



Rad 3911, Bacheloroppgaven

Ann Mari Gransjøen / 090787

Alexandra Zhdanova / 080881

Malin Kristiansen / 090778

***PROTONTERAPIENS POTENSIALE SOM
BEHANDLING AV RETINOBLASTOM***

**PROTON THERAPYS POTENTIAL AS TREATMENT OF
RETINOBLASTOMA**

Ann Mari Gransjøen, Alexandra Zhdanova, Malin Kristiansen

09HBRAD

Høgskolen i Gjøvik, avdeling for helse, omsorg og sykepleie, seksjon for radiografi og helse teknologi.

Mai 2012

Antall ord: 9830

Sammendrag

I denne oppgaven skal vi se på protonterapiens potensiale som cancerbehandling. Det vi kommer til å se på når det kommer til protonterapi er fysikken bak denne teknikken, nøyaktigheten den kan gi, og eventuelle fordeler / ulemper med metoden.

Formålet med denne studien er å se om protonterapi kan bli en mer optimal behandling for pasienter med retinoblastom enn de behandlingstilbudene som eksisterer i dag. Vi ser på dette som et viktig tema siden det ikke skal like mye stråledose til for å påføre senskader på barn som på voksne.

Retinoblastom er en cancertype som utgår fra netthinnen i øyet, og utelukkende rammer barn. Sykdommen kan ramme et eller begge øyne, og under fire års alder. Det finnes flere behandlingstilbudninger, blant annet fotonstråling og kjemoterapi. Det vi konsentrerer oss om i denne oppgaven er protonterapi, som er en form for stråleterapi. Denne bruker protoner istedenfor fotoner i sin behandling, som har en annen energikurve.

Resultatene vi kom frem til i denne studien viste at protonterapi har en helt annen nøyaktighet. Blant annet så vi sju ganger så høye doser til orbitalbein med fotoner enn protoner. Protonterapi ser også ut til å gi mindre risiko for sekundærcancer og i noen tilfeller: mindre risiko for tilbakefall. Å konkludere med noe i denne oppgaven er vanskelig, siden det er lite tilgjengelige data om langtidseffekter av behandlingen. Det vi ser er at det kan være flere faktorer som tilsier at protonterapi kan ha et potensiale til å bli en mer optimal behandling.

Summary

In this article we are going to explore proton therapy's potential as a cancer treatment. We are going to look at the physics behind this technique, the accuracy it can offer, and any pros and cons concerning this treatment.

The objective of this study is to see whether proton therapy is a more optimal treatment option than those existing today. We view upon this as an important subject since you can induce radiation damage to a child with far less irradiation than the irradiation needed to inflict the same damage to an adult.

Retinoblastoma is a type of cancer that emanates from cells in the retina. This disease exclusively affects children, usually under the age of four, and can affect either one or both eyes. There are many treatment options, among these chemotherapy and radiotherapy. We will concentrate on proton therapy, which is a form for radiotherapy, but uses protons rather than photons which has a different energy curve.

The results we found during the work with this study were that proton therapy has quite a different accuracy than photons. We saw irradiation doses to orbital bone with photons that were sevenfold that given with protons. We also found that proton therapy seems to have a lower risk of secondary cancer and relapses. To conclude with anything in this study is difficult since there is little available data on long term effects. We can see however, that there are factors implying proton therapy's potential to become a more optimal treatment than photons.

Innhold

1.0 Innledning	1
1.1 Begrepsavklaring	3
2.0 Teori.....	4
2.1 Netthinna (retina).....	4
2.2 Retinoblastom.....	5
2.3 Overlevelsesrater.....	6
2.3 Protonterapi.....	7
3.0 Metode	12
3.1 Metodekritikk.....	16
4.0 Resultater	17
4.1 Øyeposisjon og stråleretning.....	17
4.1.2 Risikoorganer og nøyaktighet	19
4.2 Tilbakefall.....	21
4.2.1 Case 1.....	23
4.2.2 Case 2.....	23
4.2.3 Case 3.....	23
4.2.4 Case 4.....	24
4.2.5 Case 5.....	24
4.2.6 Case 6.....	24
4.3 Bivirkninger	25
4.4 Sekundærcancer	26
5.0 Diskusjon	28
5.1 Dekning av målvolum og nøyaktighet	28
5.1.1 Vinkling og dosebesparing.....	30
5.1.2 Risikoorganer	31
5.2 Tilbakefall.....	33
5.3 Bivirkninger	35

5.4 Sekundærcancer og overlevelsesrate	36
5.4.1 Overlevelsesrate	37
5.5 Nøytronspredning – ikke et tema?	39
6.0 Konklusjon	40
7.0 Litteraturliste	41

Tabelliste

Tabell 1: Begreper

Tabell 2: Inklusjon & Eksklusjon

Tabell 3: Søking og resultater

Tabell 4: Case 1 - 6

Figurliste

Figur 1: Øyet og risikoorganer

Figur 2: Energikurver

Figur 3: Vekstsoner

1.0 Innledning

Denne oppgaven omhandler protonterapiens potensiale som behandling av retinoblastom, en cancertype som utelukkende rammer barn. Formålet med oppgaven er å se om protonterapi kan være en mer optimal behandling enn de tilbudene som eksisterer per i dag.

Med optimal behandling menes det i denne sammenhengen mindre risiko for tilbakefall, sekundærkreft, og en mer avgrenset behandling av målvolumet, mindre bivirkninger, og høyere overlevelseshastighet. Dette er et viktig tema siden man alltid streber etter å gi barn så optimal behandling som mulig, med så lite skade på friskt vev som mulig, som gir høyere livskvalitet. Denne kunnskapen er viktig for det radiograffaglige praksisfeltet fordi dette er en relativt ny type behandling som kan gi bedre utfall enn fotonstråling, og forbedre livskvaliteten til pasienter med retinoblastom.

Problemstillingen gruppen har kommet frem til er derfor: ***Kan protonterapi bli en mer optimal behandling for pasienter med retinoblastom enn tradisjonell strålebehandling?***

Opgaven skal kort omhandle protonterapi generelt, samt sykdomslæren bak cancertypen det er valgt å skrive om. For å sette protonterapi i en større kontekst skal vi også skrive kort om fotonstråling for å få et sammenligningsgrunnlag. Det har blitt utført en del forskning på protonterapi, og det er flere studier som viser et potensiale til en mer nøyaktig strålebehandling mens man holder seg under terskeldoser.

En studie utført av Marco Krengli MD med flere (m. fl) fra 2005 viser også at denne typen terapi gir mindre bivirkninger enn fotonterapi. I tillegg viste en rapport utgitt av

helsedirektoratet i 2010 at mindre bivirkninger kan være en følge av at protonterapi gir mindre skade til friskt vev. En studie utført i samme år av Catherine T. Lee m.fl viser også at protonterapi er den mest nøyaktige av den og forskjellige typer fotonterapi (Krengli m.fl, 2005, Lee m.fl 2005).

Vi mener at vår problemstilling er radiograffaglig relevant fordi man må holde seg oppdatert på fagområdet. I dette tilfellet viser oppgaven en ny modalitet til praksisfeltet, og hvordan den fungerer i forhold til allerede eksisterende modaliteter. I tillegg kan man påpeke at det er radiografer som kommer til å jobbe med å gi denne typen behandling hvis Norge får et protonsenters i fremtiden. På en annen side kan ikke denne oppgaven gi tilstrekkelig kunnskap om langtidseffektene av denne behandlingen, noe som kan sees på som en svakhet. Dette gjør også at vi ikke med fullstendig sikkerhet kan si om denne typen behandling er den mest optimale, men vi kan si om det ser ut som den kan bli det.

Vi har valgt å avgrense oppgaven til og kun omhandle pasienter med retinoblastom. Dette er både på grunn av oppgavens omfang og på grunn av at man kan finne mye stoff om sykdommen. I tillegg er det mange risikoorganer rundt øynene som kan påvirke disse pasientene hvis de blir skadet. Dette er synsnerven (nervus opticus) samt vekstsentrene i orbita. I tillegg ligger øynene i nærheten av hjernen, som også er et strålefølsomt organ, spesielt hos så unge pasienter.

Hos barn vet vi at hjernen er i vekst, og vi vet også at vev i vekst er spesielt strålefølsomt. Derfor skal det ikke like store doser til for å påføre skader i vevet, som igjen påvirker pasientens livskvalitet. En tredje faktor som spilte inn på valget av nettopp denne typen cancer er at vi ville finne ut om hva som kunne være den mest optimale behandlingen av barn.

1.1 Begrepsavklaring

Tabell 1: Begreper

Batterende	Gi uttrykk for debattørens holdning / mening og ta opp et emne til debatt.
Enukleasjon	Kirurgisk fjerning av øyet
Foveaområdet	Den gule flekken
Hadronterapi	Alle typer strålebehandling
Kryoterapi	Behandlingsform der man fryser ned svulsten
Leukokori	Hvit masse bak pupillene
Oftalmoskopi	Undersøkelse av øyebunnen & retina
Ora serrata retinae	Netthinnens fremre kant, overgangen til den fotosensitive delen av retina
Reseksjonsrand	De kirurgiske skjæreflatene i et operasjonpreparat
Intergral stråledose	Den totale energien absorbert i en pasient når utsatt for stråling.

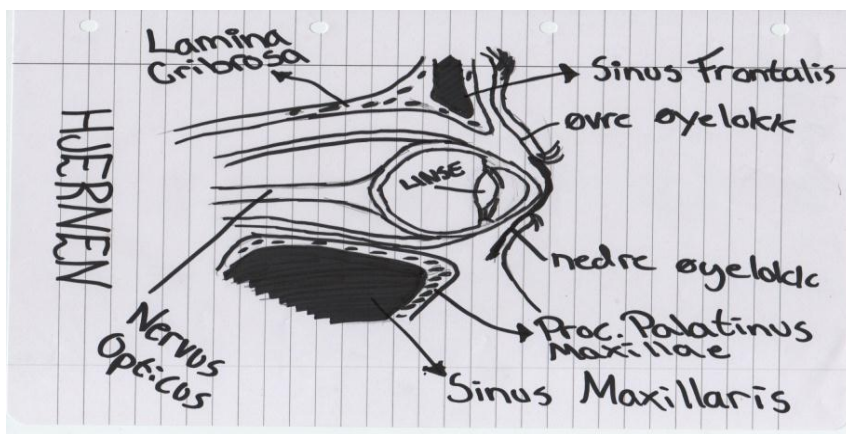
2.0 Teori

I dette kapittelet skal vi fremstille oppgavens teoretiske perspektiv. Det vi ønsker å se nærmere på er netthinnens oppbygning (veldig kort), og sykdomslæren og forskjellige behandlingstilbud til retinoblastom. I tillegg til dette skal vi se på det mest grunnleggende om protonterapi, blant annet hvordan såkalte proton – beams fungerer, og hvordan et protonsender kan bygges opp. Dette er for å gi et teoretisk grunnlag.

