være av interesse eller være veiledende for avdelinger her også.

7 KONKLUSJON

Resultatene fra denne studien viser at det ikke er noen statistisk signifikante forskjeller mellom buk- og rygggleie i forhold til stråledose og bestrålt volum til risikoorganene. Ut i fra denne studien kan man derfor konkludere med at buk- og rygggleie kan sees på som likeverdige og valgfrie behandlingsleier ved strålebehandling av pasienter med rectumcancer. Resultatene fra denne studien kan også generaliseres til andre stråleterapi-avdelinger i Norge.

Ifølge de faglige anbefalingene fra NCICG og KVIST (2010), er behandlingsleiet valgfritt ved strålebehandling av pasienter med rectumcancer. Man kan derfor tenke seg at hvilket behandlingsleie som velges, blir en vurderingssak i hvert enkelt tilfelle, og at det avgjøres i et samarbeid mellom pasienten og personalet. På denne måten blir det lettere å gjennomføre et helt strålebehandlingsforløp, både for pasienten og personalet. Resultatene fra den andre delstudien, som omhandler reproduserbarheten ved de ulike behandlingsleiene, viste ingen statistisk signifikante forskjeller i reproduserbarhet mellom buk- og rygggleie (Solli, 2010). Disse resultatene støtter derfor min konklusjon om at behandlingsleie er valgfritt ved strålebehandling av pasienter med rectumcancer.

Det som vil være interessant i videre arbeid fremover, er å fokusere mer på pasientens livskvalitet i forhold til graden av akutte bivirkninger under strålebehandlingen. Da vil man bruke datasettet for stråledose og volum til risikoorganene og sammenlikne disse med pasientenes egne subjektive opplevelse av bivirkninger under strålebehandlingen. Ettersom de tidligere studiene på dette området ikke er randomiserte, kan resultatene fra dette arbeidet være viktig, ettersom den studien som presenteres her involverer et relativt stort antall pasienter, og i tillegg er en randomisert studie. Det er kanskje først etter at dette er gjort at man kan komme med en endelig konklusjon om hvilket behandlingsleie som bør velges for strålebehandling av pasienter med rectumcancer.

LITTERATURLISTE

- Ahnesjö, A. (2006). *Dose Engines for Photon Beams*. Paper presented at the International Physics Seminar. Oncentra MasterPlan Physics Course.
- Almås, H. (1999). Generell onkologisk sykepleie. In *Klinisk sykepleie* (pp. 207-231). Oslo: Universitetsforlaget AS.
- Baglan, K. L., Frazier, R. C., Yan, D., Huang, R. R., Martinez, A. A., & Robertson, J. M. (2002). The dose-volume relationship of acute small bowel toxicity from concurrent 5-FU-based chemotherapy and radiation therapy for rectal cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 52(1), 176-183.
- Bentel, G. C. (1996). Treatment Planning - Pelvis. In *Radiation therapy planning* (pp. 439-489). New York: McGraw-Hill.
- Bjålie, J. G., Haug, E., Sand, O., & Sjaastad, Ø. V. (1998a). Fordøyelsessystemet. In *Menneskekroppen. Fysiologi og anatomi*. (pp. 321-361). Oslo: Universitetsforlaget AS.
- Bjålie, J. G., Haug, E., Sand, O., & Sjaastad, Ø. V. (1998b). Nyrene og urinveiene. In *Menneskekroppen. Fysiologi og anatomi*. (pp. 375-404). Oslo: Universitetsforlaget AS.
- Chang, L. (2010). Slideshow: Whats` s Causing Your Pelvic Pain? Retrieved 13. oktober, 2010, from <http://women.webmd.com/slideshow-pelvic-pain-causes>
- Drzymala, M., Hawkins, M. A., Henrys, A. J., Bedford, J., Norman, A., & Tait, D. M. (2009). The effect of treatment position, prone or supine, on dose-volume histograms for pelvic radiotherapy in patients with rectal cancer. *British Journal of Radiology*, 82(976), 321-327.
- Dueland, S. (2009). Stråleterapi. Retrieved 7.mai 2010, from <http://www.oncolex.no/Tykkertarm/Prosedyrekatalog/BEHANDLING/Straleterapi.aspx?lg=procedureGroup>
- Emami, B., Lyman, J., Brown, A., Coia, L., Goitein, M., Munzenrider, J. E., et al. (1991). Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 21(1), 109-122.
- Field, A. (2009a). Everything you ever wanted to know about statistics (well, sort of). In *Discovering statistics using SPSS (and sex drugs and rock`n roll)* (Third Edition ed., pp. 31-60). London: SAGE Publications Ltd.
- Field, A. (2009b). Non-parametric tests. In *Discovering statistics using SPSS (and sex drugs and rock`n roll)* (Third edition ed., pp. 539-583). London: SAGE Publications Ltd.
- Gunnlaugsson, A., Kjellen, E., Nilsson, P., Bendahl, P. O., Willner, J., & Johnsson, A. (2007). Dose-volume relationships between enteritis and irradiated bowel volumes during 5-fluorouracil and oxaliplatin based chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Acta Oncologica*, 46(7), 937-944.

