

Andriana Christina Kvaale  
Elin Skorstad Haave  
Roshiel Saenz Gjevik

# En sammenligning av tradisjonell og online adaptiv strålebehandling av prostatakraft: Med fokus på marginer, toksisitet og tid

RAT2900

Bacheloroppgave i Radiografi  
Veileder: Øystein Olsen  
Mai 2024



**NTNU**

Kunnskap for en bedre verden



Andriana Christina Kvaale  
Elin Skorstad Haave  
Roshiel Saenz Gjevik

# **En sammenligning av tradisjonell og online adaptiv strålebehandling av prostatakreft: Med fokus på marginer, toksisitet og tid**

RAT2900

Bacheloroppgave i Radiografi  
Veileder: Øystein Olsen  
Mai 2024

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet  
Fakultet for medisin og helsevitenskap  
Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk



Kunnskap for en bedre verden



## **Forord**

Denne bacheloroppgaven er den avsluttende oppgaven av bachelorstudiet for radiografstudenter, kull høst 2021.

Vi ønsker å takke vår veileder gjennom denne oppgaven, Øystein Olsen, for god hjelp og veiledning underveis. Han har hjulpet oss med å komme i gang og gitt god konstruktiv kritikk på veien, som har gjort at vi har klart å fullføre.

I tillegg vil vi takke fysiker Sigrun Saur Almberg på St. Olavs Hospital og medisinsk fysiker John Alfred Brennsæter på Haukeland sykehus for uvurderlig hjelp underveis med å finne en god problemstilling innen strålebehandling. Takk for deres innspill og gode råd!

<b>Sammendrag</b> .....	<b>2</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>3</b>
<b>1.0 Innledning</b> .....	<b>5</b>
<b>2.0 Teori</b> .....	<b>6</b>
<b>2.1 Strålebehandling</b> .....	<b>6</b>
<b>2.2 Den tradisjonelle behandlingsmetoden</b> .....	<b>7</b>
<b>2.3 Fremskritt i strålebehandling av prostatakreft</b> .....	<b>7</b>
<b>2.4 Adaptiv strålebehandling (ART)</b> .....	<b>8</b>
<b>2.5 Offline adaptiv strålebehandling (off-ART)</b> .....	<b>8</b>
<b>2.6 Online adaptive strålebehandling (oART)</b> .....	<b>8</b>
<b>2.7 Målvolumer</b> .....	<b>9</b>
<b>2.8 Marginer til risikoorganer</b> .....	<b>10</b>
<b>2.9 Biologisk effekt</b> .....	<b>11</b>
<b>2.10 Toksisitet</b> .....	<b>11</b>
<b>2.11 MR i strålebehandling</b> .....	<b>12</b>
<b>2.12 CT i strålebehandling</b> .....	<b>12</b>
<b>3.0 Metode</b> .....	<b>13</b>
<b>3.1 Metodevalg</b> .....	<b>13</b>
<b>3.2 Søkeprosessen</b> .....	<b>13</b>
<b>3.3 Søkedokumentasjon</b> .....	<b>14</b>
<b>3.4 Metodekritikk</b> .....	<b>15</b>
<b>4.0 Resultater</b> .....	<b>16</b>
<i>Studie 1</i> .....	<b>16</b>
<i>Studie 2</i> .....	<b>17</b>
<i>Studie 3</i> .....	<b>17</b>
<i>Studie 4</i> .....	<b>18</b>
<i>Studie 5</i> .....	<b>19</b>
<i>Studie 6</i> .....	<b>19</b>
<i>Studie 7</i> .....	<b>20</b>
<i>Studie 8</i> .....	<b>20</b>
<i>Studie 9</i> .....	<b>21</b>
<b>5.0 Diskusjon</b> .....	<b>22</b>
<b>6.0 Referanseliste</b> .....	<b>26</b>

## Sammendrag

**Bakgrunn:** Prostatakraft er den hyppigst forekommende krefttypen hos menn i Norge. En av behandlingsmetodene som brukes for å drepe kreftcellene er strålebehandling. Strålebehandling er i stadig utvikling med nye metoder å behandle kreft på, derav en moderne metode: online adaptiv strålebehandling (oART). Denne nye måten å behandle på kan sørge for en mer effektiv behandling og minimere dosen gitt til ulike målvolumer. Det er imidlertid viktig å stille kritiske spørsmål når det iverksettes nye behandlingsmetoder, med tanke på dose til risikoorganer (OAR), livskvalitet til pasienter etter behandling og innvirkningen det har på arbeidsflyten i stråleterapien. Hensikten med denne studien var derfor å sammenligne oART med tradisjonell strålebehandling, med hovedfokus på marginer, toksisitet og tid, for å undersøke betydningen av oART i behandlingen av prostatakraftpasienter.

**Metode:** Denne bacheloroppgaven ble fullført med litteraturstudie som metode. Det ble utført systematiske søk i Embase og PubMed, i tillegg til et usystematisk søk. Det ble nøye valgt ut ni studier med kvantitative forskningsmetoder basert på vår problemstilling.

**Resultat:** Flere studier viser til tradisjonelle PTV-marginer på 7mm, for å undersøke mulighetene oART kan tilby ved marginreduksjon. Nye PTV marginer på 3, 4 og 5mm ble brukt ved oART CT og MR. Disse reduksjonene førte ofte til en reduksjon i stråledose, som ofte ses i sammenheng med toksisitet og opplevde bivirkninger til risikoorganer. Tradisjonell strålebehandling gjennomføres i løpet av få minutter, mens den gjennomsnittlige behandlingstiden ved bruk av oART CBCT var på 20 minutter, sammenlignet med MR på 40 minutter.

**Konklusjon:** Bruken av oART i strålebehandling av prostatakraft kan føre til mindre PTV marginer, med en reduksjon fra 7mm til 3, 4 og 5mm med bruk av CT- og MR-veiledet oART. En slik reduksjon vil kunne gi mindre stråledoser til OAR, hvor en studie viser til en redusert risiko på 17,4% for bivirkninger til tarm. Dette gir potensial for redusert toksisitet og forbedret livskvalitet. oART metoden er derimot ressurs- og tidkrevende, som gjør det utfordrende å gjennomføre i klinisk praksis. Til tross for utfordringene, er det flere studier som viser at oART er klinisk gjennomførbart.

## **Abstract**

**Background:** Prostate cancer is the most frequently occurring type of cancer for men in Norway. One of the treatment methods used to kill the cancer cells is radiation therapy. Radiation therapy is constantly evolving with new methods to treat cancer, hence a modern method: online adaptive radiation therapy (oART). This new way of treating can perhaps create a more efficient treatment and minimize the dose given to different target volumes. However, it is important to ask critical questions when new treatment methods are implemented, regarding dose to organs at risk (OAR), quality of life for patients after treatment and the impact it has on the workflow in radiotherapy. The purpose of this study was therefore to compare oART with traditional radiotherapy, with a main focus on margins, toxicity, and time, to further look into the significance of oART in the treatment of patients with prostate cancer.

**Method:** This bachelor thesis is completed with the method of literature studies. Systematic searches were completed in Embase and PubMed, in addition to an unsystematic search. Nine research articles with quantitative research methods based on our thesis statement have been carefully selected.

**Results:** Several studies present traditional PTV margins of 7mm, to further look into the possibilities of reducing the margins using oART. New PTV margins of 3, 4 and 5mm were introduced for both CT and MRI. Smaller margins often lead to lesser toxicity, which resulted in lesser radiation doses to the patient. The traditional method is completed within minutes, while average treatment time using oART CBCT was 20 minutes, compared to MRI that took 40 minutes.

**Conclusion:** The use of OART in radiotherapy of prostate cancer could possibly lead to smaller PTV margins, with a reduction from 7mm to 3, 4 and 5mm using CT- and MRI-guided oART. This could lead to lesser radiation dose to OAR, with one study indicating a 17,4% reduced risk of side effects to the bowel, potentially leading to reduced toxicity and a better quality of life. The online adaptive method is on the other hand resource- and timeconsuming, which makes it challenging to implement in clinical practice. Despite the challenges, several studies show that oART is clinically feasible.