2.1 Netthinna (retina).

Retina ligger under årehinna (cornea) og det er det innerste laget i øyevæggen. Dens fremre kant heter ora serrata, og er koblingen mellom retina og musklene i øyet. Den markerer også overgangen til den delen av retina som er veldig fotosensitiv. Retina har som oppgave å omdanne lysbølger til nerveimpulser og det betyr at netthinna består av mange sanseceller og flere typer nerveceller. De nervecellene danner synapser med hverandre og munner i den tykke synsnerven (nervus opticus) (Francone og Lossow: 1985).

Figur 1: Øyet og risikoorganer



Denne figuren viser øyets plassering i forhold til de forskjellige risikoorganene vi tar opp. Egenlaget figur basert på en illustrasjon.

2.2 Retinoblastom.

Denne typen malign tilstand rammer barn mellom 0 til 4 års alder. I Norge rammes 6-8 barn hvert år av den sykdommen (Kåresen & Wist, 2009). I 25-30 % av tilfellene forekommer svulsten bilateralt og de oppdages i 12 måneders alder, mens unilaterale retinoblastom oppdages mest ved 23 måneders alder (Rørth & Storm, 2004).

Retinoblastoma utgår fra retinale neuroblaster som ofte har rosetter av celler som har morfologisk likhet med fotoreseptorer. Selve tumoren er hurtigvoksende som fører til store nekroser, grunnen er at karveksten ikke kan følge veksten av tumoren.

Den vanlige primære spredningen oppstår ved infiltrativ vekst. Vanlige metastaser er meningiale, hematogene og lymfatiske metastaser (Bek m.fl, 2004). Retinoblastoma kan oppstå som bilaterale, unilaterale og multifokale former. Seksti prosent av sykdommens tilfeller er ikke arvelige og unilateral form. Men det er førti prosent av alle tilfeller som har en arvelig form og oppstår som bilaterale eller multifokale former (Tomlinson og Kline, 2005).

Utvikling av sykdommen skyldes en defekt i retinoblastomgenet. (Tomlinson og Kline, 2005) Et «friskt» allel er det nok for å opprettholde normal tumorsuppression, mens arv av et defekt allel og tilfeldige mutasjoner i den andre allel fører til homozygoti i de påfølgende celler og det fører til tumor utvikling (Bek m.fl, 2004).

Det viktigste symptomet er leukokori, det oppdages ofte ved fotografering. Når svulsten utgår fra foveaområdet fører det til tidligere påvirkning av sentralsynet og den tilstanden fører til skjeling. I sjeldne tilfeller debuterer retinoblastom med inflammasjon og blødning i øyet. Ved undersøkelse av oftalmoskopi påvises hvite ansamlinger, som ofte blir kombinert med retinaløsning. Ved CT undersøkelse påvises forkalkninger i de aktuelle områder (Rørth og Storm 2004, Bek m.fl., 2004).

Prognosen er avhengig av tumors utbredelse, men i de siste årene er mortaliteter av retinoblastoma gått ned til ca. 4 %. Prognosen kan forverres ved tumorinnvekst i synsnerven. Ved svulster, som har vokst opp over reseksjonsranden, er det stor risiko for spredninger til hjerne og meninges. Den dårligste prognosen er ved dobbeltsidige retinoblastoma med samtidig lokalisasjon av tumoren i Corpus pineale (Rørth & Storm 2004).

De behandlingsmulighetene som brukes mest i dag er enukleasjon, cytostatika, ekstern- og lokal strålebehandling (mindre enn 16 x 8 millimeter tumorstørrelse), kryoterapi og laserterapi. Strålebehandling fra ekstern strålekilde har vært i bruk i mange år. Men tidligere brukte man altfor store stråledoser.

Stråledosen gis i fraksjonert form (mellom 9 – 25 fraksjoner over 3 – 5 uker). Totaldosen i dag er nå halvert og ligger rundt 35-40 Gy, men det er fortsatt mindre bivirkninger med lokal strålebehandling. Faren med å bestråle så små barn mot hodet er at hjernen ikke er ferdig utviklet som gir begrenset reparasjonsevne. Hjernen er derfor det organet som vi aller helst vil unngå å bestråle. Stråleskaden blir bare større ettersom hvor lite barnet er. Selv hos større barn vil vi se senskader i form av redusert intellektuell kapasitet og forsinket kognitiv utvikling (Kåresen & Wist 2009, Chintagumpala m.fl 2007).

2.3 Overlevelsesrater

Når det kommer til overlevelsesrater for retinoblastom fant vi ingen tall som gikk spesifikt på protonterapi. Dette kan være på grunn av at det er en så ny modalitet at man ikke har hatt lang nok oppfølgingstid til å skrive noe om overlevelsen enda. Det vi har kunnet sett på er generelle trender for overlevelse.

I perioden 1978 – 1997 var det i Nord – Europa oppdaget totalt 230 nye tilfeller, mellom 5 og 78 tilfeller per land. Medianårene som ble brukt var mellom 8,4 år – 11,9 år. Det man så var at trenden var at overlevelsesratene gikk opp. Disse pasientene ble generelt behandlet med kjemoterapi og enukleasjon på unilateralt retinoblastom, og fotonstråling på bilateralt retinoblastom og retinoblastom som ikke responderer på kjemoterapi (MacCarthy mfl., 2006).

Når man ser på tallene som kommer frem fra artikkelen til Aerts m.fl ser man ikke like gode resultater. Disse pasientene ble alle behandlet med stråleterapi, kombinert med andre behandlingsalternativer. Det var 25 barn som ble fulgt opp, hvor bare 6 av disse 25 levde på tidspunktet artikkelen ble skrevet. Dette var etter en oppfølgingsperiode på 8,8 år (1995 – 2004). Dette tilsier at 24% fortsatt var i live.

2.3 Protonterapi

Protonterapi er en form for kreftbehandling som går under den større gruppen hadronterapi. Hadronterapi er en beskrivelse for alle typer strålebehandling som bruker raske, ikke – elementære partikler som er laget av kvarker. Kvarker er en fundamental partikkel, og er byggesteiner for atomets bestanddeler, som for eksempel protoner (Amaldi, 1999, Amaldi m.fl, 2010).

De protonsentrene som blir brukt i dag er alle basert på sirkulære akseleratorer, såkalte syklotroner og synkrotroner. Gjennom elektrolyse skilles hydrogenatomer fra vann. Fra disse atomene tar man de positivt ladede protonene, som igjen sendes til syklotronen. Ved hjelp av elektrisitet akselereres disse protonene til en tredjedel av lysets hastighet (Amaldi, 2010, University of Florida Proton Therapy Institute, 2011).

Strålekippet som skapes av syklotronene karakteriseres av en fiksert energi (vanligvis ligger disse protonene mellom 230 – 250 MeV) i en kontinuerlig strøm. For å oppnå den ønskede energien må man bruke et 18 meter langt Energy Selection System (ESS), der strålekippene kjøres gjennom bevegelige, kileformede absorbenter (Amaldi, 2010, University of Florida Proton Therapy Institute, 2011).

Dette systemet tilsvarende røntgenrørets kollimatorer som fjerner lavenergetiske stråler. Dette gjør at Energy Selection Systemet blir radioaktivt, på grunn av at protonene vekselvirker med det absorberende materialet og tilfører det mer protoner. For å få strålekippet fra syklotronen gjennom ESS og til gantryet brukes elektromagneter: en såkalt bending magnet, en focusing magnet og en routing magnet. Disse blir plassert mellom syklotronen og gantryet. Den første magneten bøyer av strålekippet fra syklotronen, den andre fokuserer det og den tredje leder den til gantryet som brukes til behandling (Amaldi, 2010, University of Florida Proton Therapy Institute, 2011).

Dette gantryet kan rotere i 360° rundt pasienten så munnstykket kan plasseres riktig i forhold til tumoren. Dette munnstykket tilsvarende blenderåpningen vi har i et røntgenrør. En siste magnet leder strålingen til pasienten gjennom dette munnstykket (Amaldi, 2010, University of Florida Proton Therapy Institute, 2011).

Protoner har som allerede nevnt, en Bragg Peak. Dette betyr at protonene suksessivt mister energi med jo mer masse den vekselvirker med. På et visst punkt (dette bestemmes av protonenes utgangsenergi) stopper protonene og all den gjenværende energien avsettes i en energitopp (Amaldi m.fl, 2010, Helsedirektoratet, 2010).

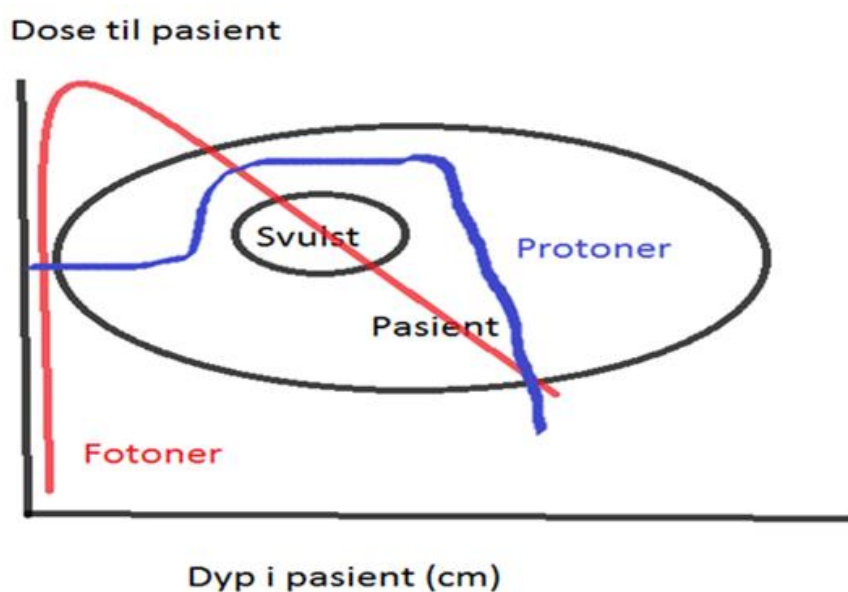
Hvis man sammenligner dette med fotoner kan vi si at fotoner mister energien ettersom de vekselvirker, til de ikke har mer energi igjen. Protonene derimot blir bare bremsset til

et visst punkt til de avgir all restenergien i dette punktet (Amaldi m.fl, 2010, Helsedirektoratet, 2010).