- Kavanagh, B. D., Pan, C. C., Dawson, L. A., Das, S. K., Li, A., Ten Haken, R. K., et al. (2010). Radiation dose-volume effects in the stomach and small bowel. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 76(3), 101-107.
- Koelbl, O., Richter, S., & Flentje, M. (1999). Influence of patient positioning on dose-volume histogram and normal tissue complication probability for small bowel and bladder in patients receiving pelvic irradiation: a prospective study using a 3D planning system and a radiobiological model. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 45(5), 1193-1198.
- Kreftregisteret. (2009). Cancer in Norway 2008. Retrieved 05.november, 2010, from <http://www.kreftregisteret.no/no/Generelt/Publikasjoner/Cancer-in-Norway/Cancer-in-Norway-2008/>
- Källman, P., Cronquist, A., & Brahme, A. (1992). Tumour and normal tissue responses to fractionated non-uniform dose delivery. *International Journal of Radiation Biology* 62(2), 249-262.
- Malterud, K. (2003). Helsinkideklarasjonen fra Verdens legeförening. In *Kvalitative metoder i medisinsk forskning* (pp. 221-226). Oslo: Universitetsforlaget.
- Milano, M. T., Constine, L. S., & Okunieff, P. (2007). Normal Tissue Tolerance Dose Metrics for Radiation Therapy of Major Organs. *Seminars in Radiation Oncology*, 17, 131-140.
- Minsky, B. D., Conti, J. A., Huang, Y., & Knopf, K. (1995). Relationship of Acute Gastrointestinal Toxicity and the Volume of Irradiated Small Bowel in Patients Receiving Combined Modality Therapy for Rectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 13(6), 1409-1416.
- NCI. (1999). Common Toxicity Criteria Manual. Retrieved 7.mai, 2010, from http://www.krog.or.kr/down/protocols_down/ctcmanual6-1-99.pdf
- NGICG. (2010). Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm. Retrieved 08. oktober, 2010, from http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonale_faglige_retningslinjer/nasjonalt_handlingsprogram_med_retningslinjer_for_diagnostikk_behandling_og_oppfølging_av_kreft_i_tykkarm_og_endetarm_704744
- NGICG, & KVIST. (2006). Nasjonalt handlingsprogram for preoperativ strålebehandling av rectumcancer. Retrieved 21. september, 2010, from <http://www.nrpa.no/dav/70a0a5df8b.pdf>
- NGICG, & KVIST. (2007). Nasjonalt handlingsprogram for postoperativ strålebehandling av rectumcancer. Retrieved 23. november, 2010, from <http://www.nrpa.no/dav/95f616ff03.pdf>
- NRPA. (2006). Mal for handlingsprogram ved strålebehandling. Retrieved 08. oktober, 2010, from <http://www.nrpa.no/dav/fefd278630.pdf>
- Nuyttens, J. J., Robertson, J. M., Yan, D., & Martinez, A. (2001). The position and volume of the small bowel during adjuvant radiation therapy for rectal cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 51(5), 1271-1280.

- Olofsen-van Acht, M., van den Berg, H., Quint, S., de Boer, H., Seven, M., van Somsen de Koste, J., et al. (2001). Reduction of irradiated small bowel volume and accurate patient positioning by use of a bellyboard device in pelvic radiotherapy of gynecological cancer patients. *Radiotherapy and Oncology*, 59(1), 87-93.
- Polit, D. F., & Beck, C. T. (2008a). Designing Quantitative Studies. In *Nursing Research. Generating and Assessing Evidence for Nursing Practice* (pp. 248-285.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Polit, D. F., & Beck, C. T. (2008b). Describing Data Through Statistics. In *Nursing Research. Generating and Assessing Evidence for Nursing Practice*. (pp. 556-582.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Putz, R., & Pabst, R. (2001). *Atlas of Human Anatomy Sobotta* (Vol. 2). Munich: Urban & Fischer.
- Robertson, J. M., Lockman, D., Yan, D., & Wallace, M. (2008). The dose-volume relationship of small bowel irradiation and acute grade 3 diarrhea during chemoradiotherapy for rectal cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 70(2), 413-418.
- Rosenwald, J. C., Rosenberg, I., & Shentall, G. (2007). Patient dose computation for photon beams. In P. Mayles, A. Nahum & J.-C. Rosenwald (Eds.), *Handbook of radiotherapy physics* (pp. 559-585). New York: Taylor & Francis.
- Saynak, M., Yurut-Caloglu, V., Bayir-Angin, G., Caloglu, M., Coasr-Alas, R., Ozbilen-Kucucuk, S. U., C. , & Aslay, I. (2006). Prevention of radiation enteritis. *Cancer Therapy* 4, 283-288.
- Solli, K. S. (2010). *Betydning av pasientleie for reproduserbarhet og bivirkninger ved strålebehandling ved rectumcancer*. Akademisk avhandling, Universitetet i Bergen, Bergen.
- Statens-strålevern. (2003). Volum og doser ved strålebehandling. Definisjoner, retningslinjer for bruk, dokumentasjon og rapportering. Retrieved 31. august, 2010, from <http://www.nrpa.no/dav/a1de986ad7.pdf>
- Steel, G. (2007). Radiobiology of normal tissues. In P. Mayles, A. Nahum & J.-C. Rosenwald (Eds.), *Handbook of radiotherapy physics* (pp. 149-162). New York: Taylor & Francis.
- Tho, L. M., Glegg, M., Paterson, J., Yap, C., MacLeod, A., McCabe, M., et al. (2006). Acute small bowel toxicity and preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: investigating dose-volume relationships and role for inverse planning. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 66(2), 505-513.
- Wiig, J. (2010). Kreft i tykktarm/endetarm. Retrieved 7. mai, 2010, from <http://www.oncolex.no/Tykkarm.aspx>