## **Forkortelser**

OAR – Organs at risk

oART – Online adaptiv strålebehandling

GS- Gleason score

CT - Computed tomography

MLC- Multileaf collimation

IGRT- Image guided radiation therapy

IMRT- Intensity modulated radiation therapy

VMAT- Volume modulated radiation therapy

ART – Adaptiv strålebehandling

Off-ART – Offline adaptiv strålebehandling

CBCT- Cone beam Computed Tomography

oART - Online adaptive strålebehandling

GTV – Grovt tumorvolum

CTV – Klinisk målvolum

PTV – Planleggingstumor volum

MR – Magnetisk resonans

CBCT – Cone Beam CT

MRgART – magnetisk resonans-guided adaptiv strålebehandling

CTgRT – Computed tomography guidet strålebehandling

MRgRT – Magnetic resonans-guidet strålebehandling

Gy - Grey (Måleenhet for absorbert dose)

CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events

NTCP – Normal Tissue Complication Probability

TR – Terapeutisk Ratio

EBRT – Ekstern strålebehandling

SBRT – Stereotaktisk strålebehandling

## 1.0 Innledning

Kreft i prostatakjertelen er den hyppigst forekommende krefttypen hos menn i Norge, hvorav 27% av alle rapporterte krefttilfeller i 2022 var kreft i prostata (1). Krefttypen har en femårs-overlevelsesrate på 95,7% (2). Det er dermed ikke alle med prostatakreft som har behov for behandling, alt ettersom hvor langtkommen kreftsykdommen er. Med et kurativt utgangspunkt vil pasienten få valget mellom kirurgi og strålebehandling. Strålebehandling er også egnet for palliativ behandling, med fokus på smertelindring. Behandlingen kan foregå på en tradisjonell måte eller adaptiv måte. Referansen til tradisjonell strålebehandling blir i denne studien brukt om ulike former for ekstern strålebehandling som ikke tar i bruk adaptive metoder.

Den tradisjonelle strålebehandlingen er en godt etablert behandling, som har typiske verdier for PTV-marginer innenfor de ulike kreftbehandlingene. Tradisjonelle metoder tar ikke hensyn til anatomiske og fysiologiske endringer som kan forekomme mellom behandlingsfraksjonene. Årsaken til dette er at definering av risikoorganer (OAR) og segmentering av målvolument kun skjer på det første innhentede CT-datasettet (3, 4). Ulike marginstørrelser er nødvendig på grunn av indre bevegelser i bekkenområdet, for å sikre at man dekker alt av tumor og kreftceller, og slik at all dose til CTV blir levert (5).

Adaptiv strålebehandling tar hensyn til anatomiske og funksjonelle endringer, som kan ha en påvirkning på toksisitet til risikoorganer. I nyere tid har det blitt tatt i bruk en annen måte å utføre strålebehandling på, ved å daglig oppdatere behandlingsplanen i sanntid, samtidig som pasienten ligger på behandlingsbordet. Denne typen behandling heter online adaptiv strålebehandling (oART) (4). I Norge brukes denne metoden i dag kun ved Haukeland sykehus i Bergen, men det forskes og utvikles stadig på, og det er dermed grunn til å tro at den vil gjennomføres ved flere sykehus de neste årene.

Ved mindre marginer kan det være mulig å gi lavere stråledose til risikoorganer, men det kan også ha en negativ effekt ved at kreftcellene får for lav dose til å reduseres. De ulike faktorene må vektes ulikt, og ses i sammenheng for å forstå helheten av behandlingen.

Hensikten med denne studien var derfor å sammenligne oART med tradisjonell strålebehandling, med hovedfokus på marginer, toksisitet og tid, for å undersøke betydningen av oART i behandlingen av prostatakreftpasienter.

## 2.0 Teori

Prostata er en kjertel hos menn som ligger under urinblæren, like ved organer som rektum, bukhinnen, vesicula seminalis (sædblærer) og huden (6). Prostatakraft er den hyppigst forekommende krefttypen hos menn i Norge. Behandlingen kan foregå på flere måter, avhengig av hva pasienten selv ønsker og hvor aggressiv krefttypen er. Ved en kurativ behandlingsform, vil det være relevant med kirurgisk inngrep og/eller strålebehandling. For å vurdere hvor aggressiv kreftsvulsten er, brukes Gleason score (GS). GS er et graderingssystem hvorav tallet 6 indikerer lite aggressivitet, mens tallet 10 indikerer den mest aggressive krefttypen (2). Graderingssystemet vises i tabell 1.

**Tabell 1: Gleason score og tilhørende graderinger**

Gleason 6	Gradering 1
Gleason 3+4=7a	Gradering 2
Gleason 4+3=7b	Gradering 3
Gleason 8	Gradering 4
Gleason 9-10	Gradering 5

Prostatakraft deles også inn i lav, middels, høy og avansert risiko. Innenfor GS defineres lav risiko som en score på 6, middels risiko som en score på 7, mens høy risiko er en score på 8 og høyere (7).

Andre metoder for å vurdere hvor langtkommen krefttypen er, er PSA-verdi og TNM-klassifisering. Ved PSA-måling tas en blodprøve, der en høy konsentrasjon av PSA kan tilsvare en større sannsynlighet for opphopning av kreftceller i prostata (2). Klassifiseringssystemet TNM brukes ofte som grunnlag for behandling, og forteller om størrelse av tumor, om det er oppstått spredning til lymfe og metastasering (8).

## 2.1 Strålebehandling

Strålebehandling benytter høy energetisk røntgenstråling som fører til at kreftceller dør. Ved strålebehandling av prostatakraft blir det gitt ekstern strålebehandling (EBRT) eller intern

strålebehandling (brachyterapi). EBRT kan leveres med ulike fraksjoneringsmønstre; hypo- eller hyperfraksjonering. Stereotaktisk strålebehandling (SBRT) er en metode å utføre ekstern strålebehandling på, som leverer få, konsentrerte behandlinger med høye doser (9).

Ved behandlingsstart kommer pasienten inn på Computed Tomography (CT) for simulering, for å lage et tredimensjonalt bilde-datasett som skal brukes videre i behandlingsforløpet. Planleggingen involverer segmentering av kliniske målvolumer (GTV, CTV, PTV) og nøyaktig bestemmelse av stråledoser. Når planen er ferdig klargjort og kontrollert mottar pasienten den foreskrevne stråledosen i løpet av en rekke fraksjoner. Den tradisjonelle arbeidsflyten for strålebehandling av prostatakraft illustreres i figur 1 (10).

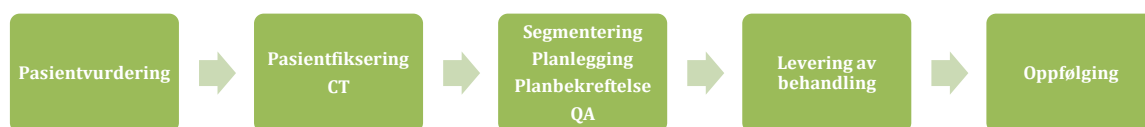


Fig.1 Typisk arbeidsflyt ved strålebehandling.

## 2.2 Den tradisjonelle behandlingsmetoden

Tradisjonelt sett baseres hele behandlingsforløpet fra bilder tatt på planleggings-CT. Dette er den standard behandlingsplanen. For at strålingen skal treffe det ønskede målvolumet ved hver fraksjon, posisjonerer man pasienten på behandlingsbordet slik som på CT-simulering. Dette oppnås ved hjelp av diverse fikseringsutstyr, immobiliseringssutstyr, markører samt bildeveiledet image guided radiotherapy (IGRT). I tillegg kan usikkerheter som organbevegelse oppstå mens stråling administreres. Dette kompenseres for ved å legge til en større PTV-margin, rundt CTV, for å sikre at tumoren får nok stråledose (11). Resultatet er dermed et økt målvolument og økt organ toksisitet.

## 2.3 Fremskritt i strålebehandling av prostatakraft

Teknologiske forbedringer som multileaf collimation (MLC), daily in-room treatment imaging og IGRT gjør det mulig å forbedre målretningsmuligheten for strålebehandling av prostatakraft. Intensity modulated radiation therapy (IMRT) og volumetric modulated arc therapy (VMAT) er avanserte teknikker som leverer mer presis og formet stråling til svulster og dermed minimerer eksponering av friskt vev. Til tross for disse teknologiske fremskrittene,

er prostatakreft fortsatt den type kreftformen der man må ta hensyn til longitudinale endringer i pasientens indre anatomi og/eller fysiologi (4).

#### **2.4 Adaptiv strålebehandling (ART)**

Adaptiv strålebehandling (ART) er utviklet for å ta hensyn til indre anatomiske endringer. Endringene forekommer over ulike tidsrammer; fra sekunder for respirasjon, til minutter for blære- og rektalfylling og peristaltisk bevegelse, dager for rotasjon av prostata, og uker for behandlingsrelaterte endringer som vekttap, stråleindusert diaré og tumorregresjon (12). Ved ART gjør man endringer i den standard behandlingsplanen for å tilpasse behandlingen etter pasientens anatomi i sanntid. Dette vil med andre ord si at man tilpasser behandlingsplanen etter pasientens anatomi, istedenfor å tilpasse anatomien etter behandlingsplanen (13). ART kan utføres online eller offline (3).

