

Therese Hardesty Dahl og Martine Storesund
Gaard

Står vi ovenfor et nytt paradigmeskifte når det gjelder adjuvant strålebehandling mot tidlig stadium cancer mammae?

Are we facing a new paradigm shift in the field of
adjuvant radiotherapy for early stage cancer
mammae?

Bacheloroppgave i Radiografi
Veileder: Astrid Berntsen
Mai 2023



NTNU

Kunnskap for en bedre verden

Therese Hardesty Dahl og Martine Storesund Gaard

Står vi ovenfor et nytt paradigmeskifte når det gjelder adjuvant strålebehandling mot tidlig stadium cancer mammae?

Are we facing a new paradigm shift in the field of
adjuvant radiotherapy for early stage cancer
mammae?

Bacheloroppgave i Radiografi
Veileder: Astrid Berntsen
Mai 2023

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
Fakultet for medisin og helsevitenskap
Institutt for helsevitenskap i Gjøvik



Kunnskap for en bedre verden

Forord

Denne oppgaven er skrevet som en siste milepæl for vår bachelorgrad ved NTNU i Gjøvik. Å være student under en pandemi har vært en utfordring, men det har også lært oss å tilpasse oss i en stadig skiftende verden. Tre lærerike år er over, og kunnskapen vi har tilegnet oss i løpet av disse årene vil uten tvil være til nytte i fremtiden.

Vi vil rette en stor takk til veilederen vår Astrid Berntsen, som har vist oss veien til suksess og som har hatt tålmodighet til våre spørsmål og idéer. Videre retter vi en takk til alle som har bistått med å finne fagstoff, og som har lest gjennom oppgaven vår og kommet med konstruktiv kritikk.

Til slutt vil vi også gi oss selv en klapp på skulderen for den iherdige arbeidsinnsatsen vi har lagt ned i bacheloroppgaven. I løpet av prosessen har vi støtt på utfordringer, men gjennom gode diskusjoner og et konstruktivt samarbeid har vi vært i stand til å finne løsninger sammen. Takket være vår innsats og engasjement kan vi nå presentere en ferdigstilt oppgave og vi er stolte over det vi har oppnådd!

Semper ad meliora

Always towards better things

Gjøvik, 23. mai 2023

Innholdsfortegnelse

Sammendrag	8
Abstract	9
Ordforklaringer	10
1 Innledning	13
1.1 Bakgrunn for valgt tema	13
1.2 Formål med oppgaven	14
1.3 Forsknings spørsmål	14
1.4 Radiograffaglig relevans	14
1.5 Avgrensning	15
1.6 Oppgavens oppbygging	15
2 Teori	16
2.1 Cancer mammae	16
2.2 De 5 R'ene og bruk av fraksjonering	16
2.3 Fraksjoneringsmønstre	18
Tabell 1: Fraksjoneringsmønstre	19
2.3.1 Standard fraksjoneringsmønster ved cancer mammae	19
2.3.2 Fem-fraksjoneringsmønster ved cancer mammae	19
2.4 Aktuelle biologiske effekter ved fraksjonering	20
2.4.1 Akutt toksisitet	21
2.4.2 Normalvevseffekter	22
2.4.3 Tumorresidiv	23
2.4.4 Graderingssystem (CTCAE/RTOG)	23
3 Metode	25
3.1 Litteraturstudie	25
3.1.1 Begrunnelse for valg av metode	25
3.1.2 Fremgangsmåte	25
3.2 PICO-skjema	25
Tabell 2: PICO-skjema	26
3.3 Avansert søk og utvalg	26
3.4 Inklusjons- og eksklusjonskriterier	27
Tabell 3: Inklusjon- og eksklusjonskriterier	27
3.5 Flytskjema	28
Figur 1: Flytskjema	28
3.6 Kritikk og kvalitetsvurdering av utvalgte studier	28
3.7 Analyse	29
3.8 Ethiske betraktninger	30

4	Resultat	31
4.1	Presentasjon av utvalgte studier.....	31
	Tabell 4: Studie 1.....	32
	Tabell 5: Studie 2.....	33
	Tabell 6: Studie 3.....	34
	Tabell 7: Studie 4.....	35
	Tabell 8: Studie 5.....	36
	Tabell 9: Studie 6.....	37
4.2	Sammenfatning av resultater.....	38
4.2.1	Akutt toksisitet.....	38
	Tabell 10: Prosentandel av akutt toksisitet.....	38
4.2.2	Normalvevseffekter.....	40
	Tabell 11: Prosentandel av normalvevseffekter.....	40
4.2.3	Tumorresidiv.....	41
	Tabell 12: Prosentandel av tumorresidiv.....	41
5	Diskusjon	43
5.1	Akutt toksisitet.....	43
5.2	Normalvevseffekter.....	45
5.3	Tumorresidiv.....	47
5.4	Metodekritikk.....	48
6	Konklusjon	51
6.1	Konklusjon.....	51
6.2	Forslag til videre forskning.....	52
7	Litteraturliste	53
	Studier inkludert i oppgaven	53
	Annen litteratur benyttet i oppgaven	54
Vedlegg	61
	Vedlegg 1: TNM-klassifisering.....	61
	Vedlegg 2: Søkehistorikk.....	62
	Vedlegg 3: Presentasjon av inkluderte faktorer i utvalgte studier.....	63
	Vedlegg 4: Utrekning av prosentandeler i Brunt, A. M. <i>et al.</i> (2021).....	64
	Vedlegg 5: Utrekning av prosentandeler i Sigaudi, V. <i>et al.</i> (2022).....	65

Sammendrag

Forskningsspørsmål: Fem fraksjoner versus 15 fraksjoner; gir ekstrem hypofraksjonering like effektiv og trygg behandling som ved standard fraksjoneringsmønster?

Formålet med oppgaven: Formålet med oppgaven er å sammenligne to ulike fraksjoneringsmønstre innen adjuvant strålebehandling mot tidlig stadium cancer mammae. Oppgaven er basert på et ekstremt hypofraksjoneringsmønster der det benyttes 26 Gy, og sammenligner det med dagens standard på 40 Gy. Tryggheten og effektiviteten av behandlingsmønstrene sammenlignes, diskuteres og knyttes opp mot forekomsten av akutt toksisitet, normalvevseffekter og tumorresidiv.

Metode: Det ble benyttet en kvalitativ litteraturstudie for å besvare oppgavens forskningsspørsmål. Seks studier danner grunnlaget for utvalget av faktorer som undersøker om 26 Gy-mønsteret er like trygg og effektiv som 40 Gy. Faktorene i denne oppgaven er: akutt toksisitet, normalvevseffekter, tumorresidiv, 26 Gy og 40 Gy.

Resultat: Akutt toksisitet, normalvevseffekter og tumorresidiv er de største faktorene når det kommer til å vurdere om behandlingen er trygg og effektiv. Hovedfunnene blir presentert i tabeller og resultatene er diskutert videre. De utvalgte studiene benytter ulike variasjoner i målemetoder, noe som har en innvirkning på resultatene i denne oppgaven. Det ses en lavere forekomst av akutt toksisitet og tumorresidiv ved 26 Gy sammenlignet med 40 Gy, mens forekomsten av normalvevseffekter er noe høyere ved 26 Gy.

Konklusjon: Forekomst av akutt toksisitet, normalvevseffekter og tumorresidiv ved 26 Gy er forholdsvis like som ved 40 Gy. Oppgaven konkluderer med at det nye fraksjoneringsmønsteret kan anses som like trygt og effektivt, men det bør foreligge mer langsiktige resultat før metoden tas i bruk som en ny standard.

Nøkkelord: hypofraksjonering, ekstrem hypofraksjonering, cancer mammae, strålebehandling, akutt toksisitet, normalvevseffekter, tumorresidiv

Antall ord: 10 000

Abstract

Research topic: Five fractions versus 15 fractions: Does extreme hypofractionation provide as effective and safe treatment as standard fractionation schedule?

Purpose: The purpose of this thesis is to compare two different fractionation schedules within adjuvant radiotherapy against early stage cancer mammae. This thesis is based on an extreme hypofractionation method, with the use of 26 Gy, and compares it with the current standard consisting of 40 Gy. The safety and effectiveness of the treatment schedules are compared, discussed and is linked to the occurrence of acute toxicity, normal tissue effects and tumor recurrence.

Method: A qualitative literature study was used to address the research question. Six studies form the basis for some selected factors that investigate whether radiation therapy delivering 26 Gy is as safe and effective as 40 Gy. The factors in this thesis is: acute toxicity, normal tissue effects, tumor recurrence, 26 Gy and 40 Gy.

Results: Acute toxicity, normal tissue effects and tumor recurrence are the largest factors when it comes to assessing whether the treatment is safe and effective. The main findings are presented in tables, and the results are discussed further. The selected studies use different variations of measurement methods, which has an impact on the results in this thesis. A lower incidence of acute toxicity and tumor recurrence is seen at 26 Gy compared to 40 Gy, while normal tissue effects is moderately higher at 26 Gy.

Conclusion: The occurrence of acute toxicity, normal tissue effect and tumor recurrence at 26 Gy are relatively similar to 40 Gy. The thesis concludes that the new fractionation schedule can be considered as safe and effective, but there should be more long-term results before the method is implemented as a new standard

Keywords: hypofractionation, extreme hypofractionation, cancer mammae, radiotherapy, acute toxicity, normal tissue effects, tumor recurrence

Number of words: 10 000

Ordforklaringer

Adjuvant behandling: Tilleggsbehandling innen kreftbehandling som gis etter primærkirurgi. Består av enten cellegift eller strålebehandling, med hensikt om å minske risikoen for tilbakefall (Olsen, 2019).

Apoptose: Programmert celledød der cellen selv utløser mekanismer som gjør at cellen går til grunne, herunder fjernes skadete og unødvendige celler og er en viktig del av fosterutviklingen (Roald, 2022).

Atrofi: Medisinsk terminologi for innskrumpning av et organ eller vev pga. sykdom eller lignende (Roald, 2018).

Benign: En godartet tumor som er velavgrenset. Kan ikke metastasere (Roald, 2021).

Biofysikk: I strålingsbiofysikk studeres biologiske effekter som en konsekvens av bestråling med ioniserende stråling (Holtebekk, 2021).

Cytokiner: Signalmolekyl som blir produsert av hvite blodceller og er viktig rolle i inflammasjonsprosessen (Vikse, 2022).

Dermis: Også kjent som lærhuden, er det mellomste hudlaget (Langeland, 2021).

Epigenetisk: Epigenetikk er informasjon om genene som finnes i DNA-et, og epigenetiske faktorer kan påvirke endringer i cellene. Eksempler på epigenetiske endringer som kan bidra til kreftutvikling er miljøfaktorer som kosthold, røyking, stråling og lignende (Martinsen, 2022).

Gray – Gy: Er en SI-enhet (Internasjonal system for enheter), som sier noe om absorbert stråledose i vev og benyttes innen strålefysikk, -biologi og -medisin (Hofstad, 2022).

Hematopoietiske systemet: Organer som produserer og utvikler blodceller. Består av benmargen, lever, milt, lymfeknuter og thymus (Frøen, 2019).

Hypoksi: Nedsatt oksygentilførsel til celler/organ i forhold til oksygenbehovet cellene har for optimal funksjon (Nordseth, 2023).

Ikke-underlegenhetsstudie: Non-inferiority study på engelsk. Er en vitenskapelig studie der man finner ut om X ikke er dårligere enn Y (Hem, 2020).

Ipsilateral: Affiserer samme side av kroppen (Kåss, 2020).

Kaplan-Meier estimat: En metode for å estimere overlevelsesraten i en gruppe over tid (Goel, Khanna, Kishore, 2010).

Komorbiditet: Forekomst av flere sykdommer/lidelser hos samme person (Malt, 2020).

Kovalent: Kjemisk binding mellom to atomer som deler ett eller flere elektron (Pedersen, 2021).

Kurativ behandling: Behandling med formål om å kurere vedkommende fri for sin kreftdiagnose (Klepp, 2023).

Palliativ: Behandling med formål om å lindre smerter og være livsforlengende (Klepp, 2023).

Malign: En ondartet tumor, også kjent som cancer. Kan invadere omkringliggende vev og/eller metastasere (Klepp, 2020).

Mitose: Celledeling hvor det dannes to nye datterceller med samme cellekjerne som morcellen har (Fossum, 2020).

Neo-adjvant: Behandling som gjennomføres før eventuelt kirurgi og/eller strålebehandling. Benyttes for å redusere tumors størrelse og oftest cellegift brukt (Klepp, 2023).

Neoplasme: Et annet ord for tumor. Er en vekstforstyrrelse der celler vokser uavhengig av kroppens normale reguleringsmekanismer for vekst (Farstad, 2023).

Patogenese: Er læren om hvordan en sykdom oppstår og utvikles (Kåss, 2020).

Proliferasjon: Celledeling som fører til tilvekst av vev (Kreftlex, u.å.).

Regresjon: Utvikling i motsatt retning. Her; tumoren kommer tilbake etter en periode der den har vært tenkt utryddet (Malt, 2020).

Remisjon: Bedring av sykdommen, eventuelt av forbigående natur. Betegnelsen brukes vanligvis for å beskrive behandlingsresultatet ved kreftsykdommer (Kreftlex, u.å.).

Reseksjonsrand: De kirurgiske skjæreflatene i et vev som er operert ut. Vurdering av disse er viktig for å kunne si om hele svulsten er fjernet ved operasjonen (Kreftlex, u.å.).

Teleangiektasier: Hudforandring med synlige, små utvidede kapillærer i huden (Langeland, 2023).

Terapeutisk effekt: Er forholdet mellom dosen for å helbrede og den giftige dosen (Levy, 2020).

1 Innledning

Denne bacheloroppgaven tar for seg et nytt fraksjoneringsmønster ved kurativ adjuvant strålebehandling mot cancer mammae, også kjent som brystkreft. Med dagens screeningprogram og økt kunnskap i befolkningen oppdages tilfeller av cancer mammae ofte på et tidligere stadium enn før. De fleste pasientene som får diagnosen har god prognose, og som en del av den kurative behandlingen blir de ofte henvist til adjuvant strålebehandling (ICR, 2018).

Strålebehandling er et fagområde innen kreftbehandling som benytter seg av ioniserende stråling, der formålet er å enten indusere apoptose hos tumorceller eller at mitosen stopper opp. De fleste strålebehandlinger gis eksternt ved bruk av en lineærakselerator, som akselererer høyenergetiske elektroner raskt mot tumor. Elektronstrømmen som treffer det tumoraffiserte området, induserer ioniserende kjemiske skader. Disse kjemiske reaksjonene oppstår i ulike strukturer som finnes i cellen, og i høye nok doser vil man kunne oppnå en direkte eller indirekte skade på DNA-molekylet (Degerfält, Moeglin, og Sharp, 2008). Hensikten med strålebehandling mot cancer mammae er å destruere tumorceller som kan være igjen i reseksjonsranden etter brystbevarende kirurgi eller mastektomi.

Strålebehandlingen blir individuelt tilpasset til pasienten ved bruk av fraksjoneringsmønster, og behandlingen blir benyttet både med kurativ og palliativ intensjon (Degerfält, Moeglin, og Sharp, 2008).

1.1 Bakgrunn for valgt tema

Bakgrunnen for valgt tema oppstod under praksis i strålebehandling ved Radiumhospitalet og Ullevål sykehus. Der ble vi introdusert for et forskningsprosjekt på en ny fraksjoneringsmetode for pasienter med cancer mammae. Forskningsprosjektet har fått navnet FAST-Forward og fraksjoneringsmønsteret som benyttes er 5,2 Gray (Gy) på fem fraksjoner, som gir en totaldose på 26 Gy. Standard fraksjoneringsmønster som benyttes i Norge i dag er 2,67 Gy x 15 fraksjoner, og totaldosen er på 40 Gy (Andersen *et al.*, 2018).

I følge Brunt *et al.* (2020) er den nye metoden like trygg som standard fraksjoneringsmønster, og forskning viser at 26 Gy over fem fraksjoner ikke vil gi dårligere lokal tumorkontroll enn standarden på 40 Gy over 15 fraksjoner. Denne informasjonen ga oss interesse innen temaet, og spesielt ønsket vi å undersøke ulike faktorer som kan verifisere at et fem-fraksjoneringsmønster gir like god effektivitet og trygghet som dagens standard.