Vedlegg

Vedlegg 1 Protokoll

Vedlegg 2 Informasjonsskriv til pasienter

Vedlegg 3 Samtykkeerklæring

Vedlegg 4 Fiksering i buk- og ryggleie

Vedlegg 5 CRF

Vedlegg 6 Godkjenning fra NSD

Vedlegg 7 Godkjenning fra REK

PROTOKOLL

Tittel:

”Betydning av pasientleie for reproduserbarhet og bivirkninger ved strålebehandling ved rectumcancer”

Prosjektdeltakere:

St. Olavs Hospital:

Trine Gjørsv Haugland, Trude Camilla Salvesen, Trond Strickert, Gunilla Frykholm, Morten Thronæs

Høgskolen i Sør-Trøndelag, Radiografutdanningen:

Berit Brattheim, Randi Johansen Eide

Underskrifter prosjektmedarbeidere:

Gunilla Frykholm, St. Olavs Hospital HF
Prosjektansvarlig

Trine G. Haugland, St. Olavs Hospital HF
Prosjektleder

Trude C. Salvesen, St. Olavs Hospital HF
Prosjektmedarbeider

Trond Strickert, St. Olavs Hospital HF
Prosjektmedarbeider

Morten Thronæs, St. Olavs Hospital HF
Prosjektmedarbeider

Berit Brattheim, Radiografutdanningen, HiST
Prosjektmedarbeider

Randi J. Eide, Radiografutdanningen, HiST
Prosjektmedarbeider

Protokoll

Innledning

Prosjektet er et samarbeid mellom Stråleterapiavdelingen St Olavs Hospital HF og Radiografutdanningen, AMMT, Høgskolen i Sør-Trøndelag. Stråleterapiavdelingen vil ha det faglige ansvaret i tillegg til prosjektstyring og gjennomføring, mens radiografutdanningen vil bistå med veiledning i forhold til innsamling og bearbeiding av data, samt utforming av rapport og artikkel. To stråleterapeuter skal drive prosjektet i samarbeid med radiolog, onkolog, fysiker og ansatte ved HIST. Datainnsamlingen vil involvere flere stråleterapeuter ved avdelingen.

Prosjektet er tildelt 75 000 kr. i FOU-midler fra Helse Midt Norge RHF.

Bakgrunn:

Hvert år får cirka 1000 pasienter i Norge påvist rektumcancer. Kirurgi er førstevalgsbehandling men i noen situasjoner er det aktuelt med strålebehandling som tilleggsbehandling før eller etter operasjonen. Ved kreftavdelingen ved St Olavs Hospital HF i Trondheim strålebehandles cirka 60 pasienter årlig. Behandlingen har vanligvis kurativ intensjon og bestråling gis mot svulsten/operasjonsområdet i rektum og i tillegg lokoregionale lymfeknutestasjoner i det lille bekken. Behandlingen gis etter CT-basert doseplanlegging med 2 Gy/dag til en totaldose på vanligvis 50 Gy og kombineres vanligvis med 5-fluorouracil (cytostatikum). Norsk Gastro Intestinal Cancer Gruppe (NGICG) har laget et nasjonalt handlingsprogram for denne behandling som omfatter indikasjoner og behandlingsteknikk (ref. NGICG 2004). Behandlingsleiet er der valgfritt, buk eller rygg.

Tidligere undersøkelser viser at det kan være fordelaktig med tanke på dose til kritisk organ (tynntarm og blære) å behandle pasientene i bukleie (Cazzaniga LF, Frigedio et al. 1997, Koelbl O et al. 1999, Olofsen-van Acht et al 2001, Nuyttens et al 2001, Tveit pers kom. upubl studie 1986). Det mest gunstige behandlingsleiet i forhold til reproduserbarhet er derimot ikke vurdert i disse arbeidene. Optimalisering av behandlingen, både med hensyn til reproduserbarhet av pasientleie, dosefordeling til kritiske organer, samt pasientens bivirkninger relatert til behandlingsleie er lite beskrevet for denne pasientgruppen.

Prosedyren for behandling av ca recti pasienter ved kreftavdelingen ved St. Olavs Hospital, er behandling i bukleie, men denne prosedyren baseres på til dels sparsom dokumentasjon. Bukleie foretrekkes vanligvis pga at man forventer lavere dose til tynntarm grunnet tynntarmens lokalisasjon. Det gjelder spesielt pasienter som er operert i bekkenet.

Ved gjentatte feltkontroller¹ av pasientene, ser man en tendens til at dette leiet ikke er like lett å reproducere ved hver behandling. Dette betyr at strålefeltene ikke samsvarer med målvolumet², noe som reduserer kvaliteten på behandlingen. Dermed kan sjansen for lokal kontroll av sykdommen reduseres, i tillegg til en mulig økning i stråledose til friskt vev.

Mål for studien

Målet for denne studien er å produsere kunnskap som kan bidra til å øke kvaliteten på behandlingen av pasienter med cancer recti.

Vi ønsker å sammenlikne buk- og ryngleie, primært for å finne den posisjon som sikrer best mulig reproducerbarhet av behandlingsopplegget. I tillegg ønsker vi å samle informasjon om dosefordeling til tarm, pasientens bivirkninger i form av mage-tarm problematikk og hudsårhet ved disse to behandlingsleiene.