#### **2.5 Offline adaptiv strålebehandling (off-ART)**

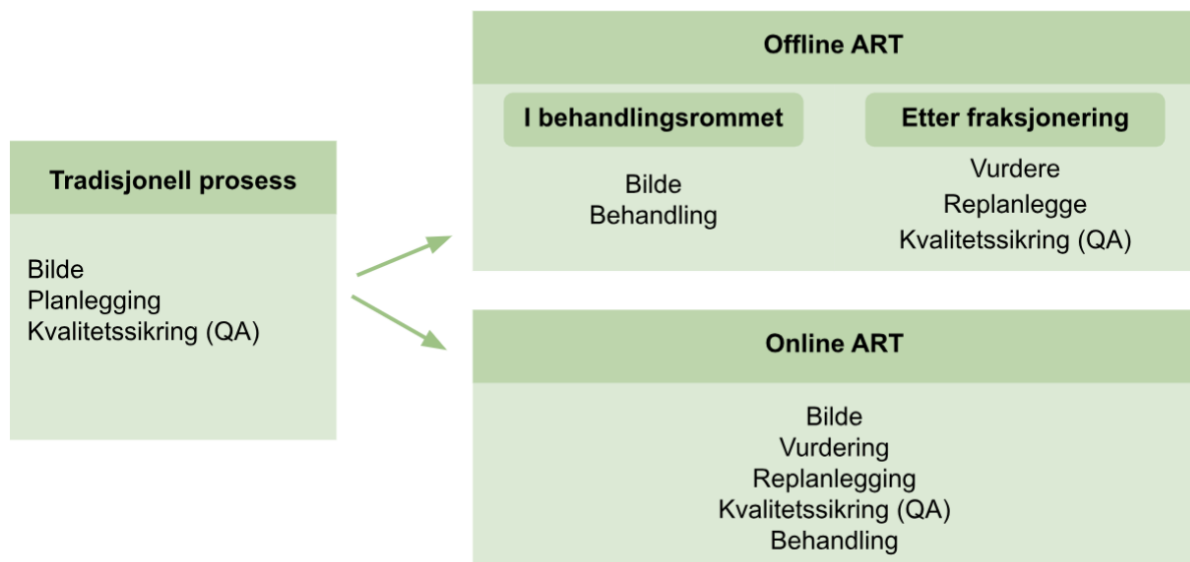
Offline adaptiv strålebehandling (off-ART) er den mest brukte teknikken i dag, da den lett kan implementeres i den tradisjonelle strålebehandlingen. Ved off-ART ligger ikke pasienten på behandlingsbordet ved adaptering av en ny behandlingsplan. Ved bruk av cone beam CT (CBCT) og/eller MR-bilder kan man evaluere anatomiske endringer som oppstår i løpet av de første behandlingsfraksjonene (14). Deretter lager man en ny behandlingsplan ved å regne ut gjennomsnittlige variasjoner fra de første fraksjonene, med hensyn til standard behandlingsplan. Leger tar deretter stilling til om den nye behandlingsplanen skal adapteres eller ikke (15). Ved off-ART har man mulighet for en mer selektiv tilpasning, og det er derfor en god strategi når det gjelder langsomme og progressive endringer, slik som vekttap eller tumorregresjon (13).

#### **2.6 Online adaptive strålebehandling (oART)**

Online adaptiv strålebehandling (oART) er en metode der pasientens anatomi avbildes før hver fraksjon, og en ny behandlingsplan skapes basert på anatomiposisjon mens pasienten ligger på behandlingsbordet (11). oART har potensialet til å forbedre dekningen av målvolument og dermed gi mindre dose til risikoorgan. oART har nylig blitt klinisk mulig ved hjelp av systemer som Varian Ethos system og MRIdian Linac system (16). Arbeidsflyten ved Ethos krever CBCT, mens MR-Linac krever en MR-veiledet strålebehandling (MRgRT) som muliggjør korrigerende av bevegelser innenfor en fraksjon (17). oART reduserer mange usikkerheter som oppstår i behandlingsprosessen som gjør at revurdering av marginstørrelse er nødvendig.

Denne arbeidsflyten er dog ressurs- og tidkrevende som setter et press på stråleterapeutenes arbeidshverdag (3). En studie fra 2017 identifiserte fem årsaker som økte tiden ved oART, a) at fysiker ikke møtte opp til tiden, b) at fysiker ikke var kjent med online planlegging, c) at inntegning av anatomi ble for detaljert, d) feil ble oppdaget i siste liten og e) behov for endring i planen (18).

En studie fra 2020 med resultater fra 177 sentre og 40 ulike land, viste at 61 % benyttet ART. Den viktigste modaliteten var CBCT, med unntak av oART replanlegging som primært ble utført på MR-linacer. Av respondentene var det 67% som ønsket å gjennomføre ART til et nytt tumorområde. Blant disse planla 40 % å gjennomføre dette i løpet av 2 år. Resultatene viste at de største utfordringene med bruk og gjennomføring av ART, var menneskelige og materielle ressurser, samt teknologiske begrensninger (19). Adaptasjon av behandlingsplanen til online og offline ART illustreres i figur 2 (15) .

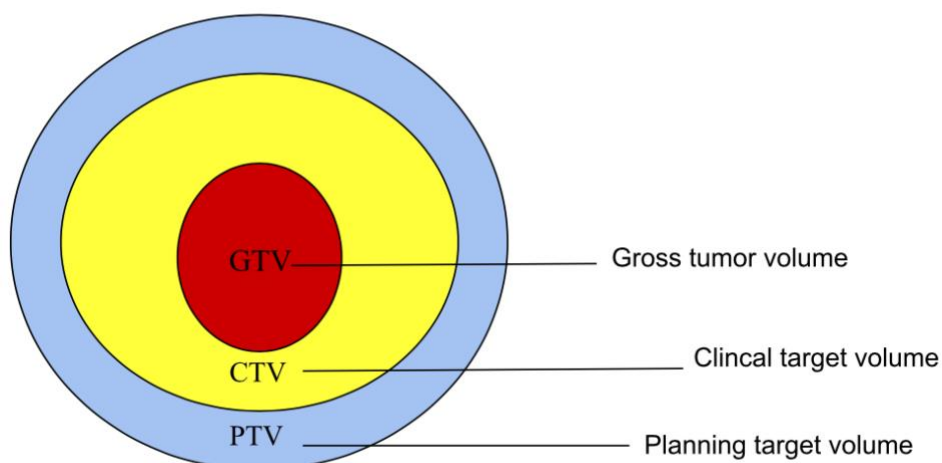


Figur 2: Arbeidsflyt i oART og off-ART prosessen. Ved oART foregår bilde, vurdering, replanlegging, QA og behandling i behandlingsrommet.

## 2.7 Målvolumer

Gross tumor volum (GTV) er det anatomiske volumet der delen av svulsten er synlig og palperbar. Det kliniske målvolumet (CTV), er den vanskeligste å definere nøyaktig. CTV inkluderer GTV, men også områder rundt GTV hvor det er mistanke om mikroskopiske

kreftceller. Det tredje volumet er planleggings målvolumet (PTV) som åpner for usikkerhet ved planlegging og levering av stråling. Det er geometrisk designet at stråledosen treffer CTV, og strålebehandlingsplanen må alltid vurdere kritiske risikoorganer rundt målvolumet (5). En oversikt over forholdet mellom GTV, CTV og PTV kan ses i fig 3.



*Figur 3: Skjematisk oversikt over målvolumer ved planlegging av strålebehandling, og forholdet mellom dem.*

## **2.8 Marginer til risikoorganer**

Innenfor det tredje målvolumet, PTV, befinner ulike risikoorganer seg. Ved prostatakreft er relevante risikoorganer blære, rektum, bukhinne, kjønnsorgan og hud. For å kunne gi nok stråledose til tumor, må det også gis en viss dose til nærliggende organer. Fysikere og leger har satt grenseverdier for hva de ulike organene tåler å motta før det påvirker dem i for stor grad, slik at pasientene skal slippe toksisiteten som gir bivirkninger det er vanskelig å leve med.

I den tradisjonelle strålebehandlingen varierer PTV-marginene avhengig av hvilken behandlingsform pasienten får. De ulike størrelsene er nødvendig på grunn av indre bevegelser i bekkenområdet, for å sikre at man dekker alt av tumor og kreftceller, og slik at all dose til CTV blir levert (5). Bruken av oART passer særlig godt til prostatakreft, hvor nærliggende organer er i bevegelse. Ettersom marginene blir mindre, vil også en mindre del av ulike risikoorganer bli truffet av stråling, noe som fører til mindre toksisitet og dermed bivirkninger til pasienten.