1.2 Formål med oppgaven

I denne oppgaven sammenlignes standard fraksjoneringsmønster mot et ekstremt hypofraksjoneringsmønster. Formålet er å undersøke effektiviteten og tryggheten ved bruk av et fem-fraksjoneringsmønster på 26 Gy. Ekstrem hypofraksjonering er en form for strålebehandling der det gis høyere stråledose per fraksjon, som resulterer i et kortere behandlingsforløp (Health Technology Wales, u.å.).

Begrunnelsen for valget av 26 Gy er basert på bakgrunn av at forskerne i FAST-Forward studien har kommet med en anbefaling til at dette kan være en potensiell ny standard ved behandling av cancer mammae i tidlig stadium.

Oppgaven undersøker om det nye fraksjoneringsmønsteret kan erstatte dagens standard i Norge.

1.3 Forskningsspørsmål

På bakgrunn av valgt tema har vi kommet frem til følgende forskningsspørsmål:

Fem fraksjoner versus 15 fraksjoner; gir ekstrem hypofraksjonering like effektiv og trygg behandling som standard fraksjoneringsmønster?

For å presisere forskningsspørsmålet vil effektiv behandling innebære å undersøke tilfeller av tumorresidiv. Lav forekomst av tumorresidiv etter endt strålebehandling er en indikator på høy effektivitet. Tumorresidiv undersøkes over en lengre periode, noe som viser til viktigheten av langsiktige resultat for å kartlegge tumorens respons. Tryggheten vurderes ut fra forekomsten av akutte og langsiktige bivirkninger. Et lavt antall tilfeller av uønskede effekter indikerer at strålebehandlingen er trygg.

1.4 Radiograffaglig relevans

Forskningsspørsmålet er av radiograffaglig relevans ettersom stråleterapeuter er utdannende radiografer med autorisasjon, og som har videreutdanning i strålebehandling. Det er stråleterapeuters ansvar å utføre strålebehandlingen. Ettersom strålebehandling benytter seg av ioniserende stråling der det finnes en risiko for utvikling av bivirkninger. Denne risikoen øker proporsjonalt med stråledosen (Degerfält, Moeglin og Sharp, 2008). På bakgrunn av dette er det viktig at radiografer og stråleterapeuter som jobber innenfor strålebehandlingsfeltet har god kunnskap om effekter som kan oppstå etter endt behandling.

1.5 Avgrensing

Oppgaven er avgrenset til å undersøke fraksjoneringsmønstre på fem fraksjoner på 26 Gy og 15 fraksjoner på 40 Gy. I noen av de utvalgte studiene er det forsket på flere eksperimentelle fraksjoneringsmønstre, som bl.a. fem fraksjoneringer med totaldose på 27 Gy. Ettersom FAST-Forward studien har konkludert med at 26 Gy kan bli implementert som en ny standard ved strålebehandling for cancer mammae, er resultater for andre doser enn 26 Gy og 40 Gy blitt ekskludert fra denne oppgaven.

Det ble valgt ut studier som forsker på de samme faktorene, noe som har gjort det er enkelt å hente ut sammenlignbare resultater. På bakgrunn av oppgavens størrelse og omfang ble det valgt et begrenset antall faktorer som undersøkes. Faktorene ble bestemt med utgangspunkt i hva studiene presenterte som mest relevant, sett opp mot vellykket strålebehandling mot cancer mammae.

De utvalgte faktorene er:

1. 40 Gy
2. 26 Gy
3. Akutt toksisitet
4. Normalvevseffekter
5. Tumorresidiv

1.6 Oppgavens oppbygging

Oppgaven har et teorikapittel som presenterer relevant teori som belyser sentrale deler av oppgaven. Metodekapittelet tar for seg litteraturstudie som metode, benyttet søkestrategi, beskrivelse av hvordan datamaterialet er innsamlet og analysert, i tillegg til utvelgelsesprosessen. I resultatkapittelet blir hovedfunn fra utvalgte studier presentert på en oversiktlig og ryddig måte ved hjelp av tabeller. Diskusjonsdelen diskuterer funnene opp mot aktuelt forskningsspørsmål og teori, og metodekritikken tar for seg kritikk til egen studie. Til slutt presenteres det en konklusjon og oppfordring til videre forskning.

2 Teori

Dette kapitlet presenterer relevant teori om oppgavens tema. Kapitlet tar for seg cancerdiagnosen cancer mammae, fraksjonering, standard fraksjoneringsmønster og fem-fraksjoneringsmønstre.

2.1 Cancer mammae

Cancer mammae er den hyppigst forekommende canceren for kvinner i Norge, men det kan også ramme menn. I 2021 var det totalt 4023 kvinner, samt 32 menn, som fikk påvist cancer mammae i Norge (Helsedirektoratet, 2023). Til tross for sin hyppige forekomst har cancerformen høy overlevelsesrate, der så mye som 9 av 10 kvinner er i live fem år etter endt behandling (Kreftregisteret, 2022).

Cancer mammae er en malign neoplasme som utvikler seg fra epitelcellene i lobuli glandulae mammae (brystkjertlene) og/eller ductus lactiferi (melkegangene). Patogenesen til cancer mammae er kompleks og involverer genetiske og epigenetiske endringer som resulterer i unormal celleproliferasjon og dysregulering av apoptose. Klinisk manifesterer cancertypen seg som en palpabel tumor eller en fortykning i brystet, og det kan ledsages av endringer i brystets størrelse eller form, samt hudforandringer og væske fra papilla mammae (brystvorten). Tumorcellene grupperes inn etter type vev de affiserer (Krieghoff-Henning *et al.*, 2017).

Diagnosen deles ofte inn i premaligne forandringer, som er forstadier til cancer, eller invasiv cancer. De hyppigst forekommende formene for cancer mammae i Norge er de premaligne forandringene: duktalt carcinoma in situ (DCIS), som utgår fra epitelcellene i ductus lactiferi, og lobulært carcinoma in situ (LCIS), som utgår fra epitelcellene i lobuli glandulae mammae (Kreftlex, u.å.).

2.2 De 5 R'ene og bruk av fraksjonering

I standard behandlingsforløp mot tidlig stadium cancer mammae benyttes adjuvant strålebehandling. Kunnskapen om at stråling fører til ødeleggelse av kovalente bånd i DNAets helix, benyttes til å planlegge strålebehandlingen (Borrego-Soto, Ortiz-López og Rojas-Martinez, 2015). Strålebehandling gis i fraksjoner, som vil si at totale dosen deles opp over en lengre periode. Hensikten med bruk av fraksjonering er å utnytte de ulike faktorene som bidrar i prosessen med å utrydde tumorceller. De ulike faktorene er kjent som de fem R-ene og består av reparasjon, redistribusjon, repopulasjon, reoksygenering og radiosensitivitet (Withers, 1975).

Ioniserende stråling fører til dannelse av frie radikaler som oppstår når et vannmolekyl blir bestrålt. De frie radikalene kan enten forårsake indirekte skader på DNA-molekylet eller direkte skader på DNAets helix, i form av enkelt- eller dobbeltrådbrudd. Dobbelttrådbrudd er ofte irreversible og kan føre til apoptose, mens enkelttrådbrudd er reversible skader. Normale celler har mekanismer som fører til cellereparasjon, mens tumorceller har fraværende evner til dette. Strålebehandlingen utnytter forskjellen i reparasjonskapasitet mellom normale celler og tumorceller, og dette oppnås ved å dele totaldosen i fraksjoneringer. Fraksjonering tillater tid til cellereparasjon for normale celler mellom hver behandling (Degerfält, Moeglin og Sharp, 2008; Henriksen, 2015).

Apoptose forekommer i de mest strålefølsomme fasene av cellyklusen, og både normale- og tumorceller er mest strålefølsomme i mitose-fasen. Den mest resistente fasen er sen syntesefase (S-fasen). Cellenes redistribusjon, som vil si fordelingen av celler i ulike faser i syklusen, kan utnyttes ved å fraksjonere stråledosen. På den måten vil noen celler befinne seg i mer stråleresistente faser under en fraksjonering, men ved neste kan de være i mer strålefølsomme faser. Dette resulterer i at en stor andel tumorceller vil være i en strålefølsom fase i løpet av strålebehandlingen (Degerfält, Moeglin og Sharp, 2008; Ahmed *et al.* 2014; Henriksen, 2015).

Hypoksiske tumorceller er svært motstandsdyktige mot stråling. Fraksjoneringen skaper tid til at tumorcellene reoksygeneres mellom hver behandling. Det innebærer at celler med dårlig oksygentilførsel under en fraksjonering vil ved neste fraksjonering ha økt oksygenkonsentrasjon. Økt oksygenering fører til økt strålefølsomhet for tumorcellen, noe som resulterer i tumors regresjon (Degerfält, Moegelin og Sharp, 2008).

Repopulasjon er en økning i celleproliferasjon, som ses både i normale- og tumorceller. Strålebehandlingsforløpet fører til at inaktive celler blir rekruttert til repopulasjon, enten ved at de aktivt går inn i cellyklusen eller at det forekommer en reduksjon i differensieringen i modningsforløpet. Cellene som overlever strålebehandlingen, vil danne nye datterceller som er med på å holde tumor levedyktig. Strålebehandlingen bør gis over en kortere periode, da et lengre opphold mellom hver fraksjon fører til økt repopulasjon og gjenvekst av tumor. I tillegg til hyppig fraksjonering bør dosen være høy (Mirhadi og McBride, 2002; Schlichting og Wist, 2018).

Radiosensitiviteten forteller oss om strålefølsomheten til celler, vev og organ. Cellenes strålefølsomhet er direkte proporsjonal med cellens proliferasjonsrate og omvendt proporsjonal med cellenes differensiering. Cellenes differensieringsprosess vil si at uspesialiserte stamceller endrer sin funksjon ut ifra hvilke gener som er aktivert og blir til spesialiserte celler, som for eksempel hjertemuskelceller. Jo mer differensiert en celle er, desto mindre strålefølsom er den. De mest strålefølsomme cellene har høy proliferasjonsrate eller er celler med endrede metabolske egenskaper, som ofte ses hos tumorceller (Rubin og Casarett, 1968). Cancer mammae har ulik strålefølsomhet basert på stadium, tumorcelletype og individuelle forhold hos pasienten. De fleste former for cancer mammae er moderat strålefølsomme ettersom tumoren har oppstått i epitelceller (Beyzadeoglu, Ebruli og Ozyigit, 2010).

Responen på strålebehandlingen måles ved omfanget av regresjon, responshastighet- og varigheten, og er avhengig av alle R-ene (Sharda *et al.*, 2002). Det finnes flere andre faktorer som også påvirker responen av behandlingen, men på grunn av oppgavens omfang er disse ikke inkludert. Det gjelder blant annet celleoverlevelseskurven, dose-responskurven, pasientens livskvalitet etter behandling og lignende.

2.3 Fraksjoneringsmønstre

Det finnes flere ulike fraksjoneringsmønstre, avhengig av cancerdiagnose og individuelle forhold. En optimal behandlingsplan bør oppnå tilstrekkelig terapeutisk effekt samtidig som den begrenser uønskede hendelser på normalt vev (Levy, 2020). De mest brukte fraksjoneringsmetodene er konvensjonell fraksjonering, hyper- og hypofraksjonering. Konvensjonell fraksjonering vil si en behandling per dag på 1,8-2 Gy, fem dager i uken (Ahmed, *et al.*, 2014; Yarnold, *et al.* 2022).

Hyperfraksjonering vil si flere enn én fraksjon per dag, men dosene som benyttes er >2 Gy. Man benytter seg av samme behandlingstid som ved konvensjonell fraksjonering, men hensikten med hyperfraksjonering er å øke total stråledose til tumorvevet (Ahmed *et al.*, 2014).

Hypofraksjonering benytter seg av færre og større fraksjonsdoser. Den totale dosen er lavere enn ved konvensjonell fraksjonering. Hypofraksjonering har praktiske fordeler; det sparer pasienten for tid, sparer penger for det offentlige helsesystemet og det reduserer trykket på

strålebehandlingensenheter (Hennequin, Guillerm og Quero, 2019). Palliativ behandling benytter seg også av hypofraksjonering, da gjerne med 1-10 fraksjoner totalt (Ahmed *et al.*, 2014).

Fraksjoneringsmønster	Behandling fordelt over 3-7 uker	Totaldose
Konvensjonell 2 Gy x 25F på 5 uker <i>Tidligere standard for cancer mammae i Norge</i>		50 Gy
Hyperfraksjonering 1,15 Gy x 70F på 7 uker <i>Orofarynkscancer</i>		80,5 Gy
Hypofraksjonering 2,67 Gy x 15F på 3 uker <i>Dagens standard for cancer mammae</i>		40,05 Gy

Tabell 1: Fraksjoneringsmønster

Tabellen viser eksempel på ulike fraksjoneringsmønstre. Figur inspirert av Krug *et al.* (2020, s. 272).

* F = fraksjoner

2.3.1 Standard fraksjoneringsmønster ved cancer mammae

I dag benytter man seg av et standard fraksjoneringsmønster for behandling av cancer mammae i tidlige stadier i Norge. Standarden som benyttes er et hypofraksjoneringsmønster der pasienter får 2,67 Gy på 15 fraksjoner. Dette gis fem dager i uken, mandag-fredag, i totalt tre uker. Den totale stråledosen er 40,05 Gy (Brunt *et al.*, 2020). Dagens standard på 40 Gy har blitt utviklet etter resultater fra forskningsprosjektet START-B som ble utført i perioden 1999-2001. START-B sammenlignet 40 Gy over 15 fraksjoner gitt på tre uker mot 50 Gy over 25 fraksjoner gitt på fem uker (Yarnold *et al.*, 2022).

Cancer mammae er en av få cancertyper der fraksjonssensitiviteten er høy, noe som innebærer at bruk av høyere dose per fraksjon er assosiert med lavere tumorcelleoverlevelse (Chatterjee, Chakraborty og HYPOR Adjuvant Author Group, 2020).

2.3.2 Fem-fraksjoneringsmønster ved cancer mammae

På grunn av cancer mammaes høye fraksjonssensitivitet har det blitt satt i gang forskning som tester ekstreme hypofraksjoneringsmønstre med fem fraksjoner (Hennequin, Guillerm og Quero, 2019).

Både FAST-Forward og HYPOR T adjuvant er to ulike randomiserte fase III ikke-underlegenhetsstudier som sammenligner hypofraksjoneringsmønstre mot tidlig stadium cancer mammae. Fase III studier sammenligner nye behandlinger opp mot den beste tilgjengelige behandlingen. Fase III ønsker å undersøke bivirkninger, hvordan behandlingen affiserer livskvaliteten til pasienten og hvilken behandling som fungerer best for cancertypen. (Cancer research UK, 2022)

FAST-Forward var de som startet å forske på fem-fraksjoneringsmønsteret, og omtales derfor som hovedstudien. Prosjektet ble utført i perioden 2011 til 2014, og inkluderte deltagere fra Storbritannia. Inklusjonskriterier for pasientene var cancer mammae i stadium T1-3, N0-1 og M0 (Vedlegg 1), som har gjennomgått brystbevarende kirurgi eller mastektomi. Studiedeltagerne fikk tilfeldig tildelt fraksjoneringsmønster på enten 26 Gy/5 fraksjoner (F)/1 uke (U) eller 40 Gy/15F/3U.

Studien forsøker på om en kortere behandlingstid med fem-fraksjonering er like effektiv som standard behandling (ICR, 2018). I en rapport med femårs-resultater vises det at hypofraksjoneringen over én uke ikke gir dårligere resultat enn standard behandlingsforløp fordelt på tre uker (Brunt *et al.*, 2020).

HYPOR T adjuvant sammenligner samme fraksjoneringsmønstre som FAST-Forward. HYPOR T adjuvant studien startet på bakgrunn av positive resultater fra FAST-Forward studien, men studien foregår i India og inkluderer ikke-kaukasisk befolkning (Chatterjee, Chakraborty og HYPOR T Adjuvant Author Group, 2020).

Inklusjonskriteriene i studien er pasienter med cancer mammae stadium T1-T3 som har gjennomgått mastektomi eller brystbevarende kirurgi. Kontrollgruppen har fraksjoneringsmønsteret 40 Gy/15F/3U, mens den eksperimentelle gruppen har 26 Gy/5F/1U (Chatterjee, Chakraborty og HYPOR T Adjuvant Author Group, 2020).