Metode

I denne studien vil pasientene bli randomisert til å behandles i enten rygg- eller bukleie. Leiet fra CT skal reproduseres under behandling.

Ryngleie:

Dersom pasienten behandles i ryngleie, har vi standard fikseringsopplegg med pute 5 under hodet, pute 13 under knærne og ankelpute (vedlegg 1). Hendene hviler på brystet. Pasienten skal ikke ligge på madrass.

Bukleie:

Blir pasienten behandlet i bukleie, ligger pasienten på en madrass med pute 1 under hodet og pute 13 under anklene (vedlegg 1), hendene hviler under hodet.

Studien planlegges som en prospektiv, randomisert studie hvor en sammenligner følgende forhold:

Reproduserbarhet av behandlingsopplegget

Reproduserbarheten skal kontrolleres ved jevnlig feltkontroll-bilder i løpet av behandlingsperioden. Bildene tas elektronisk med en spesiell detektor bak pasienten. Utstyret for dette betegnes iviewGT³. Opptakene kan gjøres i ulike modi – som et

¹ Feltkontroller er røntgenbilder som blir tatt på behandlingsmaskinen. Hensikten med feltkontrollbilder er å kontrollere at behandlingsområdet samsvarer med det området som er planlagt. Det undersøkes ved å sammenlikne feltkontrollbildene med referansebilder (simulatorbilder og tilsvarende bilder generert ved doseplanleggingen, DRR).

² Målvolumet er det området / volumet i pasienten som skal få den rekvirerte stråledosen.

³ iviewGT er et apparat med detektorer som registrerer stråling elektronisk, og dermed kan man få avbildet og dokumentert behandlingen i deteksjonsøyeblikket.

”øyeblikksbilde” for lokalisering eller som et akkumulert bilde over hele felteksponeringen (verifikasjonsbilde). I denne studien vil en ta lokaliseringsbilder med referansebilde for feltet fra planleggingsprosessen (simulatorbilde eller DRR). Utgangspunktet for sammenlikningen er anatomiske strukturer i pasienten. I det eksisterende verifikasjonssystemet ligger det en modul for sammenlikning av bilder. Avviket kan kvantifiseres ved å overlagre felles strukturer på referanse- og feltkontrollbildet og måle forskyvningen av feltgrensen, alternativt å overlagre feltgrensene og måle forskyvningen av anatomien.

Spesifikt

Pasientene med cancer recti vil få 25 behandlinger totalt. Feltkontrollbilder vil bli tatt rutinemessig de tre første behandlingene, deretter en gang ukentlig. For å kunne kontrollere strålefeltet i alle retninger tas feltkontrollbilder av et felt med gantry i 0° (frontbilde) og et felt med gantry i 90° (sidebilde). Man ønsker å tegne linjer som følger ulike strukturer, og strukturer som vil bli sammenliknet i frontbildet er:

- linea terminalis
- foramen obturatum.

I sidebildet vil man sammenlikne:

- sacrums ventrale kontur
- acetabulum
- promotoriet

Lege ved avdelingen har ansvaret for å vurdere og godkjenne feltkontrollbildene. Dersom det registreres avvik på over +/- 10 mm, skal det avgjøres hva som skal skje videre i forhold til eventuelle justeringer/endringer av felt eller isosenter, resimulering eller nye feltkontroller. All avvik samt evt. korrigerings av pasientleie registreres i pasientens CRF. Prosjektmedarbeidere har ansvaret for å foreta sammenlikningene mellom feltkontrollbilder og referansebilder (DRR/simulatorbilder).

Ved feltkontrollene vil en søke å skille systematiske og tilfeldige avvik. Dataene fra de tre første behandlingene benyttes for å estimere eventuelle systematiske avvik. Her observerer man bare, og setter ikke i verk tiltak dersom det er variasjoner som er mindre enn 10 mm.

Dosefordeling til tarm og blære

- CT av hele abdomen og bekken tas med kontrast (se vedlegg 2). I tillegg gis peroral, uttynnet kontrast (Gastrografin) 0.75-1 liter 1 time for CT-undersøkelsen for visualisering av tynntarm.
 - Målvolum defineres i henhold til prosedyre (vedlegg 2):
-

- GTV = makroskopisk/radiologisk tumor i rectum og evt. lymfeknuder.
- CTV = risikoområde for mikroskopisk sykdom inkludert lokoregionale lymfeknuder i mesorektum, presacralt, ved iliaca internakarene og evt. lysker.
- ITV = CTV + margin for indre bevegelse.
- PTV = CTV + margin for indre bevegelse og innstillingsusikkerhet.

Den totale tynntarmen, tynntarm innenfor aktuelle strålevolum og urinblære inntegnes som risikoorgan (eg organ at interest) av leger i prosjektet. Behandlingen planlegges og optimeres etter vanlige retningslinjer, og dosefordeling inkludert dosevolumhistogram til risikoorganene beregnes.

Hudsårhet

- I løpet av strålebehandlingen har pasienten ukentlig legekonsultasjon. Det gjøres en vurdering av akutt hudreaksjon i strålefeltene relatert til WHO radiotherapy skin reaction score 0-4. Registreringene dokumenteres i journal og i studieskjema.

Pasientens bivirkninger.