## **2.9 Biologisk effekt**

Den ioniserende strålingen som leveres til cellene innenfor målvolumet vil medføre skader på cellens DNA som leder til celledød. I strålebehandling av kreft vil det normale vevet rundt den maligne tumoren også motta stråledoser. Det er derfor ikke mulig å skåne alle friske celler, men man kan sørge for å opprettholde en god terapeutisk ratio (TR). TR er forholdet mellom ønsket effekt på kreftcellene og uønsket effekt på det normale vevet. En god TR er når sannsynligheten for å drepe kreftcellene er større enn sannsynligheten for komplikasjoner på det normale vevet (NTCP). Dette er målet med strålebehandling. For å oppnå målet utnyttes forskjellene mellom kreftcellene og de friske cellene sin strålefølsomhet og reparasjonsevne. Kreftceller er mer strålefølsomme og har en lavere reparasjonsevne enn friske celler. Årsaken er at kreftcellene befinner seg oftere i mitosefasen av celledyklusen og derfor har en hyppigere celledeling. Celler er mer strålefølsomme i mitosefasen og ved store stråleinduserte skader på DNA vil cellen dø når den skal dele seg. Kreftceller reagerer derfor tidlig på stråling, mens friske celler reagerer senere. Det kan ta timer, dager eller år før den biologiske effekten viser seg, avhengig av vevstypen som blir bestrålt. Normalt vev kan reagere tidlig eller sent, avhengig av celleoppbygningen i vevet (20).

## **2.10 Toksisitet**

Toksisiteten vil variere ut fra hvilken type behandling pasienten får, antall fraksjoner og stråledose (21). For eksempel kan pasienter som har fått utført prostatektomi få ulik stråledose enn de med intakt prostata, som igjen vil påvirke toksisiteten.

Akutte bivirkninger som følge av toksisitet oppstår vanligvis i løpet av de første ukene av behandlingen og avtar gradvis. Noen pasienter kan også oppleve langvarige bivirkninger opp til måneder og år etter endt behandling. De viktigste bivirkningene oppstår i det genitourinære (GU) systemet, som involverer urinproduksjon og reproduksjon (22). Pasientene kan få blærebetennelse med hyppig, sviende vannlating og blod i urinen som følge av urinrørets reaksjon på stråling. Andre viktige bivirkninger oppstår i gastrointestinal (GI) systemet. GI-toksisitet referer til skade på magetarmkanalen (spesielt i rektum) og kan gi blødning, tap av appetitt, smerte og diare som kan påvirke pasientens livskvalitet. De akutte bivirkningene som kvalme, tretthet, hudirritasjon og vannlatingsproblemer er vanligvis midlertidige og kan håndteres med riktig medisinsk oppfølging (23). Imidlertid er seneffektene som kronisk blærebetennelse, hematuri og ereksjonssvikt mer alvorlig og kan føre til redusert livskvalitet på lang sikt (24).



Predikering av toksisitet de neste årene vil sannsynligvis forbedres, da kunstig intelligens stadig utvikles, med bedre algoritmer som kan forutse livskvaliteten pasienten vil få etter behandling (21).

For å rapportere toksisitet etter strålebehandling kan man anvende Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). CTCAE definerer og graderer uønskede bivirkninger, og er publisert av the National Cancer Institute. Her finnes det en egen graderingsskala fra 1-5, som viser til alvorlighetsgraden av bivirkning og toksisitet. Ikke alle gradene er aktuelle til hver bivirkning. Den generelle retningslinjen for gradering presenteres i tabell 2 (25).

**Tabell 2: CTCAE-gradering av bivirkninger**

Grad 1	Mild
Grad 2	Moderat
Grad 3	Alvorlig, men ikke livstruende
Grad 4	Livstruende
Grad 5	Dødelig

### **2.11 MR i strålebehandling**

Segmentering av prostata i strålebehandling, med bruk av MR, kan forbedre nøyaktigheten av inntegningen og dermed minske skade til bløtvev som befinner seg rundt tumoren. Dette kan bidra til å øke pasientens livskvalitet etter behandling (26). Til tross for MR-maskinens gode kvaliteter i strålebehandling, slik som utmerket kontrast i bløtvev og nøyaktighet, er det flere utfordringer knyttet til bruken (4). Ulike faktorer slik som forskjeller og bevegelser av pasientens anatomiske strukturer, i tillegg til MR-maskinens heterogenitet ved bildekvalitet og signalintensitet, gjør segmenteringen av prostata vanskelig (26). Ulempen med MR er at bildene krever lengre tid, som vil føre til lange behandlingsperioder.

### **2.12 CT i strålebehandling**

CBCT er den mest brukte modaliteten i strålebehandling. CBCT viser god kontrast mellom strukturer med ulik tetthet, slik som luft og skjelett. En ulempe med bruken av CBCT er artefakter som kommer fra fotonspredning, begrenset lysfelt samt dårligere kontrast til bløtvev (sammenlignet med MR). Til tross for ulempene er CBCT fortsatt den mest brukte modaliteten i stråleterapi, med en raskere behandlingstid per pasient som kan behandle flere titalls pasienter i uken (4).

## 3.0 Metode

### 3.1 Metodevalg

For å besvare problemstillingen ble det valgt å bruke en litteraturstudie som metode. Det ble utført en systematisk gjennomgang av forskningslitteraturstudier som var tilgjengelig og relatert til problemstillingen, samt et usystematisk søk. Formålet var å oppsummere og analysere eksisterende forskning om oART for å oppnå god forståelse, samt innhente oppdatert kunnskap om prostatakreft og moderne strålebehandlingsmetoder.

### 3.2 Søkeprosessen

Det systematiske litteratursøket ble utført i databasene Embase og PubMed. Dette er kilder til enkeltstudier med originale resultater, som publiserer fagartikler og tidsskrifter (27). Hensikten var å finne tidligere forskningsbasert litteratur som ville bidra til å besvare problemstillingen. Litteratursøket ble utført med flere kombinasjoner av engelske søkeord, for å få tilgang på et bredt spekter av relevante studier. En PICO-tabell presenteres nedenfor for å vise fremgangen av det systematiske litteratursøket.

I tillegg til et systematisk søk, ble det utført et usystematisk søk for å se etter artikler som går mer i dybden på den tradisjonelle strålebehandlingen. Det ble inkludert en artikkel (studie 4) fra det usystematiske søket. Dette søket var noe avvikende fra det systematiske søket, som kan ha påvirket studien, ved å gjøre det vanskelig for andre å gjenta søket. Den ene artikkelen kan ha skapt en ubalanse i de ellers systematiske funnene, men kan også ha bidratt til et større perspektiv rundt problemstillingen. For å beslutte om artikkelen kunne inkluderes i studien, ble dets innhold nøye vurdert for å se om funnene kunne brukes sammen med resterende artikler. Til tross for avviket, ble artikkelen vurdert som et relevant og positivt bidrag til studien.

**Tabell 3: PICO- tabell**

	Norske ord	Emneord (MesH)	Tekstord
<b>Populasjon</b>	Prostatakreftpasienter	Prostate cancer	Prostate neoplasm
<b>Intervensjon</b>	Konvensjonell strålebehandling	Radiotherapy	Standard radiotherapy, Conventional radiotherapy
<b>Sammenligning</b>	Online adaptiv strålebehandling	Online adaptive radiotherapy	Online adaptive radiation therapy

<b>Resultat</b>	Effekt av behandling, Bivirkninger	Toxicity	Toxicity, adverse effects
-----------------	------------------------------------	----------	---------------------------

**Tabell 4: Inklusjons- og eksklusjonskriterier**

Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier
Online adaptiv strålebehandling	Offline adaptiv strålebehandling
Studier som inneholder minst 2 av de 3 fokusområdene (marginer, toksisitet og tid)	Studier som inneholder kun ett fokusområde (marginer, toksisitet eller tid)
Prostatakreft	Studier med hovedfokus på andre krefttyper
Studier publisert etter 2019	Studier publisert før 2019

### 3.3 Søkedokumentasjon

Tabell 5 og 6 viser til utførte systematiske søk i to ulike databaser ved bruk av MesH ord. Det ble vurdert totalt 70 artikler, hvorav 8 ble inkludert i studien. Disse 8 artiklene var de samme i begge databasene.

Søk utført i Embase ble avgrenset fra år 2019 – 2024, for å finne relevant forskning fra de seneste 5 årene som kunne vise til fremskritt innen oART. Dette ble ikke gjort i PubMed på grunn av en begrenset mengde med resultat.

