



Institutt for helseteknologi

Kandidatnummer 040867

## Bachelor radiografi

---

### BACHELOR OPPGAVE

Oppgavens art

Er protonterapi et bedre behandlingstilbud for barn med hjernesvulst?

Is proton therapy a better choice of treatment in childhood brain tumors?

---

Oppgavens tittel

---

16-05-2007

Innlevert dato/år

---

04HBRAD

Kull

---

9 997

Antall ord

# Forord

Denne fordypningsoppgaven er et idividuelt arbeid utført under Høyskolen i Gjøvik. Jeg startet arbeidet med denne oppgaven på Gjøvik og avsluttet den i Perth, Australia, som utvekslingsstudent.

Oppgaven er skrevet med tanke på radiografer, radiografstudenter og ellers alle helsearbeidere som er interessert i dette tema.

Jeg vil takke min veileder Geir Valen Pettersen for god veiledning i denne oppgaven, spesielt når det gjelder det metodiske arbeidet og innsnevring av tema. Biblioteket ved høyskolen i Gjøvik har vært til uunnværlig hjelp da oppgaven min omhandler forholdsvis nye temaer og jeg har vært helt avhengig av nyere litteratur i form av artikler.

Det største dilemmaet for meg i dette arbeidet har vært å snevre inn temaet mitt. Dette er fordi jeg synes temaet Protonterapi i behandling av barn med kreft er svært interessant, og det ble vanskelig å velge ut kun en type svulst. Jeg valgte til slutt hjernesvulster med medulloblastom som utgangspunkt, på grunn av dens høye prevalens. Protonterapi er et tema som er svært aktuelt, og spesielt i behandlingen av barnekreft er det mange aktuelle spørsmål som jeg vil utdype i oppgaven min.

Jeg har valgt å presentere noe av den nyere forskning på dette temaet i diskusjonsdelen.

Marianne Hansen, mai 2007

## Sammendrag

**BAKGRUNN OG HENSIKT:** Hensikten med denne fordypningsoppgaven er å belyse eventuell nytteverdi av protonterapi i behandlingen av hjernesvulst hos barn i Norge. Protonterapi skal vurderes i sammenligning med dagens stråleterapimetoder i behandlingen av medulloblastoma, som er den hjernesvulsten med høyest prevalens. Det er spesielt stokastiske effekter som blir vurdert. Dette er et tema som er relevant fordi overlevelsesprosenten for barn med kreft blir høyere og høyere, og pasientene med behandlet svulst i barndommen lever lengre i dag enn tidligere. Dette er også et aktuelt spørsmål fordi det planlegges ett protonterapisenter i Uppsala (Sverige), som vil stå ferdig til å behandle pasienter i 2010, dermed øker tilgjengeligheten for barn i Norge.

**METODE:** Denne oppgaven utføres som en kvalitativ metode, og er ett litteraturstudium. Foretatt artikkelsøk i flere databaser og funnet flest relevante i Medline Ovid. Søkeord jeg har brukt er pediatric, children, protontherapy, protons, oncology and braintumor.

**DISKUSJON:** Stokastiske effekter belager seg på bestråling av friskt vev og særlig da de strålefølsomme. Medulloblastoma er lokalisert til posterior fossa og har mange nærliggende strålefølsomme organer. Protoner har en mye mer hensiktsmessig dosedistribusjon i vev enn det fotoner har. Inngangsdosen er mye lavere, og dosen etter bragg peak er tilnærmet null. Men stråleterapi er i stadig utvikling og de nyeste metodene, 3D conformal radiation therapy (3D CRT) og intensity modulated radiation therapy (IMRT), har bedre dosedistribusjon og har redusert normalvev bestråling i forhold til tidligere. Lee, CT et al (2005) har gjort en klinisk utredning som vurderer bestråling av risikoorganer ved medulloblastoma behandling. Miralbell R. et.al (2002) har også gjort en klinisk utredning, denne vurderer reduksjon av stråleindusert kreft ved bruk av protonstråler istedenfor konvensjonell stråleterapi i behandling av kreft hos barn. Etiske vurderinger i forbindelse med dette temaet er da lovende metoder ikke blir tatt i bruk fordi den kliniske effekten ikke er dokumentert.

**RESULTATER:** Protonterapi oppnår en mindre stråledose i alle risikoorganene i studiet til Lee, C.T. et al (2005). Sannsynlighet for strålindusert kreft etter behandlingen av medulloblastoma i barndommen er mye lavere ved protonterapibehandling i forhold til de andre teknikkene som er diskutert i studiet til Miralbell R. et.al (2002). En av eskaleringsmetodene som er brukt for å beregne stråleindusert kreft for protoner og fotoner er etter retningslinjer fra International Commission on Radiologic protection (ICRP). I oppfølging av behandlede stråleterapi pasienter ser man at risikoen er underestimert ved bruk av denne metoden.

**KONKLUSJON:** Medulloblastoma er grunnet lokalisasjon svært aktuell i vurdering av protonterapi. I alle studiene som er presentert i denne oppgaven har forfatterne konkludert med at normalvev rundt tumor vil motta mindre dose ved protonterapi i forhold til konvensjonell stråleterapi. Men studiene i denne oppgaven er hovedsaklig ikke kontrollerte, ikke randomiserte studier. De kliniske stokastiske effektene er i liten grad vurdert, og nytten av protonterapi i behandlingen av medulloblastoma kan ikke evalueres fullstendig.

# Innholdsfortegnelse

<b>1.0 INNLEDNING .....</b>	<b>5</b>
<b>2.0 TEORI.....</b>	<b>6</b>
2.1 Kreft hos barn.....	7
2.1.1 Forskjellige typer hjernesvulst .....	8
2.2 Medulloblastoma.....	10
2.3 3D Conformal Radiation Therapy (3D CRT) .....	14
2.4 Intensitet Modulert Radiation Therapy (IMRT) .....	16
2.5 Protonterapi.....	17
2.5.1 Mikrodosimetri.....	18
2.5.2 LET .....	19
2.5.3 Biologiske effekter avhengig av LET .....	19
<b>3.0 METODE.....</b>	<b>20</b>
<b>4.0 DISKUSJON.....</b>	<b>21</b>
4.1 Bakgrunn for temaet.....	22
4.2 3D CRT og IMRT .....	26
4.3 Protonterapi.....	28
4.4 Behandling av medulloblastom.....	31
4.5 Etske perspektiver .....	38
<b>5.0 METODEKRITIKK.....</b>	<b>40</b>
<b>6.0 AVSLUTNING/KONKLUSJON.....</b>	<b>41</b>
<b>7.0 LITTERATURLISTE .....</b>	<b>43</b>

## 1.0 INNLEDNING

Temaet jeg skal fordype meg i omhandler protonterapi og barn med hjernesvulst. Protonterapi er foreløpig ikke aktuelt i Norge, men i Sverige er de i gang med å etablere et Protonterapisenter i Uppsala som er beregnet for å stå klart til å behandle pasienter i 2010 (Widebeck, 2006). Protonterapi i behandlingen av kreft skåner det friske vevet rundt kreftsvulsten i større grad enn det konvensjonell stråleterapi gjør (Wilson et al, 2005). Dette er et tema som er svært aktuelt, fordi protonterapi som metode kan være bedre enn dagens behandlingsmetoder for kreft. Stråleterapi er et radiograffagelig tema og dermed også protonterapi.

Konvensjonell stråleterapi kan begrenses av for stor dose til normalvev, og kreftsvulsten vil i noen tilfeller motta mindre dose enn det som er ideelt for å oppnå tumorkontroll og reduksjon av størrelsen på tumor. Spesielt barn med hjernesvulst vil få en begrenset behandling med konvensjonell stråleterapi. Dette er fordi hensyn til stokastiske skader grunnet bestråling av normalvevet i hjernen må nøye vurderes ettersom barn skal leve i mange år etter at kreftbehandlingen er avsluttet (Wilson et al, 2005).

Konvensjonelle stråleterapiregimer har utviklet seg mye i de senere år og barn med kreft generelt har nå en mye bedre prognose enn tidligere (Reitan og Scølberg, 2000). Det er de akutte og særlig de stokastiske skadene etter behandlet pediatrik hjernesvulst som avgjør nytten av protonterapi.

Jeg har valgt å skrive om dette temaet fordi mulige forbedringer av metode, spesielt når de omfatter barn og har så store konsekvenser, engasjerer meg.

Problemstillingsformuleringen min er: Er protonterapi et bedre behandlingstilbud for barn med hjernesvulst? Formålet med denne oppgaven er da å belyse om barn med hjernesvulst i Norge kan ha nytte av protonterapi istedenfor konvensjonell stråleterapi, som er metoden som brukes i dag. For å snevre inn oppgaven vil jeg se spesielt på medulloblastoma (kreft i cerebellum), som er den hjernesvulsten med høyest prevalens blant barn i Norge. For å belyse problemstillingen min vil jeg presentere protonterapi og stråleterapi, og se på fordeler og ulemper ved de to ulike behandlingsmetodene i behandlingen av medulloblastom hos barn. Så vil jeg vurdere metodene opp mot tidligere forskning. Det er også en del etiske spørsmål som kommer opp i vurderingen av nye behandlingsmetoder som jeg skal diskutere.

Avgrensinger jeg har gjort i denne oppgaven er først og fremst å utelate andre behandlingsmetoder. Lettione behandling og elektron behandling er metoder som kan ha fordeler i forhold til konvensjonell stråleterapi. Jeg har heller ikke omtalt kjemoterapi, selv om ett kombinert kjemoterapi og stråleterapi regime har store utviklingspotensialer, der resultatet kan være reduksjon i dose og mindre senbivirkninger, uten å øke sjansene for tilbakekomst av svulsten. Hyperfraksjonert stråleterapi er også diskutert som en mulig forbedret metode, men som jeg ikke har omtalt i denne oppgaven.

Jeg har også utelatt kostnads relaterte temaer ved å starte opp et protonterapisenter i Norge, da dette ligger utenfor problemstillingen min. Ettersom det er på de stokastiske effektene fokuset er, har også akutte bivirkninger blitt lite omtalt.

## **2.0 TEORI**

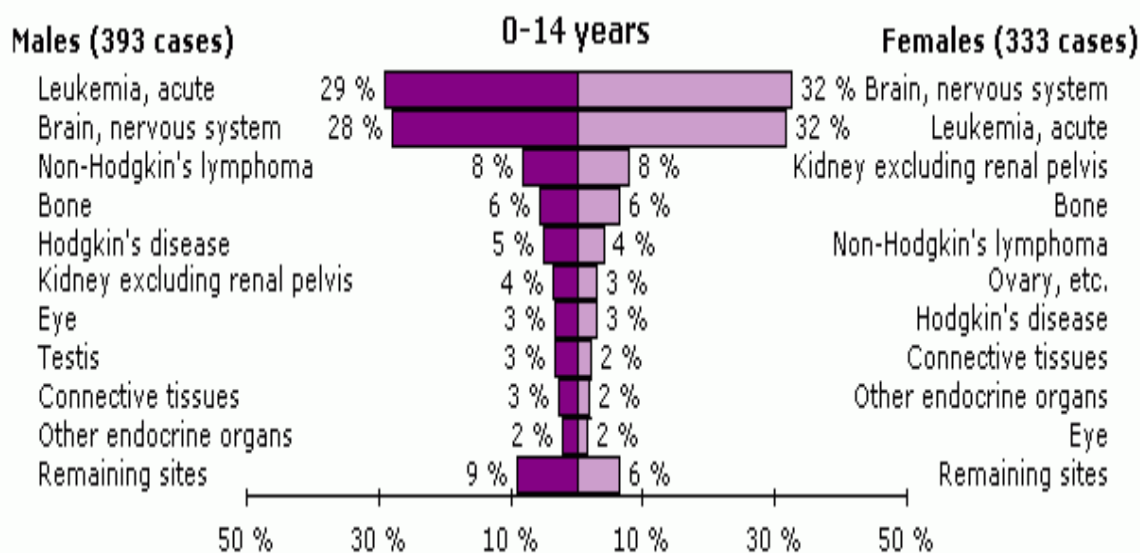
Skal i teoridelen gjennomgå de teoretiske perspektiver som er hensiktsmessig å presentere for å belyse problemstillingen min. Starter med å presentere forekomsten av kreft hos barn i Norge og de forskjellige typer hjernesvulst hos barn, før medulloblastom blir nøye beskrevet. Så vil jeg presentere de nyeste teknikkene innenfor stråleterapi, 3D Conformal Radiation Therapy (3D CRT) og Intensiv Modulert Radiation Therapy (IMRT). Deretter vil jeg ta for meg Protonterapi, der jeg introduserer noe fysikk og biologi for å få en bedre forståelse av protonenes egenskaper.

