

## **Stråleindusert øsofagitt**

*En retrospektiv kvalitetssikringsanalyse med utgangspunkt i dosemetriske parametere og kliniske baselineparametere.*

---

**Kristian Steinsvik Imingen**

*MED – 3950 Masteroppgave/Kull 2013 medisin profesjonsstudium, juni 2018*

*Veileder: Carsten Nieder, overlege Onkologisk avdeling NLSH, professor IKM UiT*



## **Forord**

Lungekreft er den enkeltstående kreftformen som tar livet av flest mennesker i Norge. I 2016 sto lungekreft alene for i overkant av 20% av dødsfallene av kreft i Norge. I mange tilfeller oppdages lungekreften sent og kurativ behandling er ikke mulig. Palliativ behandling i form av stråleterapi og cellegift kan bidra til å forlenge levetiden og lindre plagene til denne pasientgruppen. På den andre siden medfører behandlingen også toksisitet som gir bivirkninger og av og til behov for reinnleggelse i sykehus. I denne masteroppgaven skal det undersøkes pasient, tumor og behandlingsrelaterte variabler som er assosiert med stråleindusert øsofagitt.

Jeg vil rette en stor takk til min veileder under dette prosjektet, professor Carsten Nieder ved onkologisk avdeling NLSH, som har hjulpet til med å utforme oppgaven, skaffet til veie listen over pasienter som skulle gjennomgås, tatt seg av nødvendige godkjenninger, hjulpet til med analyser og tolkning av resultatet, brakt klarhet i alle mine spørsmål og misforståelser samt bidratt med korrigeringer underveis i prosjektet.

Undertegnede har selv stått for utforming av prosjektbeskrivelse, gått gjennom de aktuelle journaler, uformet og skrevet oppgaven, samt analyser og tolket dataene vi har samlet inn.

Bodø 02.06.2018

Kristian Steinsvik Imingen (sign.)

# Innholdsfortegnelse

Forord.....	I
1 Sammenheng .....	3
1.1 Bakgrunn .....	3
1.2 Formål .....	3
1.3 Material og Metode .....	3
1.4 Resultater og diskusjon.....	3
1.5 Konklusjon .....	3
2 Nøkkelord.....	4
3 Innledning.....	5
3.1 Lungekreft .....	5
3.2 Stadielinndeling og behandling.....	6
3.3 Strålebehandling .....	7
3.4 Stråletyper ved lungekreft.....	8
3.4.1 Tredimensjonal konvensjonell stråleterapi (3D-CRT) .....	8
3.4.2 IMRT.....	9
3.4.3 Stereotaktisk strålebehandling .....	9
3.5 Bivirkninger av stråleterapi .....	10
3.5.1 Stråleindusert Pneumonitt .....	10
3.5.2 Stråleindusert dermatitt.....	11
3.5.3 Stråleindusert Øsofagitt .....	11
3.6 Problemstilling .....	15
4 Material og metode .....	15
4.1 Oversikt over variabler .....	17
4.2 Statistiske analyser .....	19
5 Resultater.....	19
5.1 Baseline data .....	20
5.2 Resultatet av kji-kvadratanalyse .....	20
5.3 Resultatet av binær logistisk regresjonsanalyse.....	21
5.4 Resultat av multivariabelanalyse .....	21
5.5 Overlevelse.....	22
6 Diskusjon.....	22
6.1 Datainnsamling.....	23
6.2 Inntegning av øsofagus.....	23

6.3	Multivariabelanalysen .....	24
6.4	Overlevelse.....	25
6.5	Prognostisk modell .....	25
7	Konklusjon .....	26
8	Referanser.....	27
9	Oversikt over vedlegg.....	30
9.1	Tabeller og figurer .....	30
9.1.1	TNM-klassifisering lungekreft 7-utgave, Tabell 1 .....	30
9.1.2	TNM-stadium7-utgave, Tabell 2.....	30
9.1.3	ECOG-performance status, Tabell 3 .....	30
9.1.4	Eksempel 3D-CRT og IMRT, Figur 1 .....	30
9.1.5	Skåringskjema for sen stråleindusert lungetoksisitet, Tabell 4.....	30
9.1.6	CTCAE for øsofagitt, Tabell 5.....	30
9.1.7	Pasientkasuistikk, Figur 2 .....	30
9.1.8	Baseline; Generell data, tumor og kjemoterapi, Tabell 6 .....	30
9.1.9	Baseline; Bivirkninger, Tabell 7 .....	30
9.1.10	Baseline; Blodprøver, Tabell 8 .....	30
9.1.11	Baseline; Stråleparameter, Tabell 9 .....	30
9.1.12	Øsofagitt alle grader – Kji-kvadrat, Tabell 10 .....	30
9.1.13	Binær logistisk regresjon for kontinuerlige enkeltvariabler og øsofagitt, Tabell 1 .....	30
9.1.14	Multivariabelanalyse (1) for signifikante variabler indentifisert med kji-kvadrat og logistisk regresjon, Tabell 12.....	30
9.1.15	Multivariabelanalyse (2) av de to signifikante variablene fra Tabell 12, Tabell 13 .....	30
9.1.16	Multivariabelanalyse (3) av de to signifikante variablene fra Tabell 12 og den antatt viktige variabelen $D_{max}$ , Tabell 14 .....	30
9.1.17	Oversikt over fordelingen av tilfeller av øsofagitt med hensyn til de 3 variablene fra Tabell 14, Tabell 15.....	30
9.1.18	Overlevelse Konkomitant vs Ikke konkomitant, Figur 3.....	30
9.1.19	Overlevelse, Tabell 16.....	30
9.1.20	Overlevelse basert på $D_{max}$ , Figur 4 .....	30
9.1.21	Overlevelse; Dosegruppe Høy Vs resterende, Figur 5 .....	30
9.2	Sammendrag av kunnskapsevaluering .....	31
9.2.1	Fournel P, Robinet G, Thomas P, Souquet PJ, Lena H, Vergnenegre A, et al. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne	

d'Oncologie Thoracique-Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie NPC 95-01 Study. J Clin Oncol. 2005;23(25):5910-7. ....	31
9.2.2 Strom HH, Bremnes RM, Sundstrom SH, Helbekkmo N, Flotten O, Aasebo U. Concurrent palliative chemoradiation leads to survival and quality of life benefits in poor prognosis stage III non-small-cell lung cancer: a randomised trial by the Norwegian Lung Cancer Study Group. Br J Cancer. 2013;109(6):1467-75. ....	31
9.2.3 Watkins JM, Wahlquist AE, Shirai K, Garrett-Mayer E, Aguero EG, Fortney JA, et al. Factors associated with severe acute esophagitis from hyperfractionated radiotherapy with concurrent chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009;74(4):1108-13. ....	31
9.2.4 Gomez DR, Tucker SL, Martel MK, Mohan R, Balter PA, Lopez Guerra JL, et al. Predictors of high-grade esophagitis after definitive three-dimensional conformal therapy, intensity-modulated radiation therapy, or proton beam therapy for non-small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;84(4):1010-6. ....	31
9.2.5 Maguire PD, Sibley GS, Zhou SM, Jamieson TA, Light KL, Antoine PA, et al. Clinical and dosimetric predictors of radiation-induced esophageal toxicity. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999;45(1):97-103. ....	31

# 1 Sammendrag

## 1.1 Bakgrunn

Stråleindusert øsofagitt er en vanlig form for toksisitet blant pasienter med ikke-småcellet og småcellet lungekarsinom som mottar strålebehandling. Det har ved flere studier blitt forsøkt å identifisere hva som predikerer for stråleindusert øsofagitt, til tross for dette foreligger det diskrepans i litteraturen hva gjelder de viktigste risikofaktorene og anbefalinger for å unngå bivirkningen.

## 1.2 Formål

Formålet er å undersøke pasient, tumor og behandlingsrelaterte variabler som er assosiert med utviklingen av stråleindusert øsofagitt blant pasienter som mottar palliativ strålebehandling for lungekreft med hovedvekt på dosemetriske parametere og kliniske baselineparameter.

## 1.3 Material og Metode

Gjennomgang av 106 utvalgte journaler fra 2009 til og med 2017, av pasienter med NSCLC eller SCLC som er behandlet med palliativ stråleterapi med minimum 30 Gy, maksimum 55 Gy, med/uten cellegift, 2,5-4 Gy per fraksjon, øsofagus dose på minimum 1 Gy, og pasienten må ha fått behandlingen i form av 2D eller 3D-CRT. Dataene er hentet ut fra journalsystemet DIPS og stråledatabasen ARIA. Statistiske analyser som har blitt brukt er kji-kvadrat, binær logistisk regresjon, multinominal logistisk regresjon, og Kaplan-Meier analyse.

## 1.4 Resultater og diskusjon

Av totalt 97 pasienter som ble inkludert i studien opplevde 30,9% symptomer på øsofagitt. Ved kji-kvadrat-analyse ble det identifisert fem signifikante variabler for endepunktet, konkomitant behandling var den mest signifikante variabelen ( $p < .001$ , OR = 5.99 KI (2.30, 15.5)). Binær logistisk regresjonsanalyse identifiserte syv signifikante dosemetriske variabler,  $D_{\max}$  ( $p=0.004$ ),  $D_{\text{mean}}$  ( $p=0.002$ ), V20-V35 ( $p=0.001$ ), V40 ( $p=0.002$ ) og  $5\text{cm}^3$  ( $p=0.005$ ). Høyest var odds ratioen for  $D_{\max}$  med 1.13, etterfulgt av  $D_{\text{mean}}$  1.10. Signifikante variabler fra kji-kvadratanalysen og logistisk regresjons analyse ble inkludert i en multivariabelanalyse for endepunktet øsofagitt. Mest signifikant var konkomitant behandling ( $p=0.013$ , OR=6.6 KI (1.4, 29.4)), etterfulgt av steroider ( $p = 0.035$ , OR = 5.2 KI (1.1, 24.6)). Overlevelsen var signifikant bedre for gruppen som mottok konkomitant behandling sammenlignet med de som ikke fikk det. Det samme gjaldt for gruppen som fikk en høy stråledose mot øsofagus vs de som hadde en moderat eller lav dose.

## 1.5 Konklusjon

Konkomitant behandling er sannsynligvis den viktigste faktoren for å utvikle stråleindusert øsofagitt blant pasienter som mottar palliativ strålebehandling for sin lungekreft. Steroider kan være en beskyttende faktor for utviklingen av lavgradig øsofagitt. Det trengs flere høy-kvalitetsstudier for å bedre predikere hvilke pasienter som får øsofagitt i både kurativ og palliative populasjoner.

## 2 Nøkkelord

IMRT: Intensity-modulated radiotherapy.

3D-CRT: Three-dimensional conformal radiotherapy.

RTOG: Radiation Therapy Oncology Group.

CTCAE: The Common Terminology Criteria for Adverse Events.

CTV: Clinical target volume. Vevsvolum som inneholder GTV og/eller subklinisk mikroskopisk malign sykdom.

DVH: Dose-volum-histogram.

GTV: Gross tumor volume. Den delen av svulsten som kan direkte avbildes eller palperes.

ITV: Internal target volume. Volumet som består av CTV pluss en intern margin, som er konstruert for å ta hensyn til variasjoner i størrelsen og posisjonen til CTV relativ til pasientens referansesystem.

PTV: Planning target volume. Geometrisk volum som inneholder ITV med en oppleggsmargin som tar hensyn til antatte pasientbevegelser, samt variasjoner i pasientoppstilling og feltinnstillinger.

RT: Radiotherapy (strålebehandling).

Konkomitant behandling: kjemoterapi (cellegift) parallelt med stråleterapi.

$V_{\text{dose}}$ : Andel av Øsofagus som mottar  $\geq X$  Gy i prosent.

$D_{\text{mean}}$ : Gjennomsnittsdosen øsofagus mottar i antall Gy.

$D_{\text{max}}$ : Maksimaldosen øsofagus mottar i antall Gy.

SCLC: Småcellet lungekarsinom.

NSCLC: Ikke-småcellet lungekarsinom.

SCLC-LD: Begrenset småcellet lungekarsinom.

SCLC-ED: Utbredt småcellet lungekarsinom.

Gy: Gray.

RE: Stråleindusert øsofagitt.

## 3 Innledning

### 3.1 Lungekreft

Lungekreft er den enkeltstående kreftformen som tar livet av flest mennesker i Norge. I 2016 sto lungekreft alene for i overkant av 20% av dødsfallene av kreft i Norge. Det er den tredje vanligste formen for kreft i Norge med 3080 nye registrerte tilfeller bare i 2016. Lungekreft er den nest vanligste formen for kreft hos menn og den tredje vanligste hos kvinner i Norge. Det har vært en betydelig økning av rapporterte tilfeller av lungekreft siden 1950, økningen har vært spesielt stor blant kvinner. Hvis man tar hensyn til økningen i folketall og økning i andel eldre ser man en tidobling av ratene for kvinner.

Gjennomsnittsalderen for nydiagnostisert lungekreft er 71år og i gjennomsnitt ser man i dag en 5 års relativ overlevelse på rundt 19-% i Norge. Årsaken til at så få overlever er ofte at lungekreft oppdages sent og mange kan derfor kun tilbys lindrende behandling (1).

Blant risikofaktorene som disponerer for lungekreft er sigarettøyking den viktigste årsaken. Røyker man 20 sigaretter daglig i 40 år er risikoen for lungekreft rundt 20 ganger høyere enn for en som aldri har røykt (2). 15 år etter røykeslutt er risikoen redusert med 80-90% i forhold til en som fortsatt røyker (3). Hvis man tidligere har vært utsatt for asbesteksposisjon så seksdobler det risikoen for lungekreft hos en som ikke røyker. Kombinert med sigarettøyking er risikoen 60 ganger så stor (4). Radongass i hjemmet er annen kjent risikofaktor for lungekreft, det antas at radon er medvirkende årsak til 14-% av tilfellene av lungekreft i Norge, og at 80% av tilfellene kunne vært unngått ved redusert eksposisjon for radon eller sigarettøyking (5).

To hovedtyper av lungekreft omfatter om lag 95% av alle tilfellene, ikke-småcellet lungekarsinom (NSCLC) og småcellet lungekarsinom (SCLC). Der SCLC utgjør den mest aggressive formen for lungekreft med 15-20% av alle tilfellene (6). SCLC deles inn to undergrupper, begrenset småcellet lungekarsinom (SCLC-LD) og utbredt småcellet lungekarsinom (SCLC-ED). SCLC skiller seg fra NSCLC ved at de vokser raskere, metastaserer tidligere og har høy sannsynlighet for respons på kjemoterapi. NSCLC utgjør omtrent 75-80% av tilfellene av lungekreft og består av flere undergrupper. De vanligste er adenokarsinom, plateepitelkarsinom og storcellet karsinom.



Kirurgi er i hovedsak eneste form for behandling som gir rimelig håp om helbredelse, utredning sentreres derfor først rundt muligheten for å fjerne tumor. Deretter opplysninger som kan ha betydning for valg av adjuvant behandling før eller etter kirurgi, eller annen terapi som strålebehandling, kjemoterapi eller andre veksthemmere.

### **3.2 Stadielinndeling og behandling**

Verdens helseorganisasjon har laget en egen klassifikasjon og stadielinndeling av lungekreft, TMM-systemet. Systemet baserer seg på data om tumor (T) i form av utbredelse, lymfeknutemetastaser (N) som angir spredning til lymfeknuter, og (M) som angir om det foreligger fjerne metastaser. Denne informasjonen brukes til å angi stadium av lungekreften og utbredelse ved tidspunktet den påvises. TNM-klassifikasjon skiller mellom klinisk klassifisering (cTNM) og patologisk klassifisering (pTNM), førstnevnte omfatter radiologi, klinisk undersøkelse, endoskopi, biopsi, med mer. cTNM er informasjon ervervet før behandling er gitt, pTNM er derimot informasjon ervervet etter at behandling er gitt, f.eks kirurgi og patologisk undersøkelse (7). Denne TNM-klassifiseringen er avgjørende for valg av behandling, se tabell 1 og 2 for oversikt (vedlegg 9.1.1/2). I tillegg vurderes også viktige prognostiske faktorer slik som WHO/ECOG-status og vekttap de siste 3 månedene. Se tabell 3 for oversikt over ECOG-inndelingen (vedlegg 9.1.3).

For pasienter med NSCLC i stadium I og II tilbys det kirurgisk fjerning av tumor dersom pasienten er teknisk og medisinsk operabel. Pasienter under 70 år får tilbud om cytostatika etter utført operasjon, eventuelt også strålebehandling ved gjenværende kreftvev. For pasienter i denne gruppen som er inoperable vil det kunne være aktuelt å gi kurativ strålebehandling i form av fraksjonert behandling over 6-7 uker eller stereotaktisk strålebehandling med 3-8 fraksjoner over 1-2 uker.

Ved stadium III er som regel kirurgisk intervensjon ikke mulig på grunn av lymfeknutemetastaser i mediastinum. For denne pasientgruppen er behandlingen i hovedsak konkomitant kjemoradioterapi. Ved dårlig prognostiske faktorer for pasienter med stadium III gis strålebehandling og cytostatika i palliativ hensikt. Dette gjelder også for stadium IV som har metastasert sykdom.

SCLC-LD behandles i hovedsak med konkomitant kjemoradioterapi, i noen tilfeller med kirurgi hvor det foreligger små tilgjengelige svulster. For SCLC-ED er behandlingen i

hovedsak palliativ cellegiftbehandling og strålebehandling ved symptomgivende metastaser (8).

Lungekreft vil ubehandlet nesten uten unntak danne metastaser, lymfogen spredning er den vanligste første spredningsvei. De vanligste områdene lungekreft metastaserer til er nervesystemet, skjelett, lever, hud, respirasjonssystemet, hjerne og binyrene. I skjelettet er virvellegemene mest utsatt, man får osteolytiske sammenfall og sterke smerter. Symptomer på levermetastase er vanligvis slapphet og vekttap. Hjernemetastaser gir hodepine, kvalme oppkast, nevrologiske utfall med mer. Binyremetastaser gir som regel ingen symptomer (9).