Hovedmålet til studien er å sammenligne den kumulative forekomsten av pasienter som opplever lokoregionalt residiv fem år etter et fem fraksjoners- versus 15 fraksjoners behandlingsforløp (Chatterjee, Chakraborty og HYPOR T Adjuvant Author Group, 2020).

2.4 Aktuelle biologiske effekter ved fraksjonering

De biofysiske effektene av strålebehandlingen er ikke selektive for tumorceller, og kan derfor føre til toksisitet på grunn av eksponering på omkringliggende organer og vev. Konsekvensen

av skader på normale celler kan føre til utvikling av uønskede akutte og/eller sene effekter på normalt vev (Wang og Tepper, 2021).

De biologiske effektene opptrer ulikt ettersom toksisiteten avhenger av de cellulære egenskapene og hvilken type celler det bestrålte området er oppbygd av. Vanligvis sees en direkte sammenheng mellom total stråledose og strålemengde i normalt vev, og risikoen for toksisitet (Degerfält, Moeglin og Sharp, 2008).

2.4.1 Akutt toksisitet

Akutt toksisitet refererer til de umiddelbare bivirkningene som oppstår under eller kort tid etter strålebehandlingen. Bivirkningene oppstår timer eller uker etter behandlingsstart, og er forårsaket av stråleinduserte skader på DNA-molekylet til normale celler. Akutt toksisitet involverer hovedsakelig raskt prolifererende vev med stamceller, som f.eks. epitelceller på hudoverflaten eller i fordøyelseskanalen og det hematopoietiske systemet. Akutte effekter er følsomme for tiden strålebehandlingen leveres over, men er relativt ufølsomme for stråledosen per fraksjon (Barnett *et al.*, 2009).

Av de 5 R'ene nevnt i kapittel 2.2, er det primært reparasjon, redistribusjon og radiosensitivitet som forårsaker akutt toksisitet. Strålebehandlingen bør gis over en lang nok periode til at tumorcellene redistribueres, og dermed havner i en av de mest strålefølsomme fasene i cellyklusen minst én gang i løpet av behandlingen. Raskt prolifererende celler er mer følsomme for stråling, og ved behandling av cancer mammae er spesielt epitelcellene i huden utsatt for akutt toksisitet.

Stamcellene i epitelvevet vil kompensere for de stråleinduserte skadene i normale celler ved å enten reparere dem eller erstatte de helt. Skadene fører til frigjøring av cytokiner, som utløser inflammasjonsprosesser og immunrespons. Det er disse prosessene som fører til akutt toksisitet, og de klassiske symptomene manifesterer seg først når cellereparasjonsprosessen er i gang. Stamcellepopulasjonen vil kompensere ved å øke prolifereringen, slik at de skadde, normale cellene enten helbredes eller erstattes av nye. Symptomene pasienten opplever kan også oppstå som følge av celledød hos normale celler som en del av den normale vevsomsatningen (Stone *et al.*, 2003).

Akutt toksisitet ved strålebehandling av cancer mammae oppstår oftest i huden. Hudendringer som erytem, kløe, smerte, tørr eller våt avskalling og ulcerasjoner kan oppstå, og disse bivirkningene går under fellesbenevnelsen stråleindusert dermatitt (Wang og Tepper, 2021).

Andre varianter av akutt toksisitet som kan oppstå er brystødem, smerter og sårhet i det bestrålte området, hårtap i armhulen, irritert slimhinner i hals, fatigue og lymfødem (Breast Cancer Now, 2022).

2.4.2 Normalvevseffekter

Normalvevseffekter refererer til sene bivirkninger som oppstår fra seks måneder til mange år etter endt strålebehandling. Effekten av strålebehandlingen kan ta dager, uker eller måneder før den trer i kraft og fører til at tumorcellene dør. Resultatet av dette er at celler kan fortsette å dø, selv måneder etter endt behandling og det er dette som kan føre til utvikling av normalvevseffekter (American Cancer Society, 2014). Normalvevseffekter oppstår vanligvis som en konsekvens av cellulærskade i langsomt eller ikke-proliferende vev med parenkymceller. Disse cellene er enten stabile eller permanente celler som hovedsakelig ikke deler seg. Eksempler på vev med parenkymceller er nyre, lever, hjerte og sentralnervesystemet (Barnett *et al.*, 2009).

Repopulasjon og radiosensitivitet er de viktigste faktorene når det gjelder utvikling av normalvevseffekter. Etter strålingen vil de gjenværende cellene forsøke å erstatte cellene ved å øke proliferasjonen. De stabile cellene har evne til repopulasjon ved behov, men avhengig av skadeomfanget vil både disse og de permanente cellene erstattes av fibrøst vev. Ved store skader på celler og vev, kan den raske proliferasjonen føre til langsiktige endringer i vevsstruktur og funksjon, noe som resulterer i normalvevseffekter (Stone *et al.*, 2003).

Ved utvikling av normalvevseffekter etter strålebehandling av cancer mammae er spesielt områder som lunger og hjertet utsatt. Disse organene er svært strålefølsomme, og selv ved eksponering av lave doser finnes det en risiko for utvikling av langsiktige komplikasjoner (Beyzadeoglu, Ebruli og Ozyigit, 2010).

Normalvevseffekter avhenger både av dose per fraksjon og totaldosen som blir administrert. En «tommelfingerregel» er å gi en så høy dose som det langsomt prolifererende vevet tåler, samtidig som fraksjonsstørrelsen bør maksimere forskjellen i nivået av skade som påføres tumoren og sent responderende vev. Den totale behandlingstiden bør være så kort som mulig, samtidig at den gir en akseptabel respons (Mirhadi og McBride, 2002).

Eksempler på normalvevseffekter etter strålebehandling av cancer mammae er kronisk stråleindusert dermatitt, fibrose, brystendringer i form av størrelse, pigmentering og hardhet,

teleangiektasier, lymfødem i arm og fatigue (Breast Cancer Now, 2022). Mer sjeldne normalvevseffekter som følge av strålebehandling mot mammae er hjertesvikt, lungekomplikasjoner som fibrose av lungevev eller stråleindusert pneumonitt, kontralateral cancer mammae eller annen sekundærmalignitet, og stråleindusert skade på plexus brachialis (Helsedirektoratet, 2022). Disse sene effektene kan være permanente og pasienten må leve med det resten av livet.

2.4.3 Tumorresidiv

Tumorresidiv refererer til tilbakefall av tumorceller i kroppen etter en periode der canceren har vært i remisjon eller var tenkt utryddet. Det vil si at tumorceller har returnert til det opprinnelige tumorområdet eller en annen plass i kroppen (American Cancer Society, 2016).

For å redusere risikoen for utvikling av tumorresidiv er man avhengig av apoptose av tumorcellene, men det er ingen garanti for at strålebehandlingen utrydder alle tumorcellene. Tumorresidiv oppstår dersom det er tilstedeværelse av tumorceller som ikke kan oppdages på tester, som f.eks. på oppfølging med mammografi. Repopulasjon er den mest avgjørende av de 5 R'ene når det gjelder tumorresidiv, selv om de andre også spiller en rolle.

Strålebehandlingen kan forårsake DNA-skader på gjenværende tumorceller, noe som kan utløse cellemekanismer som fører til økt proliferasjon. Resultatet av dette kan føre til økt repopulasjon av de «usynlige» tumorcellene, og på sikt kan dette føre til tumorresidiv (Ng *et al.*, 2013).

Cancer mammae residiv kan oppstå på tre ulike måter. Lokalt residiv vil si at tumoren har returnert til det samme brystet eller brystområdet som originaltumoren. Regionalt residiv betyr at tumorcellene har kommet tilbake i nærheten av den opprinnelige tumoren, for eksempel i de aksillære lymfeknutene. Fjern-residiv vil si at cancer mammae har metastasert til enten lunger, skjelett, hjerne eller andre deler av kroppen, og dette blir ofte referert til stadium 4 cancer mammae (Cleveland Clinic, 2021).

2.4.4 Graderingssystem (CTCAE/RTOG)

De utvalgte studiene benytter graderingssystem for å vurdere bivirkningene som oppstår etter endt strålebehandling. De to graderingssystemene er CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) eller RTOG (Radiation Therapy Oncology Group).

CTCAE er en standardisert rapportering for uønskede hendelser. Uønskede hendelser defineres som unormale kliniske funn midlertidig assosiert med cancerbehandlingen.

Kriteriene blir brukt i kliniske studier for å gi en standardisering når det gjelder behandlingsrelatert toksisitet. CTCAE graderer uønskede hendelser etter en alvorlighetsgradering fra grad én, som er mild, til grad fem, som er død relatert til uønskede effekter (National Cancer Institute, 2017).

RTOG ble introdusert som en guide og er et skåringssystem som beskriver bivirkninger forårsaket av stråling (Bschorer og Schmelzle, 1995). De RTOG stråleinduserte bivirkningene benytter et poengsystem for akutt- og for sen toksisitet. Bivirkningene systematiseres etter affisert organ og går fra gradering null til fem, der null er ingen bivirkninger og fem er død direkte knyttet til stråling (Cox, Stetz og Pajak, 1995).

Studiene benyttet i denne oppgaven rapporterer kun grad 3+. CTCAE grad 3+ ved akutt toksisitet defineres som fuktig flass eller sår i andre områder enn hudfolder, økt blødningstendens, ulcerasjoner, nekrose og hudendringer som fortykkelse av dermis. RTOG grad 3+ ved akutt toksisitet blir definert som moderat ødem og flekkvis fuktig flass eller sår (*Supplementary files*, 2013).

3 Metode

I denne bacheloroppgaven er det benyttet en kvalitativ forskningsmetode.

Forskningsspørsmålet er besvart gjennom en systematisk litteraturstudie basert på tidligere publisert forskning innen temaet.

3.1 Litteraturstudie

Systematisk litteraturstudie er en etablert sjanger innen medisinske publiseringstradisjoner, og benyttes for å skaffe oversikt over publisert forskning innenfor et bestemt tema.

Litteraturstudier systematiserer kunnskap ved å gjennomføre søk i relevante databaser etter vitenskapelige artikler, samt at det setter lys på viktigheten av å være kildekritisk (Støren, 2010). Formålet er å undersøke hva de ulike studiene til sammen kan fortelle, og det gjøres ved hjelp av metoder som gjør at resultatet blir mer enn summen av de enkelte delene (Malterud, 2011).

3.1.1 Begrunnelse for valg av metode

Ved bruk av litteraturstudie som metode vil informasjon som har relevans for oppgavens forskningsspørsmål innhentes. Forskningen presentert i oppgaven foregår ikke i Norge foreløpig, og derfor er ikke observasjon, intervju eller spørreskjema aktuelle som metodevalg. Ut fra dette ble det besluttet at litteraturstudie er den best egnede metoden for å besvare forskningsspørsmålet, ettersom oppgaven baserer seg på relativt ny forskning.

3.1.2 Fremgangsmåte

Det ble først valgt et tema og formulert et forskningsspørsmål som oppgaven skal belyse. Videre ble det utført et usystematisk litteratursøk på Google Scholar for å skaffe oversikt innenfor valgt tema. Dette har vært nødvendig for å danne et bilde av hva som eksisterer av informasjon og tidligere studier rundt temaet, i tillegg til at det var nyttig for videre søkeprosess da relevante nøkkelord ble identifisert i litteraturen.

3.2 PICO-skjema

For å utarbeide og formulere forskningsspørsmålet ble det benyttet et PICO-skjema. Dette er et verktøy som er med på å tydeliggjøre og presisere forskningsspørsmålet før prosessen med litteratursøk starter. PICO gir struktur og klargjør spørsmålet for utvelgelse og kritisk vurdering av litteraturen i søkeprosessen (Helsebiblioteket, 2021).

P	Population/problem	Cancer mammae
I	Intervention	Kan ny fraksjoneringsmetode med ekstrem hypofraksjonering erstatte standard?
C	Comparison	Er den nye metoden like effektiv og trygg som standard metode?
O	Outcome	Reduksjon i akutt toksisitet, normalvevseffekter og tumorresidiv

Tabell 2: PICO-skjema

3.3 Avansert søk og utvalg

Avanserte søk ble utført i den medisinske databasen PubMed i perioden desember 2022 til mars 2023. Det har også blitt gjort søk på andre databaser som EMBASE og Medline, men søkene resulterte i duplikat-treff. PubMed ble benyttet ettersom den ga flest aktuelle treff på artikler rettet mot valgt tema.

På forhånd ble det valgt ut nøkkelord for søkene, i tillegg til tidsperiode og land litteraturen skal være utgitt fra. Dette for å gjøre identifiseringen av relevante opplysninger og studier som inkluderes i oppgaven enklere (Malterud, 2017).

Utvalgte søkeord ble oversatt til engelsk for å gi et bredere søkeresultat. De fleste medisinske databasene anvender seg av et felles standardisert emneordsystem som heter Medical Subject Headings (MeSH). Her kan man søke seg frem til spesifikke søkeord, og det var en fordel å bruke disse slik søket ble mer presist i databasene (Støren, 2010). Noen utvalgte engelske søkeord som ble benyttet er radiotherapy, hypofractionation, radiation therapy, breast cancer, breast neoplasm og breast tumor.

Søkeordene ble knyttet sammen med bruk av AND eller OR for å optimalisere og tilspisse søkene. I tillegg ble det benyttet synonymer for å unngå at relevant informasjon ble oversett. De anvendte søkene ble plassert i et søkehistorikk-skjema (Vedlegg 2), for å gi en ryddig oversikt. Årsaken til at det ble benyttet et søkehistorikk-skjema er for å gjøre prosessen mer oversiktlig, i tillegg til at duplikat ble synliggjort.

3.4 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

For at litteratursøket skulle bli presist og tilspisset ble det benyttet inklusjons- og eksklusjonskriterier. Disse kriteriene er med på å avgrense søket slik at resultatet ikke gir mange treff uten relevant informasjon. Poenget med å bruke slike kriterier er at andre personer skal kunne få samme resultat ved å bruke søkestrategien som er benyttet i oppgaven (Støren, 2010).

Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier
Artikkelen er utgitt mellom 2010 og 2022	Artikkelen ble utgitt før 2010
Artikkelen inneholder resultat med 26 Gy og/eller 40 Gy	Artikkelen inneholder resultat med andre stråledoser
Artikkelen er publisert med fulltekst tilgjengelig	Artikkelen inneholder kun abstrakt, eller kun deler av artikkelen er publisert. Artikkelen finnes i en lukket database eller bak en betalingsmur
Artikkelen er skrevet på engelsk	Artikkelen er publisert på et annet språk
Artikkelen er fagfellevurdert	Artikkelen er ikke fagfellevurdert

Tabell 3: Inklusjon- og eksklusjonskriterier

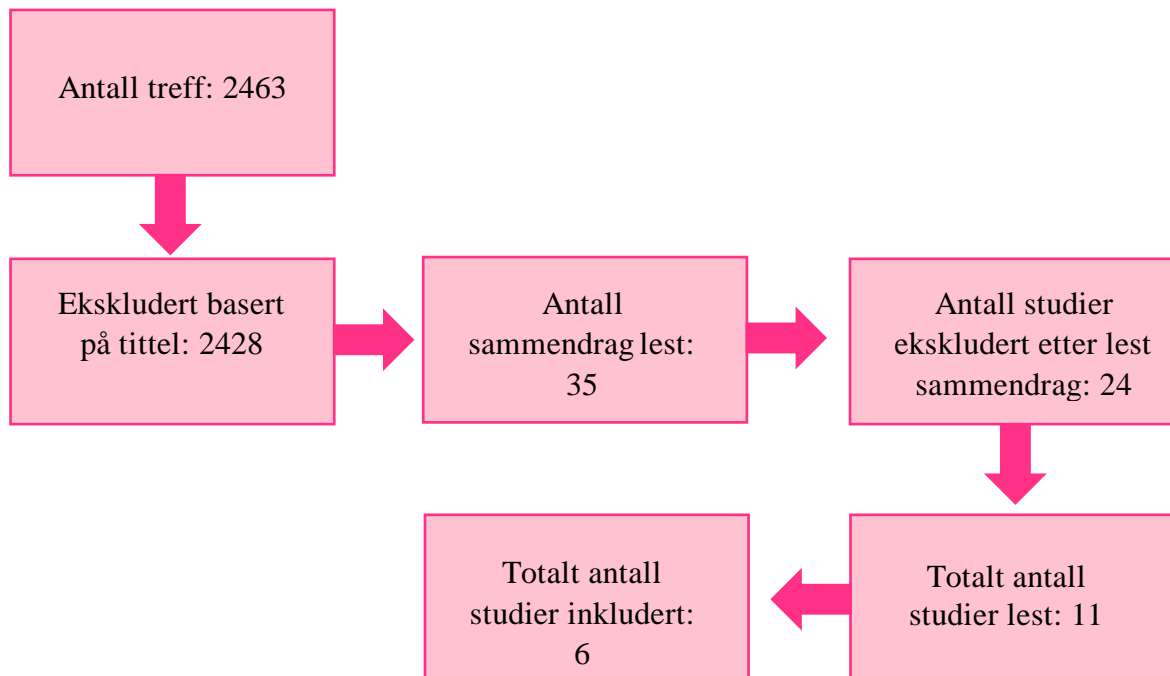
Ettersom temaet i bacheloroppgaven er basert på nyere forskning, ble det bestemt at det skulle benyttes artikler utgitt fra 2010 til 2022. Artikler utgitt før dette har vist seg å ikke inkludere relevant forskning på det aktuelle temaet, og er derfor ikke av interesse. Opprinnelig var tanken at oppgaven skulle inneholde studier fra Europa, ettersom det følges Europeiske retningslinjer for strålebehandling i Norge. Dette viste seg å være vanskelig, ettersom det finnes få publikasjoner innenfor temaet. For å oppnå et bredere resultat ble det derfor inkludert studier utenfor Europa. Studier som ikke var publisert på engelsk ble ekskludert for å unngå mistolkning av resultater ved oversettelse.