Fordelen med å bruke protoner til cancerbehandling er denne Bragg Peaken. Denne gjør at mer energi blir avgitt i målvolumet man har satt seg, og det friske vevet rundt tumoren får betydelig mindre dose enn ved fotonstråling. Det at maksimumenergien blir avgitt i målvolumet gir også betydelig skade på cancercellene (Amaldi m.fl , 2010, Helsedirektoratet, 2010)

Ved å bruke forskjellige utgangsenergier kan man gi tumoren høye stråledoser, mens det i bakkant av tumor vil være veldig lav dose. Også i det friske vevet foran tumoren vil det avgis betydelig mindre doser enn det vil med fotonstråling. Figuren under viser hvordan kurven til fotoner og protoner ser ut i en pasient. Strålebiologisk sett er virkningen av protoner og fotoner stort sett lik når man ser på det per dose(Amaldi m.fl , 2010, Helsedirektoratet, 2010)

Figur 2: Energikurver



- Rød kurve = energikurve fotoner
- Blå kurve = energikurve protoner

Denne figuren viser de forskjellige energikurvene som skapes av henholdsvis fotoner (rød) og protoner (blå) når disse vekselvirker med materie. Energikurven er vist som energiavgivning i dyp i pasient, angitt i cm. (Egenlaget figur, basert på en rapport gitt ut av helsedirektoratet i 2010).

På en annen side er bare én såkalt bragg - peak ikke noe som sprer seg over et større område, derfor bruker man noe som man kaller for en Spread Out Bragg Peak (SOBP). Måten man lager en SOBP på er at man bruker protoner med forskjellige utgangsenergi, som dermed vil avgi sine energier på forskjellige punkter (McDonald & Fitzek, 2010).

Måten man lager SOBP på er at man sender den monoenergetiske stråle gjennom noe som kalles for en range modulator. Dette kan være mange forskjellige apparater med absorberende materiale i forskjellige tykkelse som strålen må passere gjennom, som gir forskjellig attenuasjon (McDonald & Fitzek, 2010).

Når det kommer til elementene som former protonstrålen viser det seg at disse er hovedkilden til et uønsket biprodukt: nøytroner. Nøytronene er det som vi kan kalle spredt stråling i denne sammenhengen. Dette gjelder bare de fysiske delene som protonene vekselvirker med. Å ha så få av disse som mulig er et mål i protonterapien, siden dette reduserer spredt stråling, og dermed reduserer risikoen for sekundærcancer (McDonald & Fitzek, 2010).

Studier har vist at den biologiske effekten fra protonstråling og fotonstråling er den samme. Man kan bruke det man kaller for relativ biologisk effekt for å sammenligne to modaliteter. Det dette vil si er at man kan regne ut stråledosen som trengs for og nå et biologisk endepunkt med de forskjellige modalitetene. I dette systemet er det fotonstråling som er referansemodaliteten, siden det er denne som brukes mest. Protonterapi har en relativ biologisk effekt på 1,1 (MacDonald & Fitzek, 2010).

Det dette vil si i praksis er at protoner, for et gitt endepunkt, vil ha en noe høyere effekt per dose enn fotonstråling. Siden protoner har en relativ biologisk effekt som er tilnærmet lik den til fotoner kan man fortsatt bruke den samme kunnskapen om fraksjoneringer, doserate, og tumorreperasjon når det gjelder fotoner (McDonald & Fitzek, 2010).

Dette vil si at de to typene cancer – terapi dreper tumorcellene på den samme måten. Dette vil si at begge terapiformene virker inn på atomene. Fotoner vekselvirker og påvirker elektronene i atomenes skall, og protoner ødelegger selve atomkjernen. Dette vil si at denne typen har en mer omfattende effekt enn fotoner som bare påvirker skallene (Vachani, 2009).

Det som skjer er at behandlingen virker inn på cellens normale funksjoner, bidrar til at cellene ikke kan formere seg, og den virker også ødeleggende på cellens DNA –

struktur og vitale proteiner(Vachani, 2009). På en annen side kan man gi høyere doser med protonterapi enn med fotonstråling på grunn av at protonterapi besparer normalvevet såpass godt at man kan utsette pasienten for høyere doser uten alvorlige bivirkninger (Riley, 2007).

Når det kommer til behandling av retinoblastom med protonterapi, så brukes det fikseringsutstyr. Det utstyret som brukes til fiksering er den samme masken som brukes til fiksering ved fotonstråling mot hoderegionen (stereotaktisk metode). Denne masken er laget av termoplast. Planleggingen av behandlingen gjøres også på samme måte som ved fotonstråling, med fiksering, CT – undersøkelse og doseplanlegging (Munier m.fl, 2008).

3.0 Metode

I denne oppgaven er det valgt å bruke kvalitativ metode, mer spesifikt litteraturstudium, som metode. Den typen litteraturstudium vi har falt på er et systematisk litteraturstudie. Dette var et naturlig valg i og med at et systematisk litteraturstudium, ifølge Wengstrøm og Forsberg (2008) egner seg til å besvare kliniske spørsmålstillinger (Wengstrøm & Forsberg, 2008)

Et litteraturstudium innebærer også et systematisk søk, kritisk granskning, og det å sammensette litteraturen innenfor et valgt emne eller problemområde. Det systematiske litteraturstudiet bør fokusere på aktuell forskning gjennom det valgte området og prøve å finne et beslutningsgrunnlag for klinisk virksomhet (Wengstrøm & Forsberg, 2008).

Ifølge David Silverman (2010) egner kvalitative metoder seg til å fortolke historie, forklare forskjeller, gi stemme og utvikle nye teorier. På en annen side egner de seg ikke til å identifisere brede mønstre, teste teorier eller å predikere (Silverman, 2010).

Grunnen til at nettopp denne metoden er valgt er fordi at litteraturstudium er den mest relevante å bruke i henhold til problemstillingen. Dette er på grunn av at vi ønsker å gå i dybden om temaet, og ikke valgte å kvantifisere eller utføre målinger. Det er mest relevant for gruppen å lene seg på allerede eksisterende forskning siden dette er et såpass nytt felt for oss.

Det er to typer tekster som har blitt valgt å bruke, som er informerende tekster og batterende tekster. De informerende tekstene ble brukt til å samle informasjon om det grunnleggende om protonterapi, mens de batterende tekstene er de som gir grunnlag for resultatene og diskusjonen i oppgaven.

Tabell 2: Inklusjon og Eksklusjon

INKLUSJONSKRITERIER	EKSLUSJONSKRITERIER
Relevant for temaet	Ikke relevant for temaet
Av nyere dato	For gammel
Fra pålitelig kilde	Usikker kilde
Forfatter er kjent (navn er med i artikkel)	Uten forfatternavn

Det vi mener med relevant for temaet i tabellen ovenfor er at artikkelen omhandler temaet vi skriver om. Dette vil si at den omhandler protonterapi som behandling av enten retinoblastom, eller eventuelt øyet generelt. Vi fikk blant annet mange treff som omhandlet øyemelanom, men vi anså disse treffene som irrelevante. Med kjent forfatter mener vi at navnet på forfatteren står i artikkelen.

Med nyere dato mener vi artikler fra 2004 og utover, men vi har prøvd å holde oss til artikler fra 2008 og nyere så mye som mulig. Dette er på grunn av innføringen av roterende gantry dette året. De artiklene som er eldre omhandler, med bare et unntak, enten retinoblastom eller protonterapi generelt, eller fotonterapi. Siden fotonterapi og retinoblastom er en kjent sykdom fra langt tilbake anså vi det som trygt å bruke litt eldre kilder på dette.

Med pålitelige kilder mener vi i dette tilfellet både artiklene som kilder og databasene de blir søkt opp i som kilder. For eksempel science direct og pubmed har vi valgt å bruke fordi de brukes av fagfolk i dette feltet, og de utgir artikler fra mange store og anerkjente tidsskrifter. Når det kommer til artiklene som kilde så mener vi at vi kan se på dem som pålitelige når vi kan se hvem som har utgitt den, hvor den er utgitt, samt sjekke noen av referansene som blir brukt.

Når vi har vurdert alle disse og ser at det er anerkjent tidsskrift som har gitt ut den, det er anerkjent litteratur som er brukt som referanser, og forfatteren har gitt ut under sitt eget navn kan vi med ganske stor sikkerhet si at det er en pålitelig kilde. Hoveddelen av artiklene som blir brukt i denne oppgaven er engelskspråklige, og fra andre land enn Norge. Grunnen til at det brukes studier som er utført utenlands er at denne behandlingsformen ikke er tilgjengelig i Norge enda.

Tabell 3: Søking og resultater

Søkeord	Database	Kombinasjoner	Antall treff
1: Retinoblastoma	Science direct	1+2	188
2: Long term		3+5+6	35
3: Proton therapy		3	165
4: Treatment		7 (2009 – 2012)	43

5: Basic		1+3 (2009 – 2012)	202
6: Physics		1+9 (2006 – 2012)	3815
7: Protontherapy		10 +1 +11+ 12 +13 (2009 – 2012)	224
8: Side effects		1+7+8	128
9: Survival rate	Pubmed	1+3	12
10: Radiotherapy	Academic Search Elite	3	6
11: Secondary	ProQuest	1+3+4	210
12: Neoplasm			
13: Risk			

Vi har valgt å bruke akkurat disse databasene fordi disse er veldig tilegnet helsefagene. Det er flere databaser som er tilegnet helsefagene, men i disse kan man avgrense søket etter tid og velge at man bare vil ha fulltekst. I tillegg har man i academic search elite muligheten til å bare søke etter artikler som er scholarly peer reviewed. En annen grunn til at vi har valgt å bruke disse databasene er at de dekker de industrialiserte landene, som vi kan anta har like mye ressurser tilgjengelig som oss.