Fordeler og ulemper ved de forskjellige behandlingsregimene i behandlingen av barn med medulloblastom kommer i diskusjonsdelen.

Ettersom insidensen av forskjellige typer svulst hos barn i Norge er sammenlignbare med insidensen i forhold andre land, har jeg brukt både norsk og utenlandsk litteratur. Mine utenlandske kilder er fra Sverige, USA og Storbritannia. Mesteparten av litteraturen jeg har brukt er av nyere dato, og ettersom protonterapi er et felt under hurtig utvikling har jeg benyttet meg i stor grad av artikler.

## 2.1 Kreft hos barn

Det diagnostiseres 130 nye tilfeller av kreftsykdom hos barn og unge hvert år i Norge. Av disse er 30 % leukemi, 30 % sentralnervesystemtumorer og resten er svulst med andre lokalisasjoner (Reitan og Scølberg, 2000). Fordelingen som er vist i figur 1 viser forekomsten av kreft hos barn de siste 5 årene.



**Figur 1: Denne figuren fra kreftregisteret er en oversikt over forekomsten av kreft hos barn i Norge for siste 5 års periode (figuren er hentet fra radiumhospitalets hjemmeside)**

Når svulst forekommer hos voksne involveres organer mens svulst hos barn utgår fra vev. Det er en viss sammenheng mellom barnets alder og krefttype. Så mange som 80 % av barnekrefttilfellene er metastatiske allerede når diagnosen stilles (Reitan og Scølberg, 2000).

Det å behandle kreft hos barn er svært krevende fordi barn er i stadig vekst og utvikling. Det er de yngste barna skal vokse og utvikle seg i størst grad. Behandling av alle typer kreft tar sikte på å gi best mulig resultat med færrest mulig bivirkninger. Hos barn blir dette helt avgjørende fordi bivirkninger på både kort og særlig lang sikt må vurderes nøye (Reitan og Scølberg, 2000).

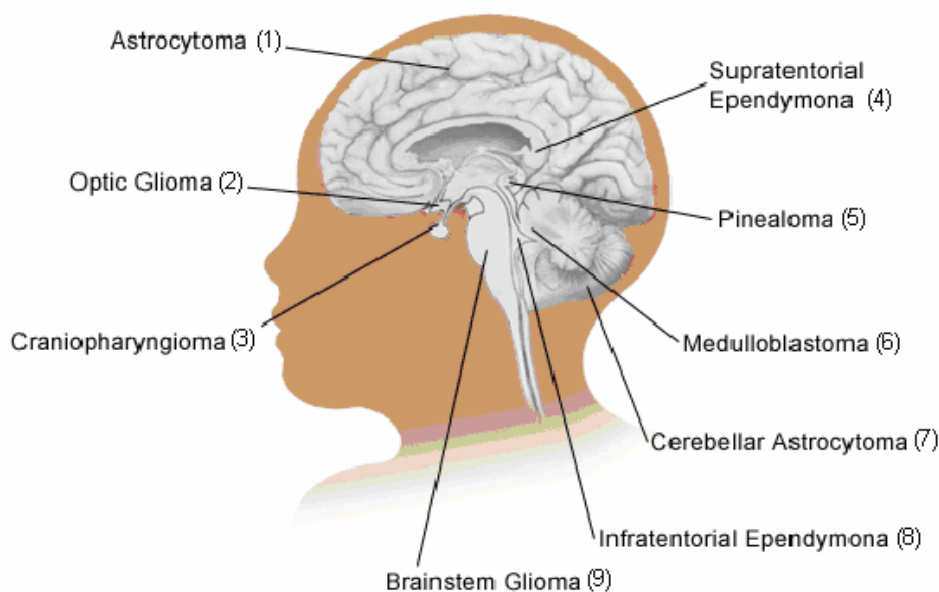
Behandlingsresultatene for barnekreft er oppløftende og grunnen til dette er stor utvikling de siste 20 årene. Utviklingen innebærer at diagnostikken og stadiesettingen er

mer nøyaktig. De relativt nye radiologiske teknikker som CT, MR og ultralyd er til stor hjelp, disse er også under stadig forbedring/utvikling. Nye teknikker innen patologien (immunhistokjemi) og molekylærbiologiske teknikker forbedrer også diagnostikken og stadiesettingen. Immunhistokjemi og molekylærbiologiske teknikker innebærer å foreta vevsprøver og analysere de (Reitan og Scølberg, 2000).

Andre store fremskritt er innenfor kirurgi, strålebehandling, cytostatika, benmargstransplantasjoner, stamcelletransfusjon og benmargstimulerende faktorer. I tillegg til støtteterapi med blodprodukter, riktig informasjonsbehandling og ernæring. Det er også mulig å utføre cytogenetisk undersøkelse av kreftcellene som gir informasjon om kromosonforandringer ved enkelte kreftformer. Da blir det mulig å starte behandling på et mye tideligere stadium (Reitan og Scølberg, 2000).

### 2.1.1 Forskjellige typer hjernesvulst

Det er ca 30 barn som får hjernesvulst årlig i Norge, og ca 600 lever i dag med diagnosen. SNS svulster kan være intrakranielle (85%) eller spinale (15%) (Reitan og Scølberg, 2000). For å få en bedre oversikt over de forskjellige typer hjernesvulst hos barn kommer her en figur over lokalisasjonene og en kort beskrivelse av de forskjellige typene. Fokuset er på de primere og mest vanlige typene.



**Figur 2: Viser lokalisasjon til de forskjellige typer hjernesvulst hos barn (figuren er hentet fra Mayo Clinic med egne justeringer)**



Cerebral astrocytoma (1) starter i astrocytes celler (stjerneformede gliaceller, disse omringer og støtter nervecellene). Kan være lokalisert til hele hjernen, men oftest cerebrum og kun noen ganger spinalkanalen (National Cancer institute, 2003).

Optic pathway glioma og hypothalamic glioma (2) (optikusnerve gliom og hypothalamus gliom) er lokalisert til like under thalamus. Gliom er en type kreft som oppstår i gliacellene (celle som omringer og støtter nervecellene i hjernen). (2) Optic pathway glioma påvirker synet, og hypothalamic glioma påvirker hormonsekresjon i hypofysen. Hypofysens hormoner kontrollerer mange vitale funksjoner som kroppstemperatur, vannbalanse, blod-, sukker- og fett- metabolisme. Craniopharyngioma (3) forstyrrer også hormonsekresjonen da den er lokalisert til like over hypofysekjertelen (National Cancer institute, 2003).

Supratentorial ependymoma (4) starter i ependyma (cellene som avgrenser/omslutter ventriklene), spres til deler av hjernen og spinalkanalen og er gradsbestemt. Infratentorial Ependymoma (8) starter også i ependyma, men er lokalisert slik at veksten kan obstruere cerebrospinalvæskestrømmen i hjernen og ryggmargen (National Cancer institute, 2003).

Hypofyse tumor eller pinealoma (5) er en spesiell type tumor som oppstår rundt eller i hypofyse kjertelen. Hypofyse kjertelen er lokalisert mellom cerebrum og cerebellum (National Cancer institute, 2003).

Medulloblastoma (6) er den mest vanlige hjernesvulsten hos barn, forekommer hyppigst hos gutter og har ukjente opphavsceller. Er som oftest lokalisert til cerebellum. Cerebellar astrocytoma (7) er også lokalisert til cerebellum og influerer dermed kroppsbevegelse, muskler og balanse. Barn med hjernesvulst lokalisert til cerebellum vokser sakte (National Cancer institute, 2003).

Brain stem glioma (9) forekommer i pons og medulla (hjernebasen). Utgjør 15% av hjernesvulst hos barn tilfellene og ettersom kirurgi er vanskelig i dette området består behandlingen ofte av stråleterapi og kjemoterapi (National Cancer institute, 2003).

Andre typer hjernesvulst hos barn er; sentralnervesystem (SNS) germ cell tumor og Choroid Plexus papillomas. Det er flere typer SNS germ cell tumors og denne typen svulst utkommer fra kjønncellene (derav germ) i hjernen. Som regel er den lokalisert til senter av hjernen men kan også spres til spinalkanalen. Choroid Plexus papillomas står for 1-3% av hjernesvulsttilfellene hos barn og utgår fra cerebrospinalvæske produserende områder av hjernen (1 og 2 ventrikkel). Hos nyfødte fører denne tilstanden ofte til hydrocephalus (vannhode) (National Cancer institute, 2003).

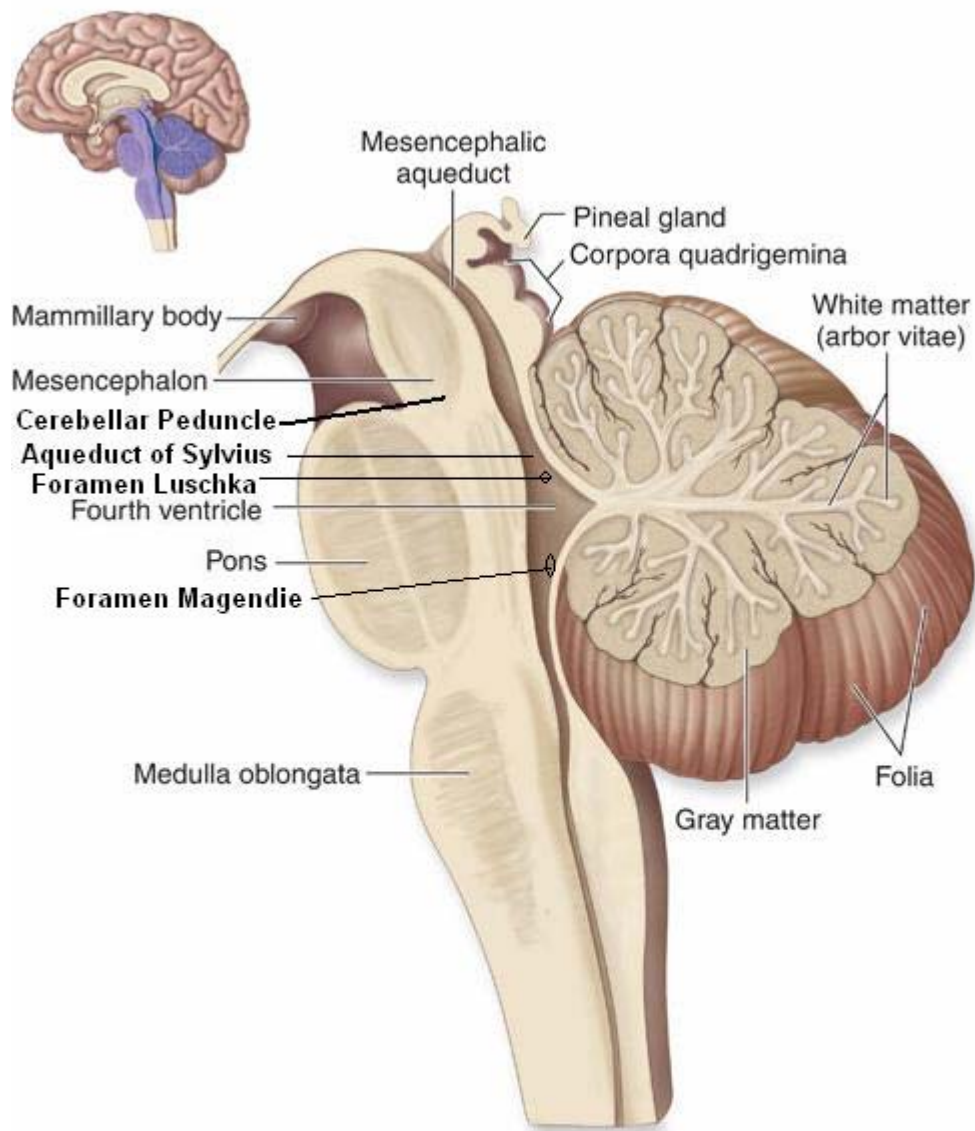
For å unngå forvirring så gjentar jeg at gliaceller er en type celle som omringer og støtter nervecellene i hjernen, astrocytes er en stjerneformet celle som har akkurat samme funksjon (National Cancer institute, 2003). Benigne svulster kan også være kritiske hvis de er lokalisert til SNS, er ikke operable og svarer dårlig på behandling (Reitan og Scølberg, 2000).