De utvalgte studiene sammenligner ulike stråledoser, men fellesnevneren er sammenligning av 26 Gy og 40 Gy. Noen av studiene inkluderer andre stråledoser i tillegg, men disse er ekskludert fra resultatet i denne oppgaven. Beslutningen om å benytte 26 Gy ble tatt på bakgrunn av at det er en mulig fremtidig standard behandling av cancer mammae, og derfor ses andre stråledoser på som irrelevante.

Studier som befant seg bak betalingsmur eller som kun er publisert uten fulltekst tilgjengelig ble ekskludert, ettersom besvarelsen er avhengig av tilgang til hele artikkelen.

3.5 Flytskjema

I denne bacheloroppgaven har det blitt benyttet et flytskjema for å fremstille hvordan søkeprosessen ble gjennomført, basert på inklusjon- og eksklusjonskriteriene.



Figur 1: Flytskjema

Flytskjemaet inkluderer søk gjennomført på PubMed. Totalt ble 35 sammendrag lest, der 24 av studiene ble ekskludert på bakgrunn av sammendraget. Deretter ble 11 studier lest, og seks studier ble inkludert på bakgrunn av inklusjon- og eksklusjonskriteriene. De utvalgte studiene består av seks artikler hentet fra PubMed, og består av både kvantitative og kvalitative studier.

3.6 Kritikk og kvalitetsvurdering av utvalgte studier

For å sikre validiteten og kritisk vurdering av valgt forskningslitteratur ble det benyttet en sjekkliste på fem punkter utarbeidet av Helsebiblioteket (2018). Denne sjekklisten inneholder ulike spørsmål som et hjelpemiddel for å undersøke om det er et tydelig forskningsspørsmål og benyttet velegnet metode i valgt studier. Andre spørsmål er relatert til troverdighet til resultat, kunnskapen som presenteres og om det kan anvendes videre. Er svaret på noen av spørsmålene nei bør studien ekskluderes. Spørsmålene som Helsebiblioteket (2018) har formulert ble benyttet systematisk for å kontrollere at utvalgte studier er pålitelige.

Studier presentert i vitenskapelige publiseringskanaler må, ifølge Universitets- og Høgskolerådet (2004), ha gjennomgått strenge kvalitetssikringer gjennom fagfellevurdering. For å sikre kvaliteten for de utvalgte studiene ble det benyttet medisinske databaser anbefalt av Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet (NTNU). Alle inkluderte studier er publisert i PubMed, som er en anerkjent database og mesteparten av publiserte studier der er fagfellevurdert. Utdanningsforskning (2016) beskriver en fagfellevurdert artikkel som en akademisk bedømming av en forskningsartikkel. For at studien skal publiseres blir den vurdert og godkjent av upartiske anonyme eksperter innenfor fagfeltet. Som en kvalitetssikring av utvalgt litteratur har det kun blitt benyttet fagfellevurderte studier i denne bacheloroppgaven.

3.7 Analyse

Analyse går ut på at store mengder data blir gjort forståelig, og ifølge Forsberg og Wengstrøm (2016) skal mønstre identifiseres. Videre defineres det at analysering betyr å dele opp i mindre kategorier. For å gjennomføre vitenskapelig analysering forutsettes det at de oppdelte kategoriene blir undersøkt individuelt og satt sammen for å belyse forskningsspørsmålet, samt at dataen blir vurdert kritisk slik at relevansen for forskningsspørsmålet opprettholdes (Forsberg og Wengstrøm, 2016; Dalland, 2020).

De utvalgte studiene ble analysert ved å benytte av Evans systematiske innholdsanalyse. Evans innholdsanalyse benytter seg av syntetisering av datamaterialet. Det vil si at vi har sammenfattet resultat fra ulike studier, og systematisert og analysert de i denne litteraturstudien. Dette ble utført gjennom fire steg (Evans, 2002).

Det første steget var å samle inn data. Det ble bestemt hvilken type studier som skulle inkluderes, og deretter ble det utført søk i medisinske databaser. Studiene som ble identifisert i søket ble valgt ved å benytte inklusjons- og eksklusjonskriteriene. Denne utvelgelsesprosessen var med på å sikre at de inkluderte studiene representerte et homogent utvalg.

Steg to var å identifisere nøkkelfunn i de utvalgte studiene. Dette ble gjort ved å lese studiene gjentatte ganger, slik at man oppnådde forståelse av de ulike studiene som en helhet. Underveis ble det lagt vekt på å identifisere nøkkelfunn ved å notere detaljer og resultater fra de ulike studiene. Nøkkelfunn i de utvalgte studiene er effekten av ulike fraksjoneringsmønstre benyttet for adjuvant strålebehandling mot cancer mammae.

Det tredje steget var å relatere tema på kryss av studiene. Ut fra nøkkelfunnene i steg to ble det identifisert fellesnevnerne, som deretter ble gruppert og kategorisert. De utvalgte hovedkategoriene er akutt toksisitet, normalvevseffekter og tumorresidiv. Det ble utformet en fargekodet tabell (Vedlegg 3), som gir en oversikt over innholdet i de utvalgte studiene. Ut fra kategoriene ble det også dannet subkategorier, som er med på å underbygge hovedkategoriene. Eksempler på subkategorier er erytem og dermatitt, som begge er effekter av akutt toksisitet.

Det siste steget var å beskrive fenomenet. Det ble utformet en beskrivelse for hver hovedkategori, og nøkkelfunn fra de utvalgte studiene ble oppsummert, sammenlignet og presentert under hvert underkapittel i resultatdelen. Alle hoved- og subkategorier ble støttet opp med eksempler fra de originale studiene.

Det ble tatt et valg om å beregne alle resultatene i prosent (%) ettersom de fleste studiene benyttet denne benevnelsen. Lik benevnelse på enhetene på tvers av studier forenkler fremstillingen av resultater og sammenligninger senere i prosessen.

3.8 Ethiske betraktninger

Denne oppgaven benytter seg av litteraturstudie som metode. Det medfører at det ikke foreligger noen etiske utfordringer, ettersom oppgaven bygger på eksisterende forskning. Likevel må det gjøres en kvalitetsvurdering av studiene som benyttes for å sikre at de er utført på en etisk forsvarlig måte.

Det er viktig at de utvalgte studiene er godkjent av en etisk komité, eller at forskerne bak studiene har gjort etiske overveielser. Et eksempel på overveielser er benyttelse av kriterier som gir studiedeltagerne rett til å trekke seg fra studien om de ønsker, pasientopplysningene er anonymisert og at deltagerne har rett til å nekte bruk av innsamlet data på et senere tidspunkt (Solli og Skalmerud, 2014).

4 Resultat

I dette kapitlet presenteres hovedfunn og resultat fra de utvalgte studiene. Disse er plassert i litteratormatriser presentert i kapittel 4.1. Bruk av litteratormatriser gir en ryddig og oversiktlig presentasjon av det innsamlede datamaterialet.

Videre er litteratormatrisene benyttet for å sammenfatte resultatene som belyser hver faktor, og presenteres i egne delkapitler. Resultater som inkluderer andre stråledoser enn 26 Gy og 40 Gy, er ikke inkludert.

4.1 Presentasjon av utvalgte studier

Studie 1	<i>Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results form a multicentre, non inferiority, randomised, phase 3 trial</i>
Forfatter(e):	Brunt, A.M <i>et al.</i> (2020)
Tidsskrift	The Lancet vol. 395(2020) s. 1613-1626
Land	Storbritannia
Hensikt	Identifisere om fem-fraksjoneringsmønster for adjuvant strålebehandling, levert på én uke, er ikke-underlegen når det kommer til lokal tumor kontroll, og er like sikker som internasjonal standard på 15 fraksjoner etter primær kirurgi for cancer mammae.
Nøkkelbegrep/keywords	Breast cancer, adjuvant radiotherapy, hypofractionation og randomised clinical studiens.
Studiedesign	Et multisenter, ikke-underlegenhet, randomisert fase III prøveprosjekt gjennomført mellom 2011-2014, som inkluderer 4096 deltagere fordelt på 97 ulike sentre. Deltagerne fikk tilfeldig tildelt én av tre ulike behandlingsmønstre: 40 Gy/15F/3U, 27 Gy/5F/1U eller 26 Gy/5F/1U. Studien rapporterer femårs-resultat med tilfeller av lokalt tumorresidiv og normalvevseffekter.
Resultat	Etter fem år var insidensen av tumorresidiv på 8,3% ved 26 Gy og 8,7% ved 40 Gy. Ipsilateral tumorresidiv var på 2,3% ved 40 Gy og 1,5% ved 26 Gy. Normalvevseffekter ble rapportert til 10,6% ved 40 Gy og 12,2% ved 26 Gy.
Konklusjon	26 Gy på fem fraksjoner, gitt over en uke, er ikke dårligere enn standarden på 40 Gy når det gjelder lokal tumorkontroll: Metoden er like trygg med tanke på normalvevseffekter opp til fem år for pasienter som er henvist til adjuvant strålebehandling etter primærkirurgi av cancer mammae.
Relevans	Studien er relevant for oppgaven da det tar for seg tumorresidiv og normalvevseffekter ved 40 Gy og 26 Gy.

Tabell 4: Studie 1

Studie 2	<i>Acute skin toxicity associated with a 1-week schedule of whole breast radiotherapy compared with a standard 3-week regimen delivered in the UK FAST-Forward Trial</i>
Forfatter(e):	Brunt, A. M. <i>et al.</i> (2016)
Tidsskrift	Radiotherapy and Oncology vol. 120(1), s. 114-118
Land	Storbritannia
Hensikt	Undersøke akutt toksisitet – spesifikt hudreaksjoner - ved to ulike fraksjoneringsmønstre på henholdsvis 15 fraksjoner og fem fraksjoner, mot tidlig stadium cancer mammae.
Nøkkelbegrep/keywords	Breast cancer, radiotherapy, hypofractionation
Studiedesign	To substudier fra hovedstudien FAST-Forward ble gjennomført. Deltagerne ble hentet ut fra hovedstudien. Den første substudien benyttet RTOG gradering på totalt 190 deltagere fra Storbritannia. Den andre substudien inkluderte 162 deltagere i Storbritannia. I denne studien ble det benyttet CTCAE v4.03 til gradering.
Resultat	Den første substudien rapporterte resultat fra 44 pasienter behandlet med 40 Gy og 52 pasienter med 26 Gy. 13,6% av pasientene opplevde RTOG grad 3+ ved 40 Gy, mens 5,8% opplevde det ved 26 Gy. I den andre substudien ble det rapportert resultater fra 43 pasienter behandlet med 40 Gy og 53 pasienter med 26 Gy. 6,7% av pasientene opplevde CTCAE grad 3+ ved 40 Gy, og 5,5% ved 26 Gy.
Konklusjon	Substudiene konkluderer med at tilfeller akutt hudtoksisitet på pasienter som har deltatt FAST-Forward studien ikke gir noen bekymring for at fem fraksjoner fører til mer alvorlig akutt hudtoksisitet, sammenlignet med 15 fraksjoner.
Relevans	Studien er relevant for oppgaven ettersom den inneholder statistikk om akutt toksisitet som kan benyttes til sammenligning av de andre studiene.

Tabell 5: Studie 2

Studie 3	<i>HYPORT adjuvant acute toxicity and patient dosimetry quality assurance results – interim analysis</i>
Forfatter(e):	Chakraborty, S. <i>et al.</i> (2022)
Tidsskrift	Radiotherapy&Oncology vol. 174, s. 59-68
Land	India
Hensikt	Presenterer foreløpige resultat om den akutte toksisiteten som kan oppstå etter behandling, inkludert hudreaksjoner, smerte og andre bivirkninger, og tiltak for å håndtere disse. I tillegg presenteres dosimetriresultatene levert til målområdet og det omkringliggende vevet.
Nøkkelbegrep/keywords	Breast cancer, hypofractionation, randomised controlled studien, acute toxicity, dosimetry
Studiedesign	En randomisert fase III åpen ikke-underlegenhet studie som inkluderer 271 pasienter til adjuvant strålebehandling av cancer mammae i India. Deltagerne fikk tilfeldig tildelt enten 40 Gy/15F/3U eller 26 Gy/5F/1U.
Resultat	Av de 271 var det 135 som mottok 26 Gy og 136 som mottok 40 Gy. Det er rapportert CTCAE grad 3+ hos 0,7% av pasientene som mottok 26 Gy, og 1,5% hos de som mottok 40 Gy.
Konklusjon	HYPORT anses å være en effektiv adjuvant behandling for cancer mammae. De foreløpige resultatene av studien tyder på at fraksjoneringsmønsteret tolereres godt og kan levere en effektiv dose stråling til målområdet, samtidig som strålingseksponeringen til friskt vev minimeres. Likevel er det behov for ytterligere forskning for å evaluere langsiktig sikkerhet og effekt.
Relevans	Studien er relevant for oppgaven for den tar for seg akutt toksisitet ved 40 Gy og 26 Gy.