Når vi har søkt har vi først søkt generelt og senere har vi også avgrenset søkene med å begrense på tid (for eksempel fra 2009 – 2012), eller kombinere med flere søkeord. Søkene vi utførte ga mange resultater, men også mange irrelevante resultater (eksempelvis at vi fikk opp mange artikler som omhandlet øye melanom, og generell pediatriisk cancer).

3.1 Metodekritikk

Den eldste artikkelen vi fant var fra Conseil Européen pour la Recherche Nucléaire (CERN), og ble utgitt i 1996. Denne artikkelen omhandlet ikke overlevelsesrater og forskning på effekter av behandlingen, men det mer grunnleggende når det gjaldt protonterapi. Dette er fordi det på den tiden var såpass nytt, at man ikke kunne si noe om det enda. De artiklene vi har funnet som omhandler protonterapi som behandling av retinoblastom spesielt omhandler heller ikke seneffekter og overlevelsesrater. Dette kan være på grunn av etiske implikasjoner med å utføre randomiserte studier om emnet.

Som det kommer frem av i skjemaet som viser hvordan vi har søkt, har vi fått veldig mange treff på enkelte kombinasjoner av søkeord. Dette kan ha bidratt til at vi har gått glipp av gode artikler som vi egentlig kunne ha brukt. Det er også mange andre temaer vi kunne ha tatt opp i denne oppgaven når det kommer til protonterapi, men på grunn av oppgavens omfang har vi sett at vi ikke har mulighet til dette. Dette kan også gjøre at det er mange studier som sier imot det vi kommer frem til, som har fokusert på andre temaer enn det vi har gjort.

Det er også temaer vi har tatt opp (et godt eksempel på dette er overlevelsesrater og sekundærcancer) der vi har mangelfullt stoff. Det stoffet vi har er tall som er ganske gamle, og det går ikke på protonterapi og retinoblastom spesifikt, men retinoblastom og protoner hver for seg. Det kan godt hende at det har vært gode artikler på dette som vi ikke har funnet, ellers så kan det hende at det ikke har vært noen mulighet til å forske noe særlig på akkurat retinoblastom siden denne cancertypen utgjør en svært liten andel av pediatrik cancer. Dette kan man også si ble en avgrensing for oss, at det var vanskelig å finne artikler som omhandlet protonterapi som behandling av retinoblastom spesifikt.

Noe annet som også kan betraktes som en svakhet er at vi ikke har funnet noen artikler som taler direkte mot protonterapi. Vi har heller ikke funnet noen store randomiserte studier, siden dette antageligvis ikke har blitt gjort enda. Dette gjør at det kan hende det er mange baksider av protonterapi som vi ikke har fått med oss siden det ikke kommer frem i de artiklene vi har valgt å bruke.

4.0 Resultater

I dette kapittelet skal vi ta for oss resultatene som kommer frem fra artiklene. Vi ser da på de forskjellige begrepene som er lagt inn i begrepet «mer optimal behandling». Disse begrepene er i dette tilfellet: nøyaktighet av behandling, mindre risiko for tilbakefall og sekundærkreft, mindre bivirkninger og høyere overlevelsesrate. Vi skal også ta for oss hvor nøyaktig protonbehandling er. I dette tilfellet vil det si hvor stor, eller liten, andel av normalvevet rundt tumor som blir utsatt for stråledoser.

Det vi kommer til å ta opp er blant annet forskjell i doser til normalvev ved forskjellige stillinger på øyet, og forskjellige stråleretninger, samt risikoorganer. Vi skal også se hvor god dekning man har av målvolumet med denne typen behandling.

4.1 Øyeposisjon og stråleretning

Artikkelen som ble skrevet av Marco Krengli m.fl tok utgangspunkt i tre forskjellige stråleretninger, samt tre forskjellige stillinger på øyet. De tre stillingene man så på var at øyet pekte rett fremover, ekstern rotasjon og intern rotasjon.

De tre stråleretningene som ble sett på var stråleretningen rett på øyet, og to skråretninger (anteriolateralt og mediolateralt), alle disse ga god dekning av

målvolumet. Det ble også sett på forskjellige risikoorganer, deriblant forskjellige vekstsentre i orbitalbeinet (Krengli m.fl, 2005)

Når det kommer til å bruke skrå stråleretninger i fotonstråling derimot så man at man dekket mindre av målvolumet, både når de brukte linseblokk og når de ikke gjorde det. Når det kom til lateral strålegang så man en dekning på 49%, anteriolateral strålegang med linseblokk hadde en dekning på 35%, mens anteriolateral strålegang uten linseblokk ga en dekning på 73% , mot en dekning på 100% dekning med protonterapi (Lee m.fl 2005).

Det man så var at protonbehandling ga god linsebesparing for alle de tre stråleretningene, hvor gjennomsnittsdosen lå på under 0,5 Cobalt Grey Equivalents (CGE). CGE er proton Gy x biologisk effekt. Den høyeste gjennomsnittsdosen til linsen ble gitt når man behandlet en medial tumor, når øyet var rotert utover og man brukte en anteriolateral stråleretning. I dette tilfellet lå gjennomsnittet på 2,5 CGE (Krengli m.fl, 2005)

Når det kom til fotonstråling så man ikke noen signifikant linsebesparing med noen av feltene de brukte. Det eneste feltet som ga linsebesparing på det affiserte øyet var lateralt, noe som gjorde at 82% av linsen på det affiserte øyet fikk doser >5 Gy, og 39% fikk >10 Gy, vs. 100% med de andre teknikkene. Linsen på det andre øyet derimot fikk store stråledoser.

Når det kom til tårekjertlene ble ingen signifikant dosebesparing vist med noen av stråleretningene. Med lateral eller sentral tumorlokalisasjon fikk tårekjertlene en dose på minst 40 CGE til 50% av volumet. Med en medial / nasal tumor der man roterte øyet utover og brukte en mediolateral strålegang fikk tårekjertlene en dose på <13 CGE til 50

% av volumet. I disse tilfellene vil den mediale øyekroken også være en del av det bestrålte volumet (Krengli, m.fl, 2005).

4.1.2 Risikoorganer og nøyaktighet

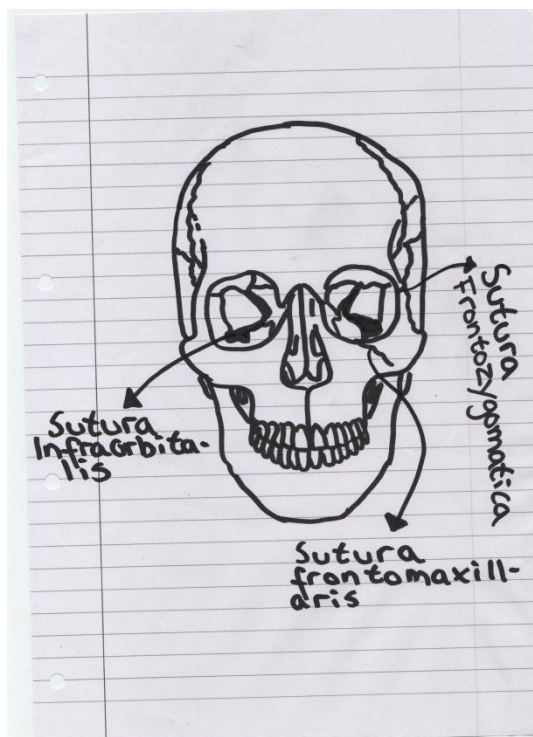
Når det kommer til skjelettstrukturene i orbita har man sett at et minimalt område av disse blir utsatt for stråling når man bruker protonterapi. Selv med strålegang som er rett inn på øyet var det ikke mer en 15% av orbitalbeinet som ble utsatt for doser >20 CGE.

Dose – volum – histogrammene som blir vist i artikkelen viser at hvis man bruker en av de skrå stråleretningene under protonbehandling kan man redusere dosen ytterligere med opptil >50% (Krengli m.fl, 2005). Når det kom til stråling mot vekstsentre i orbitalbeinet har man sett at en underutvikling (hypoplasi) av disse kan være en bivirkning (Krengli m.fl, 2005)

Marco Krengli så på doser gitt med protonstråling til tre forskjellige vekstsentre på linje med tre forskjellige suturer: sutura frontozygomatica (lateral vegg), sutura frontomaxillaris (medial vegg) og sutura infraorbitalis (på orbitagulvet).

Vinkelrett strålegang ga doser mellom 25,2 og 39,9 CGE til både det laterale og det mediale vekstsenteret. Anteriolateral strålegang ga god dosebesparing til det mediale senteret, så bare det laterale senteret ble utsatt for signifikante doser (20,3 – 26,1 CGE). Når man brukte en mediolateral strålegang derimot var det det mediale vekstsenteret som mottok signifikant dose (38,6 CGE). I den samme artikkelen så man også at det ikke var noen merkbar reduksjon i dose med de forskjellige stråleretningene.

Figur 3: Vekstsoner



Denne figuren viser plasseringen til de forskjellige vekstsonene som Marco Krengli m.fl (2005) tok utgangspunkt i. Egenlaget figur basert på en illustrasjon.

Når man brukte protonstråling så man at de delene av synsnerven som lå enten i, eller i absolutt nærhet til, målvolumet mottok full dose mens 90% av synsnerven mottok doser < 1 CGE (Krengli m.fl 2005).

Catherine Lee m.fl så også at de stråledosene som ble gitt til nervus opticus med fotonstråling lå godt under terskelverdiene for denne strukturen. Når man så på doseplanene som ble brukt under fotonstrålingen så man at den største ulempen var bestrålingen av de kontralaterale strukturene, selv om disse var under terskeldosene (Lee m.fl, 2005).