**Tabell 5: Søk og funn i Embase**

Søk nr.	Emneord	Identifiserte artikler	Vurderte artikler	Inkluderte artikler
1	«Prostatic neoplasms» OR «Prostatic neoplasm*» OR «Prostate cancer» OR «Prostatic cancer» OR «Prostate»	449 902	-	-
2	«Online adaptive radiotherapy» OR «oart» OR «Online adaptive» OR	1 352	-	-

	«Online adaptive radiation therapy»			
3	1 AND 2	242	41	8

**Tabell 6: Søk og funn i PubMed**

Søk nr.	Emneord	Identifiserte artikler	Vurderte artikler	Inkluderte artikler
1	«Prostatic Neoplasms» (MESH) OR «prostatic neoplasm*» OR «prostatic cancer» OR «prostate cancer» OR «prostate»	261 255	-	-
2	«Online adaptive radiotherapy» OR «OART» OR «online adaptive radiation therapy» OR «online adaptive»	637	-	-
3	1 AND 2	99	29	8

### 3.4 Metodekritikk

Datamaterialenes pålitelighet ble vurdert på bakgrunn av referansenes publikasjons troverdighet, forfatterens objektivitet og aktualitet i temaet.

Ulempen med et litteratursøk ble en begrenset mengde med tilgjengelige studier som utforsket både marginer, toksisitet og tid. Valg av en annen metode, som analyse fra et spesifikt sykehus, kunne vært gunstig da man ikke utelukkende kan forvente at et litteratursøk vil finne flere studier som har utforsket nøyaktig det man er på utkikk etter. Kombinasjoner av søkeord vil derfor være viktig. Det kan ikke utelukkes at andre søkeord og kombinasjoner enn de som ble brukt, kunne økt tilgjengeligheten på et større utvalg av relevante studier.

## 4.0 Resultater

**Tabell 7: Inkluderte artikler.**

Studie	Tittel
1	Online adaptive radiotherapy potentially reduces toxicity for high-prostate cancer treatment (28).
2	Cone-beam computed tomography-guided online adaptive radiotherapy is feasible for prostate cancer (29)
3	Varian ethos online adaptive radiotherapy for prostate cancer: Early results of contouring accuracy, treatment plan and time (30).
4	Quality-of-Life Outcomes and Toxicity Profile Among Patients With Localized Prostate Cancer After Radical Prostatectomy Treated With Stereotactic Body Radiation: The SCIMITAR Multicenter Phase 2 Trail (31).
5	Dosimetric benefit of online treatment plan adaptation in stereotactic ultrahypofractionated MR-guided radiotherapy for localized prostate cancer (32).
6	CT-based online adaptive radiotherapy improves target coverage and organs at risk (OAR) avoidance in stereotactic body radiation therapy (SBRT) for prostate cancer (33).
7	Reduction of PTV margins for elective pelvic nodes in online adaptive radiotherapy of prostate cancer patients (34).
8	Intrafraction Motion and Margin Assessment for Ethos Online Adaptive Radiotherapy Treatments of the Prostate and Seminal Vesicles (35).
9	Prospects for daily online adaptive radiotherapy via ethos for prostate cancer patients without nodal involvement using unedited CBCT auto-segmentation (36).

### Studie 1

Denne studien undersøkte potensialet MR-veiledet ART (MRgART) har for reduksjon av komplikasjonsrisiko for normalvev, sammenlignet med tradisjonell strålebehandling av prostatakraft med høy risiko. Det ble inkludert 20 pasienter i studien som fikk stråling mot prostata og utvalgte lymfekjertler.

### Relevant for vår studie

**Marginer:** Ved tradisjonell strålebehandling ble det brukt PTV-marginer mellom 7mm til 5mm. Gjennomsnittsverdien for PTV målt i volum ble 1060 cm<sup>3</sup>. Ved MR-veiledet oART ble det brukt PTV-marginer fra 2 til 5mm, som resulterte i en gjennomsnittsverdi på 569 cm<sup>3</sup> for PTV målt i volum.

### **Toksisitet:**

MRgART doser: 37 Gy til blæren, 34 Gy til rektum og 20 Gy til bukhinnen. MRgART NTCP: Urininkontinens 8,6%, smerter ved vannlating 5,2 % og akutt gastrointestinal toksisitet 1,9 %.

Tradisjonell strålebehandling doser: 50,4 Gy til blæren, 43,4 Gy til rektum, 29,3 Gy til bukhinnen. Tradisjonell strålebehandling NTCP: Urininkontinens 11,4%, smerter ved vannlating 8,0 % og akutt gastrointestinal toksisitet 19,3 %.

**Tid:** MRgART tok lengre tid å utføre enn tradisjonell strålebehandling, men det ble ikke oppgitt nøyaktig tidsbruk.

### **Studie 2**

Studien evaluerte gjennomførbarheten av CBCT-veiledet oART for prostatakreft. Studien inkluderte 11 pasienter med intakt prostata. Alle ble behandlet med 20 fraksjoner x 3 Gy til prostata. Det ble konkludert at CBCT-guidet oART er gjennomførbar.

### **Relevant for vår studie**

**Marginer:** På denne arbeidsplassen var standard PTV marginer på 7 og 8mm. Marginene ble brukt på oART, men redigert etter anatomiske endringer. Studien viser ikke til spesifikke tall på PTV reduksjon, men konkluderer med at marginene kan reduseres på grunn av CBCT-veiledet oART sin evne til å tilpasse seg indre anatomiske endringer.

**Toksisitet:** 2 av 11 pasienter ble registrert under kategorien “opplevd mild toksisitet”, hvorav 1 opplevde betennelse i endetarmen grad 1, mens den andre opplevde vannlatingsforstyrrelser grad 2. Det fantes ingen andre indikasjoner på bevisst toksisitet hos de resterende pasientene.

**Tid:** Studiet registrerte en gjennomsnittlig behandlingstid på  $17,5 \pm 3,2$  minutter, uten rapporterte avvik i den planlagte arbeidsflyten eller pasientrelaterte hendelser. Det ble konkludert med at en adaptiv arbeidsflyt var gjennomførbart med en gjennomsnittstid på 20 minutter. Studiet påpeker også at en MR-guided oART ville tatt 40-60 minutter å gjennomføre.

### **Studie 3**

Denne studien så på nøyaktigheten av autosegmentering, plankvalitet, fraksjonering og gjennomsnittstid ved oART. Det ble inkludert 18 pasienter behandlet med CBCT oART totalt,

med data fra 12 simulerte behandlinger og 6 kliniske behandlede pasienter. Studien viste at den adaptive planen møtte et større klinisk mål enn den planlagte planen.

### **Relevant for vår studie**

**Marginer:** Rektum, blære og sædblærer trengte ikke redigering i 11% av fraksjonene, mens 81% av fraksjonene trengte en del (mild) redigering.

Endringer og redigering på CTV-prostata krevde ingen endring rundt 80% av tiden. For tilfeller som involverer inntegning på lymfe og prostataseng, øker redigering av CTV betydelig. Totalt sett rapporterte denne studien at 72% av CTV ikke krever endring, mens 91% krever mindre endring.

**Toksisitet:** Den adaptive planen klarte å produsere lavere stråledoser sammenlignet med den planlagte planen, som dermed vil føre til lavere toksisitet hos pasienten. Den adaptive planen ble valgt fremfor den planlagte planen i 95% av tilfellene.

**Tid:** Den adaptive behandlingen tok ca. 19 min.

### **Studie 4**

Målet med denne studien var å vurdere toksisitet til GU- og GI-systemet, samt bivirkninger pasientene har fått etter postoperativ SBRT. Det ble inkludert 100 pasienter tidligere behandlet med CT- veiledet strålebehandling (CTgRT), som hadde en GS mellom 8 til 10. Blant disse fikk 69% CTgRT og 31% MR-veiledet strålebehandling (MRgRT). Pasientene ble behandlet med SBRT, med 30-34 Gy fordelt på 5 fraksjoner.

### **Relevant for vår studie**

**Marginer:** Det ble påvist en reduksjon fra 5mm ved CTgRT til 3 mm ved MRgRT. Studien bemerker også at tradisjonelle PTV-marginer i forbindelse med CTgRT (med moderat hypofraksjonering) er opptil 7 mm.

**Toksisitet:** Toksisiteten til risikoorganer og pasientenes livskvalitet ble vurdert en, tre og seks måneder etter behandling. En sammenligning viste at pasientene behandlet med CT opplevde betraktelig høyere grad av toksisitet mot de behandlet med MR. Av 100 pasienter opplevde 3 en toksisitet av grad 3 (høyeste grad), hvor 1 opplevde hematuri en måned etter bestråling, 1 opplevde akutt diare en uke etter bestråling, og 1 opplevde disseminert histoplasmose

(soppinfeksjon). Sammenlignet med CTgRT, var MRgRT assosiert med 30,5% reduksjon i akutt GI- toksisitet av enhver grad.