Tabell 6: Studie 3

Studie 4	<i>Five-fraction Radiotherapy for Breast Cancer: FAST-Forward to implementation</i>
Forfatter(e):	Brunt, A.M. <i>et al.</i> (2021)
Tidsskrift	Clinical Oncology vol. 33(2021) s.430-439
Land	Storbritannia
Hensikt	Ser på hovedstudien for FAST-Forward. Diskuterer bekymringer i strålebehandlingstiljøet rundt å implementere 26 Gy som ny standard.
Nøkkelbegrep/keywords	Breast cancer, hypofractionation, non-inferiority RCT, radiobiology, radiotherapy, tumor control
Studiedesign	Et multisenter, ikke-underlegent, randomisert fase III prøveprosjekt som inkluderer 4096 deltagere fordelt på 97 ulike sentre i Storbritannia. Deltagerne fikk tilfeldig tildelt én av tre ulike behandlingsmønstre: 40 Gy/15F/3U, 27 Gy/5F/1U eller 26 Gy/5F/1U. Studien rapporterer femårs-resultat med tilfeller av lokalt tumorresidiv og normalvevseffekter.
Resultat	Etter fem år var insidensen av ipsilateral tumorresidiv på 2,1% ved 40 Gy og 1,5% ved 26 Gy. Normalvevseffekter ble rapportert til 10,1% ved 40 Gy og 10,4% ved 26 Gy. Resultatene for normalvevseffekter er et beregnet gjennomsnitt av ulike faktorer (Vedlegg 4).
Konklusjon	Studien konkluderte med at 26 Gy/5F/1U strålebehandling for cancer mammae er effektivt regime for tumorkontroll og at det finnes ingen bevis eller vitenskapelig begrunnelse for å argumentere mot dette.
Relevans	Studien er relevant da den ser på tumorresidiv og normalvevseffekter ved 26 Gy og 40 Gy

Tabell 7: Studie 4

Studie 5	<i>Moderate hypofractionation remains the standard care of whole-breast radiotherapy in breast cancer: considerations regarding FAST and FAST-Forward</i>
Forfatter(e):	Krug, D. <i>et al.</i> (2021)
Tidsskrift	Strahlentherapie und Onkologie, vol. 197, s. 269-280
Land	Tyskland
Hensikt	Oppsummerer resultat fra ulike hypofraksjoneringsstudier, inkl. Brunt <i>et al.</i> (2020) og Brunt <i>et al.</i> (2016), og gir en oversikt over potensielle implikasjoner for adjuvant strålebehandling ved tidlig stadium cancer mammae.
Nøkkelbegrep/keywords	Breast cancer, radiotherapy, hypofractionation, local recurrence, late toxicity
Studiedesign	Et multisenter, ikke-underlegenhet, randomisert fase III prøveprosjekt som inkluderer 4096 deltagere fordelt på 97 ulike sentre i Storbritannia. Deltagerne fikk tilfeldig tildelt én av tre ulike behandlingsmønstre: 40 Gy/15F/3U, 27 Gy/5F/1U eller 26 Gy/5F/1U.
Resultat	Resultatet i studien presenterer 6% tilfeller av akutt toksisitet ved 26 Gy, og 14% ved 40 Gy. Tumorresidiv er 2,1% ved 40 Gy og 1,4% ved 26 Gy. Normalvevseffekter ble rapportert til 26,8% ved 40 Gy og 28,5% ved 26 Gy.
Konklusjon	Studien konkluderer med at et adjuvant strålebehandling gitt i fem fraksjoner bør benyttes med forsiktighet hos pasienter med gunstig langtidsprognose. Likevel er det viktig å ikke ha kortere behandlingstid som eneste motivasjon for å vedta dette som en ny standard for behandling. Grunnet usikkerhet knyttet til langsiktig tumorkontroll og en potensiell økning i sene normalvevseffekter, er det delt beslutning om det bør implementeres.
Relevans	Studien er relevant da den presenterer akutt toksisitet, normalvevseffekter og tumorresidiv for 26 Gy og 40 Gy.

Tabell 8: Studie 5

Studie 6	<i>Ultra-Hypofractionation for Whole-Breast Irradiation in Early Breast Cancer: Interim Analysis of a Prospective Study</i>
Forfatter(e):	Sigaudi, V. <i>et al.</i> (2022)
Tidsskrift	Biomedicines vol. 10 (2022) 2568
Land	Italia
Hensikt	Rapporterer foreløpige kliniske resultater fra pasienter med tidlig stadium cancer mammae, som blir behandlet med et ekstremt hypofraksjoneringsmønster med fem fraksjoner.
Nøkkelbegrep/keywords	Early breast cancer, radiotherapy, hypofractionation, ultra-hypofractionation, breast-conserving surgery, radiation
Studiedesign	Det er gjennomført et observasjonsstudium med totalt 70 pasienter som foregikk fra 2021 til 2022. 59 pasienter ble behandlet med 26 Gy, og 11 pasienter med 28,5 Gy. Behandlingsprotokollen med 28,5 Gy var forbeholdt eldre og/eller skrøpelige pasienter som har logistikk problemer, og er ikke inkludert videre i resultatkapittelet.
Resultat	Resultater for akutt toksisitet ved 26 Gy er rapportert til 7,2%, og 4,1% for normalvevseffekter. Tall for tumorresidiv er hentet fra FAST-Forward studien; 1,4% for 26 Gy og 2,1% for 40 Gy. Resultatene er et sammenlagt gjennomsnitt av ulike faktorer (Vedlegg 5).
Konklusjon	Studien konkluderer med at 26 Gy/5F/1U mønsteret kan anses som standard strålebehandlingsprotokoll for behandling av cancer mammae. Konklusjonen er basert på langsiktige resultater fra flere studier, som f.eks. FAST-Forward. 26 Gy/5F er ikke dårligere enn standarden med 40 Gy/15F/3U når det gjelder ipsilateral tumorresidiv og normalvevseffekter.
Relevans	Studien er av relevans da den presenterer resultater for akutt toksisitet, tumorresidiv og normalvevseffekter for 26 Gy.

Tabell 9: Studie 6

4.2 Sammenfatning av resultater

Faktorene som sammenfattes i oppgaven, er hovedfunnene som hyppigst forekommer i de utvalgte studiene. De utvalgte faktorene er akutt toksisitet, normalvevseffekter og tumorresidiv. Resultatene er presentert i tabeller for å gjøre det oversiktlig og enkelt å sammenligne.

4.2.1 Akutt toksisitet

Studie	26 Gy	40 Gy
1	Brunt, A. M. <i>et al.</i> (2020)	Ikke undersøkt
2	5,8% substudie 1	13,6% substudie 1
	5,5% substudie 2	6,7% substudie 2
3	Chakraborty, S. <i>et al.</i> (2022)	0,7%
4	Brunt, A.M. <i>et al.</i> (2021)	Ikke undersøkt
5	Krug, D. <i>et al.</i> (2021)	6%
6	Sigaudi, V. <i>et al.</i> (2022)	7,2%*

Tabell 10: Prosentandel av akutt toksisitet

*Tallene presentert er et beregnet gjennomsnitt av ulike faktorer for akutt toksisitet

Akutt toksisitet innebærer uønskede bivirkninger som oppstår under eller like etter strålebehandlingen. En gjentakende faktor av akutt toksisitet som henvises til i alle studiene er stråleindusert dermatitt, men effekter som erytem, smerte, ødem og lignende forekommer. Sammenligningen i tabell 10 viser at prosentandelen tilfeller akutt toksisitet er lavere ved 26 Gy enn 40 Gy.

I studiene Brunt *et al.* (2020) og Brunt *et al.* (2021) er det ikke undersøkt tilfeller av akutt toksisitet, og dermed finnes det ikke data om dette. Forskerne fra disse studiene har ved et senere tidspunkt undersøkt tilfeller av akutt toksisitet som presenteres i Brunt *et al.* (2016).

Brunt *et al.* (2016) rapporterer i første substudie akutt toksisitet med RTOG-gradering, og antallet pasienter med grad 3+ ble rapportert til 5,8 % ved 26 Gy og 13,6 % ved 40 Gy. I andre substudie ble akutt toksisitet gradert etter CTCAE v4.03. Antall pasienter med grad 3+ ble rapportert inn til 5,5 % ved 26 Gy og 6,7 % ved 40 Gy. Studien konkluderer med at det

ikke finnes noen bekymringer rundt akutt toksisitet ved et fem-fraksjoneringsmønster, og at reduksjon i den totale stråledosen fra 40 Gy til 26 Gy, kompenserer for økt dose per fraksjon.

Krug *et al.* (2021) er en sammenfatning av Brunt *et al.* (2020) og de to substudiene fra Brunt *et al.* (2016), men ettersom studien rapporterer andre prosentandeler inkluderes denne i resultatdelen. Tilfeller av akutt toksisitet RTOG grad 3+, ble rapportert til 6% ved 26 Gy og 14% ved 40 Gy. Forskerne i Krug *et al.* (2021) forventet en lavere prosentandel ved 26 Gy, ettersom akutt toksisitet avhenger av total stråledose og ikke fraksjonsstørrelsen. Likevel mener de det kreves mer langsiktig forskning innen temaet, mens Brunt *et al.* (2016) konkluderer med at metoden er trygg og kan tas i bruk allerede.

I studien til Chakraborty *et al.* (2022) er det rapportert 0,7% tilfeller av akutt toksisitet CTCAE 5.0 grad 3+ ved 26 Gy og 1,5% tilfeller ved 40 Gy. Totalt var det kun tre pasienter som opplevde grad 3 stråleindusert dermatitt, og ingen andre grad 3 eller høyere tilfeller av akutt toksisitet er rapportert. Den foreløpige analysen konkluderer med at fem-fraksjoneringsmønster er assosiert med en generell lav risiko for akutt toksisitet, og at resultatene samsvarer med FAST-Forward erfaringene.

I Sigaudi *et al.* (2022) ble det rapportert inn 7,2 % tilfeller av akutt toksisitet ved 26 Gy. Denne prosentandelen er et gjennomsnitt av ulike faktorer; erytem, hudforandringer, ødem, pruritus (kløe) og smerte. I studien er det ikke forsket på 40 Gy, og dermed er det ikke tall tilgjengelig for denne stråledosen. Studien konkluderer med at tilfellene av akutt toksisitet var milde både mot hud og subkutane vev, samt at de kosmetiske utfallene var generelt gode til utmerkede i de fleste tilfellene.

I studiene Brunt *et al.* (2020) og Brunt *et al.* (2021) er det ikke undersøkt tilfeller av akutt toksisitet, og dermed finnes det ikke statistikk om dette.

Sammenligningen i tabellen over viser at prosentandelen tilfeller av akutt toksisitet er lavere ved 26 Gy enn 40 Gy.

4.2.2 Normalvevseffekter

Studie	26 Gy	40 Gy	
1	Brunt, A. M. <i>et al.</i> (2020)	12,2%	10,6%
2	Brunt, A. M. <i>et al.</i> (2016)	Ikke undersøkt	Ikke undersøkt
3	Chakraborty, S. <i>et al.</i> (2022)	Ikke undersøkt	Ikke undersøkt
4	Brunt, A.M. <i>et al.</i> (2021)	10,4%*	10,1%*
5	Krug, D. <i>et al.</i> (2021)	28,5%	26,8%
6	Sigaudi, V. <i>et al.</i> (2022)	4,1%*	Ikke undersøkt

Tabell 11: Prosentandel av normalvevseffekter

*Tallene presentert er et beregnet gjennomsnitt av ulike faktorer for normalvevseffekt

Normalvevseffekter manifesterer seg seks måneder eller senere etter endt strålebehandling. Hyppig forekommende normalvevseffekter fra de utvalgte studiene er brystendringer, teleangiektasier og ødem. Tilfeller av atrofi og smerte forekommer også i noen av studiene. Sammenligningen i tabell 11 viser at prosentandelen tilfeller normalvevseffekter er høyere ved 26 Gy enn 40 Gy.

Studien til Brunt *et al.* (2016) tar kun for seg akutt toksisitet og dermed eksisterer det ikke data for normalvevseffekter. Chakraborty *et al.* (2022) er ett pågående studie som presenterer foreløpige resultat og disse inkluderer ikke normalvevseffekter.

Forskerne i Brunt *et al.* (2020) rapporterte fem-årsresultat med tilfeller av uønskede hendelser oppstått i bryst eller brystvegg, og ved 26 Gy er det 12,2% tilfeller og 10,6 % ved 40 Gy. Tilfellene av normalvevseffekter ble presentert i en tabell, og prosentandelene inkluderer brystreduksjon, hudforandringer i bryst, teleangiektasi eller ødem. Studien konkluderer at dosenivået ved 26 Gy/5F/1U er lik 40 Gy/15F/3U når det gjelder klinikervurdert normalvevseffekter.

Studiet til Brunt *et al.* (2021) presenterer fem-årsresultater for normalvevseffekter i en tabell med ulike faktorer vurdert av klinikere eller pasienten selv. Sammenlagt viser disse faktorene 10,4% tilfeller av normalvevseffekter ved 26 Gy og 10,1% tilfeller ved 40 Gy. Med hensyn til normalvevseffekter konkluderer studien med at et fem-fraksjoneringsmønster tolereres like godt som standard hypofraksjonering over tre uker.

I Krug *et al.* (2021) vises det til 28,5% tilfeller ved 26 Gy og 26,8% tilfeller ved 40 Gy. Tallene benyttet i studien er hentet fra FAST-Forward studien og forskerne har benyttet et fem-års Kaplan-Meier estimat for å beregne utfallet av behandlingen. Kaplan-Meier estimat er en metode for å estimere overlevelsesraten i en gruppe over tid (Goel, Khanna og Kishore, 2010).

Studien konkluderer med at det finnes en usikkerhet knyttet til en potensiell økning av normalvevseffekter ved et senere tidspunkt. Per dags dato anbefaler ikke forskerne i studien å benytte et fem-fraksjoneringsmønster hos pasienter som har gjennomgått mastektomi eller som trenger regional lymfeknutebestråling, i tillegg til at det bør vises forsiktighet ved unge pasienter og pasienter med bindevevssykdommer.

I studien til Sigaudi *et al.* (2022) rapporteres det normalvevseffekter seks måneder etter strålebehandlingen. Rapporten viser at 4,1% av pasientene som mottok 26 Gy opplevde normalvevseffekter i form av hudforandringer, erytem, atrofi, hyperpigmentering av huden, teleangiektasi og smerter. I denne studien er det ikke forsket på 40 Gy. Fem-fraksjoneringsmønster har vist seg å være sikkert og gjennomførbart, men det trengs langsiktige resultater for å bekrefte funnene.

4.2.3 Tumorresidiv

	Studie	26 Gy	40 Gy
1	Brunt, A. M. <i>et al.</i> (2020)	8,3%	8,7%
2	Brunt, A. M. <i>et al.</i> (2016)	Ikke undersøkt	Ikke undersøkt
3	Chakraborty, S. <i>et al.</i> (2022)	Ikke undersøkt	Ikke undersøkt
4	Brunt, A.M. <i>et al.</i> (2021)	1,4%	2,1%
5	Krug, D. <i>et al.</i> (2021)	1,4%	2,1%
6	Sigaudi, V. <i>et al.</i> (2022)	1,4%	2,1%

Tabell 12: Prosentandel av tumorresidiv

Til tross for begrenset forskning innen tumorresidiv ved ekstrem hypofraksjonering, er det inkludert i resultatdelen. Tumorresidiv er en avgjørende faktor for å undersøke effekten av behandlingen. I studiene benyttes data fra Brunt *et al.* (2020) for tumorresidiv, og det

innebærer lokalt, regionalt, fjern- og kontralateralt residiv, samt død. Sammenligningen i tabell 12 viser at prosentandelen tilfeller tumorresidiv er liknende ved 26 Gy og 40 Gy.

I studien til Brunt *et al.* (2020) blir fem-årsresultatet etter FAST-Forward studien presentert som et kumulert antall hendelser av tumorresidiv. Samlet antall tilfeller av tumorresidiv er 8,3% ved 26 Gy og 8,7% ved 40 Gy. Av disse vil ipsilateral tumorresidiv utgjøre 1,5% ved 26 Gy og 2,3% ved 40 Gy. Studien konkluderer med at fem-fraksjoneringsmønsteret er ikke-underlegen når det gjelder ipsilateral tumorresidiv, sammenlignet med standard fraksjoneringsmønster.

Brunt *et al.* (2021), Krug *et al.* (2021) og Sigaudi *et al.* (2022) rapporterer at fem-års ipsilateral tumorresidiv ved 26 Gy er 1,4% og 2,1% ved 40 Gy. Disse studiene benytter seg av estimerte kumulerte tall hentet fra den opprinnelige FAST-Forward studien til å rapportere tumorresidiv. Både Krug *et al.* (2021) og Sigaudi *et al.* (2022) konkluderer med at det ikke er signifikante forskjeller i risikoen for tumorresidiv mellom de to ulike fraksjoneringsmønstrene.

I studien til Brunt *et al.* (2021) konkluderes det med at fem-års ipsilateral tumorresidiv etter én behandlingsuke med adjuvant strålebehandling gitt på fem fraksjoner er ikke-underlegen til standard 15 fraksjoner gitt på tre uker. Resultatene for ipsilateral tumorresidiv er endelige, men det er anbefalt lengre oppfølging ettersom utviklingen fortsetter etter fem år.

5 Diskusjon

Diskusjonskapittelet er strukturert inn i to deler; resultatdiskusjon og metodekritikk. I resultatdiskusjonen har vi grundig drøftet de ulike faktorene som er presentert i resultatkapittelet. I metodekritikken ble det foretatt en kritisk vurdering av litteraturstudie som metode, med hovedfokus på datainnsamlingen, utførelsen av litteratursøkene og utvalget av studier som er inkludert i oppgaven.

5.1 Akutt toksisitet

I teorikapittelet forklares mekanismene som forårsaker utvikling av akutt toksisitet nærmere. Denne kunnskapen er viktig å ta med videre i diskusjonen for å forstå resultatene og reflektere rundt dem.