- Rutinemessig gjøres følgende ved den ukentlige legekonsultasjonen: Registrering av symptomer relatert til tarm, blære og hud. I tillegg registreres vekt, og følgende blodprøver tas: hemoglobin, leukocytter, kreatinin og albumin.
- Subjektive målinger: EORTC QLQ-C30 versjon 3.0 i kombinasjon med Colorectal Cancer-Specific Module (QLQ-CR38) vil bli benyttet som hovedinstrumenter for disse målingene. Skjemaene deles ut ved 1. behandling, midtveis i behandling, ved slutten av behandlingsperioden og 3 uker etter endt behandling.

Utvalget

Utvalg størrelsen er diskutert med statistiker Stian Lydersen. For å oppnå en teststyrke på minimum 0.80 og en forventet forskjell i gjennomsnittlig avvik mellom gruppene på 7 mm, må vi ha ca 35 pasienter i hver gruppe. Ved kreftavdelingen ved St. Olavs Hospital behandles ca 60 pasienter som er aktuelle for studien hvert år.

Inklusjonskriterier

- Indikasjon for pre- og postoperativ kombinert stråle- og cytostatikabehandling med kurativ intensjon ved histologisk verifisert rektumcancer
- > 18 år
- ECOG/WHO status 0-2 / Karnofsky \geq 70
- Mulighet for buk- og rygggleie
- Skriftlig informert samtykke

Randomisering

Pasienter som fyller inklusjonskriteriene vil inkluderes i studien og randomiseres til behandling enten i buk- eller rygggleie. En vil bruke blokkrandomisering, med variabel

(og for deltakerne) ukjent blokkstørrelse. Den vil dog bli tilpasset forventet antall pasienter i studien. Randomiseringen vil gjøres ved Kontor for Klinisk Kreftforskning, Trondheim.

Dataanalyse

Innsamlede data vil bli analysert vha SPSS[®] versjon 12.0 software pakke. Forskjeller i gjennomsnittlig avvik vil bli analysert vha t-tester for uavhengige utvalg, evt. med non-parametrisk Wilcoxon's to-utvalgstest (rank sum test) hvis sentralgrenseteoremet ikke kan benyttes. Det vil også bli sett på sammenhengen mellom de ulike variabler ved hjelp av korrelasjonsanalyser og evt. variansanalyser (two-way Anova).

Etiske aspekt

Deltagelse i dette prosjektet medfører ingen ekstra belastninger for pasientene utover det vanlige behandlingsregimet. Det er utarbeidet et skriftlig informasjonsskriv om denne studien til pasienter som skal ha strålebehandling for cancer recti ved St. Olavs Hospital (vedlegg 6). Deltagelse i prosjektet er frivillig, og skriftlig samtykkeerklæring innhentes hos pasientene som ønsker å delta. Pasientene kan når som helst trekke seg fra prosjektet uten at det får konsekvenser for den videre behandlingen.

Anonymiteten til pasientene vil bli ivaretatt ved hjelp av en egen nummerert kode i stråleterapienhetens eget verifikasjonssystem Visir. Alle data blir behandlet konfidensielt og alle prosjektmedarbeidere er underlagt taushetsplikt. Prosjektet er meldt til Personvernombudet for forskning, Norsk samfunnsvitenskapelig datatjeneste A/S. Datamaterialet vil bli oppbevart i 5 år etter at prosjektet er avsluttet.

Organisering

I prosjektsøknaden til Helse Midt-Norge RHF er total økonomisk ramme for prosjektet estimert til kr. 382.000. Det ble søkt om kr. 215.000 i FOU-midler, mens resterende prosjektbeløp skulle dekkes opp av St. Olavs Hospital og HiST (80/20). Helse Midt-Norge RHF tildelte kr 75.000 i FoU-midler til prosjektet. Beløpet vil bli benyttet til utarbeidelse av protokoll for prosjektet og til oppstart av datainnsamling. Det søkes om flere midler hos både interne og eksterne finansieringskilder. Videre vil det søkes om ytterligere økonomisk støtte ved kommende års FoU-tildeling i Helseregion Midt-Norge RHF.

Tidsplan

Oppstart:	13/1, 2005
Utarbeidelse av protokoll:	13/1 – 4/3, 2005
Søknad om godkjenning, REK:	4/3 - 2005
Start datainnsamling:	4/4 – 2005
Datainnsamling:	4/4, 2005 – 31/3, 2006

Databearbeiding: 2/4 – 15/5, 2006
Ferdigstillelse, prosjektrapport: juni, 2006

Publisering

Prosjektet ønsker vi å legge frem i det nasjonale tidsskriftet for radiografer og stråleterapeuter, Hold pusten. Fremlegg kan også bli holdt på kongresser som Norsk Stråleterapimøte, Norsk Radigrafkongress og Europeisk stråleterapi- og onkologkongress. I tillegg ønsker vi å publisere resultatene i det internasjonale tidsskriftet "Radiotherapy & Oncology".

Referanser

Cazzaniga LF, Frigedio et al.1997.: "Errors in positioning the patient during transcutaneous radiotherapy of the pelvis".

Koelbl O et al. 1999: "Influence of patient positioning on dose-volum histogram and normal tissue complication probability for small bowel and bladder in patients receiving pelvic irradiation: a prospective study using a 3D-planning system and a radiobiological model."

Mak AC et al. 1999.: "Late complications of postoperative radiation therapy for cancer of the rectum and the rectosigmoid."