## 2.2 Medulloblastoma

Etttersom hjernesvulst hos barn er et stort område har jeg valgt å spesielt ta for meg medulloblastoma, grunnen til at jeg valgte akkurat denne svulst typen er fordi insidensen er høy og aktuell for protonterapi.

Medulloblastom eller primitiv neuroectodermal tumor (PNET-MB) er den mest vanlige maligne primære hjernesvulst tumoren hos barn. Man ser en forhøyet insidens ved 7 års alderen, men tilfellene er fordelt gjennom hele barnealderen. Medulloblastoma er som tidligere nevnt lokalisert til posterior fossa i cerebellum (Estlin og Lowis, 2005).

Neuroektoderm er fostervev som utvikles til nervesystem (Kåss, 1998).

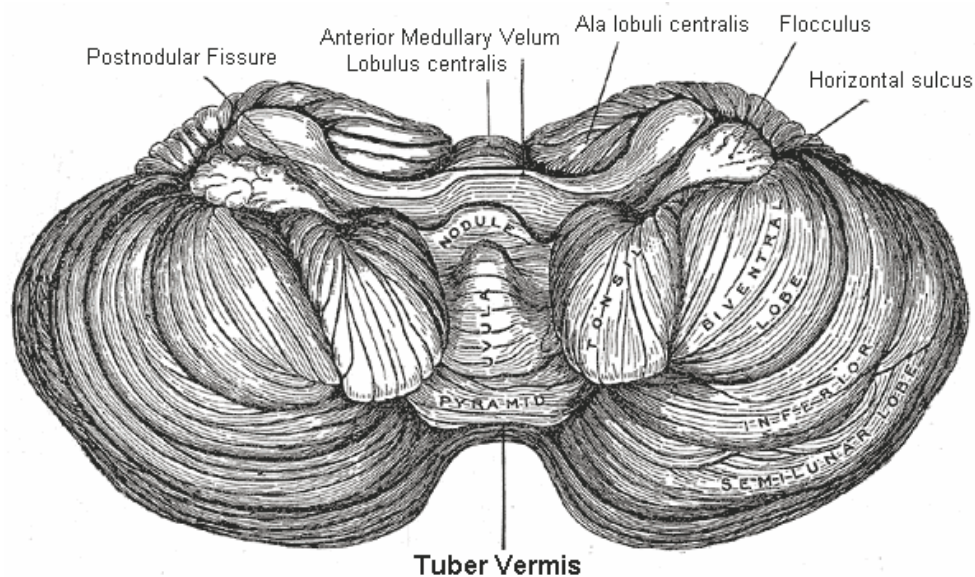


**Figur 3: Viser et midtsagittalt snitt av posterior fossa med lokalisasjon av cerebellum og omkringliggende strukturer (Figur hentet fra Kellogg Community College, 2005 med egne justeringer)**

Det er ingen direkte påviste årsaker for Medulloblastoma. Men barn med Gorlin Syndrome har en økt sjans for å få medulloblastoma da ca 5% av disse utvikler denne type svulst. Gorlin Syndrome er et syndrom som hovedsaklig skaper hud og bindevevs problemer. Disse barna er i aldersgruppen 2 år (Estlin og Lowis, 2005).

Som ved alle SNS tumorer belager de kliniske symptomene seg på lokalisasjonen av svulsten. Medulloblastoma involverer som oftest cerebellar vermis, som er lokalisert som en midtlinje mellom hemisfærene i cerebellum (se figur 4). Hvis svulsten

involverer den 4 ventrikkel eller Sylvius akvedukten (Aqueduct of Sylvius, se figur 3) vil det utvikles hydrocephalus (vannhode) (Estlin og Lowis, 2005).



**Figur 4: Viser cerebellums strukturer inferiort. Tuber vermis er cerebellar vermis. Cerebellum består som vi ser av to hemisfærer og vermis. (figuren er hentet fra Wikimedia Commons, 2007)**

Posterior fossa er et trangt område og det er små marginer for den sirkulerende cerebrospinalvæske (Reitan og Scølberg, 2000). Symptomer og tegn på akutt forhøyet intrakranielt trykk kan være enten plutselige nevrologiske forandringer som dårlig kontroll over muskelbevegelser (ataksi), eller hodepine som kan ha forekommet i flere måneder. Hvis barnet har hydrocephalus og høyt intrakranielt trykk er det først å fremst dette som må håndteres. Det er svært viktig at det intrakranielle trykket senkes og ventrikkeldrenasjon kan være hensiktsmessig (Estlin og Lowis, 2005).

Vekst og utbredelse av medulloblastom skjer ved lokal invasjon til cerebellar peduncle (se lokalisasjon i figur 3), den 4. ventrikkel eller til cervical columna. Hvis spinalkanalen er involvert kan utfallet være cranielle nerve lammelser. Dobbeltsyn (diploopia) og rykkende bevegelser i øyet (nystagmus) kan komme av forhøyet intrakranielt trykk eller grunnet nerve involvering. Betennelse i pia mater (leptomeningitis), den bløte hjernehimnen, kan være uten symptomer og forekommer

hos 15-20%, mens spinalkanal sammenpressing kan gi symptomer som smerter og nedsatt motorikk (Estlin og Lowis, 2005).

For å diagnostisere medulloblastom er CT og MR de beste modalitetene, det kan være at barnet må sederes før MR undersøkelsen. I diagnostiseringen av medulloblastom bør det også tas MR bilder av hele hjernen og spinalkanalen med gadoliniumkontrast i minst to plan. I tillegg bør man gjøre en spinalpunksjon for å ta prøver av cerebrospinalvæsken. Det er foretrukket å foreta disse undersøkelsene for å avgjøre om svulsten er metastaserende preoperativt, og man vil overse 15 % av metastasetilfellene hvis man ikke gjør begge undersøkelsene (MR og spinalpunksjon). Tidelig utredning gjør det lettere å planlegge behandlingen (Estlin og Lowis, 2005).

Prognosen til de barna som kan fjerne hele eller store deler av svulsten kirurgisk er mye bedre enn de som ikke kan det. Dermed blir også prognosen der hjernestammen er involvert dårligere siden det er vanskeligere å fjerne alt svulstvev kirurgisk i dette området. Spredning av svulsten og ung alder ved diagnosetidspunktet gir også dårligere prognose (Estlin og Lowis, 2005).

Behandlingen av barn med svulst under 3 år er annerledes enn den for de eldre, fordi de må unngå stråleterapi. Samtidig vil redusert eller manglende stråleterapi føre til en større risiko for spinale metastaser (Estlin og Lowis, 2005).

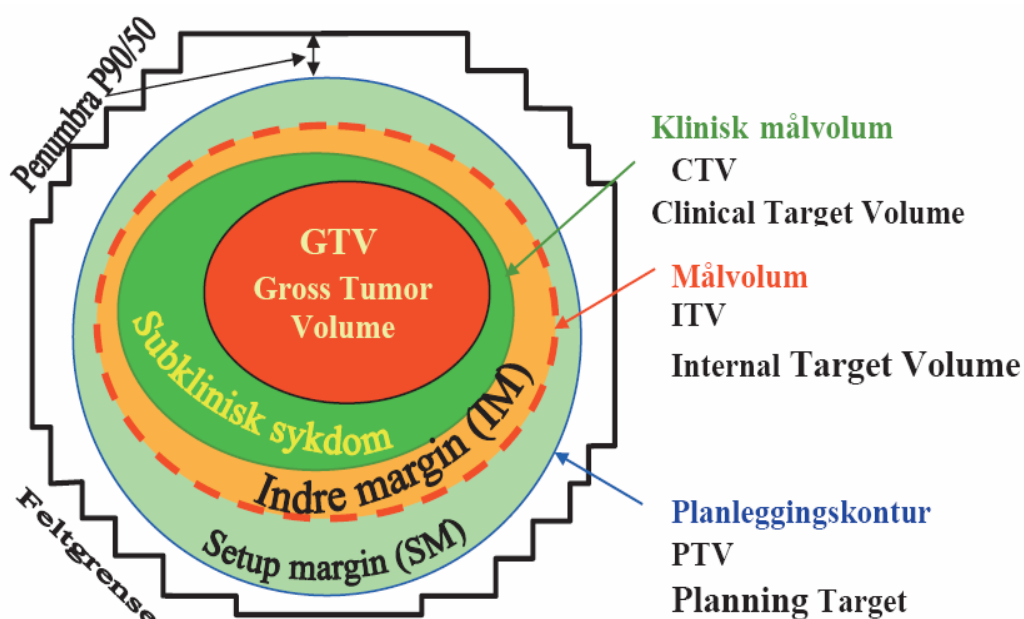
Overlevelse med kirurgi alene er usannsynlig og stråleterapi har vært standard tilleggshandling i mange år. Siden både lokale og fjerne metastaser er observert blir hele nervesystemets akse bestrålt. Med et regime som gir 36 Gy dose til nervesystemets akse og 50-55 Gy boost til tumorområde vil ca 55-70% av barna være i live etter 5 år. Hvis barna er unge (3-6 år) er det anbefalt å gi 23,4 Gy dose til nervesystemets akse istedenfor 36 Gy (Estlin og Lowis, 2005).

Langtidsbivirkningene av å bestråle nervesystemets akse kan være alvorlige, og belager seg på alder ved bestråling, total dose, lokalisasjon og utstrekning av strålefeltet. Særlig ved bestråling i ung alder er effektene brutale, det kan resultere i alvorlige intellektuelle defekter, døvhet, synsdefekter og hypofysedefekter som påvirker det endokrine systemet. (Estlin og Lowis, 2005).

## 2.3 3D Conformal Radiation Therapy (3D CRT)

Moderne metoder for stråleterapi omfatter 3D CRT og IMRT. Hensikten med all strålebehandling av kreft er å oppnå størst mulig tumorkontroll og minimere bestrålingen av normalvev (Khan, 2003).

3D CRT er behandling som er basert på 3D bilder av pasientens anatomi, disse bildene fremskaffes på for eksempel CT eller/og MR. Bildene, eller 3D modellen, brukes til å designe et strålearrangement som er spesielt tilpasset pasienten, slik at dosedistribueringen tilpasses målvolument i størst mulig grad. Konformert betyr tilpasset. Målet er at tumorvev får adekvat dose og normalvevet rundt minimal dose (Khan, 2003). Dette er den mest brukte metoden for kurativ strålebehandling. Behandlingen utføres på lineærakselerator (Linac) og fotonstrålene formes av multi leaf collimator (MLC) slik at feltet får nøyaktig den formen man ønsker (Wolfgang og Mahr, 2002).



**Figur 5: Volumer og marginer for definering av feltgrense, med CTV og GTV. Figuren er hentet fra KVIST rapporten som ligger på strålevernets internettside.**

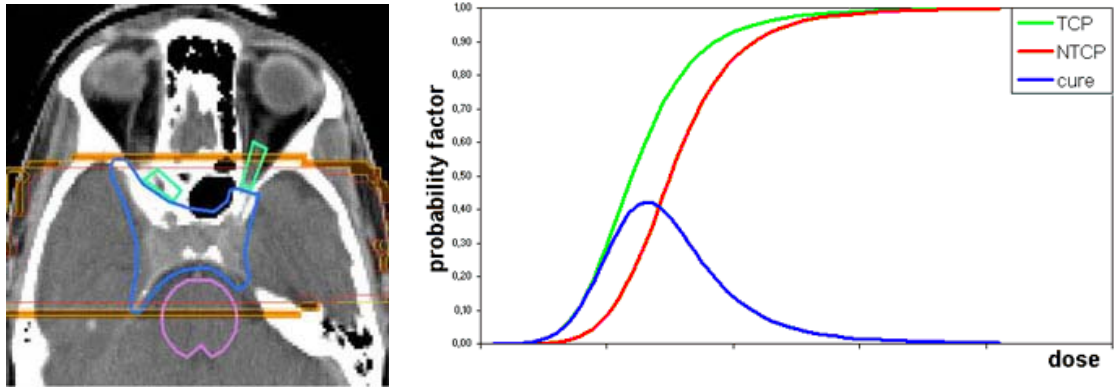
Selv om 3D konformal stråleterapi prøver å oppnå en optimal dosedistribusjon, er det mange vanskeligheter. Den største begrensningen er å vite tumorgrensene, clinical target volume (CTV) kan være vanskelig å definere. Det er lettere å definere gross

tumor volume (GTV). Men for at 3D konformert stråleterapi skal være hensiktsmessig må mikroskopisk spredning av kreftsykdommen være inkludert i området som planlegges for bestråling, se figur 5 for definering av feltgrenser (Khan, 2003).