Når det kommer til nøyaktighet kan man også nevne at protoner har mindre scatter enn fotoner har, og en mindre penumbra. Penumbra er et mål på hvor raskt dosen faller på de laterale kantene av strålekneppet, ofte definert som distansen mellom 20% og 80% av maksintensiteten til strålekneppet (McDonald & Fitzek 2010)

Når det kommer til 20% - 80% penumbravidde kunne protoner oppnå en skarpere penumbra enn det 15 – 18 Mega Volt (MV) fotoner kan oppnå til en dybde på 17 cm. Hvis det derimot var en 80% - 95% penumbravidde vil protoner oppnå en skarpere penumbra enn 15 MV fotoner kan i opptil 25 cm dyp. Det er protonenes masse som gir denne muligheten (McDonald & Fitzek, 2010).

4.2 Tilbakefall

I dette kapitlet skal vi ta for oss risikoen for tilbakefall ved behandling med protonterapi. Her ser vi på seks forskjellige caser fra forskjellige artikler. Med risikoen for tilbakefall får vi også risikoen for å måtte fjerne øyet på et senere tidspunkt. Derfor vil vi se om protonterapi gir en mindre risiko for tilbakefall enn tradisjonell strålebehandling.

Grunnen til at vi har valgt å bruke caser i dette kapitlet er at vi ikke fant noen studier som viste tall på tilbakefall, men vi fant noen caser som omhandlet temaet. Dette gjør at tallene som vi kommer frem til gjennom dette kapitlet er usikre.

Tabell 4: Case 1 - 6

	Alder og tumorgruppe	Behandling som ble gitt	Tilbakefall etter initial behandling Ja/ nei	Oppfølging stid før tilbakefall	Enderesultat etter protonterapi
Case 1	4 år, gruppe B unilateralt	Kjemoterapi + brachyterapi+ fokal behandling+ protonterapi + kryoterapi	Nei	Ingen tilbakefall	Fullstendig tumorregresjon
Case2	1 år, gruppe D på høyre, B på venstre øyet	Blant annet kjemoterapi + protonterapi	Ja	Åtte måneder	Tilbakefall, enukleasjon av det ene øyet
Case3	5 år, gruppe E på venstre øyet	Kjemoterapi + protonterapi	Ja	3 uker	Tilbakefall, enukleasjon av det affiserte øyet
Case 4	7 mnd., gruppe C på høyre øyet og B på venstre øyet	Kjemoterapi, kryoterapi + laserbehandling + brachyterapi + protonterapi	Ja	4 måneder og 3,5 år	Mistet mye av synet på venstre øyet, ingen tilbakefall 5 år etter behandling med protonterapi
Case 5	14 mnd., gruppe B unilateralt	Kjemoterapi + kryoterapi + protonterapi	Ja	6 og 12 måneder	Ingen nye tilbakefall tre år etter behandling med protonterapi
Case 6	2 år, gruppe E venstre øyet	Enukleasjon + kjemoterapi + protonterapi	Nei	Ingen tilbakefall etter 23 måneder	Mistet ene øyet, men er tumorfri

4.2.1 Case 1

I case 1 (gruppe B, på ene øyet) ga man initialt kjemoterapi og brachyterapi, men denne behandlingen ga ikke forventet resultat. Dette gjorde heller ikke fokal behandling. Man ga derfor protonterapi, 46 Gy i 23 fraksjoner, og dette gjorde at tumoren krympet til det punktet at man kunne bruke termobehandling til tumoren hadde en fullstendig regresjon (Chang m.fl, 2011).

4.2.2 Case 2

I case 2 (gruppe D på høyre øyet, gruppe B på venstre øyet), så man derimot en ny masse i øyet på en åtte måneders kontroll. Det vil si at barnet ikke hadde noen svulst på 7 måneder etter behandling. Den nyoppdagede massen førte til at man valgte å fjerne øyet, siden denne massen vokste raskt, og begynte å nærme seg synsnerven. Resultatene etter analyse av det fjernede øyet viste en anormalitet i cellemodningen i retina, samt en anormal forkalkning som er vanlig med nær total nekrose av tumor uten invasjon (Chang, 2011).

4.2.3 Case 3

I den tredje casen (gutt 5 år, gruppe E på venstre øye) så man at alle subretinale spredninger hadde forsvunnet rundt hodet til synsnerven og perifere retina, samt minsket volum av tumoren etter kjemoterapi. Man ga deretter protonterapi, med en totaldose på 50,4 Gy i 28 fraksjoner. På en annen side så man på en tre – ukers kontroll at originaltumoren igjen hadde vokst, og man så også multifokalt tilbakefall i området rundt tumoren og nesten hele ora serrata. Dette førte til at øyet ble fjernet. (Chang m.fl, 2011).

4.2.4 Case 4

7 måneder gammel gutt med bilateralt retinoblastom (med gruppe C på høyre øyet og gruppe B på venstre øyet) ble behandlet med kjemoterapi og kryoterapi, samt laserbehandling initialt. Etter 4 måneder fikk gutten tilbakefall og man valgte å behandle med en ny kur kjemoterapi og brachyterapi (50 og 55 Gy).

43 måneder etter behandlingsstart fikk pasienten nok et tilbakefall, og denne gangen valgte man å bruke protonterapi som behandling (36 CGE i fire fraksjoner). Fullstendig tumorregresjon ble oppnådd, og guttens tilstand var uforandret etter 5 år (Munier m.fl 2008).

4.2.5 Case 5

14 måneder gammel gutt som initialt ble behandlet med kjemoterapi for unilateralt retinoblastom, gruppe B. Seks måneder senere fikk gutten et tilbakefall, og tumorkontroll ble oppnådd gjennom fokal behandling (blant annet kryoterapi), men han fikk et nytt tilbakefall etter 12 måneder. Denne gangen var protonterapi behandlingsmåten de valgte. En dose på 40 CGE ble gitt i 4 daglige fraksjoner. Komplette tumorregresjon, og han fikk ikke noe tilbakefall etter 3 år (Munier m.fl, 2008).

4.2.6 Case 6

Gutt med unilateralt retinoblastom (gruppe E, venstre øye) som fikk utført enukleasjon da han var 2 år gammel. Det viste seg at tumoren hadde infiltrert nervus opticus, samt i årehinnen, men det var ingen metastaser. Behandlingen ble startet med kjemoterapi, I tillegg ble bestråling med protoner av hele orbita anbefalt. Dosen som ble gitt var 50

CGE over 25 fraksjoner, 4 fraksjoner i uka. Komplette tumorregresjon ble oppnådd, og 23 måneder senere var gutten fortsatt uten tilbakefall (Munier m.fl 2008).

4.3 Bivirkninger

I følge Kreggli m.fl (2005) er det mindre risiko for å få bivirkninger i form av grå stær og nevropati av synsnerven når man bruker protonterapi. Dosen til disse var veldig lav, den lå på under 2,5 CGE, for det meste lå den på gjennomsnittlig 0,5 CGE. Også tårekjertlene ble utsatt for doser som ble redusert ved hjelp av å bruke en skrå strålegang.

I noen tilfeller, på grunn av deres anatomiske posisjon fikk 50% av kjertelen relativt høye doser, men de fikk aldri den fulle henviste dosen (som regel 40 CGE). Dette mener de reduserer risikoen for såkalt «dry – eye syndrome».

En annen bivirkning Kreggli m.fl (2005) så på var underutvikling av orbitalbeinet som kan føre til hypoplasi og kosmetiske feil. Det har blitt rapportert at risikoen for denne bivirkningen øker med doser over 35 Gy. Mer nylige studier har satt terskeldosen for denne bivirkningen mellom 25 og 35 Gy.

Marco Kreggli m.fl (2005) oppdaget at ved å bruke en skrå strålegang og rotere øyet kunne man spare noen av vekstsentrene i orbita fullstendig, og det var bare et av dem som ble utsatt for doser så høye som 20,3 – 26.1 CGE, noe som gjør at risikoen for denne bivirkningen er veldig lav. (Kreggli m.fl, 2005). Helsedirektoratet i Norge mener også at protonterapiens nøyaktighet kan føre til mindre bivirkninger enn fotonstråling (Lote m.fl, 2010).

Ifølge Mizumoto m.fl kan man også se andre bivirkninger både under og etter behandling med protoner. Disse bivirkningene kan være forskjellige grader av akutt dermatitt. På en annen side så man ingen sen toksisitet 10 måneder etter proton terapi – behandlingen (Mizumoto, 2010).

En annen artikkel henviser til bivirkninger man kan se ved stråleterapi med fotoner. Det som er mest vanlig er stråleskader på selve retina, en tilstand som kalles retinopati. Dette er en sykelig tilstand i retina som ikke er av betennelsesnatur. Dette er også en bivirkning man ser mer og mer med høyere doser. 10% av pasienten som ble utsatt for doser på 35 Gy fikk det, 66% av pasientene som fikk doser på 45 Gy og 100% av pasienter som fikk doser over 80 Gy (Finger, 2009).

4.4 Sekundærcancer

Risikoen for sarkomer som sekundærcancer ved fotonstråling øker med økende dose, og var signifikant mellom doser på 10 - 29,9 Gy og 30 – 59,9 Gy. Når man bruker protonterapi holder man disse dosene innenfor orbita, og det er derfor liten sjanse for at disse skal påvirke normalvevet. Disse tallene er basert på relativt gamle studier (Krengli, m.fl 2005).

En artikkel fra 2004 viser at i en gruppe på 25 barn (10 jenter og 15 gutter) som ble behandlet med fotonstråling var det 24 av disse som fikk tilbakefall. Dette vil si at en andel på 96% av barna i denne gruppen fikk et tilbakefall. I 21 av disse 24 tilfellene (87,5%) var den sekundære tumoren lokalisert i strålefeltet (Aerts m.fl 2004)

Av 16 pasienter som var i en remisjon så man tilbakefall igjen hos 11, kun en av dem var i live i 2004. Totalt var det 6 overlevende fra gruppen på 25 i 2004, etter en 8,8 års oppfølgingstid etter diagnose av sekundærcancer (Aerts m.fl, 2004).