Norsk Gastro Intestinal Cancer Gruppe (NGICG) protokoll for strålebehandling av cancer recti. 1.oktober 2004.

Leie og dosefordeling til risikoorgan ved strålebehandling ved rektumcancer. Tveit KM pers kommunikasjon.

Guren MG, Dueland S, Skovlund E, Fossa SD, Poulsen JP, Tveit KM.: "Quality of life during radiotherapy for rectal cancer". Eur J Cancer 2003 Mar;39(5):587-94.

Nuyttens J, Robertson J, Yan D, Martinez A.: "The position and volume of the small bowel during adjuvant radiation therapy for rectal cancer". Int J Radiation Oncology Biol Phys 2001;51(5):1271-80.

Olofsen-van Acht M, van den Berg H, Quint S, de Boer H, Seven M, van Sömsen de Koste J, Creutzberg C, Visser A.: "Reduction of irradiated small bowel volume and accurate patient positioning by use of a bellyboard device in pelvic radiotherapy of gynecological cancer patients". Radiotherapy and Oncology 2001;59:87-93

Bayley AJ, Catton CN, Haycocks T, Kelly V, Alasti H, Bristow R, Catton P, Crook J, Gospodarowicz MK, McLean M, Milosevic M, Warde P.: "A randomized trial of supine vs. prone positioning in patients undergoing escalated dose conformal radiotherapy for prostate cancer". Radiother Oncol. 2004 Jan;70(1):37-44.

Koelbl O, Richter S, Flentje M.: "Influence of treatment technique on dose-volume histogram and normal tissue complication probability for small bowel and bladder. A prospective study using a 3-D planning system and a radiobiological model in patients receiving postoperative pelvic irradiation". Stralenter Oncol 2000;176:105-11.

Vedlegg

1. Bilde av pasientleie / fikseringsutstyr
2. Prosedyre for strålebehandling av lokalavansert rectumcancer og lokalt residiv
3. EORTC QLQ-C30 (Versjon 3.0)
4. EORTC Colorectal Cancer-specific Quality of Life Questionnaire Module (QLQ-CR38)
5. WHO radiotherapy skin reaction score 0-4
6. Informasjonsskriv til pasienter med samtykkeerklæring

Informasjonsskriv til pasienter

Forespørsel om å delta i en vitenskapelig undersøkelse om ”Strålebehandling ved ca. recti”

Stråleterapienheten ved St. Olavs Hospital HF samarbeider med Radiografutdanningen ved Høgskolen i Sør-Trøndelag (HiST) om et forskningsprosjekt som omfatter pasienter med kreft i endetarmen (ca. recti). Prosjektet finansieres av Helse Midt-Norge RHF, St. Olavs Hospital HF og Høgskolen i Sør-Trøndelag.

Hensikten med prosjektet er å undersøke faktorer som kan ha betydning for nøyaktig innstilling av strålefelt ved gjentatte behandlinger. I den sammenheng ønsker vi å sammenlikne to ulike behandlingsleier: a) der pasienten ligger på magen (bukleie) og b) der pasienten ligger på ryggen (ryggleie). I tillegg ønsker vi å vurdere stråledose til tyntarm samt hvilke bivirkninger som kan oppstå underveis i behandlingen. Målet er å bidra til økt kunnskap for strålebehandling av pasienter med denne kreftdiagnosen. Vi vil opplyse om at begge behandlingsleier gir likeverdig behandling.

Dette er en forespørsel til deg om du kan tenke deg å delta i dette forskningsprosjektet. Et samtykke innebærer at du sammen med andre pasienter som har fått denne kreftdiagnosen, blir trukket ut til enten å ligge i buk- eller ryggleie under strålebehandlingen. Trekningen skjer ved et tilfeldig utvalg (randomisert). Deltagelse i prosjektet innebærer også at du vil få utdelt et spørreskjema som omfatter bivirkninger i mage-tarmregionen. Skjemaet må fylles ut ved oppmøte på CT, midtveis i strålebehandlingen, ved nest siste behandling, samt 3 uker etter avsluttet strålebehandling. Underveis i strålebehandlingen vil lege vurdere og registrere grad av hudsårhet.

Prosjektet forventes å være avsluttet rundt årsskiftet 2006/2007. Resultatene fra studien vil bli publisert som gruppedata uten at den enkelte kan gjenkjennes.

Det er helt frivillig å delta i prosjektet. Du kan når som helst trekke deg fra prosjektet uten at dette medfører begrunnelsesplikt eller får noen konsekvenser for din behandling her ved sykehuset. All informasjon som samles inn i tilknytning til prosjektet vil bli aidentifisert og behandlet strengt konfidensielt. Alle prosjektmedarbeidere er underlagt

taushetsplikt. Prosjektet er meldt til Personvernombudet for forskning, Norsk samfunnsvitenskapelig datatjeneste A/S, og er godkjent av Regional komité for medisinsk forskningsetikk. Innsamlede data oppbevares til 31.12.2011 før de slettes. Oppbevaringstiden skal ta høyde for at datainnsamlingen kan ta lengre tid enn planlagt. I tillegg er det ønskelig at innsamlede data kan være tilgjengelig for mulige oppfølgingsprosjekter, f. eks. livskvalitetsstudier. Som deltaker i prosjektet er du forsikret i Pasientskadeerstatningsordningen.