Andre vanskeligheter som må tas hensyn til når man designer feltene for at PTV skal oppnå adekvat bestråling er de tekniske. Dette innebærer penumbra og lateral stråletransport som en funksjon av dybde, stråle avstand og vevstetthet. For å unngå disse funksjonene må det tilføyes store nok marginer mellom planning target volume (PTV) som er det planlagte målvolumet og feltkanten (Khan, 2003).

Dersom det planlagte målvolumet (PTV) kommer ut av fokus kan det medføre store konsekvenser. Grunner for at dette kan være; fordi pasienten beveger seg, fordi han/hun har gått ned i vekt eller slapper mer av (Khan, 2003).

For å vurdere 3D CRT (conformal radiation therapy) må en i tillegg til å evaluere dosedistribusjonen (dose volum histogrammene) se på dose respons karakteristikken for det aktuelle kreft tilfellet og det bestrålte normalvevet (friske vevet). Ett dose- volum histogram viser hvor stor prosent av hvert organ som mottar stråling med forskjellige intensiteter/doser, histogrammet viser både PTV og de organer rundt. Forskjellige modeller som involverer graden av tumorkontroll og sannsynligheten for komplikasjoner i det bestrålte normalvevet har blitt tatt i bruk. Men den kliniske dokumentasjonen som skal underbygge modellene er snever. Man må derfor foreløpig utvise forsiktighet når man bruker disse modellene for å evaluere behandlingsprogram (Wolfgang og Mahr, 2002). I figur 7 ser vi en modell for 2 felt stråleterapi med tilhørende kurve som beregner graden av tumorkontroll og sannsynligheten for komplikasjoner i det bestrålte normalvevet.



**Figur 6: 3D CRT med to motgående felt. TCP står for tumor Control Probability og NTCP står for Normal Tissue Complication Probability (Wolfgang og Mahr, 2002)**

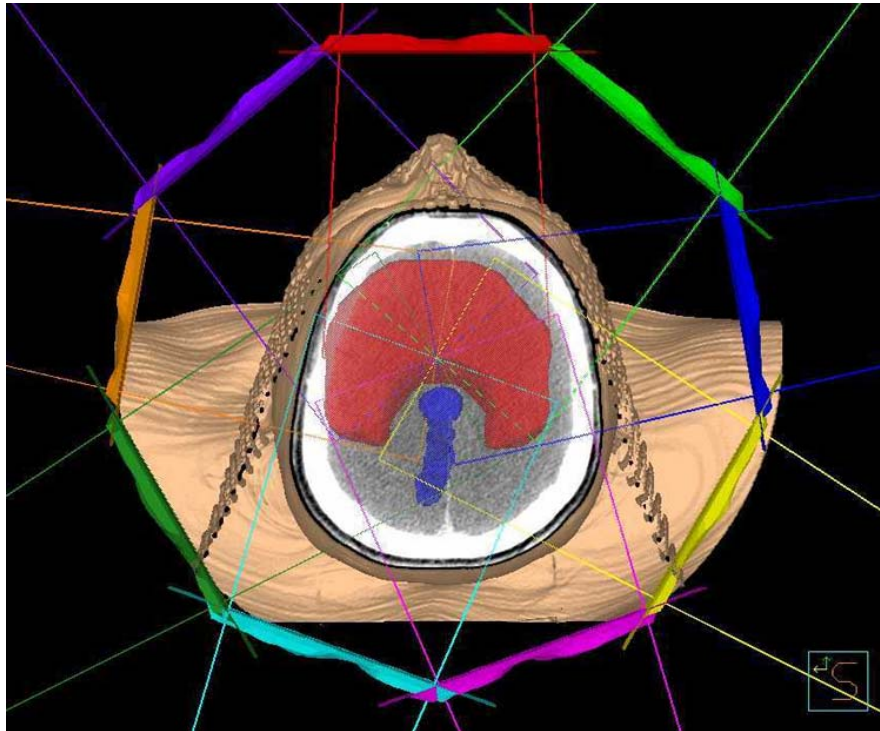
For konvensjonelle fotonstråler i energinivå 4-25 MV består de fysiske interaksjonene hovedsakelig av compton effekt (Wolfgang og Mahr, 2002).

## 2.4 Intensitet Modulert Radiation Therapy (IMRT)

IMRT er den mest avanserte form for 3D CRT der kiler eller kompensatorer brukes for modulere intensivitetsprofilene. IMRT planlegges ut fra en 3D modell av pasientens anatomi og man forandrer intensitets profilene for å nå målene for en sammensatt plan, dette kalles intensivitets modulering. Målet er å utjevne ujevne konturer. IMRT er altså en teknikk der bestrålingen blir gitt fra en hvilken som helst posisjon og er formet mest hensiktsmessig for å oppnå den dosedistribuerings planen som er ønskelig. For å forme strålen kan man for eksempel bruke kiler og MLC. I figur 8 ser vi hvordan bestrålingen treffer pasienten fra mange forskjellige posisjoner ved IMRT. Ved bruk av denne teknikken vil man kunne gi større dose til tumor fordi det omkringliggende vev vil i mindre grad affekteres (Khan, 2003).

Forskjellen mellom 3D CRT og IMRT er at man kan distribuere høyere doser med IMRT, fordi man kan unngå i stor grad å bestråle kritiske organer. Hvis tumor er lokalisert til områder i nærheten av for eksempel spinalkanalen er IMRT å foretrekke.



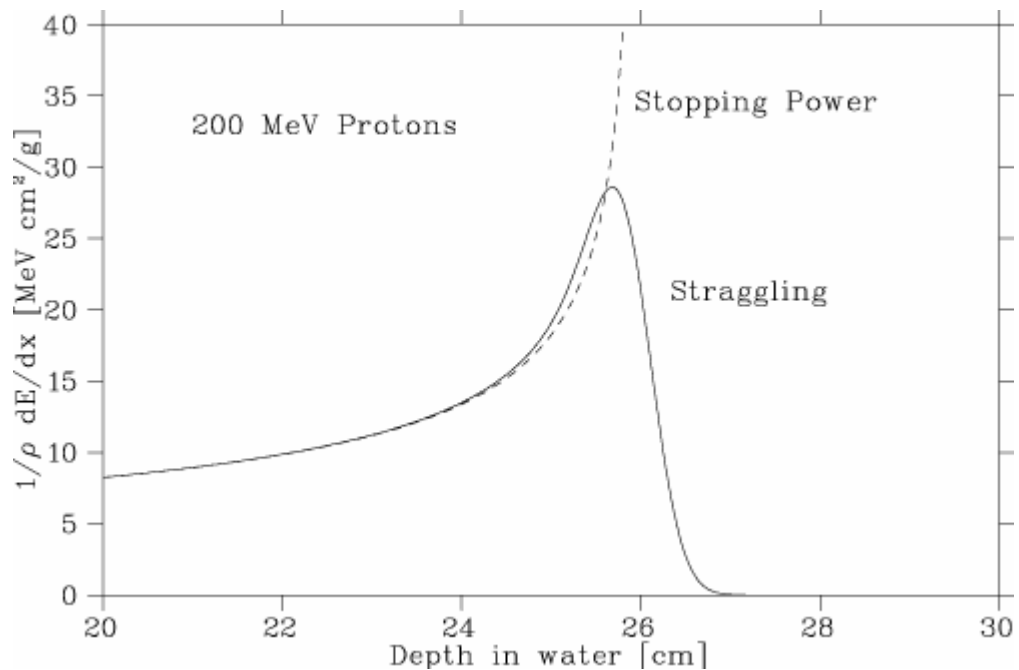


**Figur 7: Viser IMRT med 9 strålefelt. Med denne bestrålingen oppnår man en stor dose til tumor og mindre til omkringliggende vev (figuren er hentet fra Philips hjemmeside)**

## 2.5 Protonterapi

I tillegg til fotoner og elektroner er det to typer stråling som brukes ved stråleterapi, disse blir ofte kalt tunge og lette partikler. Protoner er lette partikler og har en større effekt per enhet dose enn det konvensjonelle stråleterapi teknikker har (fotoner og elektroner) (Steel, 2002).

De ladede partiklene, som protoner, har annerledes dypdedose profiler i sammenligning med ikke-ladede partikler (som nøytroner) og konvensjonell elektromagnetisk stråling (som fotoner, gamma stråling  $\gamma$ ). Dybdedose profilen for protoner gjør det mulig å distribuere dosen mer presist enn ved konvensjonell stråleterapi, og friskt vev vil få mindre dose. Denne dybdedoseprofilen kalles Bragg Peak og gir lav inngangsdose for bragg peak og vil vere null etter denne dosetoppen som vi ser i figur 8 (Steel, 2002).

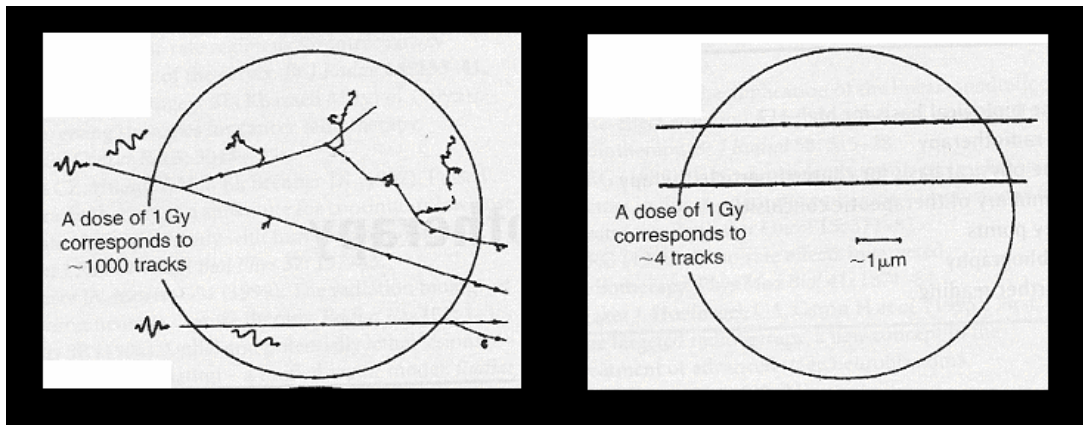


**Figur 8: En dybdedose kurve for 200 MeV protoner i vann. Vi ser tydelig Bragg peak, der dosen når en topp ved ca 26 cm (figuren er hentet fra Wolfgang og Mahr, 2002)**

Proton ståler med energier fra 150 til 200 MeV, er av interesse for stråleterapi fordi dette korresponderer med en penetrering i vev som tilsvarer 16 til 26 cm (Hall og Giaccia, 2006). Protonståler med energinivå på 70-250 MeV mister energien sin hovedsakelig gjennom coulomb interaksjoner (Wolfgang og Mahr, 2002)

### 2.5.1 Mikrodosimetri

Mikrodosimetri er teknikk som gjør det mulig å måle ioniseringer i svært små volumer (som cellekjernen) ved hjelp av datasimulering. Det er dermed mulig å foreta mikrodosimetrisk kalkulasjoner av gammastråling og partikkelstråling som demonstrert i figur 9. I cellekjernen vil gamma (fotoner) stråling avgi mesteparten av sin energi som isolerte ionisasjoner eller eksitasjoner. 1 Gy absorbert dose tilsvarer ca 1000 nye baner/retningsforandringer grunnet ionisasjoner eller eksitasjoner i cella. Mesteparten av DNA skadene som gammastråling forårsaker vil effektivt repareres av enzymene i cella (Steel, 2002).



**Figur 9: Viser fotoners og protoners bane igjennom en celle. Den første cella demonstrerer fotoner, den andre protoner. (Figurene er hentet fra Steel 2002, med egne justeringer)**

Ved protonstråling vil 1 Gy absorbert dose tilsvare ca 4 nye baner/retningsforandringer. Men selv om det forekommer færre ionisasjoner vil de som forekommer være mer intense. Dermed forårsakes større skade hvis de vitale strukturer av cellekjernen (DNA) affekteres. DNA skaden vil involvere flere basepar og vil dermed bli vanskelig eller umulig å reparere. Det resulterer i mindre sannsynlighet for celleoverlevelse og cellereparering ved protonstråling i forhold til fotonstråling (Steel, 2002).

### 2.5.2 LET

Linear energy transfer (LET) er ett uttrykk som brukes for å beskrive tettheten av ionisasjoner i partikkelens vei. LET er middelenergien (i keV) som en lada partikkel avgir på 1  $\mu\text{m}$  (Steel, 2002).