### **3.3 Strålebehandling**

Ioniserende stråling som benyttes ved kreftbehandling tilfører målvolumet energi, dette medfører ionisasjon og eksitasjon av atomene og molekylene i målvolumet. Hvilket bidrar til å bryte de kjemiske bindingene. Den biologiske effekten av dette er at DNA-tråden brytes og videre celledeling hindres, og cellen blir nødt til å indusere apoptose. Dette er en direkte påvirkning av DNA-tråden som følge av stråling. Ved indirekte påvirkning kan stråling virke på omkringliggende molekyler, f.eks. vann, slik at det dannes frie radikaler som videre kan reagere med DNA-molekylet.

Tumorceller med rask celledeling har mindre tid til reparasjon av stråleskadene, og færre vil dermed overleve, enn celler med lang cellesyklus som har tid til reparasjon. Stråledosen blir målt i Gray (Gy), der 1 Gray = 1 joule (J) stråleenergi absorbert per kilogram masse. Den biologiske effekten avhenger av doseraten, varighet, volum bestrålt, og vevssensitivitet. Sensitiviteten til fotonskade er størst under G2-M fasen i cellesyklusen og er avhengig av reparasjonskapasiteten til cellen (10).

Ekstern stråleterapi er den mest brukte typen strålebehandling mot kreftsykdom. Denne typen stråling blir gitt ved bruk av en lineær akselerator som akselerer elektroner ved bruk av et elektromagnetisk felt. En magnet styrer elektronstrålen mot et materiale med høyere atomnummer, ved kollisjon bremser elektronene opp og energitapet resulterer i fotoner, såkalt bremsstråling (11).

Det er disse fotonene som blir brukt til å tilføre målvolumet energi for å oppnå den biologiske effekten nevnt ovenfor. Fotoner og elektroner er de mest brukte strålingstypene, protonstråling kan også brukes. Strålebehandlingen kan være kurativ hvor hensikten er å

kurere pasienten, eller palliativ, hvor hensikten er å lindre pasientens symptomer, som regel smerter. Ved kurativ behandling gis det doser på inntil 2 Gy x 35 fraksjoner, over 7 uker hvis lungevevet tåler det. Ved palliativ strålebehandling gis det som regel doser på 2-3 Gy over 10-15 fraksjoner ved affeksjon av sentrale luftveier.

Fraksjonert stråleterapi er oppdeling av den totale stråledosen til pasienten i daglige porsjoner, separert med minimum 4-6 timer for å utnytte enhver fordel i DNA reparasjon mellom normale og maligne celler. Det er også mulig å gi en hyperfraksjonert behandling, dette innebærer at man gir mer enn en fraksjon per dag. Hyperfraksjonert behandling kan akselereres slik at den totale dosen gis over kortere tid. Man kan altså beskrive stråledosen en pasient mottar ut i fra total dose Gy, antall fraksjoner, og tid det tar å utføre behandlingen.

Videre finnes det også andre typer stråleterapi slik som brachyterapi hvor man plasserer en strålekilde i nær kontakt med vevet man ønsker å påvirke. Man kan også bruke radioaktive atomer (radionuklider/radioaktive isotoper) som kan gis intravenøst eller intrakavernøst for å gi stråling mot bestemt vev via overflate antigen eller reseptorer (10).

### **3.4 Stråletyper ved lungekreft**

#### **3.4.1 Tredimensjonal konvensjonell stråleterapi (3D-CRT)**

Fram til 90-tallet brukte man konvensjonelle røntgenbilder til inntegning av målvolum og definering av strålefelt. Disse strålefeltene var tilpasset tumors høyde og bredde, og tok i liten grad hensyn til omkringliggende vev. Utover 2000 tallet var det en gradvis overgang til CT og MR-bilder som utgangspunkt for doseplanleggingen. Dette medførte at man kunne skreddersy en individuell plan basert på anatomisk data fra pasienten hentet ut fra en volumetrisk CT skann. Dette er i dag kjent som konform bestråling eller tredimensjonal konvensjonell stråleterapi. Teknologidringen gjorde det mulig å tegne inn målvolum og risikoorganer i CT snitt, for deretter å definere strålefelt i doseplanleggingsprogram og få en tredimensjonal beregning av dosefordelingen i det avbildet volumet (12). Strålingen gis ved bruk av statiske strålefelt som bestråler pasienten fra ulike vinkler, der feltene er formet til å samsvare med tumorvolum. Stråledosen som gis fordeles som regel over tre til seks ulike strålefelt, se figur 1 for illustrasjon (vedlegg 9.1.4).

Planleggingen av doseplanen ved 3D-CRT følger prinsippet «forward planning», en teknikk hvor planleggeren forsøker ulike kombinasjoner av strålevinkler, strålevekter, modifierende

stråleapparaturlik slik som kollimatorer, med mer, for å oppnå en tilfredsstillende dosefordeling. Ved utilfredsstillende dosefordeling må man gå tilbake og gjøre ytterligere modifiseringer til strålegeometrien, prosessen er således tidkrevende og lite egnet til kompliserte tumorer med spesiell form eller som ligger nært risikoorganer.

Dosefordelingen kan man analysere ved bruk av dosevolumhistogram (DVH) eller 3D-dosevisualisering. Førstnevnte beskriver volumet til et inntegnet organ eller målvolum og stråledosen det mottar i Gy. 3D-dosevisualisering gir visuell informasjon om hvordan stråledosene er romlig fordelt (13).

### **3.4.2 IMRT**

En videreutvikling av 3D-CRT er IMRT (intensitetsmodulert stråleterapi), i motsetning til 3D-CRT der man har kryssende felt med lik stråleintensitet i hvert feltareal så lar man stråleintensiteten variere ved IMRT. Dette gjør det lettere å forme dosefordelingen inne i pasienten, tumor blir mer presist bestrålt og man hindrer bestråling av omkringliggende organer og vev i større grad (12). Dette utføres i praksis ved at man angir dosekriterier for målvolumer og omkringliggende strukturer og lar datamaskinen kalkulere optimal intensitetsfordeling i strålefeltet, dette er også kjent som «invers planning». En illustrasjon av IMRT vises i figur 1 (vedlegg 9.1.4).

En videreutvikling av IMRT igjen er volumetric modulated arc therapy (VMAT), en teknikk som bygger på de samme prinsippene som IMRT men hvor strålingen blir gitt mens strålemaskinen roterer 360 grader rundt pasienten mens strålingen blir gitt. I teorien skal dette kunne gi større grad av fleksibilitet ved tumorer som er geometrisk utfordrende (14).

### **3.4.3 Stereotaktisk strålebehandling**

Stereotaktisk strålebehandling skiller seg fra konvensjonell strålebehandling ved at det brukes svært høye stråledoser mot små volum. Ved konvensjonell strålebehandling gis det som regel stråling i 2-4 ulike felt med ulike vinkler, over 10 til 35 daglige behandlinger. Ved stereotaktisk stråling benyttes 7 til 15 felt med ulike vinkler over kun 1 til 10 behandlinger (15).

Metoden krever begrensning av respirasjonsbevegelsene til pasienten, i praksis utføres dette ved bruk av en ytre ramme. Dette gjør det mulig å minke strålefeltet for å oppnå bedre toleranse og færre bivirkninger ved høye stråledoser. Behandlingen benyttes som regel mot

tumorer i hjernen eller lungene, og er potensielt helbredende ved tumorer som ikke har metastasert. Stereotaktisk stråling gis i kurativ hensikt når operasjon ikke er ønsket eller kontraindisert (9).

### **3.5 Bivirkninger av stråleterapi**

Behandlingen av kreftpasienter med stråleterapi kan bli betydelig påvirket av alvorlige og sene skader på normalt vev, dette kan skje innen dager til uker og måneder etter at pasienten har gjennomgått behandling. Hvordan vevet reagerer på ioniserende stråling avhenger av organet og celletypene i det bestrålte området. Akutt eller tidlige reaksjoner er i hovedsak karakterisert av raske endringer innen timer, slik som f.eks. oppsvulming av endotelceller, vaskulær permeabilitet, ødem, adhesjon og infiltrasjon av leukocytter.

Sene reaksjoner som oppstår måneder til år etter strålebehandling er i hovedsak et resultat av tapte vevsspesifikke stamceller eller prognitorceller, som på sikt fører til fibrose, organ dysfunksjon og nekrose (16).

Ved bestråling av thorax er lungene, hjertet, øsofagus, brachial plexus og brystkjertler spesielt utsatt for stråling.

#### **3.5.1 Stråleindusert Pneumonitt**

Stråling av lungene medfører risiko for å utvikle stråleindusert pneumonitt. Vi skiller i hovedsak mellom akutt og sen stråleindusert pneumonitt. De fleste tilfeller av akutt stråleindusert pneumonitt oppstår mellom 6 og 12 uker etter gjennomgått strålebehandling. I løpet av de første timene etter at lungene har blitt eksponert for ioniserende stråling kan man se funksjonelle og morfologiske endringer i type II pneumocytter. Noen timer senere kan man registrere vaskulære endringer, slik som løsning av basalmembranen og endringer assosiert med perivaskulært ødem, samtidig som lungeperfusjonen minkes i lungesoner som er utsatt for stråling. Gradvis utvikler man et interstitielt ødem, opphopning av inflammatoriske infiltrater og man får en moderat ukontrollert proliferasjon av pneumocytter. Den beskrevne fasen er som regel asymptomatisk, men det kan oppstå tungpusthet, hvesende lungelyder, hoste og lavgradig feber. Tester man lungefunksjonen i denne fasen finner man tegn på restriktiv sykdom og nedsatt diffusjonskapasitet for karbonmonoksid.

Sen pneumoni oppstår omtrentlig 6 måneder etter avsluttet strålebehandling, og kan oppstå i fravær av en akutt pneumoni. I denne fasen byttes inflammatoriske infiltrater ut med fibrose



og destruksjon av kapillærene. Fibrosen leder til kronisk restriktiv respiratorisk svikt, og i sjeldne tilfeller også død. Det vanligste utfallet er bronkiektasier. Behandlingen avhenger av graden av toksisitet, og består i hovedsak av kortikosteroider (17). Se tabell 4 for 3 ulike måter å gradere stråleindusert pneumonitt (vedlegg 9.1.5).

Det er en direkte korrelasjon mellom dosemetriske parameter og bestrålt lungevolum for utvikling av stråleindusert pneumonitt. Når V20 er mindre enn 8% så er risikoen for utvikling av stråleindusert pneumoni nesten null. Mens når V20 er mellom 22 og 31 % er risikoen for grad 2 stråleindusert pneumonitt 8 % (18). En annen viktig faktor er V30, når V30 Gy er mindre enn 18% så er risikoen for å utvikle stråleindusert pneumonitt marginal. Når V30 er over eller lik 18 % kan risikoen være så høy som 24% (19). For å kunne redusere risikoen for stråleindusert pneumonitt til mindre enn 20% så burde V20 Gy være mindre eller lik 30-35% (20). I tillegg til de dosemetriske faktorene har man også funnet en rekke andre risikofaktorer for utvikling av stråleindusert lungetoksisitet, deriblant konkomitant kjemostråleterapi, tidligere lungesykdom, svekket lungefunksjon, røyking og genetisk disposisjon.

### **3.5.2 Stråleindusert dermatitt**

Stråleindusert dermatitt ses oftere blant pasienter med bryst og hodehalskreft enn hos pasienter med lungekreft. I en retrospektiv studie av pasienter med inoperabel NSCLC behandlet med IMRT, med og uten kjemoterapi, var insidensen av grad 3 dermatitt eller høyere kun 8% (21). Risikofaktorer for å utvikle dermatitt er høy kroppsmasseindeks og konkomitant kjemoterapi. Erythem oppstår innen timer etter at kapillærene har blitt dilaterte og mer permeable. Senere i stråleforløpet kan man se at kapillære endotelceller begynner å hovne opp og proliferere. Modne keratinocytter hovner også opp og man får pyknose av kjernen. Til slutt ender man opp med vaskulær dilatasjon, hyperemi, lekkasje, og overfladiske blemmer som sprekker. Etter gjennomgått strålebehandling gjennomgår huden en reparasjonsfase med permanente endringer. Man får økt mengde fibrøst vev, og antallet små blodkar minker. Således kan man beskrive de tidlige hudendringene som erythematøst, tørrhet, og våt avskalling. Mens de sene effektene inkluderer teleangiektasier, pigmenttap, hårtap, atrofi, fibrose og ulcerasjon (22).

### **3.5.3 Stråleindusert Øsofagitt**

Stråleterapi er ment å indusere celledød blant celler som gjennomgår celledeling, komplikasjoner til dette ses derfor oftere blant normale celler som deler seg raskt, et eksempel

på dette er celler som befinner seg i slimhinner, slik som den orale slimhinnen og øsofagus. Patofysiologisk ses det skade på DNA som induserer stress-utløste signalveier og frigjøring av proinflammatoriske cytokiner, hvilket leder til celledød ved ulike mekanismer. Dette medfører inflammasjonen i slimhinnen og uttynning av det basale epitellaget som kan lede til striktur og ulcerasjon-dannelse på sikt (23).

Symptomene på øsofagitt oppstår som regel etter 2 til 3 uker etter begynt behandling, og omfatter i hovedsak dysfagi, odynofagi, retrosternal smerte, og i noen tilfeller vekttap, behov for smertelindrende behandling, intravenøs væske og ernæring via perkutan endoskopisk gastrostomi (PEG). Symptomene varer som regel 1-3 uker etter fullført behandling.

Senskade av øsofagus oppstår som regel 3-8 måneder etter gjennomført strålebehandling og er preget av dysfagi ved inntak av fast føde grunnet innsnevring av øsofagus. Øsofagusstriktur kan kreve kirurgisk behandling i form av dilatasjon av øsofagus, som regel en ukomplisert prosedyre med gode resultater (24). Alvorlig akutt øsofagitt er alene en sterk prediktor for sen øsofagusskade (25).

Behandlingen av øsofagitt er i hovedsak symptomlindring ved bruk av lokale analgetika slik som viskøst lidokain (Xylokain), proton pumpe hemmer, og kvalmestillende. Endring i diett kan også bidra til å redusere alvorligheten av symptomene, det er anbefalt å unngå substanser som sure matvarer, krydret mat, tobakk, kaffe og alkohol (26).

Graden av øsofagitt avhenger av doseparametre, volum bestrålt, strålesensitiviserende effekt av kjemoterapi, lokalisasjon til tumor i forhold til øsofagus, hvor hyppig man mottar stråling med mer (22). En rekke graderingssystemer har blitt utviklet for toksisitet og bivirkninger, blant de vanligste er Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) sitt scoringssystem, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) og National Cancer Institute's common toxicity criteria scale. Tabell 5 viser graderingen av øsofagitt i henhold til CTCAE versjon 5.0 (Vedlegg 9.1.6).

### **3.5.3.1 Kjemoterapi**

Stråleindusert øsofagitt oppstår i så mye som 30 % av tilfellene ved konkomitant behandling for lungekreft, og er en dosebegrenset akutt effekt (27). Carboplatin som svært ofte brukes ved lungekreft har en strålesensitiviserende egenskap som medfører økt toksisitet for både tumorceller og normale celler.

For pasienter med lokal avansert NSCLC så er konkomitant behandling den beste behandlingsmuligheten for å oppnå helbredelse. For denne pasientgruppen er det beregnet en 5 ganger økt risiko for å utvikle stråleindusert øsofagitt sammenlignet med pasienter som mottar sekvensiell behandling med stråle og kjemoterapi. I en randomisert trial avsluttet så mye som 21% av pasientene behandlingen grunnet alvorlig øsofagitt (28).

### 3.5.3.2 Dosemetriske parameter

Dosemetriske parametere slik som absolutt volum eller prosent av referansevolumet ( $V_{dose}$ ), gjennomsnittlig dose ( $D_{mean}$ ), og maksimal dose ( $D_{max}$ ) har vist seg å være grunnleggende for å kunne predikere akutt øsofagitt.

I en metaanalyse fra 2013 som inkluderte pasienter med lokal avansert NSCLC og konkomitant behandling var øsofagitt et vanlig funn, 32,2% av pasientene hadde grad 2 øsofagitt, 17,1 % grad 3, og 0,9 % grad 4, ingen øsofagitt relaterte dødsfall. En rekke baseline faktorer var statistisk prediktive for øsofagitt ( $P < 0.5$ ) men det var kun de dosemetriske faktorene som hadde god diskrimineringsverdi, ved multivariabelanalyse var  $V_{60}$  den beste prediktoren for grad 2 og grad 3 øsofagitt ( $V_{60}$ : Grad  $\geq 2$ : OR 1.34 per 10% økning) og ( $V_{60}$ : Grad  $\geq 3$ : OR 1.33 per 10 % økning) (29).

Grant et al.(30) registrerte 25 tilfeller av alvorlig øsofagitt blant 130 SCLC-LD behandlet med hyperfraksjonert strålebehandling og kjemoterapi, hvor 8 pasienter fikk strikturdannelse i øsofagus. I denne studien fant man at  $D_{mean}$  og  $V_{5-40}$  var signifikant assosiert med utvikling av akutt øsofagitt. Pasienter med  $V_5 \geq 74\%$  hadde høyere risiko for å utvikle grad 3 øsofagitt (44.4% ved  $V_5 \geq 74\%$  vs 12,6 % ved  $V_5 \leq 74\%$ )  $V_{45}$  var den eneste signifikante dosemetriske variabelen for strikturdannelse i øsofagus. En annen studie på hyperfraksjonert strålebehandling ved SCLC-LD viste at gjennomsnittsdosen øsofagus mottok var signifikant assosiert med grad 3 øsofagitt (RTOG), det sterkeste assosierte dosemetriske volumet var  $V_{15}$  (15% hadde grad 3 øsofagitt ved  $V_{15} < 60\%$  vs 64% ved  $V_{15} > 60\%$ ) (31).

Gomez et al.(32) analyserte pasient og behandlingsrelaterte variabler til 605 pasienter som hadde mottatt strålebehandling for NSCLC med 3D-CRT, IMRT eller proton strålebehandling (PBT). I denne studien fant man at dose rate og antall fraksjoner i stor grad påvirket risikoen for å utvikle alvorlig øsofagitt.