L. Stolarczyk m.fl evaluerte i sin artikkel risikoen for sekundærcancer når man brukte protonterapi som behandling. Dette ble gjort med å måle doser utenfor målvolumet i et fantom. Det de fant ut var at helkroppsrisikoen for å utvikle sekundærcancer ved protonbehandling av overflatisk øyetumor var tilsvarende 0,00054%. Dette er fem ganger lavere enn helkroppsrisikoen ved behandling med protoner av tumorer som ligger dypere i øyet. Fotonstråling kan sammenlignes med protonbehandling av dyptsittende tumorer.

For å følge International Commission on Radiological Protection (ICRP) sine retningslinjer kalkulerte de på nytt den totale risikoen for sekundærcancer. Det de kom frem til var at protonene ga en dose mellom 0,48 og 1 mSv, ettersom hvor godt innblendt feltet var, og hvor mye beskyttelse som ble brukt (Stolarczyk m.fl, 2011)

Risikoen for sekundærcancer ble evaluert til å være 0,002% for en full behandling til øyet, og man kunne komme ned til 0,001% risiko hvis strålene var fullt modulert og man hadde en 25mm i diameter øyeåpning hos pasienten. I denne artikkelen tok de spredt stråling i form av nøytroner med i betraktning(Stolarczyk m.fl, 2011).

En faktor som kan ha vært med og bidratt til denne lave risikoen er utviklingen av et roterende gantry med fleksibelt bord i 2008. Det var nå man fikk bedre muligheter til vinkle og unngå risikoorganer på en bedre måte, noe som igjen kan føre til at man kan velge å blant annet bruke protonterapi som behandling på bilateralt retinoblastom (Munier, 2008).

I en annen artikkel ble det nevnt at protonterapi kan redusere den intergrale stråledosen med en to til tredobling i forhold til noen annen form for stråleterapi. På bakgrunn av dette velger man å anta at den minskede dosen til normalvev hos pasientene fører til en

mindre risiko for sekundærcancer. Som vi allerede har nevnt før i oppgaven er vev i vekst spesielt strålefølsomt så det er viktig å holde dosene så lave som mulig (Mayani, 2010).

5.0 Diskusjon

I dette kapittelet skal vi ta for oss resultatene som har kommet frem gjennom arbeidet med artiklene brukt i oppgaven. I tillegg til dette skal vi i diskusjonen ta opp temaet spredt stråling i form av nøytroner, og om dette er et problem. Vi kommer også til å ta for oss en del av aspektene som ble lagt frem i bakgrunnsteorien for denne oppgaven.

5.1 Dekning av målvolum og nøyaktighet

Når det kommer til nøyaktigheten av protonbehandling ser vi blant annet at Marco Krengli m.fl, MacDonald & Fitzek og Catherine Lee m.fl mener at protonterapi er en mer nøyaktig behandling enn fotonstråling. Dette kan være på grunn av den Bragg Peaken som allerede er nevnt i kapittel 2,3 (se figur 2).

Bragg - Peaken er en unik egenskap som gjør at protonene avleverer all sin gjenværende energi i et gitt punkt. Dette gjør at man kan bespare omkringliggende vev, som for eksempel nervus opticus for store stråledoser, og man kan også bespare linsen og hjernen. Samtidig kan man gi litt større stråledose enn fotonstråling siden protonene besparer normalvevet (MacDonald & Fitzek 2010).

Dette poenget viser blant annet Marco Krengli m.fl som viste til at 90% av nervus opticus fikk doser som var under 1 CGE. I dette tilfellet var deler av nervus opticus så nær tumoren at den delen som lå i målvolumet fikk full stråledose. Grunnen til at man

faktisk kan bespare så mye av nervus opticus er protonenes evne til å avlevere energi i et bestemt punkt.

Når man ser på det Catherine Lee fant med stråledoser til nervus opticus med fotonstråling var dette heller ikke signifikante doser (Krengli m.fl 2005, Lee m.fl 2005). Grunnen til at man vil bespare nervus opticus for høye stråledoser er at man vil unngå nevropati (Finger, 2009). En annen mulighet er at for høye stråledoser kan føre til en sekundærcancer i nervus opticus, som videre kan metastasere til hjerne via blod og lymfe (Balmer, m.fl 2006).

Det er mange artikler som tar for seg nøyaktighet, og det virker som de fleste er enige når det kommer til dette punktet. Det som ikke mange har nevnt derimot er det som MacDonald og Fitzek (2010) skrev om penumbra (MacDonald & Fitzek 2010). Penumbra er også en faktor som bidrar til å øke totaldosen som blir gitt til pasienten, og en økt totaldose vil igjen tilsi en økt risiko for sekundærcancer.

Som kjent operer man ikke med noen nedre terskeldose når det kommer til risikoen for å utvikle en cancer. Dette vil si at enhver stråledose vil øke risikoen. På grunn av denne skarpere penumbraen har man mulighet til å behandle mer dyptsittende tumorer uten å øke totaldosen til pasienten på samme måte som med fotonstråling.

Ifølge MacDonald og Fitzek er det protonenes større masse i forhold til fotonene som gir protonene den skarpere penumbraen. Det vi vil anta kan være en effekt av den skarpere penumbraen på både 17 cm og 25 cm dyp er at man kan bruke protonterapi til å behandle mer dyptsittende tumorer, uten å påføre pasienten den samme spredte strålingen som fotoner ville ha gitt til omkringliggende vev. Den samme effekten vil oppleves ved overflatiske tumorer.

5.1.1 Vinkling og dosebesparing

Noe annet som har blitt sett på i artiklene vi har brukt er dosebesparing til blant annet linse ved å bruke forskjellige stråleretninger. Det man så når man brukte skrå stråleretninger med protonterapi var at man holdt dosen til linsen på 0,5 CGE. Med fotonstråling så man ikke noen særlig linsebesparing (Krengli m.fl 2005)

Det feltet som ga best linsebesparing med fotonstråling var lateralt strålegang der man så at det motsatte øyet fikk store stråledoser til linsen (enten i underkant av 5 eller 10 Gy). Når man så på linsedose til det motsatte øyet med protonterapi så man at dose lå på under 2,5 Gy (Lee m.fl 2005).

Grunnen til at man ser denne typen resultater når man vinkler med fotonstråling er at fotonstrålingens energikurve krysser gjennom friskt vev og har det som kalles for en utgangsdose. Dette gjør at når man vinkler fotonstrålingen vil man oppleve at strukturer på motsatt side av inngangsdosen også vil motta høy stråledose (Riley, 2007).

Denne effekten vil man ikke oppleve i like stor grad med protonterapi, siden den, som allerede nevnt, har en Bragg Peak. Dette gjør at den avleverer mesteparten av energien i et mer spesifikt punkt enn fotonstråling kan (MacDonald & Fitzek 2010, Riley 2007).

Noe annet Riley påpekte var at med fotonstråling, på grunn av utgangsdosen, kan man ofte ikke behandle samme området flere ganger. Med protonterapi, på grunn av dens nøyaktighet mente Riley at dette åpnet for muligheten til å behandle samme området flere ganger (Riley, 2007). Det dette vil bety i praksis er at man kan bruke samme behandlingsmetoden på et eventuelt tilbakefall, noe man ikke kan gjøre med fotonterapi.

Grunnen til at vi ser på linsebesparing som viktig, er at pasienten skal slippe å gjennomgå flere behandlinger på grunn av stråleskader. Vi kan med dagens teknologi bytte ut en linse som har blitt stråleskadd med en kunstig linse, men er det egentlig nødvendig å utsette barn for flere operasjoner når man har mulighet til å bespare friskt vev og fremdeles gi adekvat tumorbehandling?

5.1.2 Risikoorganer

Vi har også sett på forskjellige risikoorganer, deriblant skjelettstrukturene i orbita og deres vekstsentre. Ifølge Marco Krengli m.fl (2005) så Kaste m.fl en økt insidens av hypoplasi av orbitalskjelettet når det ble gitt doser over 35 Gy. Marco Krengli m.fl nevnte også at nyere studier utført av Forrest, Donovan & Young m.fl og Abrahamson, Ellsworth og Kitchin kom frem til at sjansen for orbital hypoplasi økte med doser mellom 25 og 35 Gy (Krengli m.fl 2005).

Med protonterapi så man at dosene som ble gitt til de forskjellige vekstsentrene i orbita lå på mellom 20,3 CGE og 39,9 CGE ettersom hvilken stråleretning som ble brukt. Det som ga høyest doser var vinkelrett strålegang (25,2 – 39,9 CGE) og det som ga minst dose var anteriolateral strålegang (20,3 – 26,1 CGE), der bare et vekstsenter ble utsatt for signifikant dose (Krengli m.fl 2005).

Med fotonstråling derimot så man at dersom orbitalbeinet var i nærheten av målvolumet var det en sju ganger så stor andel av orbitalbeinet som ble utsatt for doser på >5, 10 og 20 Gy enn ved protonterapi. Når det kom til høyere doser derimot (>36 Gy av totaldosen) ga alle teknikkene som ble brukt lav prosentandel av bestrålt orbitalbein (0 – 2%). Man så 69% av orbitalbeinet ble utsatt for 5 Gy når man bestrålte med Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT), mens bare 10% ble utsatt for 5 Gy når protoner ble brukt (Lee m.fl 2005).

Med IMRT ble 44% av orbitalbeinet utsatt for 10 Gy mens bare 7% fikk samme dosen når det ble brukt protoner. Forholdet mellom IMRT og protoner var 22% vs. 3% av orbitalbeinet som fikk 20 Gy mens ingen av modalitetene ga doser til orbitalbein på 36 Gy eller mer (Lee m.fl 2005).

Grunnen til at man kan se slike resultater er at man går ut i fra totaldosen som blir gitt til pasientene når man utarbeider disse prosenttallene. Når det kommer til IMRT vil dette si at av totaldosen (ofte mellom 36 og 50 Gy) vil 69% av orbitalbeinet bli utsatt for 5 av de 36 – 50 Gy. Denne prosenten er, som allerede nevnt, en sjudobling i forhold til prosentandelen av orbitalbeinet som blir utsatt for stråling når man bruker protoner, som er 10% (Lee m.fl 2005).

Ut fra de resultatene vi har funnet om risikoorganer kan vi si at protonterapi er den mest dosebesparende teknikken. Dette gjelder både linsebesparing og doser til skjelettet i orbita. Det ser ut som det er bare en teknikk som blir brukt i protonterapi som gir doser som gir risiko for bivirkninger (se kapittel 4,1,1).