Fotonstråler har en LET på ca 0,3 keV  $\mu\text{m}^{-1}$ , og blir beskrevet som lav LET stråling. Protoner har en LET på ca 100 keV  $\mu\text{m}^{-1}$ , og blir beskrevet som høy LET stråling (Steel, 2002).

### 2.5.3 Biologiske effekter avhengig av LET

Når LET øker forårsaker strålingen mer celledød per Gy. Dette indikerer en høyere ratio for dødelig til potensielt dødelig skader eller mindre sannsynlighet for reparasjon av stråle skader. For partikler med identiske atom komposisjoner, øker LET ved synkende partikkel energi. Allikevel vil 2,5 MeV alfa partikler være mindre effektive enn 4,0 MeV alfa partikler grunnet fenomenet overkill (Steel, 2002).

Den relative biologiske effekt (RBE) ved testing av høy LET stråling blir definert som:  $RBE = \text{dose av referanse stråling} / \text{dose av test stråling}$ , for å gi den samme biologiske effekt. RBE belager seg dermed på dose (Steel, 2002).

RBE er ikke konstant men er avhengig av biologisk skade som følge av dose. RBE når sitt maksimum på ca 100 keV  $\mu\text{m}^{-1}$ , og faller ved høyere LET verdier grunnet overkill (Steel, 2002)..

For å drepe celler må energien berøre et bestemt antall kritiske områder i cella. Ioniserende lav LET stråling er ikke effektiv fordi det må passere mer enn en partikkel gjennom cellen for å drepe den. Heller ikke svært høy LET stråling er effektiv fordi den avgir mer energi enn nødvendig til kritiske områder. Disse cellene blir overkilled og det er mindre sannsynlighet for at andre celler blir drept per Gy, dette fører til redusert biologisk effekt. Stråling med en optimal LET avgir akkurat nok energi per celle til å inaktivere kritiske strukturer (DNA). Den optimale LET ligger på ca 100 keV  $\mu\text{m}^{-1}$ , men den varierer i de forskjellige celletypene og av spektrumet i LET verdier fra strålekilden (Steel, 2002).

### **3.0 METODE**

Denne fordypningsoppgaven er et litteraturstudium som er en kvalitativ metode. Jeg har valgt denne metoden fordi den er mest aktuell for problemstillingen min. For å kunne svare på om Norske barn kan ha nytte av protonterapi må jeg først og fremst gå igjennom litteratur som omhandler stråleterapi, protonterapi og hjernesvulst hos barn. Etersom pediatrik onkologi er et felt som er under stor utvikling/forbedring, vil jeg ha stor nytte av tideligere forskning. Har foretatt artikkelsøk, og har funnet flesteparten av artiklene som er aktuelle for denne oppgaven i Medline Ovid. Jeg har søkt i andre databaser også, som The cochrane library, DOAJ, ScienceDirect, Embase, Proquest, PubMed Academic Search Elite, AMED, Article First, Cinahl og Clinical Evidence, men har funnet få av samme aktualitet. Søkeordene som er blitt brukt er pediatric, children, protontherapy, protons, oncology, braintumor, medulloblastoma.

Ved forskjellige kombinasjoner av disse søkeordene har jeg hatt mellom 0 – 41 treff i de ulike databasene. Det er spesielt to artikler jeg har brukt mye. Mirabell et al, 2006 fant jeg ved å bruke søkeordene 'protontherapy' og 'children' i Medline ovid, dette ga meg 10 treff. Lee et al, 2003 fant jeg ved å bruke søkeordene 'proton therapy' og 'medulloblastoma', også i medline ovid, som gav meg 7 treff.

Metodens fordeler er at jeg får brukt tideligere forskning og funn og jeg vil dermed få frem hvordan situasjonen er per i dag (Wallén, G 1996). Jeg har alltid tilgjengelig litteratur, og jeg kan lese om det tema jeg fordyper meg i fra flere synsvinkler.

Ulemper med denne metoden er at jeg må lese mye og omfattende stoff for å sette meg inn i temaet, dette vil ikke alltid være opp i mot problemstillingen. Det er derfor viktig å være strukturert slik at oppgaven presiseres. Når metoden er omfattende kan den også i mindre grad være etterprøvable (Wallén, G 1996), og jeg må dermed være nøye med metodiske arbeidet (dokumentasjonen). Mye av litteraturen jeg bruker er fra artikler, da vil dataene være innhentet av andre og de vil være ferdig tolket når jeg leser (Wallén, G 1996). Jeg må se forbi andres tolkinger for at litteraturen som skal være valid. Artiklene vil være skrevet hovedsakelig på engelsk og jeg må tilegne meg gode oversettelseskunnskaper. Etersom temaet mitt er ett felt under hurtig utvikling, vil litteraturen på området raskt bli utdatert.

Hensikten min i denne oppgaven er å finne nytteverdien av protonterapi for barn i Norge med medulloblastoma, men jeg bruker mye utenlandsk litteratur. Der det er aktuelt har jeg sjekket prevalens av barnekraft og hvilke typer som er mest vanlige i de landene hvis litteratur jeg bruker. Disse stemmer godt overens med hyppigheten for de forskjellige typer kreft i Norge og jeg har vurdert litteraturen som relevant/god nok.

## **4.0 DISKUSJON**

Protonterapi er et aktuelt tema og det finnes en del forskning på dette området. Noen av forskningstemaene er spesielt rettet til medulloblastom behandling hos barn. Jeg skal i diskusjonsdelen min stille teori og aktuell forskning opp i mot hverandre.

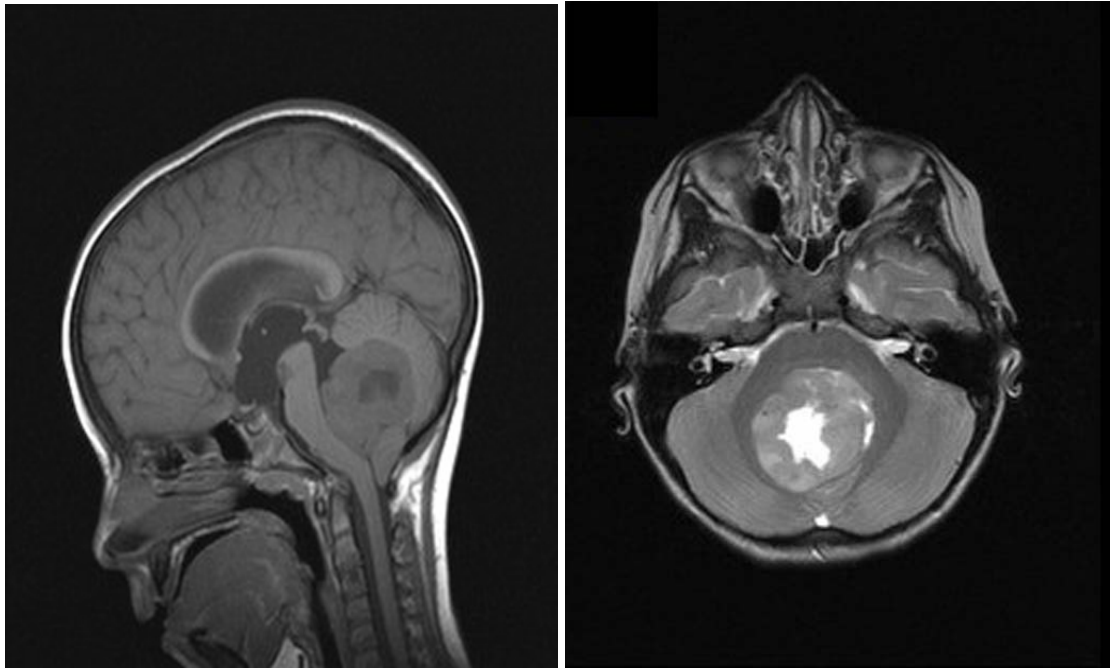
## 4.1 Bakgrunn for temaet

I løpet av de siste 15-20 årene har det vært stor utvikling i behandlingen av barnekreft grunnet internasjonal forskning. Tidligere var prognosen for barnekreft svært dårlig, og ofte var utfallet en tidelig død. Nå er det vanlig at barna overlever kreften og blir friske. Det er barn med hjernesvulster som har den dårligste prognosen, der 10 års overlevelse blant barn i Norge ligger på ca 60 % (Reitan og Scølberg, 2000).

Barn med kreft er et ømfintlig tema. Selv om alle pasienter har krav på best mulig behandling gir kreft hos barn oss et sterkere bilde av at uskyldige rammes (Fochtman og Foley, 1982). Hjernesvulst har den dårligste prognosen og gir de mest omfattende stokaistiske bivirkningene fordi selve hjernen kan skades i behandlingen. Som beskrevet i kapittel 2.1.1 er det mange typer hjernesvulst hos barn, og alle typer hjernesvulst er lokalisert i nærheten av strålefølsomme organer ettersom hjernen i seg selv er et strålefølsomt organ (Estlin og Lowis, 2005).

Medulloblastoma ligger i posterior fossa og er den hjernesvulsten hos barn med høyest prevalens. Symptomer og tegn som kjennetegner medulloblastoma er omfattende og belager seg på hvor svulsten er lokalisert. Intrakranielt trykk er en alvorlig tilstand og forårsaker mange av symptomene som kan være hydrocephalus, ataksi, hodepine, diplopia, nystagmus, smerter og nedsatt motorikk. Alvorlighetsgraden av symptomene sier at tilfellene med medulloblastom, er også ganske alvorlige da diagnosen stilles, og det er anbefalt og gjøre undersøkelser som avgjør om svulsten er metastaserende preoperativt som rutine (Estlin og Lowis, 2005).

Det er viktig med en hurtig utredning for barn med medulloblastom slik at behandlingen kan planlegges og prognosen forbedres. CT og MR er gode metoder for å diagnostisere Medulloblastoma, og de utfyller hverandre i utredningen. MR har strålehygieniske fordeler mens CT er en hurtigere undersøkelse (Estlin og Lowis, 2005).



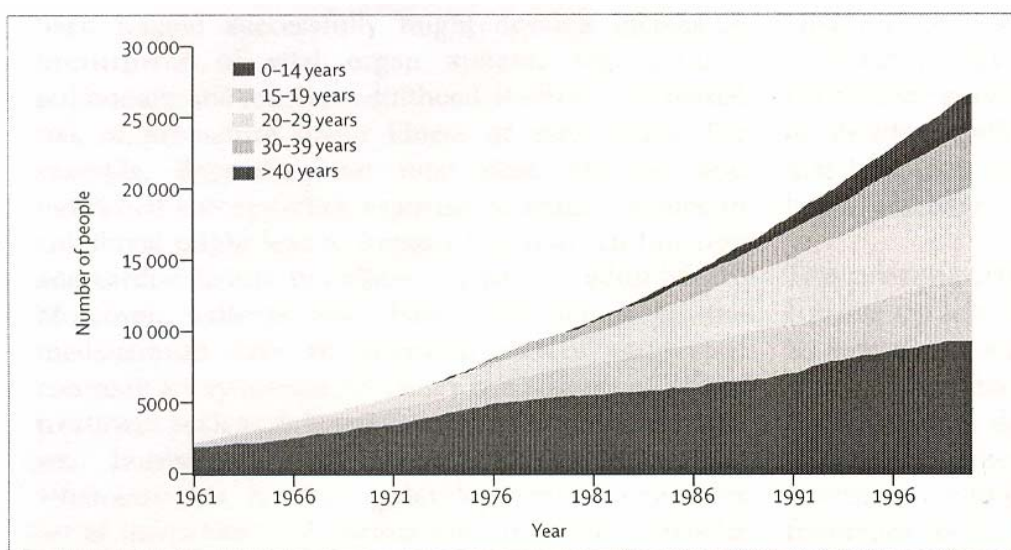
**Figur 10 og 11: MR bilder av en 9 år gammel jente med medulloblastoma, Figur 11 er sagittal T1 og figur 12 er Axial T2 (figurene er hentet fra MU Health)**

En ni år gammel jente var svimmel og hadde hodepine, og ble sendt til MR for utredning. MR bildene viser en stor svulst i cerebellum som klemmer inn mot spinalkanalen. På det aksiale bildet ser vi at svulsten er lokalisert til vermis (i midten av cerebellum), men vokser ut i begge hemisferer. Diagnosen for denne ni år gamle jenta er medulloblastoma (MU Health).

I Norge blir ca 130 barn diagnostisert med kreft hvert år, av disse er 30% hjernesvulster. 30-40% av hjernesvulstene er medulloblastomer, og dette tilsvarer ca 15 barn i året. Ettersom barn er i stadig vekst og utvikling er det som sagt svært viktig å vurdere de stokastiske effektene når man velger behandlingsmetode (Reitan og Scølberg, 2000).