De normale cellenes reparasjonsevne er den viktigste faktoren som avgjør utfallet av akutt toksisitet etter at pasienten har mottatt strålebehandling. Som nevnt tidligere er høyere stråledoser assosiert med økt forekomst av akutt toksisitet, ettersom det fører til at flere normale celler vil oppleve stråleinduserte skader. På bakgrunn av dette kan man anta at det vil forekomme en økning av tilfeller av akutt toksisitet ettersom fraksjonsdosen øker fra 2,67 til 5,2 Gy.

Imidlertid viser tabell 10 en reduksjon i antall tilfeller av akutt toksisitet ved fem-fraksjoneringsmønsteret. Dette kan forklares ved at totaldosen på 26 Gy er forholdsvis lav sammenlignet med 40 Gy. Akutt toksisitet er mer følsom for behandlingstiden og totaldosen, enn dose per fraksjon (Barnett *et al.*, 2009). Ved å administrere fem fraksjoner på én uke holdes behandlingsperioden kort, og dermed tillates rask cellereparasjon hos de normale cellene etter endt behandling.

Ettersom behandlingstiden holdes kort, vil færre normale celler redistribueres til en strålefølsom fase i løpet av behandlingsperioden. Siden akutt toksisitet oppstår ved utløste reparasjonsmekanismer og inflammasjonsprosesser i skadde, normale celler, vil det korte fraksjoneringsmønsteret redusere risikoen for utvikling av disse.

I studiene Brunt *et al.* (2016), Chakraborty *et al.* (2022) og Sigaudi *et al.* (2022) konkluderer forskerne med at tilfellene av akutt toksisitet er så milde at det ikke finnes noen bekymring rundt det nye fraksjoneringsmønsteret. På den andre siden mener Krug *et al.* (2021) at forskningen som foreligger ikke har langsiktige resultater til å konkludere med at

hyperfraksjoneringen er trygg. Studien mener at det bør gjøres mer forskning før metoden implementeres som en ny standard.

Det er verdt å merke seg at studiene benytter ulike metoder og graderingssystem for å rapportere inn tilfeller av akutt toksisitet. I Brunt *et al.* (2016) og Krug *et al.* (2021) rapporteres tilfeller av akutt toksisitet grad 3 eller høyere, men det vises ikke til spesifikke faktorer som går inn under graderingen. I Chakraborty *et al.* (2022) rapporteres det kun tilfeller av grad 3+ ved stråleindusert dermatitt.

I motsetning til disse rapporterer Sigaudi *et al.* (2022) tilfeller av akutt toksisitet i en mer detaljert tabell, der ulike faktorer for akutt toksisitet er presentert. Dette gir en mer nøyaktig fremstilling, men mangel på felles graderingssystem i studiene skaper en utfordring når resultatene skal sammenlignes.

Til tross for gode resultater i sammenligningen av studiene, sår det tvil om at det er representativt for alle tilfeller av akutt toksisitet. Siden forskningen undersøker om et nytt fraksjoneringsmønster kan erstatte dagens standard, bør alle aspekter granskes nøye. Det er kun Sigaudi *et al.* (2022) som inkluderer milde tilfeller, men ettersom disse også kan føre til ubehag hos pasienten burde de ha blitt inkludert av alle studiene. En mer omfattende og grundigere rapportering av forskningsresultatene kan bidra til en mer realistisk og nyansert fremstilling av funnene.

Et annet relevant punkt som svekker studienes validitet, er antall inkluderte studiedeltagere. Brunt *et al.* (2016) og Krug *et al.* (2022) benytter deltagere fra den opprinnelige FAST-Forward studien, men de henter kun ut 190 og 162 studiedeltagere av totalt 4096. Det finnes ikke en begrunnelse for utvalget, og man kan derfor stille spørsmål om få deltagere vil være representativt for hele studiepopulasjonen.

I Chakraborty *et al.* (2022) inkluderes det 271 deltagere, mens Sigaudi *et al.* (2022) kun inkluderer 59. Det er viktig å få presisert at begge disse studiene er pågående studier, og at kun foreløpige resultater er presentert. Det kan hevdes at få studiedeltagere er en svakhet, da det ikke nødvendigvis representerer resultater for et større utvalg.

På den andre siden styrkes reliabiliteten til studiene ved at resultatene samsvarer med teorien, og dermed bekreftes det at fem-fraksjoneringsmønsteret kan anses å være trygt når det gjelder forekomst av akutt toksisitet. For pasientene betyr dette at risikoen for å utvikle akutte effekter i løpet av behandlingsperioden er redusert sammenlignet med standard

fraksjoneringsmønster. Dette er en fordel ettersom det kan føre til at flere tolererer behandlingen og dermed opprettholder god livskvalitet mens behandlingen pågår.

5.2 Normalvevseffekter

For å vurdere om behandlingsmetoden er trygg bør det tas hensyn til både akutt toksisitet og normalvevseffekter. De cellulære skadene etter endt strålebehandling tar tid for å utvikles og manifesterer seg i normalvevet, og man er derfor avhengig av langsiktige resultat for å gjøre en evaluering.

I tabell 11 ses en økning av antall normalvevseffekter ved 26 Gy sammenlignet med 40 Gy. Denne økningen kan ha en sammenheng med at den høyere enkeltdosen ved fem-fraksjoneringsmønsteret kan føre til at normale celler opplever stråleinduserte skader. Konsekvensen som følger er at flere normale celler i det bestrålte området dør, og de gjenværende cellene må kompensere for tapet av disse ved å øke repoulasjonen. Ettersom strålebehandlingen ikke er selektiv for tumorceller, vil strålingen også affisere områder som inneholder parenkymceller. Parenkymceller har dårligere evne til repopulasjon, noe som medfører at de skadde cellene blir erstattet av fibrøst vev og dermed ses en økning av normalvevseffekter.

Sammenligningen av resultatene viser imidlertid at økningen er marginal, noe som kan skyldes at det benyttes en lav totaldose. Den lave totaldosen påfører ikke skade på parenkymceller i tilstrekkelig omfang til at det ses en betydelig økning i forekomsten av normalvevseffekter. Ettersom fraksjoneringsmønsteret på 40 Gy benyttes som standard i dag, kan man hevde at normalvevseffektene som ses ved 26 Gy er tilnærmet like og holder et akseptabelt nivå. For pasientene betyr dette at de kan få like trygg behandling med fem-fraksjoneringsmønsteret.

Radiosensitivitet er også en avgjørende faktor når det gjelder utvikling av normalvevseffekter. Tumorceller er mer strålefølsomme enn normale celler, og denne forskjellen utnyttes godt ved at fem-fraksjoneringsmønsteret benytter høyere dose per fraksjon. Den marginale økningen i forekomsten av normalvevseffekter viser imidlertid at risikoorganer i området, som hjertet og lungevev, er tatt i betraktning ved valg av størrelsen på dose per fraksjon (Beyzadeoglu, Ebruli og Ozyigit, 2010).

En utfordring i vurderingen av normalvevseffekter er at Krug *et al.* (2022) har hentet ut sine

tall fra den originale FAST-Forward studien til Brunt *et al.* (2020), men tallene som presenteres er ikke identiske. Ifølge metoden til Krug *et al.* (2022) er det benyttet et fem-års Kaplan-Meier estimat, og etter beregningen viser disse tallene en estimert rate av tilfeller over tid.

Ettersom Brunt *et al.* (2020) presenterer faktiske tall i sitt fem-års resultat, kan man stusse på hva som er bakgrunnen for utregningen til Krug *et al.* (2021). I Krug *et al.* (2021) presenteres normalvevseffekter ved 26 Gy presentert som 28,5%, mens i Brunt *et al.* (2020) er det 12,2%. Disse tallene er vesentlig ulike, noe som gjør at vi stiller spørsmål rundt troverdigheten til de presenterte dataene fra Krug *et al.* (2021). Det er verdt å merke seg at de to studiene er uenige rundt å ta i bruk det nye hypofraksjoneringsmønsteret.

Krug *et al.* (2021) mener at det trengs mer forskning på normalvevseffektene. Man kan anta at denne konklusjonen er trukket på bakgrunn av de høye prosentandelene som presenteres i studien. Imidlertid mener Brunt *et al.* (2020) at det nye fraksjoneringsmønsteret tolereres like godt som standard hypofraksjonering over tre uker, og at det kan implementeres som en ny standard allerede nå.

Sigaudi *et al.* (2022) rapporterer 4,1% tilfeller ved 26 Gy, og har dermed den laveste prosentandelen tilfeller av normalvevseffekter. En mulig årsak til det er at studien er pågående. Resultatene som er presentert er fra 6 måneder etter endt behandling, og normalvevseffekter kan utvikle seg fra måneder til flere år etter endt behandling, avhengig av type celler og vev som er affisert. De foreløpige resultatene skaper en usikkerhet rundt om de er realistiske sammenlignet med de mer langsiktige resultatene fra de andre studiene. Til tross for pågående forskning konkluderer Sigaudi *et al.* (2022) med at fem-fraksjoneringsmønsteret er sikkert og gjennomførbart, men det trengs mer langsiktige resultater for å bekrefte funnene.

Det er viktig å påpeke at ulikhetene i studienes resultat kan være forårsaket av ulike faktorer. I kapittel 5.1 har vi tatt for oss antall studiedeltagere og graderingssystem som er benyttet i studiene, og disse er like relevante for normalvevseffekter. Disse må tas i betraktning i sammenligningen av studiene, ettersom variasjon i antall studiedeltagere og graderingssystem er med på å føre til en usikkerhet rundt validiteten til resultatene og om de er representative for et større utvalg.

5.3 Tumorresidiv

Tall for tumorresidiv kan gi viktig informasjon om hvorvidt behandlingen har vært vellykket eller ikke. En lav prosentandel tumorresidiv indikerer at behandlingen er effektiv. Til tross for begrenset publisering av resultater, blir tumorresidiv inkludert i denne oppgaven som en viktig faktor for å vurdere effektiviteten. En sammenfatning av resultatene etter fem år viser at effekten av det nye behandlingsmønsteret er likeverdig med dagens standard.

I tabell 12 ses det en reduksjon i prosentandel tilfeller av ipsilateralt tumorresidiv ved 26 Gy sammenlignet med 40 Gy. En sannsynlig årsak til at tilfellene er redusert ved fem-fraksjoneringsmønsteret kan underbygges ved å se på teorien innen strålebiologi. Alle de 5 R'ene fra kapittel 2.2 er av signifikans ettersom de samlet bidrar i prosessen med å utrydde tumorceller.

Den viktigste R'en ved forekomst av tumorresidiv er repopulasjon. Skader på tumorceller som ikke er utryddet i løpet av strålebehandlingen kan ved et senere tidspunkt aktivere mekanismer som øker proliferasjonen, og dermed føre til gjenvekst av tumor. Ettersom det benyttes en høyere dose på 5,2 Gy per fraksjon øker sjansen for celledød hos tumorcellene, noe som resulterer i at færre tumorceller overlever behandlingen og dermed vil repopulasjonen av disse reduseres.

Studiene som inkluderer data, konkluderer med at tumorresidiv fem år etter bruk av fem-fraksjoneringsmønsteret er ikke-underlegen når det gjelder ipsilateralt tumorresidiv. Det må nevnes at alle studiene benytter samme statistikk fra det opprinnelige FAST-Forward studien til Brunt *et al.* (2020) til å rapportere dette, noe som kan ha en innvirkning på enigheten rundt konklusjonen. Det må også påpekes at konklusjonen kun gjelder for ipsilateralt tumorresidiv. Til tross for at Brunt *et al.* (2020) inkluderer data for andre typer residiv, som regionalt-, kontralateralt- eller fjernresidiv, er disse ikke inkludert i resultatet i Brunt *et al.* (2021), Krug *et al.* (2021) og Sigaudi *et al.* (2022). Med dette i mente finnes det ingen verifikasjon som fastslår at nedgangen som ses omhandler alle typer tumorresidiv.

Dagens standard fraksjoneringsmønster på 40 Gy er har oppstått på bakgrunn av omfattende og langsiktig forskning, noe som må tas i betraktning i sammenligningen med det nye fem-fraksjoneringsmønsteret. Den begrensede forskningen rundt 26 Gy-mønsteret forårsaker tvil rundt gyldigheten til de presenterte resultatene, noe som skaper en utfordring når det skal trekkes en endelig konklusjon. Likevel styrkes validiteten til resultatene ved at Brunt *et al.*

(2020) inkluderte 4096 studiedeltagere. Et så stort utvalg øker sannsynligheten for at resultatene som rapporteres er representative for populasjonen.

En utfordring med å sammenligne resultatene i denne oppgaven er at de fire ulike studiene alle baserer seg på resultatene fra Brunt *et al.* (2020). Ut fra dette kan man stille spørsmål til hvorfor de andre studiene ikke inkluderer egen forskning rundt temaet. En mulig forklaring er at tumorresidiv krever mer langsiktig forskning, og bør rapporteres i fem- og 10-årsresultater. Chakraborty *et al.* (2022) og Sigaudi *et al.* (2022) er pågående studier og presenterer foreløpige resultater, og man kan anta at de ikke har nok langsiktige resultater rundt tumorresidiv enda. Sigaudi *et al.* (2022) konkluderer likevel med at det ikke er noen signifikante forskjeller i risikoen for tumorresidiv mellom 26 Gy og 40 Gy. Dette kan være basert på at de har en forventning om å oppnå lignende resultater som Brunt *et al.* (2020).

Lite forskning rundt tumorresidiv gir mindre presise resultater, og derfor er det utfordrende å evaluere effektiviteten av det nye fraksjoneringsmønsteret. Foreløpig viser det seg å være tilnærmet like som dagens standard. Selv om Brunt *et al.* (2021) konkluderer med at fem-årsresultatet er endelig, bør det foreligge mer forskning før det nye hypofraksjoneringsmønsteret blir implementert.

Imidlertid er det andre faktorer enn tumorresidiv som kan være med på å evaluere effektiviteten av behandlingsmønsteret, som tumorrespons, celleoverlevelse og pasientens livskvalitet etter behandling, og disse bør inkluderes i videre forskning for å få et mer presist mål på effektiviteten.

5.4 Metodekritikk

Begrenset tilgang til forskning innenfor temaet har ført til overveielser om alternative forskningsmetoder kunne vært bedre egnet for å få en annen tilnærming. På nåværende tidspunkt foregår ikke forskning innenfor dette temaet i Norge, og derfor ble metoder som spørreskjema, intervju og observasjon sett på som uaktuelle. På bakgrunn av dette ble det besluttet at litteraturstudie var mest egnet til å kunne belyse oppgavens forskningsspørsmål.

De utvalgte studiene består av både kvalitative og kvantitative studier, og dermed baserer oppgaven vår seg på både tall, statistikk og observasjoner. Dette bidrar til å gi et bredt spekter av informasjon og fremstilling av ulike perspektiv, som igjen styrker troverdigheten til forskningen. Imidlertid er det viktig å merke seg at tolkning og forståelse av tabeller og tall kan variere individuelt, og ved mistolkning kan det føre til en potensiell feilkilde. For å

minimere risikoen for feil i tolkningen, ble alle studiene grundig gjennomlest og diskutert flere ganger, slik at en felles forståelse var oppnådd.

I denne oppgaven ble det kun benyttet engelskspråklige studier. En ulempe med dette er at feiltolkninger og/eller misforståelser av fagstoffet ikke kan utelukkes, da det brukes uvant fagterminologi. For å forhindre mulige feiltolkninger ble terminologien diskutert for å forsikre at oversettingen ble tilstrekkelig, samt se sammenhengen. En annen utfordring med å benytte engelskspråklige studier er at relevante studier på andre språk kan ha blitt oversett. Likevel er risikoen stor for at informasjon kan bli mistolket eller forsvinne under oversettelse.

I oppgaven ble det kun benyttet litteratursøk fra PubMed, ettersom søk i andre databaser ga duplikater. Det er mulig at andre databaser kunne ha bidratt til funn av flere relevante studier, men ettersom tre ulike databaser kun ga like treff ble det tatt en beslutning om å benytte den databasen vi var best kjent med.

Under søkeprosessen ekskluderte vi resultater med andre stråledoser og fraksjoneringsmønster enn 26 Gy/5F/1U og 40 Gy/15F/3U. Dette medførte at vi fikk et ganske snevert resultat. En alternativ tilnærming på oppgaven kunne ha vært undersøkelse av flere ekstreme hypofraksjoneringsmønstre, og dermed resultert i et bredere omfang.