## **Studie 5**

Doseparametere ble undersøkt før og etter online plantilpasning i MR-veiledet ultrahypofraksjonert SBRT av lokalisert prostatakraft. Studien inkluderte 32 pasienter som fikk 37.5 Gy fordelt på 5 fraksjoner.

### **Relevant for vår studie**

**Marginer:** Den online plantilpasningen økte dekningen av PTV med 4,5 % sammenlignet med den planlagte planen. Dette medførte en dekning på 95% av PTV i over 95% av fraksjonene, sammenlignet med 95% av PTV i 18% av fraksjonene. Studien hadde PTV-marginer på 3mm, hvorav minimum 95% av PTV skulle få >95% av dosen, med en øvre grense på 107% av maksimal dose.

**Toksisitet:** Adapsjonen muliggjorde at dosen til blæren og rektum ble overholdt i alle tilfellene, sammenlignet med 93% uten adapsjon. I tillegg gjorde adapsjonen det mulig at det planlagte risikoorgan volumet i urinrøret oppfylte kravet om å holde seg under 37,5 Gy i 93% av fraksjonene, sammenlignet med 59% uten tilpasning.

**Tid:** Re-kontureringen og reoptimaliseringen av planene hadde en gjennomsnittlig varighet på 39 minutter, med en rekkevidde på 22-78 minutter.

## **Studie 6**

Studien demonstrerte hvordan CT-basert oART kan forbedre dekning av målvolumet og unngåelse av OAR ved SBRT med behandling av prostatakraft. Det ble inkludert 7 pasienter i studien, med varierende GS fra 2 til 5.

### **Relevant for vår studie**

**Marginer:** Den adaptive planen viste signifikante reduksjoner i PTV-marginer til lymfekjertler i bekkenet.

**Toksisitet:** Den planlagte planen ga 8 Gy til rektum, 8,2 Gy til blæren og 5,4 Gy til tarmen. Den adapterte planen ga 7,7 Gy til rektum, 8,3 Gy til blæren og 5,4 Gy til tarm. Økningen på dose til blære var liten, men fortsatt innenfor grenseverdiene. Den adaptive planen reduserte



dosen til rektum med 2 Gy over hele behandlingsforløpet. Ingen pasienter opplevde grad 3 eller høyere av GU og GI toksisitet.

### **Studie 7**

Denne studien så på hvordan CBCT basert oART kunne redusere PTV marginer, sammenlignet med tradisjonell strålebehandling, basert på indre anatomiske bevegelser. Det ble inkludert 10 pasienter i studien, hvor 7 av dem fikk en 5mm PTV-margin, og de 3 andre fikk 4mm.

#### **Relevant for vår studie**

**Marginer:** Den tradisjonelle PTV marginstørrelsen på 7mm ble redusert ned til 4mm og 5mm, som ble vurdert som gjennomførbar til å iverksette i praksis. Det ble også forsøkt å bruke en 3mm PTV margin, men 39% av fraksjonene var inkonklusive, og stråleterapeutene vurderte de som upresise.

**Toksisitet:** Gjennomsnittsdosen til mage-tarmsystemet ble redusert med 0,6-0,8 Gy for hver mm av PTV som ble redusert. For de med 5mm PTV-margin var forskjellen mellom den tradisjonelle og den gjennomsnittlige tarmdosen til oART alltid mindre enn 0,4 Gy, mens det ved 4mm alltid var mindre enn 0,3 Gy.

**Tid:** Gjennomsnittlig behandlingstid var på ca. 22 minutter.

### **Studie 8**

Formålet med denne studien var å se på indre anatomiske bevegelser og deretter hvilke PTV marginer som kunne brukes i oART for å skape en god arbeidsflyt. Det ble inkludert 65 fraksjoner fra 13 oART pasienter i denne retrospektive studien.

#### **Relevant for vår studie**

**Marginer:** Del 1 av studien viste at verifisering og justering av CBCT, førte til en 4mm margin på prostata og en 5mm margin på sædblæreene. Del 2 av studien viste at oART med bruk av Ethos, var overlegen sammenlignet med IGRT som brukte marginer på 7 mm.

**Toksisitet:** Det ble gitt 30 Gy til kroppen i sin helhet, som ble redusert med 26%, samt en del som mottok 57 Gy som ble redusert med 21%. Studien konkluderte med at en slik reduksjon i dose i høy sannsynlighet også vil medføre en reduksjon i toksisitet til OAR.

**Tid:** Behandlingstiden ved oART var gjennomsnittlig 17,1 minutter, med et standardavvik på 5,8 minutter. Man kunne etter flere fraksjoner se at behandlingstiden ble redusert fra første fraksjon på 18,6 minutter ned til 15,5 minutter ved fraksjon nr. 17.

## **Studie 9**

Hensikten var å se om det var mulig å utføre oART uten å være avhengig av fysikere for å manuelt redigere etter autosegmentering, slik at man kunne minimere tiden det tar å utføre det kliniske arbeidet. Det ble inkludert 25 pasienter i denne studien.

### **Relevant for vår studie**

**Marginer:** 25 prostatakreftpasienter som tidligere var behandlet, ble planlagt på nytt ved å bruke en Ethos kalkulator. Det ble tatt i bruk PTV marginer på 3, 5 og 7mm. I 89% av fraksjonene ved den tradisjonelle metoden ble CTV dekt 98%. oART klarte å forbedre dekningen til tilnærmet 100% ved alle fraksjonene.

**Toksisitet:** Ved tradisjonell behandling hvor blære og rektum gikk over planlagte doseverdier, ble disse verdiene ved oART redusert med  $13.1\% \pm 1.0\%$  og  $6.5\% \pm 7.3\%$ . Resultatene viste en reduksjon av CTV, i tillegg til å redusere dose til bløtvev. Studien uttalte videre at det var mulig at en adaptiv plan kan resultere i en lavere toksisitet for pasienter med prostatakrefte.

**Tid:** Studien konkluderte med at en adaptiv behandlingsplan ville spare tid, redusere bevegelsesartefakter og antall pasienter som kan behandles på en dag. Studien påpekte at den adaptive planen kunne bruke lengre tid på første fraksjon, ved at fysikere var til stede for å justere de største endringene, for så å gjennomføre med Ethos' autosegmentering ved videre behandling hvor det kun vil være behov for mindre justeringer underveis.

## 5.0 Diskusjon

**Marginer:** Å finne gode marginer for hver pasient er en balanse mellom stråling til tumor og besparing av friskt vev (20). Studie 1, 2, 4, 7 og 8 viser til tradisjonelle PTV marginer på 7mm. Disse studiene, med unntak av studie 4 som kun omhandler tradisjonell strålebehandling, viser alle til en mulig reduksjon av PTV marginene ved bruk av oART, med både CT og MR. En PTV margin på 7mm vil sørge for nødvendig tumorkontroll og ulike endringer underveis, men det vil også føre til høyere stråledoser, samt flere kortsiktige og langsiktige bivirkninger til pasienten (5). Det er derfor viktig å se på muligheten for å redusere marginene der det er mulig. Studie 1 viser en reduksjon av PTV marginer fra 7mm til 3, 4 og 5mm. Til tross for disse positive utfallene er det viktig å understreke behandlingens kvalitet. Ved mindre marginer er det flere hensyn som må tas, blant annet å sikre høy nok stråledose til tumor og vurdere organbevegelse (29). Den uttalte marginreduksjonen i studie 1 ble dog ansett som klinisk akseptabel og gjennomførbar.

Pasienter behandlet med MR er inkludert i studie 1, 4 og 5. Studie 4 viser til strålebehandling uten adaptasjon, med PTV margin på 5mm for CT og 3mm for MR. Dette viser at MR kan bruke små marginer, slik oART har klart, uten bruk av adaptasjon. Derimot er MR svært tidkrevende, som kan være ugunstig for pasienten og arbeidsflyten. En PTV margin på 3mm ble også brukt i studie 5, med bruk av oART, som resulterte i en vesentlig bedre dekning av PTV ved oART sammenlignet med tradisjonell. En forklaring til hvorfor MR klarer å ta i bruk så små marginer som 3mm, er modalitetens evne til å vise detaljer av høy kvalitet, sammenlignet med CT. Det vil derfor være lettere å se små anatomiske strukturer, og tegne inn marginer deretter (26).

Studie 2, 4, 6, 7, 8 og 9 undersøkte pasienter behandlet med CT. Ved bruk av CT vil det naturligvis være noe større marginer enn ved MR, for å kunne ta hensyn til de indre anatomiske bevegelsene. Det er derfor gunstig å se nærmere på om oART kan redusere disse marginene. Med unntak av studie 9 rapporterte disse studiene en reduksjon i PTV marginer fra 7mm, hvor studie 2 og 8 viser til nye marginer på henholdsvis 4 og 5mm, mens resterende studier viser til en stor sannsynlighet for reduksjon. Studie 9 tok i bruk PTV marginer på 3, 5 og 7mm, hvor oART viste en bedre dekning av målvolument enn den tradisjonelle, i likhet med studie 5.