Skinner et al (2006) har gjort en studie som vurderer langtidsoppfølgingen av barn som har overlevd kreft i barndommen. Studien tar utgangspunkt i barn som er behandlet ved Birmingham Children's hospital i UK. Det viste seg at 58% av de som var med i studien hadde minst ett kronisk medisinsk problem, og av disse hadde 32% minst to kroniske medisinske problem. Medisinsk problem defineres som å trenge medisiner for ikke oppleve handicap eller dysfunksjon. Det mest vanlige medisinske problemet var relatert til endokrine defekter (Skinner et al, 2006). Dette er høye tall og sene bivirkninger av stråleterapi rammer mange, og det er først og fremst stråling av normalvev med risikoorganer som fører til de sene uheldige effektene.

Overlevelsesprosenten for barn med kreft er demonstrert i figur 12 og blir høyere og høyere, mange av disse har ikke kommet til den alderen der de mange kroniske sykdommer som forbindes med stråleterapi vanligvis opptrer (Skinner et al, 2006). Så de sene uehdige virkningene av stråleterapi vil ramme flere og flere etterhvert som metodene for behandling utvikles og overlevelsesprosenten blir høyere. Å redusere sene bivirkninger blir mer og mer viktig ettersom flere og flere rammes. Som vi ser ut av figur 12 vil pasientene med behandlet svulst i barndommen også leve lengre enn tidligere.



**Figur 12: Viser både hvordan overlevelsesprosenten blant pasienter med bestrålt svulst i barndommen blir høyere og at de lever lengere (figuren er hentet fra Skinner et al, 2006)**

Skinner et al (2006) sier i sin undersøkelse at det er endokrine problemer som forekommer hyppigst ved overlevd barnekreft. Pasienter med medulloblastom bestråles i posterior fossa og langs nervesystemets akse. Det er mange strålefølsomme organer i hjernen, spesielt utsatt er området rundt hypothalamus – hypofysen (Lee, CT, 2005). Hypofysekjertelen produserer en rekke hormoner som regulerer viktige funksjoner i kroppen. Hypothalamus virker sammen med hypofysen som en enhet, og hormonproduksjonen settes i gang da hypothalamus utløser kjemiske stoffer. Fire av de seks hormonene som produseres i hypofysen stimulerer andre kjertler i kroppen (skjoldbruskkjertelen, binyrebarken, kjønnskjertlene), det femte er melkeproduksjons stimulerende og det sjette er veksthormon. Skulle det bli defekter i hypofysens



hormonproduksjon et er mange viktige funksjoner som må reguleres. Hvis ikke disse reguleres vil det resultere i alvorlige defekter, for eksempel vekstforstyrrelser der barnet slutter å vokse (Estlin og Lowis, 2005).

Andre strukturer som ligger i hjernen og er strålefølsomme er coclea, mandibula, chiasma og øyet. Når spinalkanalen bestråles skal en i tillegg ta hensyn til thyroidea, lunger, nyrer, hjerte og lever (Lee, CT, 2005). Bestråling av hjernen kan også føre til temporalt nekrotisk hjernevev, som kan forårsake epilepsi (Taylor, 2002).

Cochlea er et organ som ligger i mellomøret og er ansvarlig for å overføre lyd fra nervene til øret. Skader i cochlea kan etter tid føre til hørselskader. For høy bestråling av mandibula kan føre til misdannelser av underkjeven. Chiasma er krysningspunktet til nervefibrene fra høyere og venstre øye, skader i dette området eller for høy bestråling av øyet, kan føre til redusert syn eller blindhet (Taylor, 2002).

Andre dysfunksjoner som har forekommet etter strålebehandlet medulloblastoma er nedsatt intelligens, nedsatt verbal intelligens, nedsatt visuell romlig oppfatning, nedsatt oppmerksomhet og konsentrasjon, nedsatt hukommelse (ikke verbal) og somatosensoriske funksjon nedsettelse (Yock & Tarbel, 2004). Somatisk betyr legemlig, og sensorisk har med sansing å gjøre (Kåss, 1998).

Alle de stokaistiske skadene som kan forekomme etter for høy bestråling av de forskjellige risikoorganene, er meget omfattende og kan forårsake redusert livskvalitet (Fochtman og Foley, 1982). Av hensyn til dette bør man også i stråleterapi behandling ha As Low As Reasonable Achievable (ALARA) prinsippet i bakhodet.

Man bestråler både hjernen og nervesystemets akse fordi medulloblastom er lokalisert så nærliggende til den 4 ventrikkelen og den sirkulerende cerebrospinalvæsken. Det er dermed store muligheter for at kreftceller er spredd via denne. Man undersøker hvorvidt det er spredning til nervesystemets akse ved å utføre MR undersøkelse og spinalpunksjon, da disse undersøkelsene utfyller hverandre. Hvis barnet er under 3 år er stråleterapi kontraindikert fordi det vil føre til store stokastiske skader. Gorlins syndrom er assosiert til medulloblastoma. 5 % av Gorlins syndrom pasientene utvikler medulloblastom og disse representerer en aldersgruppe på 2 år. Så tilfeller av medulloblastoma hos barn under 3 forekommer og prognosen er da ikke oppløftende.

Dersom kreftceller er spredd via cerebrospinalvæsken er risikoen større for spinale metastaser (Estlin og Lowis, 2005). Nyttan av protonterapi der barnet er under 3 år har jeg ikke funnet stoff om. Det er bestrålingen av friskt normalvev, særlig der risikoorganer er involvert, som avgjør hvorvidt stokastiske bivirkninger oppstår. Dette reiser spørsmålet om barn under 3 år med medulloblastoma kan behandles med protonterapi uten at det gir de stokaistiske bivirkningene som konvensjonell stråleterapi gir. Ettersom protonterapi avgir lavere dose til omkringliggende vev.

Det er blitt forsket på å minske dosen til nervesystemets akse i stråleterapibehandling, men tilbakekomst av svulsten skjer hyppigere da. 5 års overlevelseskurve ved 23.4 Gy dose var 52%, med en dose på 36 Gy var den 67% (Thomas et al. 2000). Så når man senker dosen til nervesystemets akse blir prognosen dårligere grunnet risikoen for tilbakefall, og hvis nervesystemets akse ikke blir bestrålt i det hele tatt er risikoen for tilbakekomst enda høyere.

## 4.2 3D CRT og IMRT

For å vurdere hvorvidt protonterapi er aktuelt i behandlingen av barn med medulloblastoma, har jeg gått igjennom hvordan dagens moderne stråleterapi metoder fungerer. Hvis man ser kun på protoners versus fotoner egenskaper i vev, ser man at protoner har klare fordeler, men stråleterapien har mange nye teknikker.

Det er stor utvikling innenfor stråleterapien og metodene blir bedre i form av større tumorkontroll og mindre affeksjon av normalvev. 3D CRT og IMRT er de nyeste metodene med fotonstråling. Man kan si at IMRT er en form for 3D CRT som er blitt modulert, og det er spesielt når tumor ligger i nærheten av risikoorganer at IMRT er å foretrekke. IMRT er en spesialtilpasset metode der målet er å unngå de strålefølsomme strukturer (Khan, 2003). Hjernen består av mange essensielle strukturer og hjernesvulst ligger derfor i nærheten av risikoorganer.

I tillegg til forbedrede stråleterapi teknikker kan kombinert stråleterapi og adjuvant kjemoterapi forbedre prognosen hos medullablastom pasienter. En studie foretatt av Packer et al (1999) har gitt gode resultater. De reduserte dosen til nervesystemets akse

til 23.4 Gy, og dette gav en 5 års overlevelseskurve på 79%. Jeg skal ikke omtale kjemoterapi mer i denne oppgaven, men ønsker å belyse at stråleterapi teknikkene som blir vurdert senere i oppgaven kunne hatt et bedre utfall hvis det var et kombinert stråleterapi og adjuvant kjemoterapi behandlingsregime som var vurdert.

Problemer i planleggingen av stråleterapibehandling er at det kan være vanskelig å få til en optimal dosedistribusjon da CTV kan være vanskelig å definere. Man skal også nøye beregne andre hensyn når man definerer det endelige PTV, hensyn som er både pasient og teknisk relatert. Det er viktig at alle kreftceller i tumor blir bestrålt for å oppnå høy tumorkontroll (Khan, 2003).

Problemer som oppstår underveis med stråleterapi er først og fremst at PTV kommer ut av fokus. Hvis dette ikke oppdages i tide vil konsekvensene være dramatiske. Tumor vil ikke ha oppnådd stor nok dose gjennom behandlingen og friskt vev rundt tumor vil ha fått større doser enn planlagt. Hvis risikoroganene rundt tumor har nådd sine toleransegrenser, vil det kanskje ikke være mulig å bestråle tumor mer i etterkant (Leibel og Phillips, 2004). Grunner til at tumor kommer ut av fokus kan være at pasienten beveger seg, har gått ned i vekt eller slapper mer av. Når hjernesvulst behandles med stråleterapi vil det bli laget en maske til pasienten slik at hele hodet ligger helt i ro under behandlingen. Laser merker vil bli tegnet direkte på masken i minst tre plan. Barn kan vere svært urolige, hvertfall når de blir holdt fast eller blir tvunget til noe de ikke har lyst til. Selv om linac kan stilles inn svært nøyaktig kan bevegelser, selv når barnet har masken på, føre til at feltet blir unøyaktig. Sedasjon vil bli vurdert når barn skal strålebehandles, og i mange tilfeller blir sedering en del av stråleterapi prosedyren, hvertfall hos yngre barn (Kåresen og Wist, 2003).

I vurderingen av 3D CRT og IMRT evaluerer man dose volum histogrammet, og i tillegg ser man på grad av tumorkotroll og sannsynligheten for komplikasjoner. Det er forskjellige typer modeller som gjør disse beregningene, hvis kliniske dokumentasjon er snever.

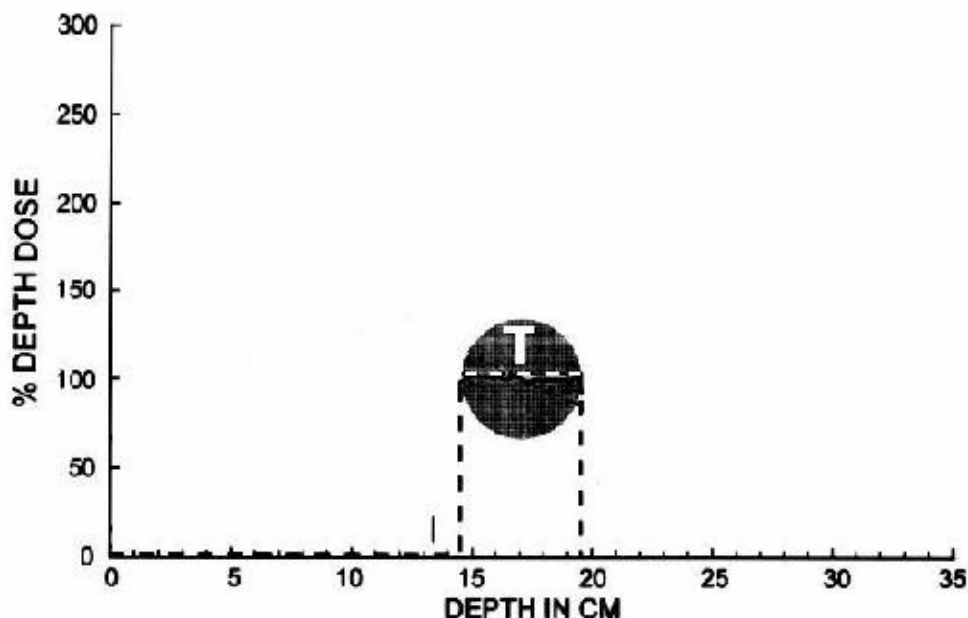
Mu, X et al. (2005) bruker i sitt studie en modell for å estimere sannsynlighet for stråleindusert kreft etter behandlet medulloblastoma i barndommen. Den samme modellen ble brukt av både Gold, DG. et al. (2003) og Goldstein, AM et. Al (1997), der de estimerer risiko for kreft etter stråleterapi i behandlingen av medulloblastoma i

barndommen.. I den ene studien (Goldstein, AM. et. al, 1997) ble det estimert at 3,7 av 1 262 behandlede medulloblastoma pasienter ville ha kreft etter ca 5 år. Isteden ble 20 av de diagnostisert med kreft. I den andre studien (Gold, DG. et al, 2003) estimerte man 5 av 446, mens 26 av de ble diagnostisert med kreft. I den samme modellen er livslang risiko for stråleindisert kreft estimert til 20%, og 13% risiko etter 30 år. Mu, X et al. (2005) påpeker at observasjonstiden for å vurdere disse modellene er for kort, men det er uansett grunnlag for å konkludere med at stråleterapi i behandlingen av medulloblastoma i barndommen gir en høyere risiko for kreft senere i livet. Modellen de bruker er etter retningslinjer fra International Commission on Radiologic protection (ICRP).