Yu et al.(33) utførte en systematisk gjennomgang av litteratur på stråleindusert øsofagitt fra 2009 til 2015 og inkluderte i alt 28 dokumenter i sin analyse. Resultatene viste en rekke kliniske faktorer som var relatert til økt risiko for å utvikle stråleindusert øsofagitt, deriblant alder på pasienten, konkomitant behandling, intens strålebehandling (hyperfraksjonert eller stereotaktisk). Doseparameter som  $D_{max}$ ,  $D_{mean}$ , V20, V30, V50 og V55 ble ansett som verdifulle for å predikere øsofagitt blant pasienter med konkomitant behandling.

Det har også blitt gjort studier som har fokusert på multi-faktor analyse av predikerende faktorer for øsofagitt. Gu et al.(34) fant i sin studie at strålesensibilisering, lengde av bestrålt øsofagus, gjennomsnittlig dose av bestrålt øsofagus og V50 var uavhengige faktorer for utvikling av øsofagitt.

### **3.5.3.3 Biologiske parameter**

Biologiske faktorer slik som genetisk variasjon har også vist seg å spille en rolle i stråleindusert skade på normalt vev. Transforming growth factor-beta 1 (TGF-B1) øker dramatisk i respons på stråling (35). Nylig har studier også funnet at ulike varianter av TGF-B1er relatert til øsofagitt. Hildebrandt et al.(36) fant at ni ulike TGF-B1-enkelt nukleotid polymorfismer var assosiert med en 1.5-4-ganger økt risiko for utvikling av øsofagitt.

Mens Yuan et al.(37) fant at TGF-B1 genotype var assosiert med NSCLC-pasienter som utviklet øsofagitt. Pasienter med TGF-B1 509CC hadde større grad av øsofagitt enn t-allele bærere.

### **3.5.3.4 Pasient og sykdomsrelaterte faktorer**

Pasientfaktorer har også vist seg å være assosiert med alvorlighetsgrad av øsofagitt, der i blant kaukasisk rase (38), alder  $\geq 70$  år (25), kvinnelig kjønn (39), redusert performance status før behandling (39), lav kroppsmasseindeks (39) og gastroøsofageal reflukssykdom (GERD) (40). Høyere tumor og lymfestadium og tilstedeværelse av N2 sykdom er assosiert med høyere forekomst av øsofagitt, og er sannsynligvis en følge av at et større volum av øsofagus blir bestrålt (39).

### **3.5.3.5 Betydningen av øsofagitt**

Innleggelse på grunn av alvorlig øsofagitt kan være en nødvendighet for å oppnå tilstrekkelig symptomkontroll og hindre ernæringsvikt. Ved grad 3 øsofagitt kan total parenteral ernæring eller sondeernæring være indisert. I noen tilfeller er det nødvendig å avslutte

kreftbehandlingen på grunn av alvorlig øsofagitt eller utsette deler av behandlingen (28). Et utfyllende eksempel for en slik pasientkasuistikk er vedlagt oppgaven, figur 2 (vedlegg 9.1.7).

Utsettelse og forsinket gjennomføring av planlagt stråleterapi er vist å være assosiert med redusert langtidsoverlevelse. Sene sekveler av stråleindusert øsofagitt kan omfatte strikturdannelse og ulcerasjon, begge komplikasjonene har potensiale til å senke livskvalitet og ha en negativ påvirkning på langtidsoverlevelsen (41).

Det er derfor essensielt med kunnskap som kan bidra til å forhindre, diagnostisere og behandle stråleindusert øsofagitt.

### **3.6 Problemstilling**

I innledningen min har jeg listet opp en rekke faktorer som er assosiert med utviklingen av øsofagitt. Alle studiene jeg har nevnt har vært studier på pasienter som mottar kurativ behandling for sin lungekreft, ingen i palliativ setting. Ved søk etter studier på palliativ strålebehandling ved NSCLC eller SCLC og stråleindusert øsofagitt finner jeg ingen som har vurdert hvilke faktorer som predikerer for øsofagitt i denne pasientgruppen. Jeg finner dog studier i palliativ setting hvor akutt øsofagitt er en vanlig komplikasjon. Metcalfe et al.(42) fant i sin studie med oppdelt palliativ strålebehandling (2 uker pause i strålebehandlingen) at mild øsofagitt oppstod i 34% av tilfellene og moderat til alvorlig i 10% av tilfellene.

Resultatene fra studier med kurativ hensikt er heterogene og varierer mellom de ulike strålemetodene. Det foreligger ikke tydelige retningslinjer for hva  $D_{mean}$ ,  $D_{max}$ , eller  $V_{dose}$  burde være for å unngå øsofagitt. Det finnes derfor naturligvis heller ingen utbredt prediktiv modell for øsofagitt. Formålet med denne oppgaven er å belyse faktorer som er assosiert med stråleindusert øsofagitt blant pasienter som mottar palliativ strålebehandling og hvis mulig utvikle en prediktiv modell for hvem som får øsofagitt.

## **4 Material og metode**

Jeg har gjennomgått 106 journaler fra pasienter som har fått palliativ strålebehandling for SCLC og NSCLC ved NLSH i perioden 2009-2017. Datamaterialet er innhentet fra DIPS og stråledatabasen ARIA. Uttrekket har ikke vært randomisert, alle pasienter som tilfredsstilte følgende inklusjonskrav har blitt inkludert; pasienten må ha mottatt minimum 30 Gy med/uten cellegift, men ikke høyere enn 55 Gy, 2,5-4 Gy per fraksjon, øsofagus må ha mottatt



minimum 1 Gy, pasienten har fått behandlingen i form av 2D eller 3D-CRT i palliativ hensikt, NSCLC eller SCLC.

Denne oppgaven er designet som en retrospektiv kvalitetssikringsanalyse med utgangspunkt i dosemetriske parameter og kliniske baselineparameter. De dosemetriske parameterne er innhentet fra ARIA, de kliniske fra DIPS. Blant pasientene som er inkludert i denne studien er 24,7 % behandlet uten CT-doseplan, doseplanleggingen for disse pasientene er basert på 2D røntgenavbildning og standard dosefordeling med 2 felt, anterior-posterior og posterior-anterior (0 og 180 grader gantry vinkel).

Resterende 75,3 % har hatt CT-doseplan med 3D-CRT-behandling hvor vi i 46% av tilfellene har tegnet inn øsofagus på CT-doseplanen da denne ikke ble tegnet da planen ble beregnet. Øsofagus ble tegnet inn på CT-snittene fra øvre thoraxapertur til nedre cardiaregion like før overgangen til ventrikkel. Dette var nødvendig for å kunne lage et DVH og deretter innhente opplysninger om stråledosen øsofagus mottok.

De fleste av pasientene som mottok cellegift er behandlet etter Conrad-studien (43), en norsk randomisert trial fra Norwegian Lung Cancer Group. Conrad-studien inkluderte 191 tilfeldig valgte pasienter fra 25 ulike norske sykehus med lokal avansert ikke-operabel lungekreft stadium III, hvor konkomitant behandling ble vurdert mot monoterapi med cellegift.

Pasientene i denne studien mottok fire runder med carboplatin intravenøst på dag 1 og vinorelbin på dag 1 og dag 8, dette ble gitt med 3-ukers intervaller. De som også mottok strålebehandling fikk 42 Gy totalt, fordelt på 15 fraksjoner (2,8x15). Etter gjennomgått studie ble det konkludert med at konkomitant behandling var betydelig bedre med tanke på overlevelse og helse-relatert livskvalitet. Samme gruppe hadde naturligvis også et høyere antall innleggelser grunnet toksisitet.

Hoveddelen av pasientene i min studie som har mottatt cellegift er behandlet etter retningslinjene til Conrad-studien. Blant de som mottok cellegift før stråling var 81,2% Carboplatin/Vinorelbin, 93% hadde dette blant dem som fikk konkomitant behandling, 79,5% etter gjennomført stråling. Totalt var det 54,6 % som mottok cellegift før stråleterapi, 29,9% hadde konkomitant behandling, 46,4% hadde cellegift etter gjennomført stråling.

I den totale populasjonen fikk 40,2 % 2,8 Gy x 15 i tråd med Conrad-studiens anbefalinger, 34% hadde 3 Gy x 10. Den tredje vanligste dosen var 3 Gy x 12 og 3 Gy x 15, begge 5%.

#### 4.1 Oversikt over variabler

På forhånd hadde vi definert aktuelle variabler for studien, kun variablene dose til 5cm<sup>3</sup> og 10 cm<sup>3</sup> var nødvendige å legge til underveis i studien. Fra DIPS har jeg forsøkt å hente ut kliniske opplysninger om tidligere sykehistorie, om pasienten hadde GERD i forkant av behandlingen eller annen sykdom relatert til øsofagus, om pasienten tidligere har vært gjennom stråle og cellegiftbehandling, tidspunkt og antall behandlinger, eller gjennomgått kirurgisk behandling mot øsofagus. Det er registrert de ulike kjemoterapitypene pasienten har hatt før behandling, under behandling og etter behandling, samt hvor mange kurer pasienten har vært gjennom med de ulike behandlingene. Vi har registrert data om krefttypen i form av TNM-stadium og histologi.

Det har blitt registrert om pasienten brukte PPI under behandlingen eller steroider da disse muligens kan beskytte mot øsofagitt.

Røyking har blitt klassifisert i fire kategorier; aldri røyket/ingen opplysninger om røykeforbruk i journalen, aktiv røyker under behandlingen, har røyket over 10 pack-years før strålebehandling, og har røyket men ukjent antall pack-years. Andre rusmidler har ikke blitt registrert.

Vi har registrert følgende blodprøver hvis prøvene var tatt tidligst 1 uke før oppstart med strålebehandling, og senest to dager etter oppstart; LD, Trombocytter, CRP, Kreatinin, Lymfocytter, Leukocytter, ALP, Hemoglobin, Albumin og om det forelå hyperkalsemi.

I forhold til dosemetriske parameter og tumors omfang har vi registrert CTV, PTV, volum av øsofagus,  $D_{max}$ ,  $D_{mean}$ ,  $V_{dose}$  fra 20-50Gy, maxdosen til 5 cm<sup>3</sup> av øsofagus og 10 cm<sup>3</sup> av øsofagus. De to sistnevnte ble gjort for å kunne innhente dosemetriske parameter på pasientgruppen som mottok strålebehandling basert på 2D røntgenavbildning. Uten 3D-CT doseplan er det ikke mulig å si hva  $D_{max}$  og  $D_{mean}$ , og  $V_{dose}$  var for disse pasientene. Vi kan kun si noe om total dose fordelt over x antall fraksjoner og dosebelastningen til 10 og 5 cm<sup>3</sup> som er tilnærmet lik totaldosen når øsofagus er godt inkludert i strålefeltet. Røntgenbildene til pasientene som var innstilt på simulator med 2D-gjennomlysning ble vurdert under innsamlingen av data, og i de tilfellene øsofagus befant seg utenfor strålefeltet ble pasienten ekskludert fra studien. Det ble i underkant av 10 pasienter ekskludert fra studien på grunn av dette.

Pasientene har også blitt delt inn i dosegrupper basert på stråledosene de har mottatt i sin helhet (total antall Gy). Inndelingen er som følger:

### Dosegruppe

Lav dose	3 x 10, 2,8 x 6	N= 33(35%)
Intermediær dose	2,5 x 15, 2,8 x 14, 3 x 12, 3 x13, 3,5 x 10, 3,75 x 10	N= 17(17,5%)
Høy dose	2,8 x 15, 3 x 14, 3 x 15, 4 x 10	N= 47(48,5%)

### Dmax

Gruppe 1	0-12,95 Gy	N= 4 (4,1%)
Gruppe 2	12,95-25,9 Gy	N= 6 (6,2%)
Gruppe 3	25,9-38,85 Gy	N= 24 (24,7%)
Gruppe 4	38,85-52 Gy	N = 39 (40,2%)

Øsofagitt som bivirkning til strålebehandlingen er gradert etter CTCAE-versjon 5.0. Det samme gjelder følgende bivirkninger som ses i sammenheng med øsofagitt; øsofagussmerte, stenose, ulcus, varice-blødning, obstruksjon, fistel, og dysfagi. Odynofagi er ikke inkludert i CTCAE men er tatt med som bivirkning og gradert på følgende måte:

### Odynofagi

0	Ingen plager angitt i journalen
1	Symptomatisk men ikke påvirket matinntak/svelging grunnet smerter.
2	Symptomatisk og påvirket matinntak/svelging grunnet smerter.
3	Alvorlig påvirkning matinntak/svelging grunnet smerter.

Beskrivelse av symptomene til pasientene er i hovedsak beskrevet av onkologer og leger i spesialisering, men også av kreftsykepleier som følger opp pasienten etter gjennomført behandling. Symptomene har blitt registrert hvis de oppstod innenfor behandlingsperioden eller innen 3 måneder etter avsluttet behandling.

## **4.2 Statistiske analyser**

Dataene er hentet ut fra journalsystemet DIPS og stråledatabasen ARIA. Vi har plottet variablene inn i Excel-ark og deretter eksportert disse til IBM SPSS Statistics 25 for statistisk analyse.

Vi har brukt kji-kvadrat og binær logistisk regresjon for å undersøke om det er en sammenheng mellom hver enkeltvariabel og endepunktet øsofagitt. Signifikante variabler har videre blitt brukt i en multinominal logistisk regresjonsanalyse for å finne hvilke variabler som var signifikante når man setter dem opp mot hverandre og endepunktet. Øsofagitt som variabel var i utgangspunktet gruppert etter grad av øsofagitt basert på CTACE, men grunnet få pasienter har vi slått sammen disse gruppene og analysert etter øsofagitt (Ja/Nei).

Videre har vi brukt Kaplan-Meier analyse for å grafisk fremstille overlevelseskurve for variablene konkomitant (Ja/nei),  $D_{max}$  fordelt på to grupper (Høy vs resterende) og Dosegruppe fordelt på to grupper (Høy vs resterende).

Prosjektet i sin helhet er å regnes som et retrospektivt kvalitetssikringsprosjekt, og det har dermed ikke vært behov for godkjenning fra regional etisk komite (REK).

## **5 Resultater**

Det var på forhånd estimert at vi skulle gjennomgå omtrentlig 120 journaler fra pasienter som har vært til palliativ strålebehandling for lungekreft ved NLSH i perioden 2009 til og med 2017. Det reelle antallet viste seg å være 106 etter datainnsamling, blant disse ble 9 pasienter ekskludert fra studien da disse ikke oppfylte inklusjonskriteriene. Dette utgjør 8,5 % av totalpopulasjonen for prosjektet. 6 pasienter ble ekskludert da øsofagus hos disse pasientene mottok  $< 1$  Gy, 1 ble ekskludert grunnet dødsfall under behandlingen, 1 på grunn av kreft i øsofagus og 1 på grunn av ikke fullført strålebehandling.

## 5.1 Baseline data

Tabell 6, 7, 8 og 9 inneholder en oversikt over de ulike baseline-data som har blitt registrert. Tabell 6 (vedlegg 9.1.8) inneholder informasjon om kjønn, alder, røykestatus, medikamenter, tidligere sykdommer, histologi, TNM og cellegift. Tabell 7 (vedlegg 9.1.9) informerer om bivirkningene som har blitt registrert, slik som øsofagitt, dysfagi, odynofagi, smerte, stenose med mer. Tabell 8 (vedlegg 9.1.10) viser en oversikt over laboratorieverdier som har blitt registrert. Tabell 9 (vedlegg 9.1.11) viser en oversikt over de dosemetriske variablene i henhold til bestråling av øsofagus men også volum av øsofagus og informasjon om CTV og PTV.

I populasjonen var det 60,8% menn (n= 59) og 39,2 % kvinner (n=38), med en gjennomsnittsalder på 70 år (41-90år).

Av totalt 97 pasienter opplevde 30,9% symptomer på øsofagitt, 13% av disse hadde alvorlige påvirket svelgfunksjon, 70 % var symptomatisk påvirket. Ingen pasienter døde som følge av øsofagitt som bivirkning. Videre hadde 11,3% av populasjonen symptomer på dysfagi, 4,2 % av disse hadde påvirket svelgfunksjon. 34% hadde retrosternal smerte, 66% karakterisert som mild, 33,3% som moderat. 34 % hadde odynofagi, 48,4% av disse hadde påvirket spise/svelgfunksjon, kun ett tilfelle av alvorlig odynofagi. Tre pasienter hadde obstruksjon av øsofagus, to var symptomatisk og en livstruende. Det skal nevnes at obstruksjonen for disse pasientene skyldes lymfeknuter og tumorvekst og ikke en stråleindusert innsnevring av øsofagus (øsofagusstriktur).

Ingen pasienter hadde stenose som følge av behandlingen i løpet av tidsrommet hvor vi hentet data i fra, som nevnt tidligere oppstår dette som regel etter 3 måneder etter fullført strålebehandling. Ingen pasienter fikk perforasjon av øsofagus, fistel, eller øsofagusblødning.

## 5.2 Resultatet av kji-kvadratanalyse

Det ble utført kji-kvadrat for å identifisere hvilke av de nominelle baseline variablene som var signifikante for endepunktet øsofagitt. I tabell 10 (vedlegg 9.1.12) ses resultatene fra denne undersøkelsen, totalt var det 5 signifikante variabler. Konkomitant var den mest signifikante variabelen ( $p < .001$ , OR = 5.99 KI (2.30, 15.5)). Videre viste undersøkelsen også at det foreligger en sammenheng mellom bruk av steroider under strålebehandlingen og utvikling av



øsofagitt. Pasienter som ikke brukte steroider hadde en OR på 3.0 sammenlignet med de som brukte steroider ( $p=0,023$ , KI (1.13, 7.94)).

Grunnet inklusjonskriterier for laboratorieverdiene ble svært mange blodprøvesvar ekskludert fra studien, en god del av blodprøvene var tatt etter oppstart med strålebehandling, ofte senere enn to dager etter første strålebehandling. Det har derfor ikke vært hensiktsmessig å utføre statistisk analyse av disse, de ligger som vedlegg til orientering (vedlegg 9.1.10).