I løpet av skriveprosessen ble det oppdaget at Krug *et al.* (2021) er en «review article», som vil si at den oppsummerer og vurderer eksisterende forskning innen temaet. Studien er basert på resultatene fra både Brunt *et al.* (2016) og Brunt *et al.* (2020). Vi er klar over at denne studien burde vært ekskludert fra denne oppgaven på bakgrunn av benyttet metode i studien, men et snevert utvalg av eksisterende forskning innen temaet har ført til en overveielse om å beholde den. Dette valget ble tatt på bakgrunn av at studien har en annen konklusjon og oppgir andre prosentandeler for de utvalgte faktorene enn originalstudiene.

For å gi troverdighet til forskningen må den oppfylle kravene til validitet og reliabilitet. Validitet vil si at det som måles må ha relevans og være gyldig for det som skal undersøkes (Dalland, 2020). En utfordring var å identifisere relevant litteratur som tok for seg de utvalgte faktorene. For å sikre at det ble innhentet tilstrekkelig mengde representative data, ble seks studier inkludert. Ulike metoder og tilnærminger benyttet i de utvalgte studiene er med på å gi denne oppgaven validitet.

Det er nødvendig å fremheve at studiene har benyttet ulike analysemetoder for resultatene, noe som kan medføre feilkilder under sammenligningen. I denne oppgaven er det kun sett på

presenterte data, og de ulike analysemetodene er ikke tatt i betraktning. Ettersom ikke alle studiene inkluderte informasjon for hver av de utvalgte faktorene, ble datainnsamlingen begrenset i forhold til våre forventninger.

I Sigaudi *et al.* (2022) og Brunt *et al.* (2021) er det beregnet et gjennomsnitt av ulike faktorer for å få et representativt tall for akutt toksisitet og normalvevseffekter. Denne utregningen er utført av oss, og det er ingen garanti for at utregningen er nøyaktig og at metoden benyttet er representativ sammenlignet med resultatet til de andre studiene. Likevel er det dokumentert som vedlegg, og er derfor etterprøvbart. Utregningene gir tall som er tilnærmet like resultatene fra de andre studiene, noe som er med på å styrke troverdigheten.

En forskjell som ble oppdaget underveis var at ikke alle studiene inkluderte et stort nok utvalg til å kunne representere populasjonen. I Sigaudi *et al.* (2022) ble det kun inkludert 59 deltagere, mens i Brunt *et al.* (2020) var det 4096 deltagere. Denne skjevfordelingen av inkluderte studiedeltagere er med på å svekke validiteten til resultatet.

I tillegg har oppgaven inkludert studier som er gjennomført i ulike land, og derfor ingen garanti for at resultatene fra et land er representative for et annet. Andre faktorer i bakgrunnen kan også påvirke resultatet. Studien til Chakraborty *et al.* (2022) foregår i India og det forskes på en ikke-kaukasisk befolkning, i motsetning til de andre studiene som foregår i Europa. På lik linje med faktorer som cancertype, alder og lignende, kan ulik etnisitet ha innvirkning på resultatene av behandlingen.

En annen åpenbar faktor som kan ha innvirkning på validiteten til resultatet er at noen av de utvalgte studiene pågår. Både Chakraborty *et al.* (2022) og Sigaudi *et al.* (2022) er pågående studier, og den publiserte litteraturen til disse presenterer foreløpige resultat. Ettersom forskningen innen temaet er av nyere tid, foreligger det ikke 10-års resultat fra noen av studiene enda.

Reliabilitet handler om pålitelighet, og det betyr at det skal være en stabilitet i målinger som gjøres. Målingene må være utført korrekt, og eventuelle feilmarginer skal oppgis (Dalland, 2020). For å undersøke om resultatene til de utvalgte studiene er pålitelige, ble metodene undersøkt og satt opp mot det presenterte resultatet. Det ses en konsistens i resultatene på tvers av studiene, noe som er med på å styrke reliabiliteten til forskningen fordi det viser at resultatene kan etterprøves.

6 Konklusjon

Dette kapittelet presenterer konklusjonen, samt oppfordring til videre forskning.

6.1 Konklusjon

Denne oppgaven har identifisert ulike faktorer som definerer trygghet og effektivitet av strålebehandlingen. De inkluderte studiene i oppgaven konkluderer med at det nye fraksjoneringsmønsteret på 26 Gy tolereres like godt hos studiedeltagerne som fraksjoneringen på 40 Gy. De foreløpige resultatene viser at den nye metoden kan anses både som trygg og effektiv.

Prosentandelen tilfeller av akutt toksisitet er lavere ved 26 Gy sammenlignet med 40 Gy, noe som ses igjen i majoriteten av studiene. Alle studiene har presentert resultater mellom seks måneder til fem år etter endt behandling, og ettersom vi vet at akutt toksisitet ikke manifesterer seg senere enn rundt fire uker etter endt behandling, kan vi fastslå at resultatene er troverdige. I lys av resultatene kan vi hevde at tryggheten rundt akutt toksisitet er høyere ved fem-fraksjoneringsmønsteret enn ved standard behandling.

Når det gjelder normalvevseffekter viser resultatene at forekomsten er noe høyere ved 26 Gy sammenlignet med 40 Gy, men forskjellene er marginale. Det foreligger ingen grunn til mistanke om at det nye fraksjoneringsmønsteret er mindre trygt enn standard når det gjelder normalvevseffekter. Likevel er det vanskelig å fatte en beslutning om at fem-fraksjoneringsmønsteret er tryggere, ettersom Krug *et al.* (2021) rapporterer vesentlig høyere prosentandel tilfeller sammenlignet med de andre studiene. Dette sår tvil rundt de publiserte resultatene, og skjevheten kan skyldes feil i utregningen, men må likevel tas hensyn til når man sammenligner studiene og skal trekke en konklusjon.

Ettersom det foreligger svært lite forskning rundt tumorresidiv ved 26 Gy er det utfordrende å vurdere effektiviteten. Begrenset forskning fører til skepsis rundt bevis om at den nye metoden er mer effektiv enn standard. Selv om resultatene viser en reduksjon i tilfeller av tumorresidiv ved 26 Gy sammenlignet med 40 Gy, må det tas forbehold om at det er mangel på langsiktige resultater. I lys av dette kan vi trekke den konklusjonen om at det bør foreligge mer forskning rundt tumorresidiv, til tross for at de foreløpige resultatene er lovende.

Basert på resultater og diskusjon kan vi ikke konkludere med at den nye metoden er bedre enn standard når det gjelder trygghet og effektivitet. På den andre siden kan vi heller ikke fatte en beslutning om at metoden er dårligere. De foreløpige resultatene viser at fem-

fraksjoneringsmønsteret kan anses å være både like effektiv og trygg som standard. Det ses tendens til lovende resultater, og det kan bety at vi står overfor et paradigmeskifte i nær framtid når det gjelder strålebehandling av cancer mammae i Norge.

Avslutningsvis kan det konkluderes med at 26 Gy er et trygt fraksjoneringsmønster, ettersom resultatene for akutt toksisitet og normalvevseffekter er enten bedre eller tilnærmet like som dagens standard på 40 Gy. For å vurdere effektiviteten til fem-fraksjoneringsmønsteret mener vi, i likhet med forskerne fra Krug *et al.* (2021) og Sigaudi *et al.* (2022), at det imidlertid er behov for mer langsiktige resultat rundt tumorresdiv før en endelig konklusjon kan trekkes. Tidligere forskning rundt hypofraksjoneringsmønster har vist til positive resultater, og dette støtter opp fordeler ved å fortsatt benytte og utforske metoden.

6.2 Forslag til videre forskning

Stadig økende og eldre befolkning fører til at flere opplever å få en cancerdiagnose. Dette medfører økt behandlingstrykk og en nyere, kortere behandlingsmetode kan være gunstig. Likevel er det viktig å påpeke at grunnlaget for å implementere metoden ikke bør være basert på økonomiske gevinster. Formålet med å ta i bruk fem-fraksjoneringsmønsteret som en ny standard bør være at behandlingen er like effektiv og trygg, eller bedre, som standard fraksjonering i dag.

For videre forskning anbefales det å benytte et felles internasjonalt graderingssystem. CTCAE benyttes i noen av studiene, og ved å innføre dette som en standard vil det bli enklere å sammenligne og etterprøve resultater på tvers av forskning.

Basert på vårt dypdykk i temaet, mener vi at videre forskning bør inkludere andre former for cancer mammae, f.eks. DCIS og LCIS. Siden disse er de hyppigst forekommende formene for cancer mammae i Norge, er det relevant å undersøke om metoden med fem fraksjoner gir like gode resultater. Forskningen bør også inkludere tumorrespons, celleoverlevelse og pasientens livskvalitet.

Etttersom det foreligger lite forskning innen temaet oppfordrer vi strålebehandlingssenheter i Norge til å gjennomføre egen forskning innen temaet. Dette kan gi økt dokumentasjon på effekten til fraksjoneringsmønsteret, spesielt når det gjelder normalvevseffekter og tumorresdiv på norske pasienter.

7 Litteraturliste

Studier inkludert i oppgaven

- Brunt, A. M. *et al.* (2016) Acute skin toxicity associated with a 1-week schedule of whole breast radiotherapy compared with a standard 3-week regimen delivered in the UK FAST-Forward trial. *Radiotherapy and Oncology*, 120(1), s. 114-118. doi: 10.1016/j.radonc.2016.02.027
- Brunt, A. M. *et al.* (2020) Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficiency and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet*, 395(10237), s. 1613-1626. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30932-6
- Brunt, A. M. *et al.* (2021) Five-fraction Radiotherapy for Breast Cancer: FAST-Forward to Implementaton. *Clinical oncology*, 33(2021), s. 430-439. doi: 10.1016/j.clon.2021.04.016
- Chakraborty, S. *et al.* (2022) HYPFORT adjuvant acute toxicity and patient dosimetry quality assurance result – Interim analysis. *Radiotherapy and Oncology*, 174(2022), s. 59-68. doi: 10.1016/j.radonc.2022.07.003
- Krug, D. (2021) Moderate hypofractionation remains the standard of care for whole-breast radiotherapy in breast cancer: Considerations regarding FAST and FAST-Forward. *Strahlentherapie und Onkologie*, 197(2021), s. 269-280. doi: 10.1007/a00066-020-01744-3
- Sigaudi, V. *et al.* (2022) Ultra-Hypofractionation for Whole-Breast Irradiation in Early Breast Cancer: Interim Analysis of a Prospective Study. *Biomedicines*, 10(2568). doi: 10.3390/biomedicines10102568

Annen litteratur benyttet i oppgaven

- Abukar, J. *et al.* (2022) «Del 1: Mappedoppgave 1. Generell onkologi, epidemiologi, diagnostikk og behandling», *RAG2205 Onkologi: utredning og behandling*. NTNU Gjøvik. Upublisert arbeidskrav.
- Ahmed, K. A. *et al.* (2014) Altered Fractionation Schedules in Radiation Treatment: A Review, *ScienceDirect*, 41(6), s. 730-750. doi: 10.1053/j.seminoncol.2014.09.012
- American Cancer Society (2014) *The Science Behind Radiation Therapy*. Tilgjengelig fra: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/6151.00.pdf> (Hentet: 2. mai 2023)
- American Cancer Society (2016) *What Is Cancer Recurrence?* Tilgjengelig fra: <https://www.cancer.org/treatment/survivorship-during-and-after-treatment/long-term-health-concerns/recurrence/what-is-cancer-recurrence.html> (Hentet: 13. april 2023)
- Andersen, R. E. *et al.* (2018) Women's experience of acute skin toxicity following radiation therapy in breast cancer. *J Multidiscip Healthc.* 2018(11), s. 139-148. doi: 10.2147/JMDH.S155538
- Barnett, G. C. *et al.* (2009) Normal tissue reactions to radiotherapy: towards tailoring treatment dose by genotype. *Nature reviews*, 9(29), s. 134-142. doi: 10.1038/nrc2587
- Beyzadeoglu, M., Ebruli, C. og Ozyigit, G. (2010) *Basic Radiation Oncology*. New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg. Tilgjengelig fra: <https://download.e-bookshelf.de/download/0000/0145/81/L-G-0000014581-0002347021.pdf> (Hentet: 4. mai 2023)
- Borrego-Soto, G., Ortiz-López, R. og Rojas-Martinez, A. (2015) Ionizing radiation-induced DNA injury and damage detection in patients with breast cancer. *Genetics and Molecular Biology*, 38(4). doi. 10.1590/S1415-475738420150019
- Breast Cancer Now (2022) *Side effects of radiotherapy*. Tilgjengelig fra: [https://breastcancernow.org/information-support/facing-breast-cancer/going-through-breast-cancer-treatment/side-effects/side-effects-radiotherapy#2.%20Swelling%20\(oedema\)%20of%20the%20breast](https://breastcancernow.org/information-support/facing-breast-cancer/going-through-breast-cancer-treatment/side-effects/side-effects-radiotherapy#2.%20Swelling%20(oedema)%20of%20the%20breast) (Hentet: 13. april 2023)
- Bschorer, R. og Schmelzle, R. (1995) [The RTOG score (radiation Therapy Oncology Group) as a guide to treatment of the irradiated field]. *Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie*, 40, s. 162-166. Tilgjengelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7557777/> (Hentet: 13. april 2023)

- Cancer Research UK (2022) *Phases of clinical trials*. Tilgjengelig fra:
<https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/find-a-clinical-studien/what-clinical-studiens-are/phases-of-clinical-studiens#phase3> (Hentet: 16 april 2023)
- Chatterjee, S., Chakraborty, S. og HYPOR Adjuvant Author Group (2020) Hypofractionated radiation therapy comparing standard radiotherapy schedule (over 3 weeks) with a novel 1-week schedule in adjuvant breast cancer: an open-label randomized controlled study (HYPOR-Adjuvant) – study protocol for a multicentre, randomized phase III trial. *Trials*, 21(819). doi: 10.1186/s13063-020-04751-y
- Cleveland Clinic (2021) *Breast Cancer Recurrence*. Tilgjengelig fra:
<https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/8328-breast-cancer-recurrence> (Hentet: 13. april 2023)
- Cox, J. D., Stetz, J. og Pajak, T. F. (1995) Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for reasearch and treatment of Cancer (EORTC). *International Journal of radiation oncology, biology, physics*, 31(5), s. 1241-1346. doi:10.1016/0360-3016(95)00060-C
- Dalland, O. (2020) *Metode og oppgaveskriving*. 7. utg. Oslo: Gyldendal Akademisk
- Degerfält, J., Moeglin, I. og Sharp, L. (2008) *Strålbehandling*. 2. utg. Lund: Författarna och Studentlitteratur
- Evans, D. (2002) SYSTEMATIC REVIEWS OF INTERPRETIVE RESEARCH: INTERPRETIVE DATA SYNTHESIS OF PROCESSED DATA. *Australian Journal of Advanced Nursing*, 20(2), s. 22-26. Tilgjengelig fra:
<https://www.ajan.com.au/archive/Vol20/Vol20.2-4.pdf> (Hentet: 13. mars 2023)
- Farstad, I. N. (2023) Neoplasi. *Store Medisinske Leksikon*. Tilgjengelig fra:
<https://sml.snl.no/neoplasi> (Hentet: 2. mai 2023)
- Forsberg, C. og Wengström, Y. (2016) *Att göra systematiska litteraturstudier*. 4.utg. Stockholm: Bokforlaget Natur & kultur
- Fossum, S. (2020) Mitose. *Store Medisinske Leksikon*. Tilgjengelig fra: <https://snl.no/mitose> (Hentet: 2. mai 2023)
- Frøen, H. (2019) *Hematologi i akuttmottaket*. Tilgjengelig fra:
<https://indremedisineren.no/2019/07/hematologi-i-akuttmottaket/> (Hentet: 2. mai 2023)
- Goel, M. K, Khanna, P. og Kishore, J. (2010) Understanding survival analysis: Kaplan-Meier estimate. *International Journal of Ayurveda Research*, 1(4), s. 274-278. doi:10.4103/0974-7788.76794