Det som er problemet med å gi høye stråledoser til orbita er at man kan påføre pasienten en ansiktsmalformasjon på grunn av hypoplasi i orbitalskjelettet. I tillegg kan man, med høye nok doser øke risikoen for å påføre et stråleindusert sarkom i skjelettet (Krengli m.fl 2005, Aerts m.fl 2004). På en annen side så ser man at det er en liten andel av orbita som får doser over terskeldosen med IMRT også. Likevel er andelene sav orbita som får høye doser enda mindre med protonterapi.

5.2 Tilbakefall

Når vi så på fenomenet med tilbakefall av canceren tok vi utgangspunkt i seks forskjellige caser. I alle disse seks casene så vi at det ble brukt andre typer behandling før man valgte å bruke protonterapi som behandlingsform. Av disse casene var det bare to av dem som hadde et tilbakefall etter protonterapi.

I case 1 er det usikkert om det er protonterapi, termoterapi eller en kombinasjon av disse som gjorde at pasienten ikke fikk tilbakefall. I de tre siste casene ser man at pasienten går over lengre perioder uten tilbakefall etter å ha blitt behandlet med protonterapi (Se tabell 4, kapittel 4,2) (Chang m.fl, 2011, & Munier m.fl 2008).

Det var Chang m.fl som viste til de to casene der barna fikk tilbakefall. I begge casene fikk barna fjernet det affiserte øyet, og i begge casene hadde de en høyrisikoform for retinoblastom. I case 3 (se kapittel 4.2, tabell 4) så man at både orginaltumoren minsket i størrelse og spredningene i øyet forsvant fullstendig etter behandling med kjemoterapi og protonterapi.

Man så derimot, allerede på en tre ukers kontroll, at orginaltumoren hadde begynt å vokse igjen. Øyet ble fjernet på grunn av at det var et multifokalt tilbakefall rundt hele ora serrata. Det samme skjedde i case 2, der man etter en lengre periode der barnet var fritt for sykdom kom en ny masse på øyet. Denne var rasktvoksende og begynte å nærme seg nervus opticus, og øyet ble fjernet (Chang m.fl 2011).

Vi ser at de tilbakefallene som har blitt beskrevet har vært aggressive, i dette tilfellet vil det si rasktvoksende. I den ene casen så de at tumoren hadde vokst igjen allerede etter tre uker. Grunnen til disse tilbakefallene kan være, som Ji Woong Chang m.fl(2011) skrev i sin diskusjon være at de prøvde bespare linsen for høye doser. Dermed ble

området fra ekvator i øyet til ora serrata utsatt for mindre doser, og den posterière delen av ora serrata ble ekskludert fra strålefeltet i det hele tatt. Det var i disse tilfellene man så tilbakefall. I tillegg kan det hende at canceren muligens ikke responderte til behandling med kjemoterapi (Munier m.fl 2008, Chang m.fl 2011).

Årsaken til denne typen tilbakefall, som vi ser det, vil være at man ikke får drept alle kreftcellene i øyet, som da har potensial til å vokse til en ny svulst. I oppgaven er det tidligere nevnt at vi ser på linsebesparing som viktig, men på en annen side er det ikke viktig nok til at man vil bruke de linsebesparende teknikkene hvis dette kan føre til tilbakefall hos pasienten.

En annen mulig årsak til tilbakefall er at begge pasientene som fikk det hadde en tumortype som var i høyrisikogrupper. Samtidig hadde begge stor tumormasse. Derfor er dette også en mulighet til at man ikke får drept alle kreftcellene som finnes i øyet.

På en annen side så vi også i case 6 (se figur 4) at det var en pasient som også var i en høyrisikogruppe, men som etter 23 måneder fortsatt var uten tilbakefall. Hvorfor akkurat den casen fikk et så godt utfall kan skyldes flere faktorer. Blant annet fikk pasienten utført en enukleasjon før protonterapi ble administrert, noe som gjør at det antageligvis ikke var igjen så mye cancerceller å terminere når man begynte behandlingen. I case 3 – 6 så man derimot ingen tilbakefall etter administrert protonterapi (Se tabell 4, kapittel 4,2) (Munier m.fl 2008).

Faktorer vi ser som kan spille inn på de gode resultatene han kom frem til er at han hadde en annen pasientgruppe i utgangspunktet (tumorene var i lavrisikogrupper, og barna var yngre), og det kan også være at de som behandlet disse barna ikke tenkte like mye på linsebesparing. Når man ser på resultatene som de har kommet frem til kan man

kanskje si at det er mest ansvarlig at pasienten mister store deler av synet på det behandlede øyet på grunn av behandlingen, siden de ikke fikk noen tilbakefall.

En annen grunn til at studien til Munier m.fl (2008) fikk mye bedre resultater enn de beskrevet av Ji Woong Chang m.fl (2011) kan være at de bruker forskjellige prosedyrer på forskjellige sykehus, og det kan være de bruker en litt annen type utstyr enn det de i studien til Munier m.fl har gjort. Vi vil også få påpeke at det bare var i to caser av seks der man faktisk så tilbakefall som krevde enukleasjoner.

5.3 Bivirkninger

Når det kommer til bivirkninger så påpekte helsedirektoratet at man kunne anta at protonterapi ville gi mindre bivirkninger enn fotoner siden protonterapi bevarer mer av normalvevet enn det fotonstråling gjør (Lote m.fl 2010). Krengli m.fl skriver også i sin artikkel at det er mindre risiko å få bivirkninger når man bruker protonterapi. Denne artikkelen kom frem til at risikoen for de bivirkningene de tok for seg var lav.

Blant annet så man at ved å bruke skrå strålegang kunne redusere dosen til tårekjertlene, og dosen til synsnerven lå på gjennomsnittlig 0,5 CEG. Dette fører til minsket risiko for dry eye syndrome og grå stær og nevropati. Krengli m.fl (2005) kom også frem til at risikoen for ansiktsmalformasjoner på grunn av hypoplasi av skjelett var minimal ved bruk av protonterapi (Krengli m.fl 2005).

Når vi sammenligner disse resultatene med resultatene som kommer frem fra casene ser man et problem. Når vi ser på case 2 og 3 (Se tabell 4, kapittel 4,2) som kommer frem i artikkelen til Ji Woong Chang fra 2011 ser vi at det er større risiko for å få tilbakefall med skrå strålegang. På en side kan vi spare barnet for flere typer bivirkninger, men på den andre siden er det større risiko for at man ikke får drept alle cancercellene og barnet

får tilbakefall (Chang m.fl 2011). Da kan man spørre seg om det virkelig er verdt det å bruke en skrå strålegang for å minske risikoen for disse bivirkningene, hvis dette ikke gir adekvat tumorbehandling?

5.4 Sekundærcancer og overlevelsesrate

Når det kommer til sekundærcancer og protonterapi kan vi ikke si noe helt sikkert. Dette er på grunn av at man kanskje ikke har utført noen spesifikke studier på nettopp dette temaet, eller at vi ikke har klart å finne studiene som eventuelt har blitt utført.

På en annen side har det blitt regnet ut en ca. risiko for sekundærcancer ved bruk av protonterapi, der man kom frem til at helkroppsriskoen for å utvikle en sekundærcancer når man brukte protonterapi til å behandle overfladiske øyetumorer var så lav som 0,00054 % (Stolarczyk m.fl, 2005)

Når det kom til mer dyptliggende tumorer i øyet var denne risikoen fem ganger så høy. Dette tallet ble basert på tallene de fikk når de målte forskjellige steder i et fantom. Risikoen for sekundærcancer etter full øyebehandling ble estimert til å være 0,002%, men man kunne få den ned til 0,001% med kollimasjon og optimale forhold (Stolarczyk m.fl, 2011). Devanishi Dinesh Mayani (2010) viste til at protonterapi reduserte den intergrale stråledosen med en to – til tredobling i forhold til noen annen form for stråleterapi (Mayani 2010).

En grunn vi ser til at man kan få en mindre risiko for sekundærcancer når man ser på teori og resultater er at man har muligheten til å bespare friskt vev, som da ikke vil mutere til cancerceller på grunn av påkjenningen av strålebehandlingen.

5.4.1 Overlevelsesrate

På overlevelsesrater fant vi heller ingen tall som gikk spesifikt på protonterapi, men generelt etter en kombinasjonsbehandling der man ofte behandlet med kjemoterapi, enukleasjon og fotonstråling. Vi fant tall som gjelder perioden 1978 – 1997, og det man så var at trenden for overlevelse gikk oppover i denne perioden (MacCarthy m.fl 2006).

Det vi kan anta ut fra disse tallene er at trenden for overlevelse har økt enda mer etter denne perioden på grunn av blant annet forbedring av utstyr og teknologien som brukes i behandlingen generelt.

Når det kommer til overlevelsesrater på protonterapi kan vi bare komme med antagelser i forhold til det vi har funnet ut ellers i artikkelen. Det vi har funnet ut er at protonterapi har god dekning av målvolumet, og antageligvis liten risiko for sekundærcancer. I tillegg har vi sett på seks caser, der vi bare så 2 tilfeller av tilbakefall etter administrert protonterapi der de måtte bruke andre behandlingsmetoder.

I tillegg har vi sett at man kan behandle eventuelle tilbakefall med nye doser stråling siden protonterapi besparer det friske vevet så godt som det den gjør. Denne muligheten har man ikke med fotonstråling, som ikke har like god besparing av normalvev. På grunn av protonterapiens gode dekning av målvolum gjør at man også kan gi høyere doser til tumor under behandling. Når man ser på sammenligningene med fotonterapi så ser vi at den har omtrent like god dekning av målvolum som protonterapi, men har en mye større risiko for sekundærcancer.

Aerts m.fl så på 25 pasienter med retinoblastom, hvorav 24 av disse fikk tilbakefall. Når det kom til sekundærcancer så man en signifikant forskjell på overlevelsesraten når det

kom til arvelig og ikke arvelig retinoblastom. Det var pasientgruppen med arvelig retinoblastom som ble mest affisert av dette (Aerts m.fl 2004).