### **5.3 Resultatet av binær logistisk regresjonsanalyse**

Det ble også utført binær logistisk regresjonsanalyse for å identifisere hvilke av de kontinuerlige baseline-variablene som var signifikante for endepunktet øsofagitt. For disse variablene var det kun dosemetriske parameter som var signifikante, 7 stykk totalt, resultatet vises i tabell 11 (vedlegg 9.1.13).  $D_{\max}$  ( $p=0.004$ ),  $D_{\text{mean}}$  ( $p=0.002$ ), V20-V35 ( $p=0.001$ ), V40 ( $p=0.002$ ) og  $5\text{cm}^3$  ( $p=0.005$ ). Høyest var odds ratioen for  $D_{\max}$  med 1.13, etterfulgt av  $D_{\text{mean}}$  1.10. Blant variablene som ikke var signifikante for endepunktet var  $10\text{cm}^3$  ( $p=0.075$ ), det kan tenkes at denne ville vært signifikant gitt en større populasjon. V50 ble ikke inkludert i analysen da svært få pasienter hadde en så høy strålebelastning.

### **5.4 Resultat av multivariabelanalyse**

Signifikante variabler fra kji-kvadratanalysen og logistisk regresjon ble inkludert i en multivariabelanalyse for endepunktet øsofagitt, resultatet vises i tabell 12 (vedlegg 9.1.14). Mest signifikant var konkomitant behandling ( $p=0.013$ , OR=6.6, KI (1.4, 29.4)), etterfulgt av steroider ( $p = 0.035$ , OR = 5.2, KI (1.1, 24.6)). Begge variablene har et bredt konfidensintervall og var de eneste som var signifikante i multivariabelanalysen som inkluderte 10 variabler.  $D_{\max}$  var ikke signifikant ( $p=0.078$ , OR=1.21, KI (0.97, 1.50)), det var heller ikke  $D_{\text{mean}}$  ( $p=0.199$ , OR= 0.8, KI (0.58, 1.11) eller Dosegruppe Høy vs resterende ( $p=0.054$ , OR=0.09, KI (0.00, 1.03)).

De to signifikante variablene fra første multivariabelanalyse ble inkludert i en til multivariabelanalyse, tabell 13 (vedlegg 9.1.15). Resultatet fra denne analysen viste at konkomitant behandling var mest signifikant for endepunktet ( $p < 0.001$ , OR= 6.59, KI (2.408, 18.079)), steroider ( $p=0.023$ , OR= 3.46, KI (1.18, 10.09)).

Valgte å inkludere de to signifikante variablene i tillegg til  $D_{\max}$  i en siste multivariabelanalyse, tabell 14 (vedlegg 9.1.16), for å undersøke om  $D_{\max}$  var påvirket av konfunderende variabler i den første multivariabelanalysen. Resultatet fra denne analysen viste at  $D_{\max}$  var mest signifikant ( $p=0.025$ , OR =1.1, KI (1.01, 1.20)) etterfulgt av konkomitant behandling ( $p=0.031$ , OR=3.7, KI (1.12, 12.4)) og steroider ( $p=0.036$ , OR = 4.3, KI (1.10, 17.2)).

I tabell 15 (vedlegg 9.1.17) vises det en oversikt over fordelingen av øsofagitt basert på de tre variablene nevnt ovenfor.  $D_{\max}$  er kategorisert i forhold til om pasienten mottok mer eller mindre enn mediandosen 39 Gy. Tabellen inkluderer 26 tilfeller av øsofagitt av totalt 30, 4 pasienter med øsofagitt er ekskludert fra tabellen da disse manglet informasjon om  $D_{\max}$  grunnet 2D-strålebehandling.

## 5.5 Overlevelse

Ved undersøkelse av overlevelsen til populasjonen fant jeg en signifikant forskjell mellom pasienter som mottok konkomitant behandling og de som ikke gjorde dette. Dette er illustrert med kurvediagram i figur 3 (vedlegg 9.1.18). Gjennomsnittlig overlevde pasientene med konkomitantbehandling i 447 dager, de uten konkomitantbehandling i 296 dager. 50 % var i live etter 355 dager ved konkomitant, 211 dager for dem uten konkomitant behandling. Ytterligere oversikt over overlevelse for disse to gruppene vises i tabell 16 (vedlegg 9.1.19).

Det var også en signifikant forskjell i overlevelse mellom dem som mottok en høy  $D_{\max}$  mot øsofagus (38,85-52Gy) og de resterende gruppene slått sammen. Illustrert med kurvediagram i figur 4 (vedlegg 9.1.20). Det var ingen signifikant forskjell i overlevelse for de i den høye dosegruppen sammenlignet med de resterende gruppene slått sammen, illustrert ved kurvediagram i figur 5 (vedlegg 9.1.21).

## 6 Diskusjon

Vi har i denne oppgaven gjort flere interessante funn, de fleste av funnene stemmer overens med tidligere forskning på toksisitet ved kurativ strålebehandling. Vi har visst at kjemoterapi er en viktig faktor som betydelig bidrar til toksisitet for pasienter som mottar strålebehandling i kurativ hensikt, dette virker å være gjeldende også for de i palliativ hensikt med tanke på øsofagitt. Det samme gjelder  $D_{\max}$  som i flere studier blir omtalt som svært viktig blant dosemetriske parameter. Det mest interessante funnet er trolig at steroider kan være en

beskyttende faktor for utviklingen av lav-gradig øsofagitt, hvilket er den vanligste graden av øsofagitt i en populasjon som mottar palliativ strålebehandling.

## **6.1 Datainnsamling**

I forhold til innhenting av data fra DIPS har flere av variablene vært vanskelige å vurdere da disse baseres på pasientens subjektive opplevelse og lege/sykepleiers evne til å registrere og formidle dette videre i journalen. Ved gjennomgang av journalene er det min personlige mening at bivirkningene pasientene opplever er bedre dokumentert nå enn for 6-7 år siden. Det kan dermed ikke utelukkes at toksisiteten kan ha vært høyere, dette må derfor anses som en mulig svakhet med studien.

Øsofagitt som bivirkning har vært lettere å vurdere enn subjektive variabler da onkolog som regel har satt diagnosen i epikrisen og man kan gå tilbake og se hvilke tiltak som har blitt gjort for å lindre plagene (viskøst lidokain, ernæringsdrikk, PEG, osv.).

Før oppstart av datainnsamlingen var det estimert at vi skulle hente inn data på 120 pasienter, totalt ble det registrert 106 pasienter og etter eksklusjon hadde vi 97 pasienter i databasen. Dette utgjør en mild reduksjon på 8,5% av pasientgrunnet, hvilket trolig har hatt lite betydning for utfallet i oppgaven. Det som muligens har hatt betydning er at vi underestimerte antallet pasienter som mottok 2D strålebehandling, hele 23,7% av populasjonen fikk denne behandlingen. Ved 2D-strålebehandling er stråledosene ikke basert på CT-bilder av pasienten men heller standardiserte doser. For disse pasientene har vi derfor kun registrert to dosemetriske variabler, dose til 5 cm<sup>3</sup> og 10 cm<sup>3</sup>. Hadde vi hatt alle dosemetriske data på 100% av pasientene ville kanskje flere av de dosemetriske variablene vært signifikante i multivariabelanalysen. Resultatet fra den siste multivariabelanalysen (vedlegg 9.1.16) styrker denne påstanden. Dette må derfor også anses som en mulig svakhet ved studien.

## **6.2 Inntegning av øsofagus**

46,4% av pasientene i studien hadde CT doseplan men ikke inntegnet øsofagus på forhånd. Uten inntegnet øsofagus kan man ikke gjøre rede for dosebelastningen til øsofagus. Det har derfor vært en nødvendighet at jeg etter opplæring av onkolog har tegnet inn øsofagus i CT-doseplanen for å kunne innhente de dosemetriske variablene som var nødvendige for studien. Inntegningen er en tidkrevende prosess da man må tegne inn øsofagus i hvert snitt som CT-maskinen har laget. Det er tidvis svært vanskelig å si hvor stor øsofagus er når det foreligger

små mengder med luft i øsofagus eller tumor og andre organer trykker mot øsofagus. I slike situasjoner har jeg forsøkt etter beste evne å gjøre inntegningen så god som mulig basert på veiledning fra anatomisk CT-atlas og ervervet erfaring underveis. Således er dette en mulig feilkilde i datainnsamlingen da de dosemetriske variablene påvirkes i stor grad av volum av øsofagus, og med tanke på min korte erfaring med CT-bilder og inntegning av øsofagus.

Men det skal også nevnes at jeg har utført kontrolltester av populasjonen jeg har tegnet opp imot de pasientene som var tegnet av onkolog. Det finnes ingen signifikant forskjell i volumstørrelse på øsofagus i de to populasjonene, heller ingen forskjell i antall tilfeller av øsofagitt. Anser det slik at denne kontrollanalysen styrker denne delen av oppgaven.

### **6.3 Multivariabelanalysen**

Den utvidede multivariabelanalysen inkluderte 10 signifikante variabler identifisert ved kji kvadrat og logistisk regresjon, kun to av disse var signifikante i denne analysen. Konkomitant behandling er en velkjent faktor som øker toksisiteten av behandlingen (22), et resultat med odds ratio på 6.5 stemmer godt overens med tidligere forskning (29). Dette tyder på at konkomitant behandling er en viktig faktor for toksisitet også i palliativ setting. Ønsker å understreke at det i hovedsak har vært øsofagitt av grad 1-2, og kun noen få tilfeller av grad 3 øsofagitt. Ingen pasienter avsluttet behandlingen på grunn av toksisitet.

For pasienter som ikke brukte steroider under behandlingen var odds ratioen for å utvikle øsofagitt 3.4 sammenlignet med de som brukte steroider. Steroider kan med andre ord muligens ha en beskyttende effekt mot lavgradig-øsofagitt ved palliativ strålebehandling. Det er ikke mulig å komme med en anbefaling basert på dette funnet da konfunderende faktorer ikke har blitt undersøkt nærmere. Funnet må undersøkes videre i større prospektive studier. Videre er det også kjent at pasienter som mottar cellegift eller steroider er mer utsatt for å utvikle candida-øsofagitt som også ofte forveksles med stråleindusert øsofagitt. Således kan steroider virke mot sin hensikt og bidra til en annen type øsofagitt (44). Hvor forskjellig dette vil være mellom pasienter som mottar kurativ behandling og de med palliativ behandling er vanskelig å si noe om.

Vi har ikke skilt mellom ulike typer steroider med unntak av inhalasjonssteroider som ikke ble inkludert. Vi har heller ikke vurdert dosering eller årsaken til hvorfor steroider har vært i

bruk (kvalme, nedsatt matlyst, etc.). Dette er en tydelig svakhet med studien og er en viktig grunn til at vi ikke kan komme med anbefalinger basert på dette funnet.

$D_{\max}$  var ikke signifikant ( $p= 0.078$ ) i den første multivariabelanalysen men når satt sammen med variablene steroider og konkomitant i en multivariabelanalyse, tabell 14 (vedlegg 9.1.16) var den mer signifikant for endepunktet enn de to andre. Det kan dermed virke som at det foreligger konfunderende variabler i multivariabelanalysen som gjør at  $D_{\max}$  alene ikke blir signifikant, (sannsynligvis de andre doseparameterne). Det er vanskelig å si noe av betydning av dette funnet men jeg vil anta at det peker i retning av at dosemetriske parameter også er av betydning for endepunktet øsofagitt, men at populasjonen i denne studien var for små til å kunne påvise et slikt signifikant forhold. Dette er derfor også en svakhet ved oppgaven.

#### **6.4 Overlevelse**

For de pasientene som var inkludert i Conrad-studien og randomisert til konkomitant behandling så var 1 års-ovelevelsen 53,2 % ( $p<0.01$ ), de som kun fikk monoterapi med cellegift hadde en 1-årsoverlevelse på 34.0%. Til sammenligning hadde vi i vår studie en overlevelse ved 1-år på 44.4% for konkomitant og 27,9% for dem uten konkomitant behandling ( $p=0.035$ ). 93,1 % av pasientene i vår studie fikk konkomitant behandling med samme cellegift-kombinasjon som de i Conrad-studien (Carboplatin/Vinorelbin). 82,7% av vår populasjon fikk konkomitant behandling med samme stråledose ( $2,8 \times 15$ ) som ved Conrad-studien. Populasjonsgrunnlaget for sammenligningen er med andre ord svært like men mye færre i antall, kun 27 stykk i vår studie. Overlevelses-resultat hadde sannsynligvis vært enda mer likt det i Conrad-studien hadde populasjonen vært større.

#### **6.5 Prognostisk modell**

Resultatet av multivariabelanalysen var kun to signifikante variabler, hvilket ikke er tilstrekkelig til å lage en prognostisk modell. Derfor har ikke dette blitt forsøkt utført.

## 7 Konklusjon

Vi har med denne studien vist at konkomitant behandling sannsynligvis er den viktigste faktoren for å utvikle stråleindusert øsofagitt blant pasienter som mottar palliativ strålebehandling for sin lungekreft. Dette resultatet samsvarer med funn gjort i tilsvarende studier på temaet men for pasienter som mottar kurativ behandling. Tidligere artikler om temaet for pasienter i palliativ setting har jeg ikke klart å oppdrive. Dette er således ny informasjon men ikke uforventet. Vi har også funnet at steroider kan være en beskyttende faktor for utviklingen av lavgradig øsofagitt. Øsofagitt er en vanlig bivirkning blant pasienter både i kurativt og palliativt siktemål, til tross for dette er det diskrepans i litteraturen hva gjelder de viktigste risikofaktorene og anbefalinger. Det trengs derfor flere høy-kvalitetsstudier for å bedre predikere hvilke pasienter som får øsofagitt i både kurativ og palliative populasjoner. Det foreligger også behov for nye prospektive studier for å bekrefte eller avkrefte steroiders beskyttende effekt på lavgradig øsofagitt.

## 8 Referanser

1. Krefregister. Cancer in Norway 2016 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway. 2017.
2. Midthun DE. Overview of the risk factors, pathology, and clinical manifestations of lung cancer. Waltham MA: Wolters Kluwer Health. 2013.
3. HHS U. The Health Benefits of Smoking Cessation: A report of the Surgeon General. Washington. 1990.
4. Hammond EC, Selikoff IJ, Seidman H. Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. *Ann N Y Acad Sci.* 1979;330:473-90.
5. Pershagen G, Akerblom G, Axelson O, Clavensjo B, Damber L, Desai G, et al. Residential radon exposure and lung cancer in Sweden. *N Engl J Med.* 1994;330(3):159-64.
6. Jackman DM, Johnson BE. Small-cell lung cancer. *Lancet.* 2005;366(9494):1385-96.
7. Brustugun OT. Stadier ved lungekreft. *Oncolox.* 2014.
8. Brustugun OT. Behandling av lungekreft. *Oncolox.* 2018.
9. Giæver P. Lungesykdommer. Universitetsforlaget. 2015:214-31.
10. CJ Gallagher TLaMS. Kumar & Clark's Clinical Medicine Eighth Edition. 2012:447-8.
11. Philip Mayles AEN, and Jean-Claude Rosenwald. Handbook of Radiotherapy Physics: Theory and Practice. 2007.
12. Dale E. Adaptiv Stråleterapi. *Onkonytt.* 2014;1.
13. Vu KM. Bivirkinger av stråleterapi. 2010.
14. Otto K. Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. *Med Phys.* 2008;35(1):310-7.
15. Helvoirt Rv. Strålebehandling ved lungekreft, en god historie likevel. *Onkonytt.* 2014(1).
16. Rodemann HP, Blaese MA. Responses of normal cells to ionizing radiation. *Semin Radiat Oncol.* 2007;17(2):81-8.
17. Chargari C, Riet F, Mazevet M, Morel E, Lepechoux C, Deutsch E. Complications of thoracic radiotherapy. *Presse Med.* 2013;42(9 Pt 2):e342-51.
18. Graham MV, Purdy JA, Emami B, Harms W, Bosch W, Lockett MA, et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;45(2):323-9.
19. Hernando ML, Marks LB, Bentel GC, Zhou SM, Hollis D, Das SK, et al. Radiation-induced pulmonary toxicity: a dose-volume histogram analysis in 201 patients with lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51(3):650-9.
20. Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, Kong FM, Bradley JD, Vogelius IS, et al. Radiation dose-volume effects in the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl):S70-6.
21. Jiang ZQ, Yang K, Komaki R, Wei X, Tucker SL, Zhuang Y, et al. Long-term clinical outcome of intensity-modulated radiotherapy for inoperable non-small cell lung cancer: the MD Anderson experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(1):332-9.
22. Yazbeck VY, Villaruz L, Haley M, Socinski MA. Management of normal tissue toxicity associated with chemoradiation (primary skin, esophagus, and lung). *Cancer J.* 2013;19(3):231-7.
23. Chowhan NM. Injurious effects of radiation on the esophagus. *Am J Gastroenterol.* 1990;85(2):115-20.
24. Choi GB, Shin JH, Song HY, Lee YS, Cho YK, Bae JI, et al. Fluoroscopically guided balloon dilation for patients with esophageal stricture after radiation treatment. *J Vasc Interv Radiol.* 2005;16(12):1705-10.
25. Ahn SJ, Kahn D, Zhou S, Yu X, Hollis D, Shafman TD, et al. Dosimetric and clinical predictors for radiation-induced esophageal injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61(2):335-47.
26. Sasso FS, Sasso G, Marsiglia HR, de Palma G, Schiavone C, Barone A, et al. Pharmacological and dietary prophylaxis and treatment of acute actinic esophagitis during mediastinal radiotherapy. *Dig Dis Sci.* 2001;46(4):746-9.
27. Fournel P, Robinet G, Thomas P, Souquet PJ, Lena H, Vergnenegre A, et al. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in

- locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie NPC 95-01 Study. *J Clin Oncol.* 2005;23(25):5910-7.
28. O'Rourke N, Roque IFM, Farre Bernado N, Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(6):CD002140.
  29. Palma DA, Senan S, Oberije C, Belderbos J, de Dios NR, Bradley JD, et al. Predicting esophagitis after chemoradiation therapy for non-small cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;87(4):690-6.
  30. Grant JD, Shirvani SM, Tang C, Juloori A, Rebueno NC, Allen PK, et al. Incidence and predictors of severe acute esophagitis and subsequent esophageal stricture in patients treated with accelerated hyperfractionated chemoradiation for limited-stage small cell lung cancer. *Pract Radiat Oncol.* 2015;5(4):e383-91.
  31. Watkins JM, Wahlquist AE, Shirai K, Garrett-Mayer E, Aguero EG, Fortney JA, et al. Factors associated with severe acute esophagitis from hyperfractionated radiotherapy with concurrent chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74(4):1108-13.
  32. Gomez DR, Tucker SL, Martel MK, Mohan R, Balter PA, Lopez Guerra JL, et al. Predictors of high-grade esophagitis after definitive three-dimensional conformal therapy, intensity-modulated radiation therapy, or proton beam therapy for non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(4):1010-6.
  33. Yu Y, Guan H, Dong Y, Xing L, Li X. Advances in dosimetry and biological predictors of radiation-induced esophagitis. *Onco Targets Ther.* 2016;9:597-603.
  34. Gu T, Hua HX, Fu ZZ, Zhang SH, Cao XY, Zhang QH, et al. [Multi-factor analysis of radiation-induced esophagitis in three-dimensional conformal radiotherapy for non-small cell lung cancer]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2011;33(11):868-71.
  35. Andreassen CN, Alsner J, Overgaard M, Overgaard J. Prediction of normal tissue radiosensitivity from polymorphisms in candidate genes. *Radiother Oncol.* 2003;69(2):127-35.
  36. Hildebrandt MA, Komaki R, Liao Z, Gu J, Chang JY, Ye Y, et al. Genetic variants in inflammation-related genes are associated with radiation-induced toxicity following treatment for non-small cell lung cancer. *PLoS One.* 2010;5(8):e12402.
  37. Yuan ST, Ellingrod VL, Schipper M, Stringer KA, Cai X, Hayman JA, et al. Genetic variations in TGFbeta1, tPA, and ACE and radiation-induced thoracic toxicities in patients with non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2013;8(2):208-13.
  38. Werner-Wasik M, Paulus R, Curran WJ, Jr., Byhardt R. Acute esophagitis and late lung toxicity in concurrent chemoradiotherapy trials in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: analysis of the radiation therapy oncology group (RTOG) database. *Clin Lung Cancer.* 2011;12(4):245-51.
  39. Challand T, Thureau S, Dubray B, Giraud P. [Esophageal toxicity of radiation therapy: clinical risk factors and management]. *Cancer Radiother.* 2012;16(5-6):364-71.
  40. Maguire PD, Sibley GS, Zhou SM, Jamieson TA, Light KL, Antoine PA, et al. Clinical and dosimetric predictors of radiation-induced esophageal toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;45(1):97-103.
  41. Cox JD, Pajak TF, Asbell S, Russell AH, Pederson J, Byhardt RW, et al. Interruptions of high-dose radiation therapy decrease long-term survival of favorable patients with unresectable non-small cell carcinoma of the lung: analysis of 1244 cases from 3 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;27(3):493-8.
  42. Metcalfe SK, Milano MT, Bylund K, Smudzin T, Rubin P, Chen Y. Split-course palliative radiotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2010;5(2):185-90.
  43. Strom HH, Bremnes RM, Sundstrom SH, Helbekkmo N, Flotten O, Aasebo U. Concurrent palliative chemoradiation leads to survival and quality of life benefits in poor prognosis stage III non-small-cell lung cancer: a randomised trial by the Norwegian Lung Cancer Study Group. *Br J Cancer.* 2013;109(6):1467-75.
  44. Baker S, Fairchild A. Radiation-induced esophagitis in lung cancer. *Lung Cancer (Auckl).* 2016;7:119-27.



45. Baltayiannis N. Lung cancer surgery: an up to date. JTD Journal OF THORACIC DISEASE. 2013;5.
46. Helsedirektoratet. Funksjonsstatus - Performance stadium. 2017.
47. Ramachandran Prabhakar GKR. A simple plan evaluation index based on the dose to critical structures in radiotherapy. Journal of medical physics. 2011;36(4):192-7.
48. services USDohah. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017.

## **9 Oversikt over vedlegg**

### **9.1 Tabeller og figurer**

- 9.1.1** TNM-klassifisering lungekreft 7-utgave, Tabell 1
- 9.1.2** TNM-stadium7-utgave, Tabell 2
- 9.1.3** ECOG-performance status, Tabell 3
- 9.1.4** Eksempel 3D-CRT og IMRT, Figur 1
- 9.1.5** Skåringskjema for sen stråleindusert lungetoksisitet, Tabell 4
- 9.1.6** CTCAE for øsofagitt, Tabell 5
- 9.1.7** Pasientkasuistikk, Figur 2
- 9.1.8** Baseline; Generell data, tumor og kjemoterapi, Tabell 6
- 9.1.9** Baseline; Bivirkninger, Tabell 7
- 9.1.10** Baseline; Blodprøver, Tabell 8
- 9.1.11** Baseline; Stråleparameter, Tabell 9
- 9.1.12** Øsofagitt alle grader – Kji-kvadrat, Tabell 10
- 9.1.13** Binær logistisk regresjon for kontinuerlige enkeltvariabler og øsofagitt, Tabell 1
- 9.1.14** Multivariabelanalyse (1) for signifikante variabler indentifisert med kji-kvadrat og logistisk regresjon, Tabell 12
- 9.1.15** Multivariabelanalyse (2) av de to signifikante variablene fra Tabell 12, Tabell 13
- 9.1.16** Multivariabelanalyse (3) av de to signifikante variablene fra Tabell 12 og den antatt viktige variabelen  $D_{max}$ , Tabell 14
- 9.1.17** Oversikt over fordelingen av tilfeller av øsofagitt med hensyn til de 3 variablene fra Tabell 14, Tabell 15
- 9.1.18** Overlevelse Konkomitant vs Ikke konkomitant, Figur 3
- 9.1.19** Overlevelse, Tabell 16
- 9.1.20** Overlevelse basert på  $D_{max}$ , Figur 4
- 9.1.21** Overlevelse; Dosegruppe Høy Vs resterende, Figur 5

## **9.2 Sammendrag av kunnskapsevaluering**

- 9.2.1** Fournel P, Robinet G, Thomas P, Souquet PJ, Lena H, Vergnenegre A, et al. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie NPC 95-01 Study. *J Clin Oncol.* 2005;23(25):5910-7.
- 9.2.2** Strom HH, Bremnes RM, Sundstrom SH, Helbekkmo N, Flotten O, Aasebo U. Concurrent palliative chemoradiation leads to survival and quality of life benefits in poor prognosis stage III non-small-cell lung cancer: a randomised trial by the Norwegian Lung Cancer Study Group. *Br J Cancer.* 2013;109(6):1467-75.
- 9.2.3** Watkins JM, Wahlquist AE, Shirai K, Garrett-Mayer E, Aguero EG, Fortney JA, et al. Factors associated with severe acute esophagitis from hyperfractionated radiotherapy with concurrent chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74(4):1108-13.
- 9.2.4** Gomez DR, Tucker SL, Martel MK, Mohan R, Balter PA, Lopez Guerra JL, et al. Predictors of high-grade esophagitis after definitive three-dimensional conformal therapy, intensity-modulated radiation therapy, or proton beam therapy for non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(4):1010-6.
- 9.2.5** Maguire PD, Sibley GS, Zhou SM, Jamieson TA, Light KL, Antoine PA, et al. Clinical and dosimetric predictors of radiation-induced esophageal toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;45(1):97-103.

Vedlegg 9.1.1: Tabell 1: TNM-klassifisering lungekreft 7-utgave(45):

Table 1. TNM classification for non-small cell lung cancer.	
<b>Primary tumor (T)</b>	
TX	Primary tumor cannot be assessed, or the tumor is proven by the presence of malignant cells in sputum or bronchial washing but is not visualized by imaging or bronchoscopy
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor $\leq 3$ cm in greatest dimension, surrounded by lung or visceral pleura, no bronchoscopic evidence of invasion more proximal than the lobar bronchus (not in the main bronchus); Superficial spreading of tumor in the central airways (confined to the bronchial wall)
T1a	Tumor $\leq 2$ cm in the greatest dimension
T1b	Tumor $> 2$ cm but $\leq 3$ cm in the greatest dimension
T	Tumor $> 3$ cm but $\leq 7$ cm or tumor with any of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Invades visceral pleura;</li> <li>❖ Involves the main bronchus <math>\geq 2</math> cm distal to the carina;</li> <li>❖ Associated with atelectasis/obstructive pneumonitis extending to hilar region but not involving the entire lung</li> </ul>
T2a	Tumor $> 3$ cm but $\leq 5$ cm in the greatest dimension
T2b	Tumor $> 5$ cm but $\leq 7$ cm in the greatest dimension
T3	Tumor $> 7$ cm or one that directly invades any of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Chest wall (including superior sulcus tumors), diaphragm, phrenic nerve, mediastinal pleura, or parietal pericardium;</li> <li>❖ Or tumor in the main bronchus <math>&lt; 2</math> cm distal to the carina but without involvement of the carina;</li> <li>❖ Or associated atelectasis/obstructive pneumonitis of the entire lung or separate tumor nodule(s) in the same lobe</li> </ul>
T4	Tumor of any size that invades any of the following: mediastinum, heart, great vessels, trachea, recurrent laryngeal nerve, esophagus, vertebral body, or carina; or separate tumor nodule(s) in a different ipsilateral lobe
<b>Regional lymph nodes (N)</b>	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional node metastasis
N1	Metastasis in ipsilateral peribronchial and/or ipsilateral hilar lymph nodes and intrapulmonary nodes, including involvement by direct extension
N2	Metastasis in the ipsilateral mediastinal and/or subcarinal lymph node(s)
N3	Metastasis in the contralateral mediastinal, contralateral hilar, ipsilateral or contralateral scalene, or supraclavicular lymph nodes
<b>Distant metastasis (M)</b>	
MX	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
M1a	Separate tumor nodule(s) in a contralateral lobe; tumor with pleural nodules or malignant pleural (or pericardial) effusion
M1b	Distant metastasis

Tabell 1 illustrer hvordan tumor graderes basert på TNM-systemet, tabellen er 7 utgave av TNM for lungekreft, foreligger en nyere versjon, utgave 8. Tabell 2 viser hvordan stadium av kreftsykdommen graderes basert på TNM.

Vedlegg 9.1.2: Tabell 2: TNM-stadium7-utgave(45):

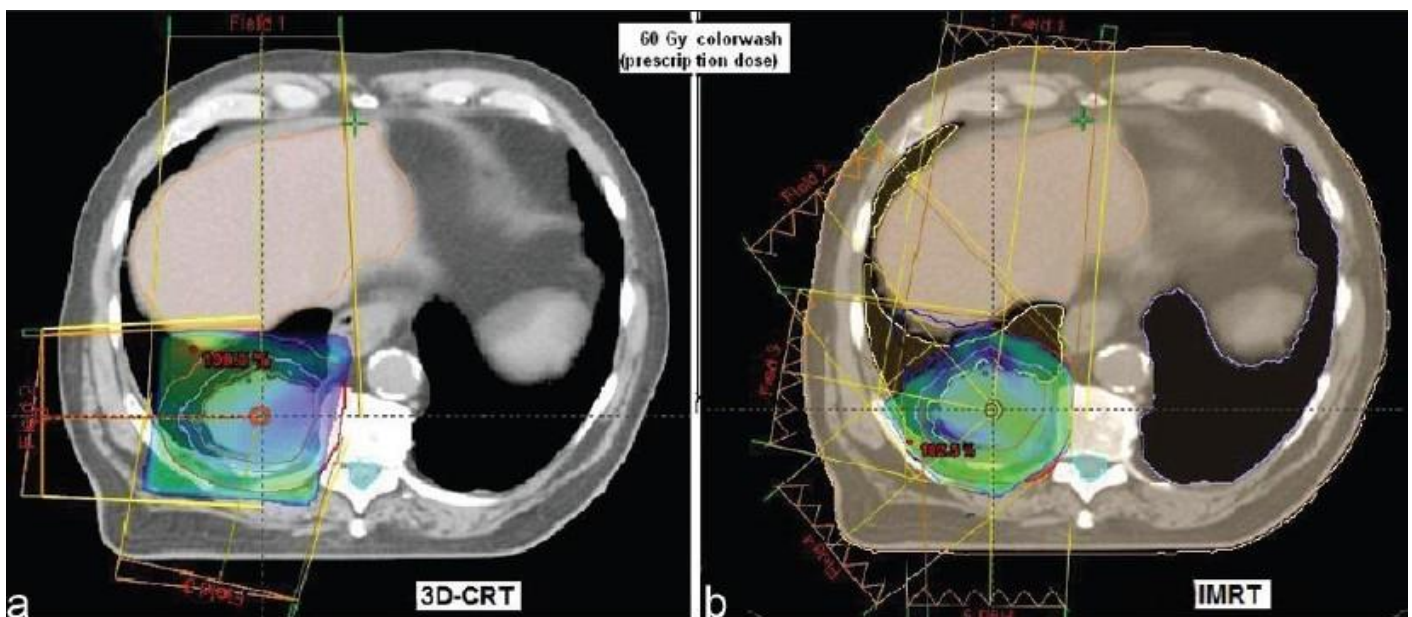
Table 2. Anatomic stage/prognostic groups.			
Stage	T	N	M
Ia	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
Ib	T2a	N0	M0
IIa	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
IIb	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIa	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIb	T4	N2	M0
	T1	N3	M0
	T2	N3	M0
	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IV	T Any	N Any	M1a or 1b

Vedlegg 9.1.3: Tabell 3: ECOG-performance status (46) :

0	I stand til å utføre enhver normal aktivitet uten begrensning.
1	Ikke i stand til fysisk aktivitet, men oppegående og i stand til å utføre lett arbeid.
2	Oppegående og i stand til all egenpleie, men ikke i stand til noe arbeid; oppe og i bevegelse mer enn 50% av våken tid.
3	Bare i stand til begrenset egenpleie; bundet til seng eller stol mer enn 50% av våken tid.
4	Helt hjelpetrengende; klarer ikke noen egenpleie; helt bundet til seng eller stol.
5	Død.

Tabell 3: Viser gradering av pasientens funksjonsstatus baser på Eastern Cooperative Oncology Group sin graderingsform. WHO-performance status er tilnærmet helt lik.

Vedlegg 9.1.4: Figur 1: Eksempel 3D-CRT og IMRT (47):



Figur 1 viser to forskjellige behandlingsmodaliteter innenfor strålebehandling, bilde A illustrer 3D-CRT med tumor i sentrum av krysset, med 3 strålefelt markert i gult. Bilde B illustrer IMRT med tumor i sentrum av krysset med 5 strålefelt markert med gult, bølgeene som er tegnet i starten av strålefeltene skal illustrere varierende stråleintensitet i strålefeltet.

Vedlegg 9.1.5: Tabell 4: Skåringskjema for sen stråleindusert lungetoksisitet (pneumonitt) (17):

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
<b>RTOG criteria</b>	Asymptomatic or mild symptoms (dry cough) Slight radiographic appearances	Moderate symptomatic fibrosis or pneumonitis (severe cough) Low-grade fever Patchy radiographic appearances	Severe symptomatic fibrosis or pneumonitis Dense radiographic changes	Severe respiratory insufficiency Continuous O <sub>2</sub> Assisted ventilation	Death
<b>SOMA-LENT scale</b>	Asymptomatic or mild signs (cough) Discrete radiological signs	Symptomatic moderate fibrosis Non-radiological confluent opacities O <sub>2</sub> discontinuous	Symptomatic fibrosis or severe lung disease Radiological confluent opacities O <sub>2</sub> continuous Use of corticosteroids intermittently	Severe respiratory failure Assisted ventilation Use of corticosteroids continuously	0
<b>CTCAE (v4.03)</b>	Asymptomatic, radiographic findings only	Symptomatic, not interfering with ADL	Symptomatic, interfering with ADL O <sub>2</sub> indicated	Life-threatening Ventilatory support indicated	Death

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; RTOG: Radiotherapy Oncology Group.

Tabell 4 illustrer 3 ulike graderingstyper for stråleindusert pneumonitt, tilnærmet like alle 3.