- Health Technology Wales (u.å.) *Extreme Hypofractionated Radiotherapy (EHFRTI)*. Tilgjengelig fra: <https://healthtechnology.wales/reports-guidance/extreme-hypofractionated-radiotherapy-ehfirt/> (Hentet: 18. april 2023)
- Helsebiblioteket (2018) *Kritisk vurdering*. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/artikler/kunnskapsbasert-praksis/kunnskapsbasertpraksis.no#4kritisk-vurdering> (Hentet: 22. Januar 2023)
- Helsebiblioteket (2021) *Spørsmålsformulering 2.1 PICO*. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/artikler/kunnskapsbasert-praksis/kunnskapsbasertpraksis.no#2sporsmalsformulering-21-pico> (Hentet: 22. Januar 2023)
- Helsedirektoratet (2022) *6.10 Risikoorganer*. Tilgjengelig fra: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/brystkreft-handlingsprogram/stralebehandling-ved-lokalisert-sykdom/risikoorganer?fbclid=IwAR2r9tHaJtjkSF21RjGw-8sYLFiF_U7v5-svOvf-1uN575BiwT10eSL-Ejk (Hentet: 13. april 2023)
- Helsedirektoratet (2023) *1.1 Forekomst av brystkreft*. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/brystkreft-handlingsprogram/epidemiologi/forekomst-av-brystkreft> (Hentet 23. Januar 2023)
- Hem, E. (2020) *Ikke-underlegenhetsstudie*. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/ikke-underlegenhetsstudie> (Hentet: 2. mai 2023)
- Hennequin, C., Guillerm, S., og Quero, L. (2019) Rationale for hypofractionation Le retour de l'hypofractionnement: rationnel. *Cancer/Radiothérapie*, 23(6-7), s. 500-502. doi; 10.1016/j.canrad.2019.07.156
- Henriksen, T. (2015) *Radiation and Health*. Fysisk institutt. Universitetet i Oslo. Tilgjengelig fra: <https://www.mn.uio.no/fysikk/tjenester/kunnskap/straling/radiation-and-health-2015.pdf> (Hentet: 13 april 2023)
- Hofstad, K. (2022) Gray. *Store Norske Leksikon*. Tilgjengelig fra: <https://snl.no/gray> (Hentet: 2. mai 2023)
- Holtebekk, T. (2021) Biofysikk. *Store Norske Leksikon*. Tilgjengelig fra: <https://snl.no/biofysikk> (Hentet: 2. mai 2023)
- ICR-The Institute of Cancer Research (2018) *Randomised clinical trial testing a 1-week course of curative whole breast radiotherapy against a standard 3-week schedule in terms of local cancer control and late adverse effects in patients with early breast cancer*. (ICR-CTSU/2010/10026) Sutton/England: ICR. Tilgjengelig fra:

- https://www.icr.ac.uk/media/docs/default-source/default-document-library/fast-forward-protocol.pdf?sfvrsn=421a2169_0 (Hentet: 22. Januar 2023)
- Klepp, O. (2020) Malign. *Store Medisinske Leksikon*. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/malign> (Hentet: 2. mai 2023)
- Klepp, O. (2023) Kreftbehandling. *Store Medisinske Leksikon*. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/kreftbehandling> (Hentet: 8. mai 2023)
- Kreftlex (u.å.) *Brystkreft*. Tilgjengelig fra: <https://kreftlex.no/brystkreft> (Hentet: 21. Mars 2023)
- Kreftlex (u.d.) *Ord og uttrykk benyttet i kreftbehandling – P*. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftlex.no/kreftlex-ordbok.aspx?letter=P> (Hentet: 2. mai 2023)
- Kreftlex (u.å.) *Ord og uttrykk benyttet i kreftbehandling – R*. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftlex.no/kreftlex-ordbok.aspx?letter=R> (Hentet: 2. mai 2023)
- Kreftlex (u.å.) *Strålebehandling etter operasjon ved brystkreft*. Tilgjengelig fra: <https://kreftlex.no/Brystkreft/ProsedyreFolder/BEHANDLING/Stralebehandling/Stralebehandling-av-brystkreft-behandling-av-brystvegg?lg=ks&CancerType=Bryst&containsFaq=False> (Hentet: 17. Januar 2023)
- Kreftregisteret (2022) *Brystkreft*. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/kreftformer/Brystkreft/> (Hentet: 17. Januar 2023)
- Kreftregisteret (2022) *Cancer in Norway 2021*. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Rapporter/Cancer-in-Norway/cancer-in-norway-2021/> (Hentet: 21. Mars 2023)
- Krieghoff-Henning, E. *et al.* (2017) Cancer – an overview. *Medisinske Monatsschrift fur Pharmazeuten*, 40(2), s. 48-54. Tilgjengelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29952494/> (Hentet: 23. januar 2023)
- Kåss, E. (2020) Ipsilateral. *Store Medisinske Leksikon*. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/ipsilateral> (Hentet: 2. mai 2023)
- Kåss, E. (2020) Patogenese. *Store Medisinske Leksikon*. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/patogenese> (Hentet: 2. mai 2023)
- Langeland, T. (2021) Dermis. *Store Medisinske Leksikon*. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/dermis> (Hentet: 2. mai 2023)
- Langeland, T. (2023) Teleangiektasi. *Store Medisinske Leksikon*. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/teleangiektasi> (Hentet: 2. mai 2023)

- Levy, F. E. S. (2020) Terapeutisk indeks. *Store Medisinske Leksikon*. Tilgjengelig fra: https://sml.snl.no/terapeutisk_indeks (Hentet: 2. mai 2023)
- Malt, U. (2020) Komorbiditet. *Store Medisinske Leksikon*. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/komorbiditet> (Hentet: 2. mai 2023)
- Malt, U. (2020) Regresjon. *Store Medisinske Leksikon*. Tilgjengelig fra: <https://snl.no/regresjon> (Hentet: 2. mai 2023)
- Martinsen, L. (2022) Epigenetikk. *Store Medisinske Leksikon*. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/epigenetikk> (Hentet: 7. mai 2023)
- Malterud, K. (2011) *Kvalitative forskningsmetoder for medisin og helsefag*. 3. utgave. Oslo: Universitetsforlaget
- Malterud, K. (2017) *Kvalitative forskningsmetoder for medisin og helsefag*. 4. utgave. Oslo: Universitetsforlaget
- Mirhadi, A. og McBride W. H. (2002) Radobiology, Principles of. *Encyclopedia of Cancer*. Second edition. Florida: Academic Press
- National Cancer Institute (2017) *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCEA) Version 5.0*. Tilgjengelig fra: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_8.5x11.pdf (Hentet: 12 april 2023)
- Ng, W. *et al.* (2003) Molecular mechanisms involved in tumor repopulation after radiotherapy. *Translational Cancer Research*, 2(5), s. 442-448. doi: 10.3978/j.issn.2218-676X.2013.10.03
- Nordseth, T. (2023) Hypoksi. *Store Medisinske Leksikon*. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/hypoksi> (Hentet: 2. mai 2023)
- Olsen, T.K. (2019) Adjuvant kreftbehandling. *Store Medisinske Leksikon*. Tilgjengelig fra: https://sml.snl.no/adjuvant_kreftbehandling (Hentet: 2. mai 2023)
- Pedersen, B. (2021) Kovalent binding. *Store Norske Leksikon*. Tilgjengelig fra: https://snl.no/kovalent_binding (Hentet: 2. mai 2023)
- Reinar, L. M., og Jamtvedt, G. (2010) Hvordan skrive en systematisk oversikt? *Sykepleien Forskning*, 5(3), s. 238-246. doi: 10.4220/sykepleienf.2010.0121
- Roald, B. (2018) Atrofi. *Store Medisinske Leksikon*. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/atrofi> (Hentet: 2. mai 2023)
- Roald, B. (2021) Benign. *Store Medisinske Leksikon*. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/benign> (Hentet: 2. mai 2023)

- Roald, B. (2022) Apoptose. *Store Medisinske Leksikon*. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/apoptose> Hentet: 2. mai 2023)
- Rubin, P. og Casarett, W. (1968) *Clinical Radiation Pathology As Applied To Curative Radiotherapy*. Tilgjengelig fra: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/1097-0142%28196810%2922%3A4%3C767%3A%3AAID-CNCR2820220412%3E3.0.CO%3B2-7> (Hentet: 23. april 2023)
- Schlichting, E. og Wist, E. (2018) *Kreftsykdommer – en basisbok for helsepersonell*. 5. utg. Oslo: Gyldendal Akademisk
- Sharda, N. et al. (2002) Radiation Resistance. *Encyclopedia of Cancer*. Second edition. Florida: Academic Press
- Solli, I. og Skalmerud, H. (2014) *Palliativ omsorg til barn med kreft i hjemmet/Palliative care for children with cancer in a home-based setting*. Bachelor oppgave. Høgskolen i Molde. Tilgjengelig fra: https://himolde.brage.unit.no/himolde-xmlui/bitstream/handle/11250/223415/bachelor_solli.pdf?sequence=1&isAllowed=y (Hentet: 08. November 2022)
- Stone, H. B. et al. (2003) Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms. *The Lancet Oncology*, 4(9), s. 529-536. doi: 10.1016/S1470-2045(03)01191-4
- Støren, I. (2010) *Bare søk! : Praktisk veiledning i å systematisere kunnskap*. Oslo: Cappelen damm
- Supplementary files* (2013) Tilgjengelig fra: <https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0167814016001158-mmcl.pdf> (Hentet: 25. april 2023)
- Universitets- og Høgskolerådet (2004) *Vekt på forskning*. Tilgjengelig fra: https://npi.hkdir.no/dok/Vekt_pa_forskning_2004.pdf (Hentet: 13. april 2023)
- Utdanningsforskning (2016) *Hva er fagfellesvurdert artikkel*. Tilgjengelig fra: <https://utdanningsforskning.no/artikler/2016/hva-er-fagfelle-vurdert-artikkel/> (Hentet: 13. april 2023)
- Vikse, J. (2022) Cytokiner. *Store Medisinske Leksikon*. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/cytokiner> (Hentet: 10. mai 2023)
- Wang, K. og Tepper, J. E. (2021) Radiation therapy-associated toxicity: etiology, management, and prevention. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(5), s. 437-454. doi: 10.3322/caac.21689

Withers, H.R (1975) The Four R's of Radiotherapy, *Advances in Radiation Biology*, 5, s. 241-271. doi: 10.1016/B978-0-12-035405-4.50012-8 (Hentet: 11. april 2023)

Yarnold, J.R. *et al.* (2022) From 25 Fractions to Five: How Hypofractionation has Revolutionised Adjuvant Breast Radiotherapy. *Clinical Oncology*, 34(5), s. 332-339. doi.10.1016/j.clon.2022.03.001 (Hentet: 18 april 2023)

Vedlegg

Vedlegg 1: TNM-klassifisering

Ved klassifisering og stadieinndeling av tumorer benyttes TMN-systemet.

Primærtumor (T)	TX – Primærtumor kan ikke bli målt	T0 – Primærtumor kan ikke bli funnet	T1, T2, T3, T4: Refererer til størrelsen og/eller graden av primærtumoren. Høyere nummer etter T = større tumor eller mer invadert i nærliggende vev. Deles deretter inn i for eksempel T2a, T2b..osv for å gi mer detaljer.
Regional lymfeknuter (N)	NX – Tumor i nærliggende lymfeknuter kan ikke bli målt	N0 – Er ingen kreft i nærliggende lymfeknuter	N1, N2, N3: Refererer til antallet og lokaliseringen til lymfeknuten som har kreft. Høyere nummer bak N = flere lymfeknuter som inneholder kreft.
Metastasering (M)	MX – Metastasering kan ikke bli målt	M0 – Kreften har ikke metastasert seg til andre deler av kroppen	M1 – Kreften har metastasert seg til andre deler av kroppen

Tabellen er inspirert av Abukar *et al.* (2022), side 5.

Vedlegg 2: Søkehistorikk

Søk	Database	Søkeord	Dato	Treff	Benyttet	Tittel	Forfatter(e)
1	PubMed	Radiotherapy, AND breast cancer OR breast neoplasm AND radiation dose hypofractionation	11. februar 2023	477	1	Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficiency and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial.	Brunt, A. M. <i>et al.</i> (2020)
2	PubMed	Radiotherapy AND breast cancer OR breast neoplasm AND one week OR 1 week OR five days	11. februar 2023	1022	2	Acute skin toxicity associated with a 1-week schedule of whole breast radiotherapy compared with a standard 3-week regimen delivered in the UK FAST-Forward Trial	Brunt, A. M. <i>et al.</i> (2016)
3	PubMed	Samme søk som over	11. februar 2023	1022	2	Five- fraction Radiotherapy for Breast Cancer: FAST-Forward to Implementation	Brunt, A.M. <i>et al.</i> (2021)
4	PubMed	Radiotherapy AND breast cancer OR breast neoplasm AND radiation dose hypofractionation AND hypot-adjuvant	21. mars 2023	2	1	HYPORt adjuvant acute toxicity and patient dosimetry quality assurance results – Interim analysis	Chakraborty, S. <i>et al.</i> (2022)
5	PubMed	Fast forward studien AND radiotherapy OR radiation therapy OR radiotherapy toxicity AND adjuvant AND breast cancer OR breast neoplasm of breast carcinoma OR breast tumor AND Hypofractionation	11. februar 2023	8	1	Moderate hypofractionation remains the standard of care for whole-breast radiotherapy in breast cancer: Considerations regarding FAST and FAST-Forward	Krug, D. <i>et al.</i> (2021)
6	PubMed	Radiotherapy OR radiation therapy OR radiotherapy toxicity AND breast cancer OR breast neoplasm of breast carcinoma OR breast tumor AND Hypofractionation AND one-week OR 1-week OR five days OR one week OR 1 week	11. februar 2023	104	1	Ultra-hypofractionation for Whole-Breast Irradiation in Early Breast Cancer: Interim Analysis of a Prospective study	Sigaudi, V. <i>et al.</i> (2022)

Vedlegg 3: Presentasjon av inkluderte faktorer i utvalgte studier

Studie	Akutt toksisitet	Normalvevseffekter	Tumorresidiv
Brunt <i>et al.</i> (2020)			
Brunt <i>et al.</i> (2016)			
Chakraborty <i>et al.</i> (2022)			
Brunt <i>et al.</i> (2021)			
Krug <i>et al.</i> (2021)			
Sigaudi <i>et al.</i> (2022)			

Vedlegg 4: Utregning av prosentandeler i Brunt, A. M. *et al.* (2021)

Normalvevseffekter i studie 4: Brunt, A.M. *et al.* (2021) *Five-fraction Radiotherapy for Breast Cancer: FAST-Forward to implementation*

Faktor	Tilfeller ved 26 Gy	Tilfeller ved 40 Gy
Brystforandringer	53/955	32/916
Brystreduksjon	65/954	50/916
Hudforandringer i bryst	20/955	1/911
Endret utseende bryst	136/429	140/432
Mindre bryst	103/429	122/428
Hardere eller fastere bryst	74/425	61/428
Sum tilfeller	451/4147	406/4031

Utregning:

26 Gy

$(451/4147 \text{ tilfeller}) * 100$
 $\approx \mathbf{10,4\%}$

Utregning:

40 Gy

$(406/4031 \text{ tilfeller}) * 100$
 $\approx \mathbf{10,1\%}$

Vedlegg 5: Utregning av prosentandeler i Sigaudi, V. et al. (2022)

Akutt toksisitet og normalvevseffekter i studie 6: Sigaudi, V. et al. (2022) *Ultra-Hypofractionation for Whole-Breast Irradiation in Early Breast Cancer: Interim Analysis of a Prospective Study*

I studien rapporteres det kun tilfeller ved grad 1 og 2, og disse er sammenlagt for å vise tilfeller totalt. studien forsker kun på fraksjoneringsmønsteret på 26 Gy.

Akutt toksisitet

Faktor	Grad 1	Grad 2
Erytem	11/59	1/59
Hudforandringer	11/59	1/59
Ødem	3/59	-
Kløe (pruritus)	2/59	1/59
Smerte	4/59	-
Sum tilfeller	31/295	3/177

Utregning:

31 (grad 1) + 3 (grad 2) = 34
tilfeller av akutt toksisitet
(34/472 tilfeller) * 100 ≈ **7,2%**

Normalvevseffekter

Faktor	Grad 1	Grad 2
Erytem	1/59	-
Hudforandringer	6/59	2/59
Atrofi	1/59	-
Hyperpigmentering	4/59	-
Teleangiektasier	2/59	-
Smerte	-	1/59
Sum tilfeller	14/295	3/118

Utregning:

14 (grad 1) + 3 (grad 2) = 17
tilfeller av akutt toksisitet
(17/413 tilfeller) * 100 ≈ **4,1%**