I lys av disse resultatene er det tydelig at den adaptive planen gir mindre marginer enn den tradisjonelle planen. Adaptiv planlegging reduserer de store marginene som tradisjonell planlegging bruker, ved å daglig tilpasse etter bevegelsene fra blæra (4). Det kan derimot være

verdt å merke seg at mindre marginer vil kreve økt nøyaktighet i planleggingen og gjennomføringen av behandlingsplanen, samt andre faktorer som behov for opplæring, mer forskning og utvikling av avansert bildeteknologi. Disse reduksjonene i marginstørrelse vil kunne føre til lavere stråledoser, som igjen medfører mindre toksisitet til OAR. Toksisiteten er viktig å tenke på for å ta hensyn til pasientenes livskvalitet etter strålebehandling.

**Toksisitet:** Resultatene fra de utvalgte studiene hadde et varierende fokus på toksisitet, der studie 3, 5, 7, 8 og 9 ikke viste til spesifikke behandlingsrelaterte bivirkninger. Studiene viste riktignok til reduserte stråledoser ved bruk av oART i strålebehandling mot prostatakreft. Studie 3 sin CBCT-veiledet oART produserte lavere stråledoser i sammenligning med den planlagte planen, der den adaptive planen ble anvendt i 95% av tilfellene. Resultatene fra studie 7 viste mer spesifikt at CBCT-veiledet oART reduserte gjennomsnittsdosen til mage-tarmsystemet med 0,6-0,8 Gy for hver mm av PTV som ble redusert. Studie 5 som benyttet MR-veiledet oART viste også til positive resultater i favør oART etter sammenligning mellom den planlagte- og adapterte planen. Her gjorde den adapterte planen det mulig å overholde stråledosen til rektum og blæren i alle tilfellene, i sammenligning med 93% uten adaptasjon. Adaptasjonen gjorde det også mulig at dosen til OAR volumet i urinrøret ble holdt under 37,5 Gy i 93% av fraksjonene, sammenlignet med 59% uten adaptasjon. Mindre stråledoser til OAR enn til målvolumet er viktig for å redusere risikoen for akutte og sene bivirkninger (21). Basert på de positive margin- og dosereduksjonene i studie 3, 5, 7 og 8, er det grunn til å tro at ytterligere fokus på strålebehandlingens effekt, også kunne vist til reduserte alvorlighetsgrader av toksisitet.

Studie 9 antok at den adaptive planen sannsynligvis kunne lede til lavere toksisitet hos prostatakreftpasienter. Dette på grunn av identifiserte reduksjoner i doseverdier, samt doser til bløtvevet sammenlignet med den planlagte planen. Studie 1 undersøkte NTCP ved å sammenligne MRgART med tradisjonell strålebehandling. Resultatene viste til en dosereduksjon på 13,4 Gy til blæren, 9,4 Gy til rektum og 9,3 Gy til bukhinnen. Dette ga en redusert median risiko for NTCP på 2,8% for urininkontinens, 2,8% for vannlatingsmerter og 17,4% for GI toksisitet. En redusert NTCP vil kunne bidra til en god TR, der sannsynligheten for helbredelse er større enn skaden på normalt vev (20). Fra antagelsen i studie 9 og resultatene i studie 1 ble det identifisert likheter med studie 2 og 6, som begge viste til spesifikke resultater på toksisitet ved oART. Blant disse var det ingen av pasientene som opplevde hverken GU- eller GI toksisitet høyere enn grad 2. Dette vil altså si at ingen av pasientene i studie 2 og 6

opplevde alvorlig toksisitet. I studie 2 kan man se antydning til hvordan dette kan påvirke pasientens bivirkninger. Her var det kun 2 av 11 pasienter som opplevde toksisitet, der en pasient opplevde betennelse i endetarmen grad 1 og en annen opplevde vannlatingsforstyrrelser grad 2.

I studie 4 ble det ikke benyttet oART, men CTgRT- og MRgRT SBRT. Pasientene behandlet med CTgRT opplevde en betraktelig høyere grad av toksisitet i sammenligning med MRgRT. MRgRT ble assosiert med en reduksjon på 30,5% i akutt GI-toksisitet av enhver grad. Dette kan forklares med MR sin gode bløtvevskontrast og evne til å forbedre segmenteringen av prostata i strålebehandling (4, 26). Totalt var det 3 av 100 pasienter i studie 4 som opplevde alvorlig toksisitet. Her ble det identifisert bivirkninger av grad 3 som akutt diare og soppinfeksjon etter behandling. Sammenlignet med studie 2 og 6 kan det derfor antas at den alvorlige graden av toksisitet mulig ville vært lavere, dersom pasientene i studie 4 ble behandlet med CT- eller MR veiledet oART.

**Tid:** En av de viktigste utfordringene som vil begrense bruk og implementering av oART-metoder for strålebehandling er tid og fordeling av kliniske ressurser (3).

Studie 2 rapporterer om en gjennomsnittlig behandlingstid på ca. 20 minutter for oART ved bruk av Ethos-systemet. Dette samsvarer med studie 3, 7 og 8 som brukte henholdsvis 19, 22 og 17 minutter. Disse studiene har alle brukt CT i behandlingen. Ved bruk av MR rapporterer studie 1 en økt tidsbruk ved bruk av oART sammenlignet med tradisjonell, uten å nevne mer spesifikt. Studie 5 har en gjennomsnittlig behandlingstid på 39 minutter, mens studie 2 påpeker en lengre behandlingstid på rundt 40 til 60 minutter ved bruk av MR-Linac.

Tradisjonell strålebehandling tar normalt sett kun få minutter å gjennomføre (9). Det anbefales ikke å gå over 30 minutter, da det kan være krevende for pasienten (4). Tiden kan derimot forbedres over tid, noe studie 8 og 9 viser til.

Studie 8 påviste en reduksjon i tidsbruk for behandling med oART etter flere fraksjoner var gitt. En mulig forklaring kan være at pasienten etter hvert lærer seg prosessen bedre og dermed blir mer kjent med behandlingen. Pasienten vil blant annet lære å møte opp til hver behandling med full blære, noe som over tid kan være lettere å fullføre, da man blir mer kjent med egen kropp. En annen årsak kan være at stråleterapeutene blir mer kjent med hver kasus underveis,

og dermed gjennomfører hver behandling raskere (35). På grunn av den daglige oppdateringen tar oART lengre tid å gjennomføre enn den tradisjonelle, og er derfor vanskeligere å iverksette i praksis (26). Studie 9 viser også til en forbedring av tid underveis i autosegmenteringen, med samme årsak som studie 8 gir, at stråleterapeutene blir mer kjent med prosessen.

Det tar tid å iverksette nye teknologiske metoder i helsevesenet. Ulike faktorer som tar tid, er forskning og opplæring. Etersom kunstig intelligens er i stadig utvikling, vil også radiografyrket utvikles videre. For å oppnå god nytte av bruk og implementering av oART er det viktig å være bevisst på stråleterapeutens rolle og behov for opplæring. Allsidige prosesser innen ART og utdanningsløp er avgjørende for å forberede stråleterapeutene til å styre de daglige adaptive behandlingene (37).

### **Svakheter med studien**

Det ble ikke forsøkt å inkludere andre søkeord i det systematiske søket, som kunne preget utvalget av studier. Man må ta i betraktning at det ble brukt andre søkeord i det usystematiske søket, som kan ha skapt skjevhet i resultatene.

Med studiets hovedfokus ble utvalget preget av å innhente studier som inkluderte flere av de nevnte fokusområdene. Flere studier ble derfor nedprioritert til fordel for dem som inkluderte flere av fokusområdene. Dette kan ha medført tap av dybdeinformasjon fra de nedprioriterte studiene som gikk spesifikt inn på et av områdene.

Søket ble foretatt på engelsk. Språklige misforståelser med feiltolkning av studienes resultater og konklusjoner, kan ha påvirket utfallet av litteraturstudien.

### **Konklusjon**

Bruken av oART i strålebehandling av prostatakreft kan føre til mindre PTV marginer, med en reduksjon fra 7mm til 3, 4 og 5mm med bruk av CT- og MR-veiledet oART. En slik reduksjon vil kunne gi mindre stråledoser til OAR, hvor en studie viser til en redusert risiko på 17,4% for bivirkninger til tarm. Dette gir potensial for redusert toksisitet og forbedret livskvalitet. oART metoden er derimot ressurs- og tidkrevende, som gjør det utfordrende å gjennomføre i klinisk praksis. Til tross for utfordringene, er det flere studier som viser at oART er klinisk gjennomførbart.