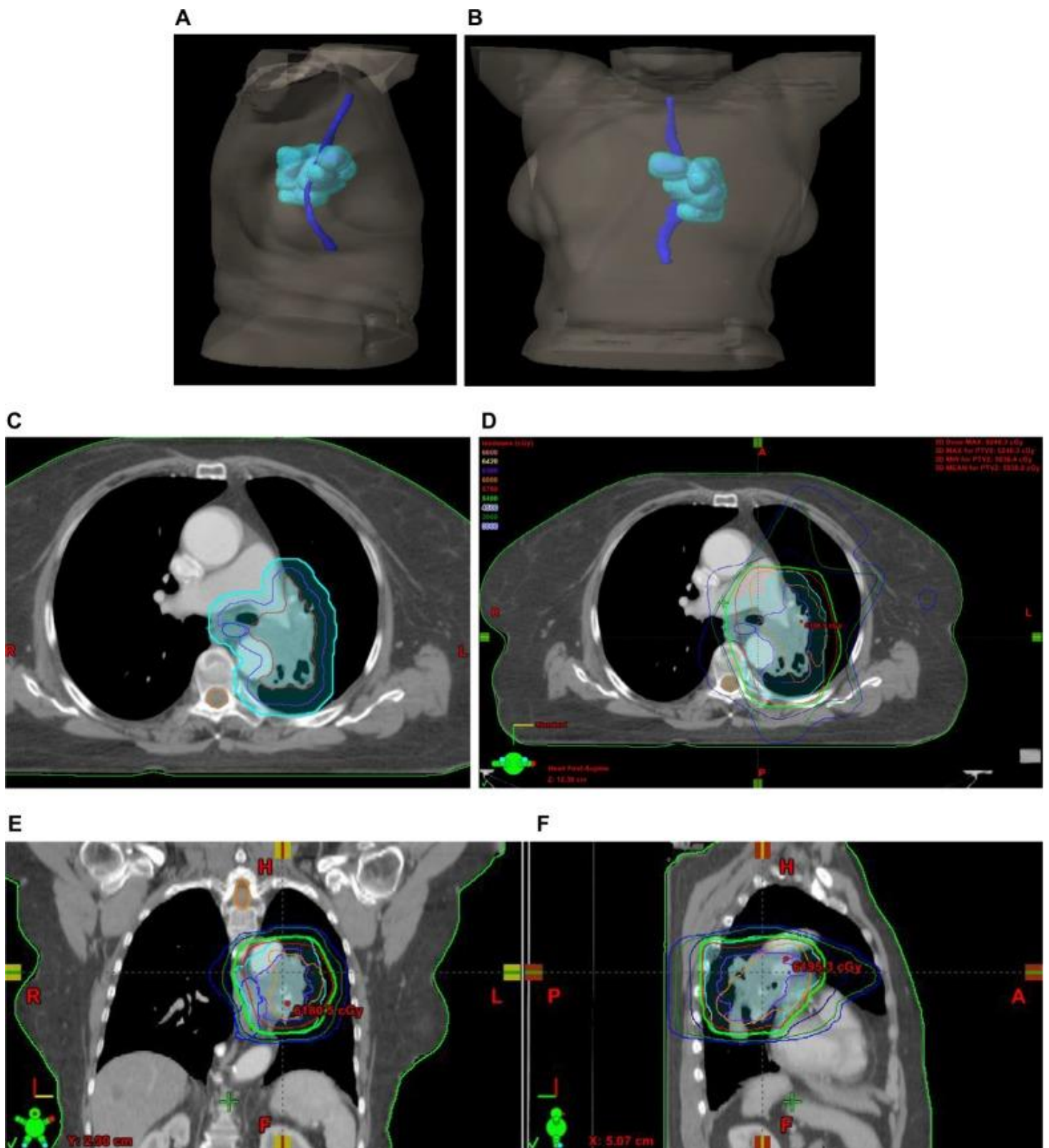
Vedlegg 9.1.6 Tabell 5: CTCAE versjon 5 for øsofagitt (48):

Gastrointestinal disorders					
CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Esophageal stenosis	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; tube feeding or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
<b>Definition:</b> A disorder characterized by a narrowing of the lumen of the esophagus. <b>Navigational Note:</b> -					
Esophageal ulcer	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function; limiting instrumental ADL	Severely altered GI function; TPN indicated; elective invasive intervention indicated; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
<b>Definition:</b> A disorder characterized by a circumscribed, erosive lesion on the mucosal surface of the esophageal wall. <b>Navigational Note:</b> -					
Esophageal varices hemorrhage	-	Self-limited; intervention not indicated	Transfusion indicated; invasive intervention indicated; hospitalization	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
<b>Definition:</b> A disorder characterized by bleeding from esophageal varices. <b>Navigational Note:</b> -					
Esophagitis	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered eating/swallowing; oral supplements indicated	Severely altered eating/swallowing; tube feeding, TPN, or hospitalization indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
<b>Definition:</b> A disorder characterized by inflammation of the esophageal wall. <b>Navigational Note:</b> -					

Tabell 5 illustrerer graderingen av øsofagitt basert på CTCAE: Common terminology criteria for adverse events, de fleste i studien hadde Grad 1 eller Grad 2 øsofagitt ut i fra denne inndelingen, kun noen få med Grad 3.



Vedlegg 9.1.7: Figur 2: Bildene demonstrer stråleplan og dosemetriske indekser til en pasient som utviklet grad 3 øsofagitt som medførte innleggelse og opphold i behandlingen, se neste side for beskrivelse av forløp (44).



Kasuistikk for Figur 2: «En 73 år gammel kvinne med inoperabel T4N2 plateepitelkarsinom (venstre hilum/anterior-posterior vinduet) behandlet konkomitant behandling (60 Gy/30) med cisplatin og etoposide cellegift. (A) Sagittalt bilde av målvolumet (cyan) og øsofagus (blå) . (B) Koronalt bilde av målvolumet (cyan) og øsofagus (blå). (C) Aksialt bilde av målvolumet (gross tumor volum i rødt, CTV i lilla, PTV i cyan), ryggmargen i oransje og øsofagus i blå. (D) Aksialt bilde av isodoselinjer som demonstrer dosen tumor mottar og øsofagus. (F) Sagittalt bilde av isodoselinjer som demonstrer dosen tumor mottar og øsofagus. Pasienten fikk første kur med kjemoterapi samtidig med andre uke av stråleterapi, 2 kur samtidig med 6 uke med stråleterapi. Etter 17 fraksjoner beskrev pasienten lett odynofagi, lindret med viskøst lidokain, fikk tilskudd i form av ernæringsdrikk og opprettholdt vekten fram til femte uke av behandlingen. Det ble nødvendig med innleggelse etter den 27'fraksjon, pasienten hadde da grad 3 øsofagitt, uttalt retrosternal smerte, dysfagi, odynofagi og tidvis kvalme. Hun ble dehydrert, fikk akutt nyresvikt, og fikk nøythropen feber. Hun fikk 1 dag pause fra strålebehandlingen og kom seg raskt med aggressiv støttende behandling, utskrevet 6 dager etter fullført konkomitant behandling. Pasienten fikk en gjennomsnittlig øsofagusdose på 24.2 Gy, maximum punktdose på 59,4 Gy, og 31,8% av øsofagus mottok 50 Gy eller høyere» (44).



Vedlegg 9.1.8: Tabell 6: Baseline; Generell data, tumor og kjemoterapi

Karakteristikk	N (data tilgjengelig/antall)	Median (Range) eller n (%)
<b>Alder</b>	97	70 (41, 90)
<b>Kjønn</b>	97	
Menn	59	60,8%
Kvinner	38	39,2%
<b>Overlevelse (Dager)</b>	95	236(39, 1132)
<b>Histologi</b>	88	90,7%
Adenokarsinom	39	44,3%
Plateepitelkarsinom	36	40,9%
Storcellet karsinom	8	9,0%
Andre/NOS/udifferensiert	5	5,6%
<b>Stadium</b>	97	
I	1	1,0%
II	3	3,1%
III	47	48,5%

IV	46	47,4%
<b>T stadium</b>	97	
T0	1	1,0%
T1	8	8,2%
T2	21	21,6%
T3	34	35,1%
T4	31	32,0%
TX	2	2,1%
<b>N stadium</b>	97	
N0	13	13,4%
N1	9	9,3%
N2	48	49,5%
N3	27	27,8%
<b>M stadium</b>	97	
M0	52	53,6%
M1	45	46,4%

<b>Røyk</b>	97	94,8%
Aldri røyk/Ingen opplysninger om røyk	5	5,2%
Aktiv røyker under RT	12	12,4%
Tidligere røyker, >10 pack-years	71	73,2%
Har røyket men ukjent mengde	9	9,3%
<b>Kjemoterapi før RT</b>	97	54,6%
4 uker før RT	35	36,1%
3 måneder før RT	7	7,2%
Tidligere enn 3 måneder	11	10,3%
Ingen forutgående behandling	44	45,4%
<b>Konkomitant behandling – Cellegift</b>	97	29,9%
Carboplatin/Vinorelbin	27	93,1%
Alimta	1	3,4%
Tarceva	1	3,4%
<b>Kjemoterapi etter RT</b>	97	46,4%
<b>GERD</b>	97	10,3%
<b>Medikamenter mot GERD under RT</b>	97	33,0%

Vedlegg 9.1.9: Tabell 7 Baseline; Bivirkninger

Bivirkning	N (data tilgjengelig/antall)	Median (Range) eller n (%)
<b>Øsofagus blødning &amp; Varice blødning CTACE</b>	97	0,0%
<b>Øsofagus obstruksjon CTACE</b>	97	3,0%
Symptomatisk	2	2,1%
Livstruende	1	1,0%
<b>Retrosternal smerte CTACE</b>	97	34,0%
Mild	20	20,6%
Moderat	10	13,4%
Alvorlig	0	0,0%
<b>Odynofagi</b>	97	34%
Symptomatisk	16	16,5%
Påvirket spise/svelgfunksjon	16	16,5%
Alvorlig påvirket spise/svelgfunksjon	1	1,0%
<b>Øsofagus fistula CTACE</b>	97	0,0%
<b>Øsofagus perforasjon CTACE</b>	97	0,0%
<b>Øsofagus stenose CTACE</b>	97	0,0%

<b>Øsofagus dysfagi CTACE</b>	97	11,3%
Symptomatisk	7	7,2%
Påvirket spise/svelgfunksjon	4	4,2%
<b>Øsofagitt CTACE</b>	97	30,9%
Asymptomatisk	5	5,2%
Symptomatisk	21	21,6%
Alvorlig påvirket svelgfunksjon	4	4,1%

**Vedlegg 9.1.10: Tabell 8 Baseline; Blodprøver**

<b>Blodprøver</b>	<b>N (data tilgjengelig/antall)</b>	<b>Median (Range) eller n (%)</b>
<b>Hb</b>	73	75,3%
Lav	34	35,1%
Normal	39	40,2%
<b>Leukocytter</b>	72	74,2%
Lav	5	5,2%
Normal	46	47,4%

Høy og bruker steroider	14	14,4%
Høy uten steroider	7	7,2%
<b>Lymfocytter</b>	42	43,3%
Lav	2	2,1%
Normal	40	41,2%
<b>Kreatinin</b>	70	72,2%
Lav	9	9,3%
Normal	51	52,6%
Høy	10	10,3%
<b>CRP</b>	72	74,2%
Normal	22	22,7%
Forhøyet < 30	24	24,7%
Forhøyet 30-60	10	10,3%
Forhøyet 60-90	3	3,1%
Forhøyet > 90	13	13,4%
<b>Hyperkalsemi</b>	48	49,4%

Foreligger Hyperkalsemi	1	1,0%
Foreligger ikke Hyperkalsemi	47	48,5%
<b>Trombocytter</b>	70	72,1%
Lav	1	1,0%
Normal	49	50,5%
Høy	20	20,6%
<b>LD</b>	33	34,0%
Lav	1	1,0%
Normal	22	22,7%
Høy	10	10,3%
<b>ALP</b>	25	25,8%
Normal	18	18,6%
Lett forhøyet	4	4,1%
Høy	3	3,1%

**Vedlegg 9.1.11: Tabell 9 Baseline; Stråleparameter**

<b>Stråleparameter</b>	<b>N (data tilgjengelig/antall)</b>	<b>Median (Range) eller n (%)</b>
D <sub>max</sub> øsofagus (Gy)	73	39.1 (1.8, 52.1)
D <sub>mean</sub> øsofagus (Gy)	73	15.3 (0.70, 37.0)
Øsofagus V20(%)	73	40.0 (0.00, 79.0)
Øsofagus V30(%)	73	24.0 (0.00, 73.0)
Øsofagus V35(%)	73	15.0 (0.00, 72.0)
Øsofagus V40(%)	73	0.0 (0.00, 60.0)
Øsofagus V50(%)	73	0.0 (0.00, 16.0)
Dose til 5 cm <sup>3</sup> (Gy)	97	30.0 (1.2, 51.0)
Dose til 10 cm <sup>3</sup> (Gy)	97	22.0 (0.0, 51.0)
CTV (cm <sup>3</sup> )	73	142.0 (10.0, 1185.0)
PTV (cm <sup>3</sup> )	73	427.0 (95.0, 1950.0)
Volum Øsofagus (cm <sup>3</sup> )	73	25,45 (11, 62)
2D-strålebehandling	23	23,7%
3D-CRT	74	76,3%



**Vedlegg 9.1.12: Tabell 10: Øsofagitt – Kji-kvadrat.**

<b>Uavhengig variabel</b>	<b>Odds ratio</b>	<b>(95% KI)</b>	<b>P-verdi</b>
Alder over /under 60 år (ref: under 60)	1,71	(0,49, 5,91)	0,390
Kjønn (ref:mann)	0,77	(0,32, 1,86)	0,575
Stadium (IV vs lavere)	0,64	(0,27, 1,55)	0,327
T-stadium (T4 vs lavere)	0,87	(0,34, 2,22)	0,782
N-stadium (N3 vs lavere)	2,31	(0,91, 5,85)	0,074
Aktiv vs tidligere røyker?	0,69	(0,17, 2,77)	0,602
Konkomitant behandling	5,99	(2,30, 15,5)	0,000
Dosegruppe (Høy vs intermediær og lav)	2,96	(1,20, 7,30)	0,016
Steroider under RT (ref: ingen steroider)	3,00	(1,13, 7,94)	0,023
GERD fra tidligere	2,48	(0,66, 9,31)	0,168
Tidligere RT (alle typer)	0,254	(0,03, 2,13)	0,177
Cellegift før RT	3,19	(1,24, 8,18)	0,013
Cellegift etter RT	2,72	(1,11, 6,63)	0,025

*Tabell 10 viser en oversikt over resultatet av kji-kvadrat av nominelle variabler og endepunktet øsofagitt, der øsofagitt regnes som alle grader av øsofagitt.*

**Vedlegg 9.1.13: Tabell 11: Binær logistisk regresjon for kontinuerlige enkeltvariabler og øsofagitt.**

Uavhengig variabel	Odds ratio	(95% KI)	P-verdi
D <sub>max</sub> øsofagus (Gy)	1,13	(1,04, 1,23)	0,004
D <sub>mean</sub> øsofagus (Gy)	1,10	(1,03, 1,18)	0,002
Øsofagus V20 (%)	1,04	(1,01, 1,07)	0,001
Øsofagus V30 (%)	1,04	(1,01, 1,06)	0,001
Øsofagus V35 (%)	1,04	(1,01, 1,06)	0,001
Øsofagus V40 (%)	1,04	(1,01, 1,07)	0,002
5 cm <sup>3</sup> (Gy)	1,07	(1,02, 1,12)	0,005
10 cm <sup>3</sup> (Gy)	1,02	(0,99, 1,05)	0,075
CTV (cm <sup>3</sup> )	1,00	(0,99, 1,00)	0,358
PTV (cm <sup>3</sup> )	1,00	(1,00, 1,00)	0,079
Volum øsofagus (cm <sup>3</sup> )	1,01	(0,96, 1,07)	0,479
Alder ved strålestart	0,96	(0,92, 1,01)	0,129

Tabell 11 viser en oversikt over resultatet fra logistisk regresjon av kontinuerlige variabler og endepunktet øsofagitt, der øsofagitt regnes som alle grader av øsofagitt.

Vedlegg 9.1.14: Tabell 12 Multivariabelanalyse (1) for signifikante variabler indentifisert med kji-kvadrat og logistisk regresjon.

ØsofagittGruppering2 <sup>a</sup>		B	Std. Error	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Confidence Interval for Exp(B)	
								Lower Bound	Upper Bound
Øsofagitt	Intercept	-8,017	3,633	4,868	1	,027			
	Dmean (gy)	-,214	,166	1,650	1	,199	,808	,583	1,119
	V (20 ≥ Gy) (Ratio of total structure volume %)	,074	,057	1,694	1	,193	1,077	,963	1,203
	V (30 ≥ Gy) (Ratio of total structure volume %)	,010	,052	,040	1	,841	1,010	,913	1,119
	V (35 ≥ Gy) (Ratio of total structure volume %)	-,009	,054	,029	1	,866	,991	,891	1,102
	V (40 ≥ Gy) (Ratio of total structure volume %)	,030	,037	,654	1	,419	1,030	,959	1,107
	Dmax (gy)	,195	,110	3,114	1	,078	1,215	,979	1,509
	Dose til 5 ccm (Gy)	-,005	,049	,011	1	,917	,995	,903	1,096
	[Konkomitantbehandling=0]	1,890	,761	6,170	1	,013	6,621	1,490	29,423
	[Konkomitantbehandling=1]	0 <sup>b</sup>	.	.	0	.	.	.	.
	[Had steroids at start of RT =0]	1,662	,787	4,459	1	,035	5,270	1,127	24,648
	[Had steroids at start of RT =1]	0 <sup>b</sup>	.	.	0	.	.	.	.
	[DosegruppeHøyvsResten=0]	-2,412	1,250	3,726	1	,054	,090	,008	1,038
	[DosegruppeHøyvsResten=1]	0 <sup>b</sup>	.	.	0	.	.	.	.

Vedlegg 9.1.15 Tabell 13: Multivariabelanalyse (2) av de to signifikante variablene fra Multivariabelanalyse (1), Tabell 12.

ØsofagittGruppering2 <sup>a</sup>		B	Std. Error	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Confidence Interval for Exp(B)	
								Lower Bound	Upper Bound
Øsofagitt	Intercept	-2,286	,524	19,026	1	,000			
	[Konkomitantbehandling=0]	1,887	,514	13,463	1	,000	6,599	2,408	18,079
	[Konkomitantbehandling=1]	0 <sup>b</sup>	.	.	0	.	.	.	.
	[Had steroids at start of RT =0]	1,242	,546	5,177	1	,023	3,464	1,188	10,099
	[Had steroids at start of RT =1]	0 <sup>b</sup>	.	.	0	.	.	.	.