Dersom du ønsker å delta i undersøkelsen, signerer du vedlagt samtykkeerklæring og leverer denne når du møter til CT-undersøkelsen.

Har du spørsmål i forbindelse med henvendelsen, kan du kontakte noen av de undertegnede på telefon 73 86 77 77.

På forhånd takk for hjelpen!

Med vennlig hilsen

Gunilla Frykholm
Overlege, dr. med.
Stråleterapienheten,
St. Olavs Hospital HF

Håkon Svarliaunet
Sjefsstråleterapeut
Stråleterapienheten,
St. Olavs Hospital HF

Morten Thronæs
Konst. overlege
Stråleterapienheten,
St. Olavs Hospital HF

Vedlegg 3

Til Stråleterapienheten

St. Olavs Hospital

v/overlege Gunilla Frykholm

Samtykkeerklæring:

Jeg har lest informasjonsskrivet om forskningsprosjektet ”Strålebehandling ved ca. recti” og har hatt anledning til å stille spørsmål. Jeg samtykker i å delta i prosjektet, og jeg er informert om at jeg når som helst kan trekke meg fra prosjektet.

Dato:.....

.....

Pasientens underskrift

Fiksering i buk- og ryngleie



Fiksering ved strålebehandling i buklege



Fiksering ved strålebehandling i ryngleie

CRF

PASIENTLEIE

KJØNN

ALDER ÅR

HØYDE CM

STOMI

VEKT	BMI	DATO/SIGN

INNTEGNING AV RISIKOORGAN

TYNNTARM

URINBLÆRE

TOTAL TARM

DOSE TIL RISIKOORGAN

TYNNTARM

Volum (ccm)		
Min dose	Gy	%
Max dose	Gy	%
Median	Gy	%
Middeldose	Gy	%
Standardavvik	Gy	%

Sign _____

URINBLÆRE

Volum (ccm)		
Min dose	Gy	%
Max dose	Gy	%
Median	Gy	%
Middeldose	Gy	%
Standardavvik	Gy	%

Sign _____

TOTAL TARM

Volum (ccm)		
Min dose	Gy	%
Max dose	Gy	%
Median	Gy	%
Middeldose	Gy	%
Standardavvik	Gy	%

Sign _____

Norsk samfunnsvitenskapelig datatjeneste AS
NORWEGIAN SOCIAL SCIENCE DATA SERVICES



Hans Holmboes gate 22
N-5007 Bergen
Norway
Tel: +47/ 55 58 21 17
Fax: +47/ 55 58 96 50
nsd@nsd.uib.no
www.nsd.uib.no
Org.nr. 985 321 884

Gunilla Frykholm
Kreftavdelingen
St. Olavs Hospital HF
MR-senteret
7006 TRONDHEIM

Vår dato: 27.04.2005

Vår ref: 200500545 PB /RH

Deres dato:

Deres ref:

KVITTERING FRA PERSONVERNOMBUDET

Vi viser til melding om behandling av personopplysninger, mottatt 16.03.2005. All nødvendig informasjon om prosjektet forelå i sin helhet 26.04.2005. Meldingen gjelder prosjektet:

12484	<i>Betydning av pasientleie for reproduserbarhet og bivirkninger ved strålebehandling ved rectumcancer</i>
Behandlingsansvarlig	<i>St. Olavs Hospital HF, ved institusjonens overste leder</i>
Daglig ansvarlig	<i>Gunilla Frykholm</i>

Norsk samfunnsvitenskapelig datatjeneste AS er utpekt som personvernombud av St. Olavs Hospital HF, jf. personopplysningsforskriften § 7-12. Ordningen innebærer at meldeplikten til Datatilsynet er erstattet av meldeplikt til personvernombudet.

Personvernombudets vurdering

Etter gjennomgang av meldeskjema og dokumentasjon finner personvernombudet at behandlingen av personopplysningene vil være regulert av § 7-27 i personopplysningsforskriften. Dette betyr at behandlingen av personopplysningene vil være unntatt fra konsesjonsplikt etter personopplysningsloven § 33 første ledd, men underlagt meldeplikt etter personopplysningsloven § 31 første ledd, jf. personopplysningsforskriften § 7-20.

Unntak fra konsesjonsplikten etter § 7-27 gjelder bare dersom vilkårene i punktene a) – e) alle er oppfylt:

- førstegangskontakt opprettes på grunnlag av offentlig tilgjengelige registre eller gjennom en faglig ansvarlig person ved virksomheten der respondenten er registrert,
- respondenten, eller dennes verge dersom vedkommende er umyndig, har samtykket i alle deler av undersøkelsen,
- prosjektet skal avsluttes på et tidspunkt som er fastsatt før prosjektet settes i gang,
- det innsamlede materialet anonymiseres eller slettes ved prosjektavslutning,
- prosjektet ikke gjør bruk av elektronisk sammenstilling av personregistre.

Personvernombudets vurdering forutsetter at prosjektet gjennomføres slik det er beskrevet i vedlegget.