## 6.0 Referanseliste

1. Kreft i Norge: Kreftregisteret 2024 [updated 07.05.2024. Available from: <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/om-kreft/>.
2. Kreftforeningen. Prostatakraft 2024 [Available from: <https://kreftforeningen.no/om-kreft/kreftformer/prostatakraft/>.
3. Lavrova E, Garrett MD, Wang YF, Chin C, Elliston C, Savacool M, et al. Adaptive Radiation Therapy: A Review of CT-based Techniques. *Radiol Imaging Cancer*. 2023;5(4):e230011.
4. Lim-Reinders S, Keller BM, Al-Ward S, Sahgal A, Kim A. Online Adaptive Radiation Therapy. *International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics*. 2017;99(4):994-1003.
5. Burnet NG, Thomas SJ, Burton KE, Jefferies SJ. Defining the tumour and target volumes for radiotherapy. *Cancer Imaging*. 2004;4(2):153-61.
6. Wahlqvist KTR. Prostata. In: *Ileksikon Sm*, editor. 2022.
7. Risk groups: Prostate Cancer Foundation; [cited 2024 03.05.2024]. Available from: <https://www.pcf.org/about-prostate-cancer/diagnosis-staging-prostate-cancer/risk-groups/>.
8. Klassifikasjon og staging Helsedirektoratet 2023 [updated 27.01.2023; cited 2024 09.05.2024]. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/prostatakraft-handlingsprogram/klassifikasjon-og-staging>.
9. Kreftforeningen. Strålebehandling ved kreft Oslo: Helsedirektoratet; 2022 [updated 08.09.2022. Available from: <https://www.helsenorge.no/sykdom/kreft/stralebehandling/>.
10. Feng M, Valdes G, Dixit N, Solberg TD. Machine Learning in Radiation Oncology: Opportunities, Requirements, and Needs. *Frontiers in Oncology*. 2018;8.
11. Ghilezan M, Yan D, Martinez A. Adaptive radiation therapy for prostate cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2010;20(2):130-7.
12. Sonke J-J, Aznar M, Rasch C. Adaptive Radiotherapy for Anatomical Changes. *Seminars in Radiation Oncology*. 2019;29(3):245-57.
13. Yang C, Liu F, Ahunbay E, Chang Y-W, Lawton C, Schultz C, et al. Combined online and offline adaptive radiation therapy: A dosimetric feasibility study. *Practical Radiation Oncology*. 2014;4(1):e75-e83.
14. Muelas-Soria R, García-Mollá R, Morillo-Macías V, Bonaque-Alandí J, Sorribes-Carreras P, García-Piñón F, Ferrer-Albiach C. The Usefulness of Adaptive Radiotherapy in Prostate Cancer: How, When, and Who? *Biomedicines*. 2022;10(6).
15. Green OL, Henke LE, Hugo GD. Practical Clinical Workflows for Online and Offline Adaptive Radiation Therapy. *Semin Radiat Oncol*. 2019;29(3):219-27.
16. van de Schoot AJ, Hoffmans D, van Ingen KM, Simons MJ, Wiersma J. Characterization of Ethos therapy systems for adaptive radiation therapy: A multi-machine comparison. *J Appl Clin Med Phys*. 2023;24(5):e13905.
17. Dassen MG, Janssen T, Kusters M, Pos F, Kerkmeijer LGW, van der Heide UA, van der Bijl E. Comparing adaptation strategies in MRI-guided online adaptive radiotherapy for prostate cancer: Implications for treatment margins. *Radiotherapy and Oncology*. 2023;186.
18. Lamb J, Cao M, Kishan A, Agazaryan N, Thomas DH, Shaverdian N, et al. Online Adaptive Radiation Therapy: Implementation of a New Process of Care. *Cureus*. 2017;9(8):e1618.
19. Bertholet J, Anastasi G, Noble D, Bel A, van Leeuwen R, Roggen T, et al. Patterns of practice for adaptive and real-time radiation therapy (POP-ART RT) part II: Offline and online plan adaption for interfractional changes. *Radiotherapy and Oncology*. 2020;153:88-96.
20. Jan Degerfält I-MM, Lena Sharp. Strålebehandling: Författarna och studentlitteratur; 2022.
21. Parkinson C, Matthams C, Foley K, Spezi E. Artificial intelligence in radiation oncology: A review of its current status and potential application for the radiotherapy workforce. *Radiography*. 2021;27:S63-S8.



22. Wang K, Tepper JE. Radiation therapy-associated toxicity: Etiology, management, and prevention. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(5):437-54.
23. Prostatakreft: Kreflex; 2024 [cited 2024 15.05.2024]. Available from: <https://www.kreflex.no/Prostatakreft/Prosedyrefolder/OPPFOLGING/Prostata-strålebehandling-bivirkninger?lg=ks&containsFaq=False&CancerType=Prostata>.
24. Maggio A, Rancati T, Gatti M, Cante D, Avuzzi B, Bianconi C, et al. Quality of Life Longitudinal Evaluation in Prostate Cancer Patients from Radiotherapy Start to 5 Years after IMRT-IGRT. *Curr Oncol.* 2024;31(2):839-48.
25. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCE): NIH National Cancer Institute; 2017 [updated november 27 2017; cited 2024 22. 05. 2024]. Available from: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf).
26. He M, Cao Y, Chi C, Yang X, Ramin R, Wang S, et al. Research progress on deep learning in magnetic resonance imaging-based diagnosis and treatment of prostate cancer: a review on the current status and perspectives. *Front Oncol.* 2023;13:1189370.
27. Litteratursøk: Helsebiblioteket; 2017 [updated 14.07.2017; cited 2024 02.03.2024]. Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/artikler/kunnskapsbasert-praksis/kunnskapsbasertpraksis.no#3litteratursok-33-databaser>.
28. Christiansen RL, Dysager L, Hansen CR, Jensen HR, Schytte T, Nyborg CJ, et al. Online adaptive radiotherapy potentially reduces toxicity for high-risk prostate cancer treatment. *Radiother Oncol.* 2022;167:165-71.
29. Zwart LGM, Ong F, ten Asbroek LA, van Dieren EB, Koch SA, Bhawanie A, et al. Cone-beam computed tomography-guided online adaptive radiotherapy is feasible for prostate cancer patients. *Physics and Imaging in Radiation Oncology.* 2022;22:98-103.
30. Byrne M, Archibald-Heeren B, Hu Y, Teh A, Beserminji R, Cai E, et al. Varian ethos online adaptive radiotherapy for prostate cancer: Early results of contouring accuracy, treatment plan quality, and treatment time. *J Appl Clin Med Phys.* 2022;23(1):e13479.
31. Ma TM, Ballas LK, Wilhalme H, Sachdeva A, Chong N, Sharma S, et al. Quality-of-Life Outcomes and Toxicity Profile Among Patients With Localized Prostate Cancer After Radical Prostatectomy Treated With Stereotactic Body Radiation: The SCIMITAR Multicenter Phase 2 Trial. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics.* 2023;115(1):142-52.
32. Fink CA, Buchele C, Baumann L, Liermann J, Hoegen P, Ristau J, et al. Dosimetric benefit of online treatment plan adaptation in stereotactic ultrahypofractionated MR-guided radiotherapy for localized prostate cancer. *Frontiers in Oncology.* 2024;14.
33. Waters M, Price A, Laugeman E, Henke L, Hugo G, Stowe H, et al. CT-based online adaptive radiotherapy improves target coverage and organ at risk (OAR) avoidance in stereotactic body radiation therapy (SBRT) for prostate cancer. *Clinical and Translational Radiation Oncology.* 2024;44:100693.
34. Brennsæter JA, Dahle TJ, Moi JN, Svanberg IF, Haaland GS, Pilskog S. Reduction of PTV margins for elective pelvic lymph nodes in online adaptive radiotherapy of prostate cancer patients. *Acta Oncologica.* 2023;62(10):1208-14.
35. Byrne M, Teh AYM, Archibald-Heeren B, Hu Y, Rijken J, Luo S, et al. Intrafraction Motion and Margin Assessment for Ethos Online Adaptive Radiotherapy Treatments of the Prostate and Seminal Vesicles. *Adv Radiat Oncol.* 2024;9(3):101405.
36. Moazzezi M, Rose B, Kisling K, Moore KL, Ray X. Prospects for daily online adaptive radiotherapy via ethos for prostate cancer patients without nodal involvement using unedited CBCT auto-segmentation. *J Appl Clin Med Phys.* 2021;22(10):82-93.
37. Tsang YM, Routsis DS. Adapting for Adaptive Radiotherapy (ART): The need to evolve our roles as Therapeutic Radiographers. *Radiography.* 2021;27:S39-S42.