**Vedlegg 9.1.16: Tabell 14: Multivariabelanalyse (3) av de to signifikante variablene fra Tabell 12 og den antatt viktige variabelen  $D_{max}$ .**

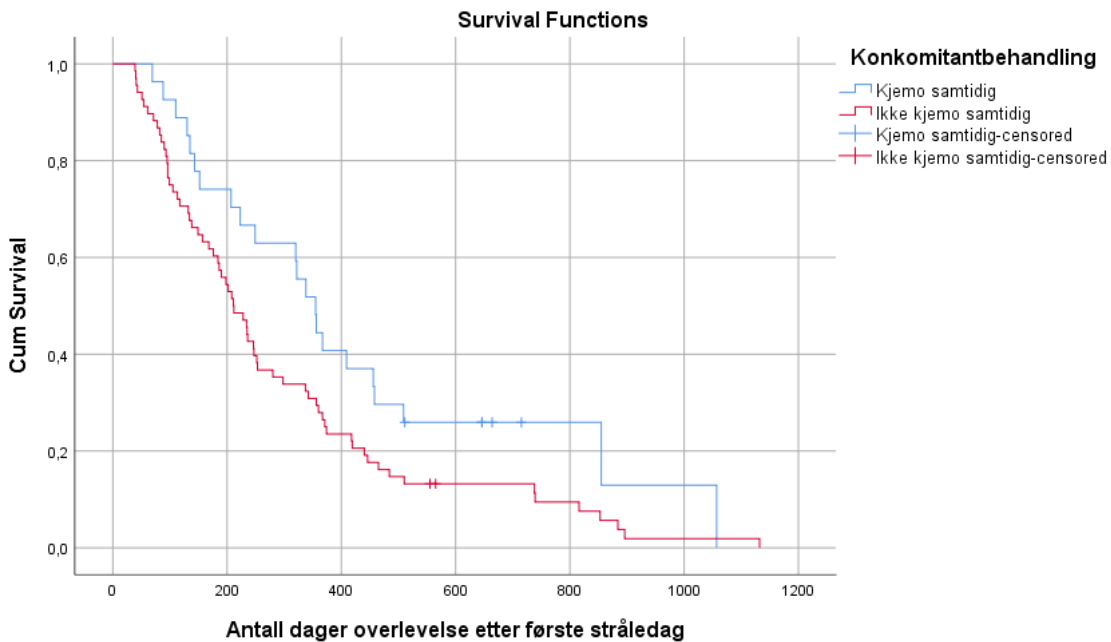
ØsofagittGruppering <sup>2a</sup>		B	Std. Error	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Confidence Interval for Exp(B)	
								Lower Bound	Upper Bound
Øsofagitt	Intercept	-5,778	1,754	10,847	1	,001			
	Dmax (gy)	,097	,043	5,042	1	,025	1,102	1,012	1,200
	[Konkomitantbehandling=0]	1,320	,612	4,646	1	,031	3,743	1,127	12,429
	[Konkomitantbehandling=1]	0 <sup>b</sup>	.	.	0	.	.	.	.
	[Had steroids at start of RT =0]	1,471	,702	4,391	1	,036	4,355	1,100	17,247
	[Had steroids at start of RT =1]	0 <sup>b</sup>	.	.	0	.	.	.	.

**Vedlegg 9.1.17: Tabell 15: Oversikt over fordelingen av tilfeller av øsofagitt med hensyn til de 3 variablene fra Tabell 14.**

	Øsofagitt % (antall)	Antall totalt i gruppen
Dmax < median (<39Gy), konkomitant & steroider	3,8% (n=1)	5
Dmax < median (<39Gy), konkomitant & ingen steroider	3,8% (n=1)	2
Dmax < median (<39Gy), ingen konkomitant & steroider	7,6 % (n=2)	13
Dmax < median (<39Gy), ingen konkomitant & ingen steroider	11,5% (n=3)	16
Dmax > median (>39Gy), konkomitant & steroider	3,8% (n=1)	4
Dmax > median (>39Gy), konkomitant & ingen steroider	46,1% (n=12)	15
Dmax > median (>39Gy), ingen konkomitant & steroider	0,0 % (n=0)	3
Dmax > median (>39Gy), ingen konkomitant & ingen steroider	23,0%(n=6)	15

*26 individer med øsofagitt inkludert i tabellen, 4 ekskludert da disse hadde fått 2D-basert strålebehandling og manglet informasjon om Dmax. Øsofagitt regnes her som alle grader av øsofagitt.*

**Vedlegg 9.1.18: Figur 3: Overlevelse Konkomitant vs Ikke konkomitant**



**Figur 3-Kaplan-Meier**

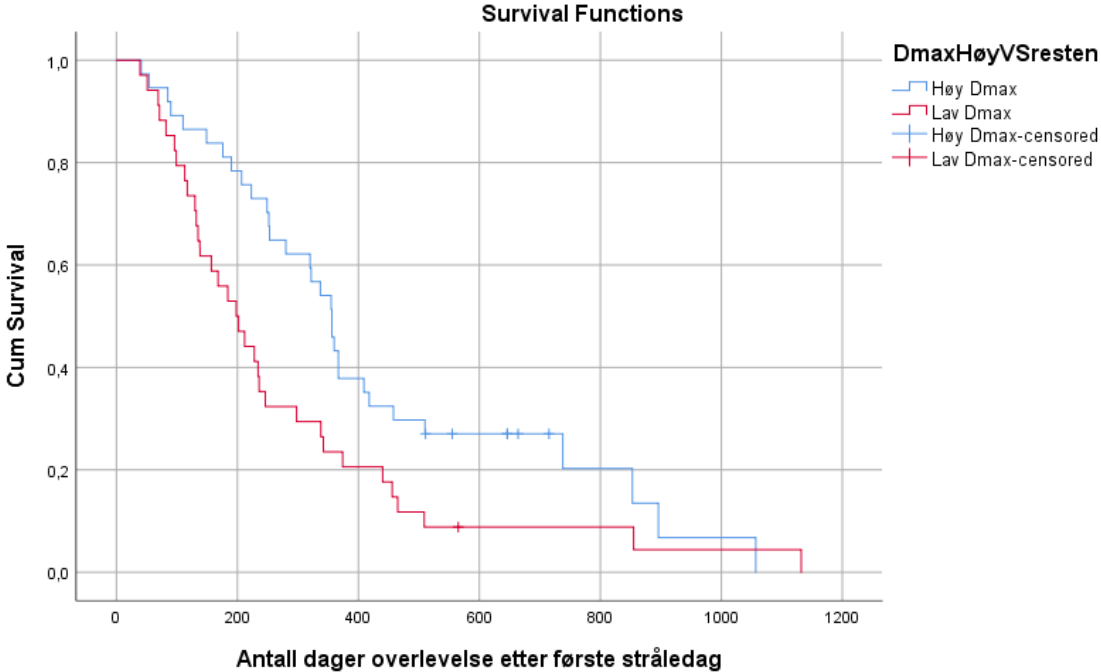
	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3,817	1	,051
Breslow (Generalized Wilcoxon)	4,423	1	,035
Tarone-Ware	4,366	1	,037

Figur 3 illustrer overlevelsen i antall dager etter første dag med strålebehandling for pasienter med konkomitant behandling (blå) og de uten konkomitant behandling (rød).

**Vedlegg 9.1.19: Tabell 16: Oversikt over overlevelse for gruppene konkomitant og ikke konkomitant.**

Behandling	Gjennomsnittlig overlevelse i antall dager	Median (antall dager overlevelse)	75% av populasjonen er i live ved antall dager	50% av populasjonen er i live ved antall dager	1-års overlevelse	2-års overlevelse
Konkomitant (n=27)	447	355	152	355	44,4% (n=12)	7,4% (n=2)
Ikke konkomitant (n=68)	296	211	99	211	27,9% (n=19)	10,2% (n=7)

Vedlegg 9.1.20: Figur 4: Overlevelse basert på  $D_{max}$



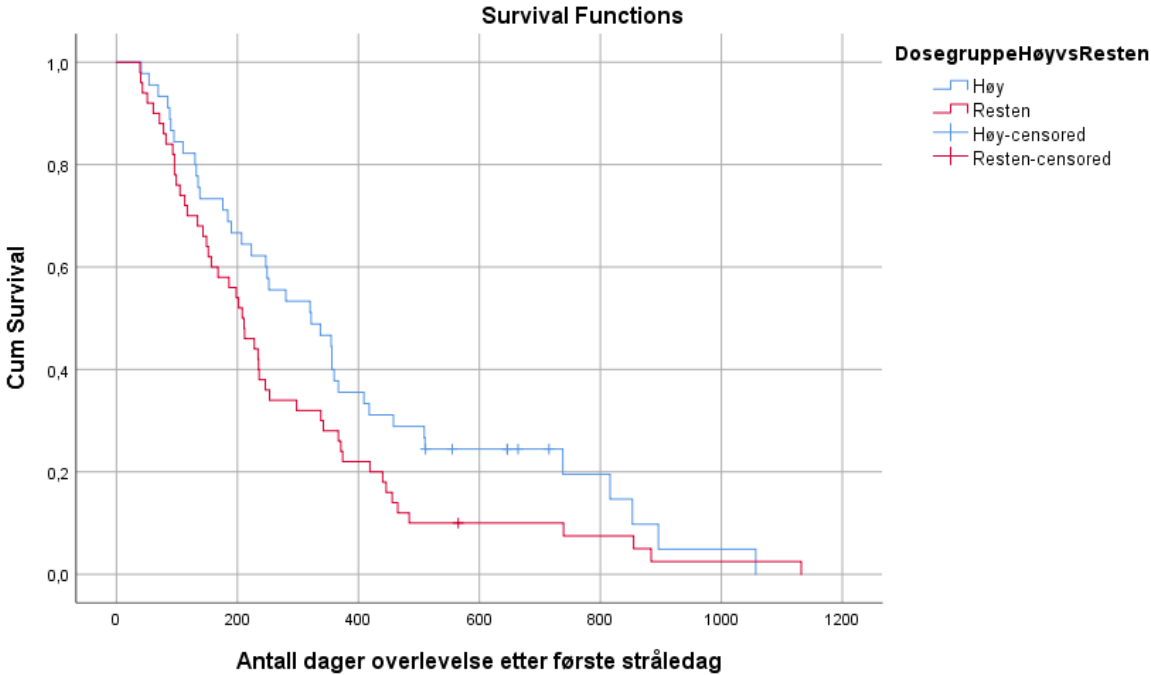
Figur 4-Kji-Kaplan-Meier

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	4,935	1	,026
Breslow (Generalized Wilcoxon)	7,254	1	,007
Tarone-Ware	6,845	1	,009

Figur 4 illustrer overlevelsen i antall dager etter første dag med strålebehandling for pasienter med høy  $D_{max}$  (blå) og de med intermediær eller lav  $D_{max}$  slått sammen (rød).



Vedlegg 9.1.21: Figur 5; Overlevelse basert på Dosegruppe

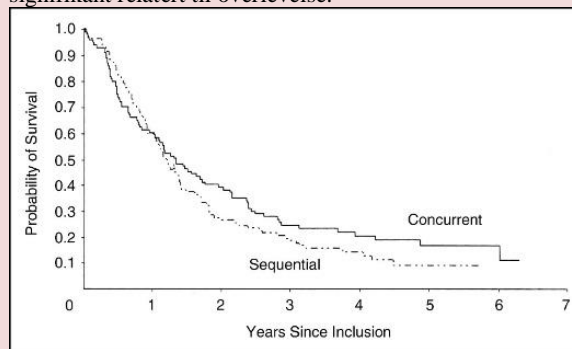


Figur 5-Kaplan-Meier

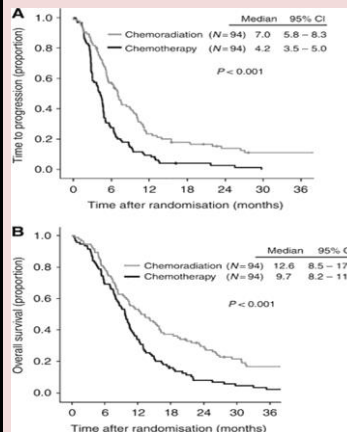
	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3,193	1	,074
Breslow (Generalized Wilcoxon)	3,536	1	,060
Tarone-Ware	3,751	1	,053

Figur 5 illustrer overlevelsen i antall dager etter første dag med strålebehandling for pasienter i den høye dosegruppen (blå) og de med intermediær eller lav dosegruppe slått sammen (rød).

<b>Referanse:</b> Fournel P, Robinet G, Thomas P, Souquet PJ, Lena H, Vergnenegre A, et al. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie NPC 95-01 Study. J Clin Oncol. 2005;23(25):5910-7.		<b>GRADE: RCT</b>	
		Dokumentasjonsnivå:	Ib
		Anbefaling:	Moderat
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Formålet med studien er å sammenligne overlevelsen for konkomitant behandling mot sekvensiell behandling med stråleterapi og kjemoterapi blant pasienter med stadium III inoperabel ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).	<b>Studiedesign: RCT</b> Multisenter prospektiv fase III trial med randomisering av pasientene til de to behandlingsformene. I den sekvensielle behandlingen fikk pasientene induksjons CT med cisplatin på dag 1, 29 og 57, og vinorelbin fra dag 1 til dag 78, etterfulgt av stråling med 66Gy over 33 fraksjoner. Ved konkomitant ble den samme strålebehandlingen gitt på dag 1, samt to sykluser med konkomitant cisplatin og etoposide fra dag 1 til 5 og dag 29 til 33. Etterfulgt av cisplatin på dag 78 og 106, vinorelbin fra dag 78 til 127. <b>Studiepopulasjon/Datagrunnlag:</b> 201 pasienter ble inkludert i studien. Kun 7 pasienter ble ekskludert, 4 gikk tapt under oppfølgingen. <b>Inklusjon/eksklusjonskriterier:</b> Alder mellom 18 og 70 år, Eastern Cooperative Oncology Group score $\leq 1$ , $\leq 10\%$ vekttap siste 3 måneder, ikke gjennomført behandling tidligere for histologisk påvist NSCØC, inoperabelt stadium IIIa-N2 sykdom eller stadium IIIb uten pleural involvering. Studien inkluderte en rekke flere kriterier som ikke nevnes her. <b>Statistisk metode:</b> Overlevelseskurver ble laget ved bruk av Kaplan-Meier metoden, og ble sammenlignet ved bruk av log-rank test og Cox modellen. $X^2$ , Fisher's exact probability test, og Mann-Whitney U test ble brukt for å sammenligne variabler mellom de to populasjonene. Hvordan variablene påvirket overlevelse ble undersøkt ved univariate og multivariate analyse, basert på logistisk regresjon.	201 pasienter ble randomisert til de to behandlingsformene, pre-behandlingskarakteristikk var jevnt fordelt mellom de to behandlingsformene. Det var totalt 6 toksitetsrelaterte dødsfall i den sekvensielle behandlingen og 10 stykk ved konkomitant. Median overlevelse var 14.5 måneder i sekvensiell, 16.3 måneder for konkomitant (log-rank test $P = .24$ ). To, 3 og 4 års overlevelsen var bedre for konkomitant (39%, 25%, og 21%) sammenlignet med sekvensiell (26%, 19%, 14%). Øsofagustoksisitet var signifikant høyere for pasienter behandlet med konkomitant (32% vs 3%). ( $p < 0.0001$ ). I multivariabelanalysen var bare PS (performance-status, $p = 0.02$ ) og kjønn (kvinne vs mann; $p = 0.04$ ) signifikant relatert til overlevelse. Kreftstadium (IIIAN2/IIIB; $p = 0.051$ ), behandlingstype (konkomitant vs sekvensiell; $p = 0.09$ ), og baseline hemoglobin level ( $\leq 12$ g/dL vs $>12$ g/dL; $p = 0.32$ ), var ikke signifikant relatert til overlevelse.	<b>Sjekkliste RCT:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Er formålet med studien klart formulert? JA</li> <li>• Ble utvalget fordelt til de ulike gruppene med randiseringsprose-dyre? Uklart</li> <li>• Ble alle deltakerne gjort rede for på slutten av studien? JA</li> <li>• Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? NEI</li> <li>• Var guppene like ved starten? JA</li> <li>• Hvor presise er resultatene: Relativt presise.</li> <li>• Ble gruppene behandlet likt? NEI</li> <li>• Ble alle utfallsmål vurdert? UKLART</li> <li>• Er fordelene verdt ulemper og kostnader: Nei ikke i denne studien.</li> <li>• Kan resultatene overføres til praksis? JA</li> </ul> <p><b>Styrke:</b> Jevn fordeling av populasjonen i de to gruppene. Svært mange inklusjon/eksklusjonskriterier som bidrar til å fjerne konfunderende faktorer men også begrense populasjonen i studien. Prognostiske faktorer var jevnt fordelt mellom gruppene og kontrollert i forkant av analyse. Flere senter var inkludert i rekrutteringen av pasienter.</p> <p><b>Svakhet:</b> Kun 201 pasienter ble inkludert i studien, i forkant var det antatt en nødvendig med minst 210 pasienter for å oppnå signifikans med et nivå på 5% for 2-årsoverlevelse. Ukjent randomiseringsmetode.</p>
<b>Konklusjon</b>			
Ikke-signifikant forskjell i median, 2-,3-, og 4-års overlevelse, men resultatet peker i retning av at konkomitant behandling gir økt overlevelse for pasienter med lokal avansert NSCLC.			
<b>Land</b>			
Frankrike			
<b>År data innsamling</b>			
1996 -2000.			