Avdelingskontorer / District Offices:

OSLO: NSD, Universitetet i Oslo, Postboks 1055 Blindern, 0316 Oslo. Tel: +47/ 22 85 52 11. nsd@uio.no
TRONDHEIM: NSD, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, 7491 Trondheim. Tel: +47/ 73 59 19 07. kyrr.svarva@svt.ntnu.no
TROMSØ: NSD, SVF, Universitetet i Tromsø, 9037 Tromsø. Tel: +47/ 77 64 43 36. nsdmaa@sv.uit.no

Prosjektbeskrivelse

Daglig ansvarlig

Gunilla Frykholm
Kreftavdelingen
St. Olavs Hospital HF
MR-senteret
7006 TRONDHEIM

12484 Betydning av pasientleie for reproduserbarhet og bivirkninger ved strålebehandling ved rectumcancer

FORMÅL

Formålet med prosjektet er å produsere kunnskap som kan bidra til å øke kvaliteten på behandling av pasienter med cancer recti.

UTVALG

Utvalget består av ca. 70 pasienter som er diagnostisert med cancer recti og registrert ved St. Olavs Hospital. Inklusjons- og eksklusjonskriterier er utarbeidet. Utvalget skal deles i to grupper som skal sammenlignes med hverandre mht. behandlingsleie. Førstegangskontakt opprettes av behandlende lege eller annen faglig ansvarlig ved avdelingen hvor pasienten er registrert (jf. pkt. a).

INFORMASJON OG SAMTYKKE

Utvalget mottar skriftlig informasjon om alle sider ved prosjektet og det innhentes skriftlig samtykke til deltagelse i prosjektet (jf. pkt. b).

DATAINNSAMLING

Hensikten er å undersøke faktorer som kan ha betydning for nøyaktig innstilling av strålefelt ved gjentatte strålebehandlinger. Man skal i den forbindelse sammenligne to ulike behandlingsleier (bukleie og ryngleie). I tillegg skal man vurdere stråledose til tynntarm og hvilke bivirkninger som kan oppstå underveis i behandlingen.

Innsamlingen av data vil for øvrig foregå ved hjelp av pasientjournal og i samtale med pasienten, samt ved hjelp av spørreskjema. Spørreskjemaet er et standardisert skjema (EORTC QLQ-CR38) og inneholder spørsmål om helseplager knyttet til rectumcancer. Skjemaet skal fylles ut fire ganger i løpet av og etter behandlingen.

I prosjektet vil det bli registrert sensitive personopplysninger om helseforhold (jf. POL § 2 pkt. 8 c).

REGISTRERING OG BEHANDLING

Datamaterialet vil bli registrert og behandlet på pc i nettverk tilknyttet Internett. Direkte personidentifiserbare opplysninger vil bli erstattet med et referansenummer som viser til en navn- og personnummerliste som oppbevares atskilt fra det øvrige datamaterialet. Senest ved prosjektslutt skal listen slettes og datamaterialet i sin helhet anonymiseres (jf. pkt. d).

Prosjektslutt dato er angitt til 31.12.2011 (jf. pkt. c).

Elektronisk sammenstilling av personregistre vil ikke forekomme i prosjektet (jf. pkt. e).

Prosjektet er tilrådd av REK Midt-Norge i følge brev datert 05.04.2005.

Foreliggende vurdering dekker ikke noen form for oppfølgingsstudier. Eventuelle oppfølgingsstudier skal meldes inn separat.



Overlege Gunilla Frykholm

Saksbehandler
Rådgiver Arild Hals
Telefon 73 86 7152
Fax 73 86 72 89
Epost: arild.hals@ntnu.no
rek-4@ntnu.no
Postadresse: St.OlavsHospital
Universitetssykehuset Trondheim
Kreftbygget 5. etg.
7006 Trondheim

Vår dato:
05.04.05

Vår ref.:
4.2005.758

Deres dato:

Deres ref.:

Betydning av pasientleie for reproduserbarhet og bivirkninger ved strålebehandling ved rektumcancer"

Komiteen vurderte prosjektet i sitt møte 18. mars 2005 med følgende merknader og tilråding:

Hensikten med studien er å få kunnskap som kan bidra til å øke kvaliteten på strålebehandlingen av pasienter med cancer recti, ved å sammenligne buk- og ryggleie for å finne den posisjon som sikrer best mulig reproduserbarhet av behandlingsopplegget. En tar sikte på å inkludere 70 pasienter i studien.

Komiteen har følgende merknader til prosjektet:

- Komiteen viser til en godt utformet prosjektprotokoll og har ingen særlige merknader til målsetting eller plan for gjennomføring. Eneste spørsmål komiteen har er at det synes som det er et lite antall deltakere som inkluderes, og antar det ville styrke prosjektet og gi et raskere svar om dette var lagt opp som en multisenterstudie.
- Komiteen viser til informasjonsskrivet og til vedlagte veiledning for utforming av informasjonsskriv og ber om at begrepene anonymisert og aidentifisert blir brukt i samsvar med de definisjoner som er gitt der.
- Det må opplyses at deltakerne er forsikret i Pasientskadeerstatningsordningen.

Komiteen ber om å få tilsendt artikkel/rapport når studien er fullført.

Postadresse
N-7489 Trondheim

Besøksadresse
Olav Kyrres g. 3
Medisinsk Teknisk Forskningscenter

Telefon +47 73 59 88 59
Telefaks +47 73 59 88 65
Org. nr. 974 767 880


Side 1 av 2
4.2005.758.doc


Tilråding:

"Komiteen godkjenner at prosjektet gjennomføres med de merknader som er gitt."

Vi viser til dette og ønsker lykke til med prosjektet.

Med hilsen


Arne Sandvik
Professor
Leder i komiteen


Arild Hals
Rådgiver
Sekretær i komiteen