### 4.3 Protonterapi

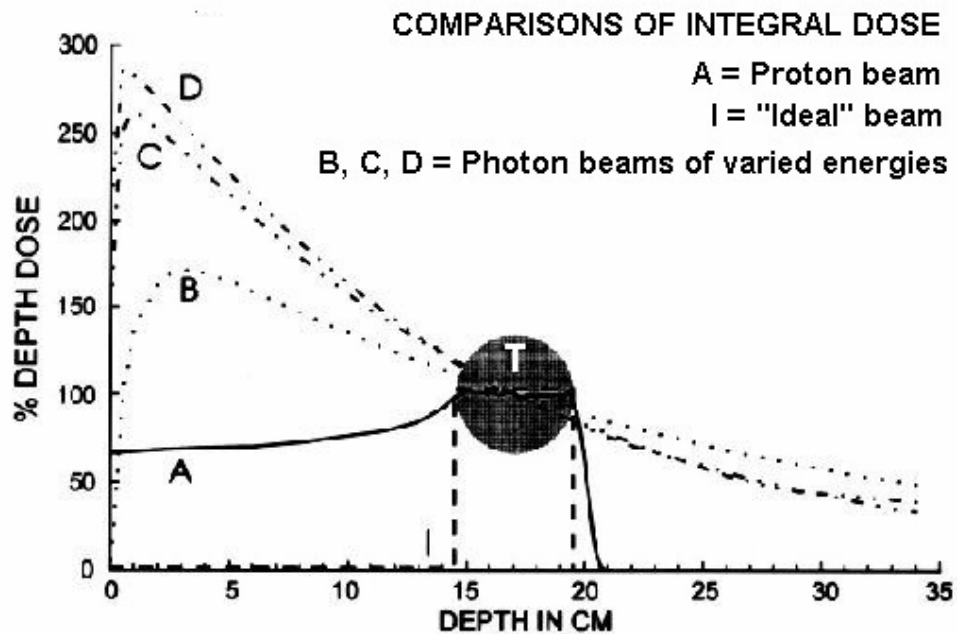
Ideell bestråling av svulst ville avgitt null dose i vevet før den nådde inn til PTV, for så å avgi hele sin energi/dose, slik at utgangsdosen også er null som vist i figur 13.

Dermed ville ikke noe av det friske vevet som omgir svulsten bli bestrålt (Steel, 2002).



**Figur 13: Viser en optimal dosefordeling ved bestråling av en svulst. Sirkelen representerer selvfølgelig svulsten (figuren er hentet fra Loma Linda University Medical Center)**

Dette er ikke mulig med noen av dagens bestrålings metoder. Men nye teknikker tilegner seg mer og mer fordelaktige dosedistribusjoner. Allikevel er protoner allerede i utgangspunktet mye bedre egnet enn fotoner for en mer velplassert dosedistribusjon i vev (Steel, 2002). Figur 14 viser hvordan fotoner med forskjellige energier og protoner avgir sin dose i vev.



**Figur 14: Viser protoner og fotoners egenskaper i vev (figuren er hentet fra Loma Linda University Medical Center)**

Inngangsdosen er mye lavere for protoner i forhold til fotoner og dette er en av grunnene til at protoner har en mer hensiktsmessig dosedistribusjon. I tillegg er utgangsdosen, dosen etter bragg peak, lik tilnærmet null, som er helt optimalt.

I mikrodosimetrisk kalkulasjoner kan en sammenligne fotoner og protoner. Ettersom de ionisasjonene som forekommer når protoner vekselvirker med vev er mer intense, selv om de er færre, kan vi si at protoner er mer effektive fordi de forårsaker mer skade. Cobalt Grey Equivalent (CGE) betegner dosen ved protonstråling, denne gjør om ekvivalenten til fotondosen (Gy). Hvis vi for eksempel tar utgangspunkt i en typisk fraksjons dose ved ståleterapi som er 1,8 Gy. For å oppnå denne dosen med protoner gir man 1,64 Gy og betegner det 1,8 CGE (Yock og Tarbell, 2004).

Dette viser at protoner har en større mikrodosemetrisk effekt enn det fotoner har.. Man må redusere Gy ved protonterapi i forhold til fotonterapi for å oppnå lik dose. Vi kan da si at strålingen forårsaker mer celledød per Gy, og har dermed en høyere LET (Steel, 2002).

For å vurdere hvorvidt protonterapi har en bedre effekt i vev enn stråleterapi må en beregne RBE. Wilkens J.J. og U. Oelfke (2004) har skrevet en artikkel med tittelen: "A phenomenological model for the relative biological effectiveness in therapeutic proton beams". Denne har til hensikt å beregne RBE for protonterapi, parametere som inngår i disse utregningene er dose, LET og vevsspesifikke vektinger. I deres studie konkluderer de med at deres metode for utregning av relativ biologisk effekt for protonstråling er aktuell for å planlegge protonterapi. Men i likhet med metoden fra ICRP mangler det oppfølging for å vurdere metoden klinisk.

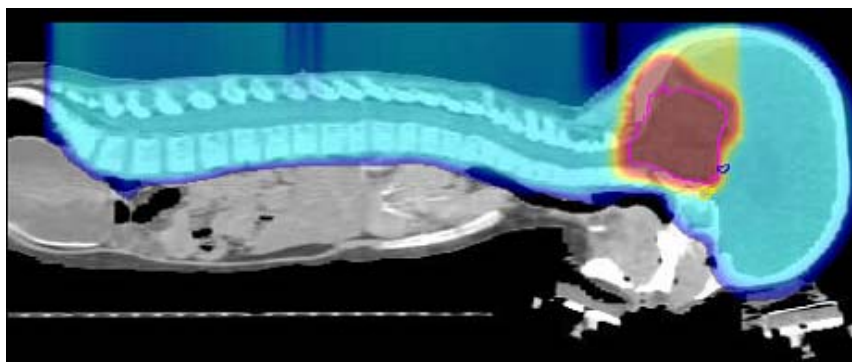
Ved 3D CTV og IMRT er det både pasient og teknisk relaterte vanskligheter som må tas hensyn til når man designer feltene for at PTV skal oppnå adekvat bestråling. De tekniske vansklighetene er penumbra og lateral stråletransport som en funksjon av dybde, stråle avstand og vevstetthet. Dette er funksjoner som oppstår grunnet fotonenes egenskaper i vev (Khan, 2003). For fotonstråler i energinivå 4-25 MV består de fysiske interaksjonene hovedsakelig av compton effekt For konvensjonelle fotonstråler i energinivå 4-25 MV består de fysiske interaksjonene hovedsakelig av compton effekt, mens protonstråler med energinivå på 70-250 MeV mister energien sin hovedsakelig gjennom coulomb interaksjoner (Wolfgang og Mahr, 2002). Dette reiser spørsmål om de tekniske hensynene som må tas i planleggingen av stråleterapi, må de også tas ved planleggingen av protonterapi? Hvis det er færre hensyn som må tas ved protonterapi planleggingen er det større sannsynlighet for at bestrålingen av tumor er nøyaktig.

Ved protonstråling kan bestrålingen av CTV intensiveres fordi det friske vevet rundt ikke affekteres i like stor grad som ved stråleterpi (3D CRT og IMRT) (Steel, 2002). Det blir da enda viktigere at pasienten ligger i nøyaktig samme posisjon gjennom behandlingsperioden. Hvis det planlagte målvolument er ute av fokus kan resultatet bli at det friske vevet får for høy dose og tumorvevet får minimalt med dose, ettersom dosekurvene for protoner i vev er så avgrenset og definerte (Steel, 2002). Det er flere mulige grunner til at pasienten ikke er nøyaktig posisjonert. Pasienten selv har kommet ut av stilling, fordi han har begynnt å slappe mer av, blitt tynnere/evt tykkere, fordi

CTV/GTV forandrer seg gjennom behandlingen. Hvis det planlagte målvolumet kommer ut av fokus ved stråleterapi (3DCRT og IMRT), vil dette også ha betydning for den videre behandlingen (Kåresen og Wist, 2003). Men i motsetning til protonterapi kan det planlagte målvolumet ha fått en adekvat dose selv ved en liten justeringsfeil. Ettersom dosekurvene for fotoner i vev ikke er så avgrensede og definerte.

#### 4.4 Behandling av medulloblastom

For å demonstrere hvordan dosedistribueringen i behandling av medulloblastoma ser ut ved bruk av protoner versus fotoner, skal jeg bruke figur nr 15, 16 og 17 som jeg har hentet fra Massachusetts General Hospital - Cancer Center sine internett sider. Det er ikke presisert hva slags type foton behandling som er brukt i sammenligning med proton behandlingen.



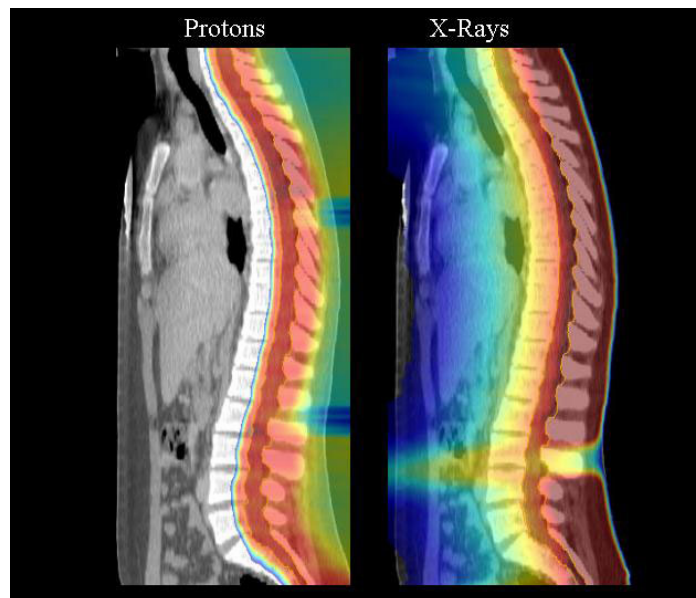
**Figur 15: Viser dosefordelingen ved protonstråling av hjerne og nervesystemets akse (figuren er hentet fra Massachusetts General Hospital - Cancer Center)**

Dosefordelingen ved protonterapi for medulloblastoma er som vi ser i figur 16 uniform. Det er ingen uventede forhøyede doser og det er klar avgrensning anteriort for ryggspylen. I området posteriort for medulloblastomet ser vi en forhøyet dose, mens cochlea er utelatt. Cochlea sees som den tegnede blå måneformede strukturen superiort for høydose området, som vi ser som brunrødt. Den tegnede rosa linjen i høydose området angir svulsten.



**Figur 16: Viser hvordan vi kan spare Cochlea for bestråling ved å bruke protonterapi i stedet for fotonterapi (figuren er hentet fra Massachusetts General Hospital - Cancer Center).**

Figur 16 er et axialt snitt av cerebellum med dosefordeling ved protonterapi og stråleterapi. Vi ser tydeligere i denne figuren hvordan cochlea kan bespares for bestråling ved protonterapi.



**Figur 17: Viser dosefordelingen i spinalkanalen ved bruk av protoner og fotoner (figuren er hentet fra Massachusetts General Hospital - Cancer Center).**

Ved bestråling av spinalkanalen har protonenes egenskaper store fordeler i forhold til fotoners når det gjelder å unngå bestråling av normalvev. Som vi ser av figur 17 vil store deler av organene langs hele spinalkanalen bli bestrålt ved bruk av stråleterapi. Ved bruk av protoner vil feltet være mye mer avgrenset og nærliggende organer vil få



liten eller ingen dose. Grunnen til dette er som nevnt tidligere protonenes egenskaper i vev, der dosen vil bli null etter bragg peak.

De akutte bivirkningene som forekommer ved stråleterapi som kvalme, oppkast blødning og lignende vil ikke i så stor grad forekomme ved protonterapi fordi grunnen til disse uheldige effektene er bestråling av normalvev (Slater, 2007).