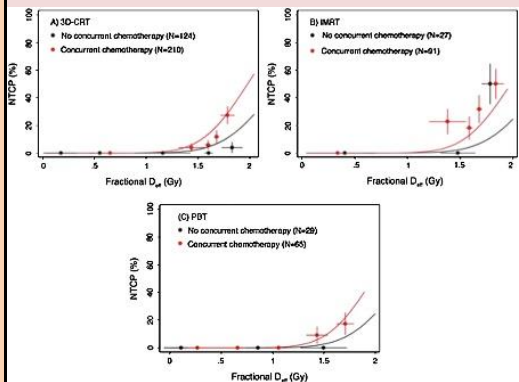


<b>Referanse:</b> Strom HH, Bremnes RM, Sundstrom SH, Helbekkmo N, Flotten O, Aasebo U. Concurrent palliative chemoradiation leads to survival and quality of life benefits in poor prognosis stage III non-small-cell lung cancer: a randomised trial by the Norwegian Lung Cancer Study Group. Br J Cancer. 2013;109(6):1467-75.		<b>Design: RCT</b>	
		Dokumentasjonsnivå	Ib
		Anbefaling	Høy
<b>Formål</b>	<b>Materiale og metode</b>	<b>Resultater</b>	<b>Diskusjon/kommentarer</b>
Kartlegging av den palliative rollen til kjemo-radioterapi behandlingen av pasienter med lokal avansert inoperabel ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) stadium III, og negative prognostiske faktorer som er uløste.	Studien er designet som en RCT; Multisenter prospektiv fase III trial med balansert (1:1) randomisering hvor begge grupper mottok samme typer cellegift (Carboplatin og vinorelbin). Pasientene i den eksperimentelle gruppen mottok strålebehandling mellom cellegiftkur to og tre. <b>Studiepopulasjon:</b> Pasienter i alle aldre med lokal avansert, inoperabel NSCLC stadium III med en eller flere negative prognostiske faktorer (tumor størrelse > 8cm, PS >2, eller vekt tap på >10% siste 6 måneder). <b>Inklusjon/eksklusjonskriterier:</b> Pasienter ble ekskludert hvis de var kandidater for radikal strålebehandling, tidligere mottatt cellegift eller hatt pleuraeffusjon. Pasienter med WHO-performance status 0-2 ble inkludert, gitt at de hadde adekvat hematologi, lever og nyre-funksjon, og ingen annen malign sykdom. <b>Datagrunnlag:</b> 191 pasienter fra 25 ulike sykehus i Norge ble inkludert i studien og randomisert til behandling. <b>Statistisk metode:</b> Samlet overlevelse og tid til progresjon ble sammenlignet ved hjelp av Kaplan-Meier metoden og log-rank test. HRQOL-spørreskjema ble analysert i henhold til EORTC-skåringskjema, Mann-Whitney U-test ble brukt for å sammenligne resultatene.	191 pasienter fra 25 ulike sykehus ble inkludert og randomisert. 3 pasienter ble ekskludert. Median alder var 67 år, 21% hadde PS 2. Gruppen som mottok monoterapi med cellegift hadde en median overlevelse på 9.7 måneder. For gruppen som mottok konkomitant behandling var overlevelsen 12.6 måneder, (p<0.01). 1-års overlevelsen var 34% for monoterapi og 53,2% for konkomitant (p<0.01). HRQOL (health-related quality of life) sank noe under behandlingen men forble uendret blant pasientene behandlet med konkomitant. For pasientene med monoterapi falt HRQOL gradvis de etterfulgte månedene etter avsluttet behandling. Blant pasientene som mottok konkomitant behandling var det flere nødvendige innleggelser grunnet bivirkninger og episoder med øsofagitt (p<0.05). Mer enn 85% av pasientene med konkomitantbehandling oppgitte varierende grader av øsofagitt, men ingen grad 4.	<b>Sjekkliste RCT:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Er formålet med studien klart formulert? JA.</li> <li>• Ble utvalget fordelt til de ulike gruppene med randiseringsprose-dyre? JA.</li> <li>• Ble alle deltakerne gjort rede for på slutten av studien? JA.</li> <li>• Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? NEI</li> <li>• Var gruppene like ved starten? JA.</li> <li>• Ble gruppene behandlet likt bortsett fra tiltaket som evalueres: JA.</li> <li>• Hvor presise er resultatene: Svært presise.</li> <li>• Kan resultatene overføres til praksis? JA.</li> <li>• Er fordelene verdt ulemper/kostnader? JA.</li> <li>• Ble alle viktige utfallsmål vurdert i denne studien? JA.</li> </ul> <p><b>Styrke:</b> Pasientene ble randomisert av en 3-part; Clinical Cancer Resaearch Office, ved Oslo universitetssykehus. Lik fordeling av antall pasienter i de to gruppene. Studien inkluderer både overlevelse og HRQOL, dette bidrar til å belyse resultatet fra flere vinkler. Tydelige inklusjonskriterier som sikrer færre konfunderende variabler. Pasientene ble hentet til studien fra 25 ulike sykehus.</p> <p><b>Svakhet:</b> Kun 191 pasienter inkludert i studien, i forkant var det planlagt en nødvendighet av 350 pasienter for å oppnå signifikans med et nivå på 5%. Fall i compliance i forhold til utfylling av HRQOL-spørreskjema parallelt med fall i livskvalitet.</p>
<b>Konklusjon</b>			
Konkomitant behandling er overlegen sammenlignet med cellegift i monoterapi med hensyn til overlevelse og HRQoL, men samtidig medfører behandlingen økt antall innleggelser grunnet toksisitet.			
<b>Land</b>			
Norge			
<b>År data innsamling</b>			
2006-2011			



<b>Referanse:</b> Watkins JM, Wahlquist AE, Shirai K, Garrett-Mayer E, Aguero EG, Fortney JA, et al. Factors associated with severe acute esophagitis from hyperfractionated radiotherapy with concurrent chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009;74(4):1108-13.			<b>GRADE</b>
			Dokumentasjonsnivå
			I Ib
			Anbefaling:
			Lav
<b>Formål</b>	<b>Materiale og metode</b>	<b>Resultater</b>	<b>Diskusjon/kommentarer</b>
Beskrive insidens og identifisere faktorer assosiert med utviklingen av alvorlig akutt øsofagitt under hyperfraksjonert strålebehandling og konkomitant kjemoterapi for pasienter med begrenset stadium SCLC.	<b>Studiedesign: Kohort</b> Retrospektiv kohort analyse av pasient, tumor og behandlingsrelaterte variabler i henhold til RTOG grad 3 akutt øsofagitt. <b>Studiepopulasjon:</b> 89 pasienter med begrenset stadium SCLC ble vurdert til studien. 17 stykk ble ekskludert da disse mottok daglig strålebehandling, 6 stykk startet aldri opp med behandlingen eller manglet dokumentasjon, 3 hadde utbredt endestadium og fikk palliativ behandling, 2 hadde en NCLC-histologisk komponent, og 1 fikk sekvensiell kjemo og stråleterapi. 54 pasienter gjennomgikk BID-CRT behandlingen for SCLC. <b>Inklusjon/eksklusjonskriterier:</b> Pasienten måtte ha 3D-CRT, oppfølging i minimum 2 måneder etter behandling, gjennomført minimum 42 Gy uten kumulering av behandlingspauser på mer enn 5 dager. <b>Datagrunnlag:</b> 48 pasienter ble tatt med i kohortstudien etter gjennomgang av kriterier. <b>Statistisk metode:</b> Univariat logistisk regresjonsanalyse ble brukt for å identifisere signifikante variabler assosiert med utviklingen av alvorlig øsofagitt. Alle med $p > 0.05$ ble vurdert som statistisk signifikant. Signifikante variabler identifisert ved logistisk regresjon ble så inkludert i en multivariabelanalyse (multiple logistisk regresjon), en analyse for de signifikante og en for de marginalt signifikante ( $p < 0.15$ ). RV-AUC ble kalkulert for hver pasient, doser fra 5-45 Gy (i 5-Gy intervaller) ble vurdert, og estimering av relativt volum som mottok minst en av hver av disse dosene ble brukt. Pasientens RV-AUC ble kalkulert ved å plote doseterskelen på x-aksen og relativt volum på y-aksen. Trapezoidal metoden ble brukt for å kalkulere AUC. RV-AUC ble så brukt som en variabel i regresjonsanalysen.	Univariat analysen av pasient, tumor, dosemetriske og behandlings-relaterte faktorer demonstrerte at gjennomsnittlig øsofagusdose (OR=1.82, for endring ved 2 Gy; $p=0.0017$ ) og RV-AUC (OR=1.3 for endring av 1 enhet; $p = 0.0037$ ) var statistisk signifikant for grad 3 akutt øsofagitt. Individuelle variabler som (V5-V40) var alle statistisk signifikante ( $p < 0.006$ ). De prediktive egenskapene til disse variablene ble målt ved AUC, den mest prediktive variabelen var V15 med en AUC på 0.87. Ved multivariabelanalyse av de signifikante variablene V15, tumor størrelse, kjønn, og gjennomsnittlig øsofagus dose ble ingen statistisk signifikant. Ved å inkludere RV-AUC med mannlig kjønn, tumor størrelse $> 3$ cm, og gjennomsnittlig øsofagus dose var det kun RV-AUC som ble signifikant.	<b>Sjekkliste Kohort:</b> Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? UKLART Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? JA Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? JA Var studien prospektiv? NEI Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? JA Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? JA Er det utført frafallsanalyser? UKLART Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? JA Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring? JA Er den som vurderte resultatene blindet gruppetilhørighet? NEI <b>Styrke:</b> Mange av de dosemetriske variablene er sterkt korrelert med hverandre, spesielt om de inkluderes i en multivariabelmodell. For å unngå dette problemet har de kalkulert RV-AUC for alle pasienter, dette styrker resultatet. Klare eksklusjon/eksklusjonskriterier. <b>Svakhet:</b> Mange pasienter ble ekskludert fra studien. Usikkert om det er utført frafallsanalyser. I utgangspunktet liten populasjon. En viss risiko for bias ved rekrutteringen grunnet kun pasienter fra et senter.
<b>Konklusjon</b>			
48 pasienter ble inkludert i analysen, median stråledose var 45 Gy (range, 42-51 Gy) gitt med kjemoterapi median 4 sykluser. (range, 2-6). RTOG grad 3 akutt øsofagitt oppstod hos 11 pasienter. Ingen utviklet grad 4 eller grad 5 øsofagitt. Enkel logistisk regresjons analyse identifiserte en signifikant assosiasjon mellom Grad 3 akutt øsofagitt og gjennomsnittlig øsofagus dose ( $p=0.02$ ), i tillegg til relativt volum dosemetrisk areal under kurven. (RV-AUC; $p = 0.004$ ) Multippel regresjonsanalyse viste at RV-AUC var den eneste faktoren assosiert med grad 3 øsofagitt ( $p=0.004$ ).			
<b>Land</b>			
USA			
<b>År data innsamling</b>			
1999-2007			

<b>Referanse:</b> Gomez DR, Tucker SL, Martel MK, Mohan R, Balter PA, Lopez Guerra JL, et al. Predictors of high-grade esophagitis after definitive three-dimensional conformal therapy, intensity-modulated radiation therapy, or proton beam therapy for non-small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;84(4):1010-6			<b>GRADE</b> Dokumentasjonsnivå: I Ib Anbefaling: Moderat		
<b>Formål</b>	<b>Materiale og metode</b>	<b>Resultater</b>	<b>Diskusjon/kommentarer</b>		
Analysere en rekke pasient og behandlingsrelaterte faktorer for å kunne predikere stråleindusert øsofagitt hos pasienter med NSCLC behandlet med 3D-CRT, IMRT eller PBT.	<b>Studiedesign: Kohort</b> Retrospektiv kohortanalyse av pasient, tumor og behandlingsrelaterte variabler i henhold til CTACE grad 3 øsofagitt. <b>Studiepopulasjon:</b> 405 pasienter behandlet med 3D-CRT, 139 med IMRT, og 108 med PBT for NSCLC. <b>Inklusjon/eksklusjon:</b> Pasientene måtte ha mottatt minimum 50 Gy, DVH og RE data tilgjengelig. De ble ekskludert hvis de ikke hadde stråling gitt i 1.8-2.5 Gy fraksjoner, ingen tidligere lungebestråling, ingen historie av øsofagus cancer, ingen boost under behandlingen og gjennomførte hele strålebehandlingen. <b>Datagrunnlag:</b> 652 pasienter ble inkludert. <b>Statistisk metode:</b> X <sup>2</sup> og Kruskal-Wallis test ble brukt til å sammenligne fordelingen av kategoriske og kontinuerlige egenskaper mellom gruppene behandlet med ulike behandlings modaliteter (3D-CRT, IMRT og PBT).	Median pasient alder var 66 år (range, 33-92), median stråledose var 63Gy (range 50-87,5 Gy) og median antall fraksjoner var 35 (range, 25-42). Ingen signifikant forskjell mellom de tre modalitetsgruppene i forhold til pasient alder, kjønn, eller røykestatus. Det ble registrert en forskjell i Karnofsky performance status, stadium, tumor histologi, stråledose, og konkomitant behandling. Mediantid for utvikling av alvorlig RE var 42 dager fra oppstart med stråling. 8% av pasientene behandlet med 3D-CRT fikk grad≥3 øsofagitt, 28% for IMRT og 6% for PBT. LKB modellen viste at volum parameter n var signifikant forskjellig (p=0.046) fra 1, som indikerer at høye doser til små volum er mer prediktiv enn gjennomsnittlig dose. Modellen var bedre tilpasset for 3D-CRT og PBT enn for IMRT. Når de inkluderte konkomitant behandling som en dose-modifiserende faktor så forbedret det modellen (p=0.005).	<b>Sjekkliste Kohort:</b> Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? JA. Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? JA. Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? JA. Var studien prospektiv? NEI. Ble eksponisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? JA. Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? JA. Er det utført frafallsanalyser? UKLART. Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? JA. Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring? JA. Er den som vurderte resultatene blindet gruppetilhørighet? NEI. <b>Styrke:</b> Kategoriske og kontinuerlige egenskaper mellom gruppene ble undersøkt statistisk for ulikheter. Flere klare inklusjon/eksklusjonskriterier og et stort datagrunnlag. <b>Svakhet:</b> Modellen som ble utviklet underestimerer RE for pasienter behandlet med IMRT, som var den behandlingstypen som gav mest RE. Dette gir grunnlag for å mistenke at modellen heller ikke estimerer godt for de andre behandlingstypene, således blir resultatene ikke like troverdige. Det er ikke en jevn fordeling av pasienter mellom behandlingstypene. Heller ikke jevn fordeling for en rekke variabler; performance status, stadium, med mer. Liten overførbarhet til norske forhold. En viss risiko for bias ved rekrutteringen grunnet kun pasienter fra et senter.		
<b>Konklusjon</b>					
Fraksjonert dose (dose rate) og antall fraksjoner (total dose) er sterkt knyttet til utviklingen av alvorlig stråleindusert øsofagitt, estimert ved bruk av LKB modellen. I samme modell er RE underestimert for pasienter som får IMRT.					
<b>Land</b>					
USA	Lyman-Kutcher-Burman modellen ble brukt til å analysere stråleindusert øsofagitt som en funksjon av øsofagus DVH med kliniske faktorer inkludert i modellen som dose-modifiserende faktorer.				
<b>År data innsamling</b>					
2000-2008					





<b>Referanse:</b> Maguire PD, Sibley GS, Zhou SM, Jamieson TA, Light KL, Antoine PA, et al. Clinical and dosimetric predictors of radiation-induced esophageal toxicity. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999;45(1):97-103.			<b>GRADE: Kohortstudie</b>	
			Dokumentasjonsnivå	Iib
			Anbefaling:	Moderat
<b>Formål</b>	<b>Materiale og metode</b>	<b>Resultater</b>	<b>Diskusjon/kommentarer</b>	
<p>Evaluering av insidens, alvorlighet, kliniske og dosemetriske prediktorer for akutt og kronisk øsofagus-toksisitet blant pasienter med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) behandlet med høydose konformal strålebehandling.</p>	<p><b>Studiedesign</b> Retrospektiv kohort analyse av pasient, tumor og behandlingsrelaterte variabler i henhold til RTOG-kriteria for akutt og sen øsofagitt-toksisitet.</p> <p><b>Studiepopulasjon</b> 91 pasienter med lokalisert NSCLC behandlet med høydose konformal strålebehandling ble vurdert. 53 menn og 38 kvinner, median alder 64 år, stadium I-IIIb.</p> <p><b>Inklusjon/eksklusjonskriterier</b> Lokalisert NSCLC behandlet med høydose konformal strålebehandling, tilgjengelig 3D-doseplan,</p> <p><b>Datagrunnlag</b> 11 pasienter ble ekskludert grunnet manglende mulighet til å innhetene 3D-stråleplan. Resterende 80 pasienter ble vurdert i henhold til den eksterne overflaten til øsofagus sett på 3D-stråleplan, fra øvre thoraxapertur til nedre cardiaregionen før overgangen til ventrikkel. B asert på disse inntegningene ble det laget DVH og DOH for øsofagus.</p> <p><b>Statistisk analyse</b> Univariat logistisk regresjonsanalyse ble brukt for å vurdere effekten til hver enkelt klinisk og dosemetrisk variabel for akutt grad 3 øsofagitt og sen (grad 1-3) øsofagus-toksisitet. Samt multivariabel logistisk regresjon for å bestemme hvilke variabler som best predikerte toksisitet.</p>	<p>Det var ingen akutte tilfeller av øsofagitt grad 4 eller 5, heller ikke for sen-toksisitet. 10 av 91 pasienter utviklet grad 3 akutt øsofagitt med behov for i.v væskebehandling eller ernæring via tube. 36% utviklet grad 2 toksisitet og 25% hadde grad 1 toksisitet. Ved univariat analyse av kliniske parameter pekte både dysfagi pre-RT (p=0.10) og BID fraksjonering (p=0.11) i retning av signifikans for predikering av grad 3 akutt øsofagitt. 18 % av populasjonen utviklet sen øsofagus-toksisitet. Kun dysfagi pre-RT (p=0.06) pekte i retning for predikering av sen øsofagus-toksisitet. Ved univariat analyse var effekten av prosent organvolum behandlet &gt; 50 Gy (p=0.05), prosent overflate behandlet &gt; 50 Gy (p=0.05), lengde og 100% omkrets behandlet &gt; 50 Gy (p=0.04) samt maksimum prosent av omkrets behandlet &gt; 80 Gy (p=0.01) signifikante for predikering av sen toksisitet av alle grader. Ved multivariabelanalyse var prosent organvolum behandlet &gt; 50 Gy (p=0.02) og maximum prosent av omkrets behandlet &gt; 80 Gy (p=0.02) signifikante for predikering av sen-toksisitet.</p>	<p><b>Sjekkliste Kohort:</b>  Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? JA  Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? JA  Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? JA  Var studien prospektiv? NEI  Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? JA  Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? JA  Er det utført frafallsanalyser? UKLART  Var oppfølgningstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? JA  Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring? UKLART  Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet gruppetilhørighet? NEI  <b>Styrke:</b> God overførbarhet til norske forhold. Få ekskluderte pasienter. Det er utført analyser både for akutte og sene bivirkninger. Studien er basert på kun 1 behandlingsform (3D-CRT) og ikke en rekke behandlingsformer slik som mange andre studier på emnet er.  <b>Svakhet:</b> Lite datagrunnlag uten tydelig definerte inklusjons/eksklusjonskriterier. Inntegningen av øsofagus har vært utført av en behandler ikke flere, det står ikke angitt om det er utført analyser på om dette kan ha påvirket studien. En viss risiko for bias ved rekrutteringen grunnet kun pasienter fra et senter. Ujevn fordeling av kjønn.</p>	
<b>Konklusjon</b>				
<p>Sen øsofagus toksisitet etter aggressiv, høydose konformell strålebehandling er vanlig men sjelden alvorlig. Dosemetriske variabler som adresserer lengden og omkretsen til øsofagus har en biologisk betydning og kan bidra til å predikere sen toksisitet. Ytterligere studier er nødvendige for å kartlegge om disse prediktorene er bedre enn de hentet fra tradisjonelle dosevolumhistogrammer.</p>				
<b>Land</b>				
USA				
<b>År data innsamling</b>				
1992-1998				