Ifølge Isabelle Aerts (2004) evaluerte Moll m.fl den kumulative overlevelsen til disse pasientene til å være 22%, 15 år etter diagnosen av en sekundærcancer. Som det også kommer frem i resultatene til Aerts m.fl er overlevelsen til pasienter med sekundærcancer svært dårlig, selv om den kan bedres noe med aggressiv behandling, samt tidlig diagnose av tumoren. (Aerts m.fl 2004).

Når vi ser på resultatene man har hatt med sekundærcancer i studien til Isabelle Aerts m.fl ser man at risikoen for sekundærcancer når pasientene i hovedsak har blitt behandlet med kjemoterapi og fotonstråling er veldig høy. I denne artikkelen fulgte de 25 barn, hvorav 24 av disse barna utviklet en sekundærcancer (96% av tilfellene). Hos 21 av disse 24 barna(ca. 87%) var sekundærcanceren lokalisert i strålefeltet. Oppfølgingstiden var 8,8 år etter diagnose av sekundærcancer, og etter denne oppfølgingstiden var det bare 6 i live (25%) (Aerts m.fl 2004).

Når man ser på alle disse resultatene sammenlagt kan man anta at protonterapi kan gi en noe høyere overlevelsesrate enn det man ser med behandlingen per i dag, men siden vi ikke har funnet noen spesifikke tall på overlevelsesrater og protonterapi blir dette bare en antagelse.

5.5 Nøytronspredning – ikke et tema?

Av de artiklene vi har brukt i denne oppgaven er det ikke mange som har tatt det opp som et problem at det er spredt stråling i form av nøytroner. Nøytroner har en mer karsinogen effekt enn både fotonstråling og protoner ved samme dose (Lote m.fl 2010). Ifølge MacDonald og Fitzek er nøytroner et problem man fortsatt opplevde i 2010, og de beskrev det som et uønsket biprodukt av prosessen protonene går gjennom når man former proton – beamen.

Denne uønskede spredte strålingen vil være med på å øke totaldosen til pasienten, og som det allerede er nevnt har nøytroner en mer karsinogen effekt enn de andre stråleterapiformene som er beskrevet i denne oppgaven. Derfor påpekte MacDonald og Fitzek at det var et mål å eliminere så mye av de fysiske apparatene som skulle forme proton – beamen, som protonene igjen vekselvirket med (MacDonald & Fitzek, 2010).

På en annen side så viste en gruppe som skrev for helsedirektoratet i 2010 at det har blitt tatt i bruk ny teknikk som reduserte denne spredte strålingen (Lote m.fl 2010). Man kan da anta at denne teknikken enten ble utviklet i løpet av 2010, eller at den ikke hadde blitt tatt i bruk enda ved det senteret MacDonald og Fitzek tok sitt utgangspunkt i.

Det er bare en artikkel som ble skrevet etter 2010 som tok mer grundig for seg sekundærstråling i form av nøytroner, og det var artikkelen skrevet av Stolarczyk m.fl i 2011. De så at det ble dannet sekundærnøytroner i fantomet de målte i, og tok dette i betraktning når de regnet ut risikoen for sekundærcancer etter behandling med protonterapi. Likevel kom de fram til en veldig lav risiko: 0,00054% - 0,002% (Stolarczyk m.fl, 2011). Dette kan være på grunn av den nye teknikken som reduserer nøytronbestrålingen som de fleste sentre bruker i dag (Lote, m.fl 2010).

6.0 Konklusjon

Det vi konkluderer med i denne oppgaven er at det er mange faktorer som tilsier at protonterapi kan være en mer optimal behandling for pasienter med retinoblastom enn tradisjonell strålebehandling. Blant annet skal god målvolumdekning og nøyaktighet klinisk bety mindre risiko for tilbakefall, mindre risiko for sekundærcancer samt at det gir muligheten til å behandle samme området på nytt. På en annen side er det vanskelig å si noe sikkert på grunn av at det, så langt vi har klart å kartlegge, er lite forskning om langtidseffektene av behandlingen.

Innledningsvis i oppgaven spurte vi oss om protonterapi kunne bli en mer optimal behandling for pasienter med retinoblastom enn tradisjonell strålebehandling. Når vi ser på resultatene vi har funnet angående både fotonstråling og protonterapi, virker det som om mange av faktorene vi har tatt opp gir et positivt resultat for protonterapi. Derfor mener vi at protonterapi kan ha et potensiale til å bli en mer optimal behandling. Vi har sett at protonterapi sparer pasienten for bivirkninger, besparer normalvev (spesielt vekstsoner i orbita), og har liten risiko for sekundærcancer.

Vi mener at sekundærnøytroner fortsatt bør være et tema når man tar for seg protonterapi. I tillegg ser vi at denne nye teknikken som brukes i dag, og gir mindre spredt stråling, kan gi andre resultater enn det vi har kommet frem til. Hvis denne nøytronbestrålingen har blitt redusert nok har den kanskje ikke så mye å si for langtidseffekten likevel?

Når man ser på alt dette til sammen så ser vi at det er mange argumenter som taler for protonterapi. På en annen side er det fortsatt vanskelig for oss å si noe helt sikkert, siden vi ikke vet noe om langtidseffektene av behandlingen, som også vil være med på å avgjøre om dette er en mer optimal behandling eller ikke.

For å komme frem til mer sikre svar bør det forskes mer på den langsiktige effekten av protonterapi. Det mangler fortsatt en del informasjon om dette, blant annet studier som sier noe om sekundærcancer etter behandling, og spesielt på overlevelsesrater etter protonterapi administrert som behandling av retinoblastom. Vi mener at en viktig del å ta med i betraktningen når man skal velge om man skal bruke denne typen behandling for retinoblastom eller ikke er nettopp langtidseffektene.

7.0 Litteraturliste

Aerts, Isabelle m.fl (2004) Outcome of second malignancies after retinoblastoma: a retrospective analysis of 25 patients treated at the Institute Curie. I: *European Journal of Cancer*. Nr 40, s 1522 - 1529

Amaldi, Ugo (1999) Cancer therapy with particle accelerators. I: *Nuclear Physic*. 654, S: 375 – 399

Amaldi, Ugo m.fl (2010) Accelerators for hadrontherapy: From Lawrence cyclotrons to linacs. I: *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research*. 620 S: 563 – 577

Balmer, A m.fl (2006) Diagnosis and current management of retinoblastoma. I: *Oncogene*. Nr 25, s 5341 -5349

Bek, Toke m.fl (2004) *Oftalmologi- Nordisk lærebok og atlas*. Bergen, John Grieg Grafisk

Chang, Ji Woong m.fl (2011) The Clinical Outcome of Proton Beam Radiation Therapy for Retinoblastomas That Were Resistant to Chemotherapy and Focal Treatment. I: *Korean. Ophthalmol*. Volum 25, nr 6 s: 387 – 393

Chintagumpala, M m.fl (2007) Retinoblastoma: Review of Current Management. I: *The Oncologist*. Volum 12 nr 10, s 1237 – 1246

Finger, Paul T. (2009) Radiation Therapy for Orbital Tumors: Concepts, Current Use, and Ophthalmic Radiation Side Effects. I: *Survey of ophthalmology*. Vol 54, nr 5. S 545 – 568

Francone, Jacob & Lossow (1985) *Anatomi og Fysiologi*. Oslo: Universitetsforlaget

Kinge, B, Tranheim R. S & Eide N. A (2004) *Retinoblastom – arvelig øyekreft hos barn* [online] URL: <http://tidsskriftet.no/article/958945> (12.01.2012)

Kåresen, R & Wist E (2009) *Kreftsykdommer – en basisbok for helsepersonell*. Oslo: Gyldendal Akademiske

Lee, Catherine T m.fl (2005) Treatment planning with protons for pediatric retinoblastoma, medullablastoma, and pelvic sarcoma: How do protons compare with other conformal techniques? I: *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* Vol. 63, Nr 4, s 362 – 372

Lote, Knut m.fl (2010) Protonterapi som behandlingstilbud for norske pasienter. I: *Rapport fra Helsedirektoratet*

MacCarthy, A. m.fl (2006) Retinoblastoma incidence and survival in European Children (1978 – 1997). Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. I: *European Journal of Cancer*. Nr 42, s 2092 – 2102

MacDonald, Mark W. & Fitzek, Markus M. (2010) Proton therapy. I: *Current problems in cancer*. Nr 34, s 257 - 296

Mayani, Devanishi Dinesh (2010) Proton therapy for cancer treatment. I: *J. Oncology Pharm. Practice*. Vol. 17, nr 3. S 186 – 190

Mizumoto, Masashi m.fl (2010) Technical Considerations for noncoplanar Proton – Beam Therapy of Patients with Tumors Proximal to the Optic Nerve. I: *Strahlentherapie und Onkologie*. Nr 186, p 36 - 39

Munier, Francis L. m.fl (2008) New Developments in external beam radiotherapy for retinoblastoma: from lens to normal tissue – sparing techniques. I: *Clinical and experimental ophthalmology*. Nr 36 s: 78 – 89

Riley, Beverly (2007) Peaking Into the Future With Proton Therapy. I: *Journal of Radiology Nursing*. Nr 26, s 115 – 120.

Rørth, Mikael & Storm, Hans Henrik (2004) *Kræftsygdomme – onkologi*. København, Forlag Aktieselskab

Silverman, David (2010) *Doing Qualitative Research* (3 ed). London, Sage Publications Ltd

Stolarczyk, L m.fl (2011) Evaluation of risk of secondary cancer occurrence after proton radiotherapy of ocular tumors. I: *Radiation Measurements* s 1 – 4

Tomlinson, Deborah & Kline, Nancy E. (2005) *Pediatric Oncology Nursing*. Berlin , Heidelberg, Springer Verlag

University of Florida, Proton Therapy Institute (2012) *Proton Therapy: A New Cancer Treatment*. [online] URL: <http://www.floridaproton.org/cancer-treatment/why-proton-therapy.html> (20.01.2012)

Vachani, Carolyn (2009) *Proton Therapy: The Basics* [online] URL: <http://www.oncolink.org/treatment/article.cfm?c=9&s=70&id=433> (20.02.2012).

Wengström, Yvonne & Forsberg, Christina (2008) *Att göra systematiska litteraturstudier: värdering, analys och presentation av omvårdnadsforskning*. Stockholm, Natur och kultur