Lee, CT et al (2005) har gjort en klinisk utredning ved navn ”Treatment planning with protons for pediatric retinoblastoma, medulloblastoma, and pelvic sarcoma: How do protons compare with other conformal techniques?”. De sammenligner 3 typer behandlingsregimer for behandlingen av medulloblastoma. De har delt opp vurderingen av medulloblastoma bestråling i to, den ene tar for seg kun posterior fossa og den andre både posterior fossa og nervesystemets akse.

For bestråling av kun posterior fossa er det 3D CRT, IMRT og protonterapi som er vurdert. I dose volum histogrammene som er fremstilt i artikkelen er det vurdert hvor stort volum av CTV som har oppnådd ønsket dose og hvor mye dose som er avgitt til risikoorganer. Risikoorganer for bestråling i posterior fossa er Cochlea, hypofysen-hypothalamus, mandibula, chiasma, øyne og spinalkanalen (Lee, CT, 2005).

Structure, DVH dose level	Mean % volume for each technique		
	3D-CRT	IMRT	Protons
Target	96	96	97
Cochlea			
20 Gy	89	87	34
25 Gy	64	33	6
Hypothal-pituitary			
10 Gy	91	81	21
30 Gy	0	0	0
Mandible			
10 Gy	21	1	0
15 Gy	0	0	0
Optic chiasm			
20 Gy	19	2	0
30 Gy	0	0	0
Eye			
20 Gy	0	0	0
Spinal cord			
30 Gy	0	0	0

**Figur 18: Dose volum histogram for bestraling av posterior fossa i behandlingen av medulloblastoma (figuren er hentet fra Lee, CT et al, 2005 s 365)**

Som vi ser ut av figur 18 resulterer protonbehandling i betraktlig mindre dose til både cochlea og hypofysen. Chiasma vil ikke få dose på over 20 Gy ved protonterapi, mens både 3D CRT og IMRT resulterer i dose på over 20 Gy til chiasma, om noe mindre volum ved IMRT (19% versus 2%).

3D CRT resulterer i at 89 % av cochlea's volum får mer enn 20 Gy og 64% får mer enn 25 Gy. IMRT har tall på 87% og 33%, noe bedre da de høye dosene (over 25 Gy) er redusert. Protonterapi har svært lave tall i forhold for avgitt dose til cochlea med 34% av volumet på over 20 Gy, og kun 6% av volumet på over 25 Gy. Selv om IMRT har noe lavere doser enn 3D CRT er protonterapi den absolutt mest dosebesparende teknikken.

Hypofysen vil få en dose på over 10 Gy på henholdsvis 91%, 81% og 21% av sitt volum, ved 3D CRT, IMRT og protonterapi.

Ifølge Lee, CT, 2005 er området hypotalamus- hypofysen det mest utsatte området ved bestråling. Men skader på alle risikoorganene som er oppført i tabellen vil være alvorlige og få store konsekvenser, og som vi ser av tallene i denne undersøkelsen vil protonterapi resultere i en sterkt redusert dose til alle områdene som er risiko definert.

Lee CT. et al (2006) har også vurdert bestråling av både posterior fossa og spinalkanalen. Når spinalkanalen også bestråles må man i tillegg ta hensyn til thyroidea, lunger, nyrer, hjerte og lever (Lee, CT, 2005). Teknikkene de har sammenlignet er som vi ser i figur 20; 3D CRT elektroner, 3D CRT fotoner og protonterapi. Jeg vil ikke kommentere elektronbestrålingen da temaet for denne oppgaven er 3D CRT, IMRT og protonterapi.

Structure, DVH dose level	Mean % volume for each technique		
	3D-CRT electrons	3D-CRT photons	Protons
Targets			
Posterior fossa	97	100	96
Spinal cord	96	99	99
Cochlea			
20 Gy	100	100	98
25 Gy	100	100	77
35 Gy	100	100	16
40 Gy	97	98	2
45 Gy	84	85	0
Hypothal-pituitary			
10 Gy	100	100	100
30 Gy	95	99	40
40 Gy	54	64	3
50 Gy	9	14	0
Mandible			
10 Gy	25	32	15
15 Gy	18	20	11
Optic chiasm			
20 Gy	100	100	100
30 Gy	56	67	0
40 Gy	42	43	0
45 Gy	14	16	0
Eye			
20 Gy	31	31	17
35 Gy	0	0	0
Spinal cord			
30 Gy	4	5	4
40 Gy	3	3	0
45 Gy	3	3	0
Thyroid			
10 Gy	24	100	7
20 Gy	0	47	0
Lung			
10 Gy	15	14	2
15 Gy	8	11	1
20 Gy	3	7	0
Kidney			
10 Gy	18	15	2
20 Gy	1	7	0
Heart			
10 Gy	10	65	0
15 Gy	2	59	0
20 Gy	0	12	0
Liver			
10 Gy	3	30	0
20 Gy	0	3	0

**Figur 19: Dose volum histogram for bestråling av posterior fossa og spinalkanalen i behandlingen av medulloblastoma (figuren er hentet fra Lee, CT et al, 2005 s 365)**

Ved bestråling av både posterior fossa og spinalkanalen gis noe høyere dose, og tallene er dermed noe høyere i hele tabell 19 i forhold til 18. Vi får demonstrert igjen at protonterapi har store fordeler når det gjelder dose besparelse i friskt vev. Protonterapi oppnår en mindre stråledose i absolutt alle av risikoorganene som er listet opp i figuren.

Hvor mye bestråling som tolereres i normalvev er vektet forskjellige avhengig av hva slags type vev (organer) og beregnet av strålevernet. Men selv om strålefølsomme organer ikke oppnår sin 'maksimumsdose' bør alltid ALARA være et mål for hvordan man utfører behandling som innebærer bestråling av pasienter. I behandlingen av barn blir vektingen av de forskjellige organer mer komplisert ettersom de er i stadig vekst og utvikling (Slater, 2007).

Miralbell R. et.al (2002) har skrevet en artikkel "Potential reduction of the incidence of radiation-induced second cancers by using proton beams in the treatment of pediatric tumors". I denne beregner de reduksjon av stråleindisert kreft ved bruk av protonstråler istedenfor konvensjonell stråleterapi i behandling av kreft hos barn. Figur 20 viser estimasjonen av kreft på forskjellige lokalisasjoner grunnet bestrålt medulloblastom i barndommen. De sammenligner stråleterapi, IMRT og protonterapi.

Tumor site	X-rays (%)	IM X-rays (%)	Protons (%)
Stomach and esophagus	0.15	0.11	0.00
Colon	0.15	0.07	0.00
Breast	0.00	0.00	0.00
Lung	0.07	0.07	0.01
Thyroid	0.18	0.06	0.00
Bone and connective tissue	0.03	0.02	0.01
Leukemia	0.07	0.05	0.03
All secondary cancers	0.75	0.43	0.05
Relative risk compared to standard X-ray plan	1	0.6	0.07

**Figur 20: Viser estimasjon av kreft på forskjellige lokalisasjoner etter bestrålt medulloblastom i barndommen (figuren er hentet fra Miralbell R. et.al, 2002 s 827)**

Som vi ser ut av figur 20 er tallene for sannsynlighet for strålindisert kreft etter behandlingen av medulloblastom i barndommen mye lavere for protonterapi i forhold til de andre teknikkene. I forhold til konvensjonell terapi har IMRT 0,6% risk mens protoner har 0,07% risk. Modellen de har brukt for estimering av kreft etter bestrålt medulloblastoma i barndommen er etter retningslinjer fra International Commission on Radiologic protection (ICRP).

Nedgang i risk fra konvensjonell stråleterapi til protonterapi er stor, protonterapi har kun 0,07% risk der konvensjonell terapi har 1% risk.

Modellen fra ICRP er som nevnt tidligere brukt for fotonstråling også, i oppfølgingen etter ca 5 år av behandlede stråleterapi pasienter ser man at risikoen er underestimert ved bruk av denne metoden

Både Taylor R.E. (2002), Wilson V.C, J. McDonough & Z. Tochner (2005) og Yock & Tarbell (2004) beskriver i sine studier protonstråling og gir eksempler på hvilke pediatriske hjernesvulst pasienter som vil ha nytte av denne type behandling, alle studiene påpeker at medulloblastoma er en av dem. De konkluderer med at normalvev rundt tumor vil motta særdeles mye mindre stråling ved protonterapi, og pediatriske pasienter som har potensielle kurative hjernesvulster vil ha nytte av dette. Men som alle andre studier på dette området påpeker de også at det er begrenset med kliniske studier på dette området.

#### 4.5 Ethiske perspektiver

Olsen, D.R. et al (2006) har nylig skrevet en rapport om protonterapi på 64 sider, hensikten var å "Foreta en systematisk gjennomgang av den foreliggende vitenskapelige dokumentasjonen om de kliniske effekter ved protonterapi ved behandling av maligne og benigne svulster". De vurderer protonenes fordelaktige egenskaper, og påpeker at protonterapi kan begrenses i større grad til svulstens utbredelse, dette fører til at omkringliggende vev får lavere dose, og det kan potensielt gi færre komplikasjoner. Rapporten konkluderer også med at det må flere kliniske studier til for å påvise om protonterapi kan være nyttig.

Årsakene til komplikasjoner etter behandlet kreftsykdom er klare, det er ingen tvil om at bestråling av omkringliggende normalvev, særlig risikoorganer som hypofysen, kan gi store komplikasjoner. Konsekvensene blir enda større når det er barn som behandles, ettersom de er i hurtig vekst og utvikling, og vil leve i mange år fremover. Protonenes egenskaper tilsier at de i høy grad kan redusere komplikasjonene som oppstår ved konvensjonell stråleterapi (også 3D CTR og IMRT).

Olsen, DR et al (2006) påpeker at dette er en moralsk utfordring. Fordi man enten vil bruke uvirksom teknologi eller lar være å bruke teknologi som fungerer fordi effekten ikke er dokumentert. Det er kriterier for at en studie skal være representativ for å kunne vurdere ny teknologi, med tanke på kvalitet og evidens bør det være kontrollerte studier (Olsen, DR et al, 2006)

Det er lenge siden de første pasientene ble behandlet med protonterapi, 30 stykker ble behandlet ved Berkley i USA allerede i 1954-1957. Harvard i USA har fra 1961 til 2002 behandlet 9 116 pasienter, mens Loma Linda University, også i USA, har behandlet over 9 000 pasienter fra 1990 og frem til i dag. I juli 2004 hadde 39 612 pasienter blitt behandlet med protonterapi (Hall og Giaccia, 2006).

Hvordan kan så mange mennesker ha blitt behandlet med en type 'ny' teknologi fra 1954, uten at den kliniske effekten har blitt dokumentert? Dokumentasjon og kontrollerte studier er svært viktig for fremskritt, utvikling og nye metoder. Selv om det ikke er blitt foretatt kontrollerte kliniske studier av et visst omfang, er det allikevel en felles konklusjon i de fleste studiene som har blitt gjort på dette området om at protoner i kreftbehandling er hensiktsmessig. En metode som allerede i 1954 startet å behandle pasienter burde ha kliniske fordeler selv om de ikke er dokumenterte, ettersom metoden brukes i enda større utstrekning i dag.

I Helsinkideklarasjonens artikkel 32 er det vedtatt at "I behandlingen av en pasient der det ikke finnes dokumenterte forebyggende, diagnostiske og terapeutiske metoder, eller der slike metoder ikke har virket, må legen, med pasientens informerte samtykke, stå fritt til å benytte seg av forebyggende, diagnostiske og terapeutiske tiltak som er nye eller uprøvde, når tiltakene etter legnes skjønn gir håp om å redde liv, gjenvinne helse eller lindre helse" så om en lege finner protonterapi som den beste behandling i enkelttilfeller er det mulighet for å gjennomføre det. Slike tiltak skal om mulig gjøres i

forskningens ånd for å klarlegge sikkerhet og effekt. Men det er ikke mulighet for å utføre protonterapi i Norge og pasienter som ønsker denne type behandling må utenlands (Olsen DR. et al, 2006). Universitetet i Uppsala planlegger som sagt et protonterapisenter som forventes å stå ferdig i 2010 (Widebeck 2006). Men bidrag til behandling i utlandet må vanligvis ha dokumenterte effekter, slik som protonterapi ikke vurderes til i studien til Olsen, DR et al (2006).

## **5.0 METODEKRITIKK**

Lee, CT et al (2006) har i sin studie kun tatt utgangspunkt i 2 barn for evalueringen av de forskjellige behandlingsteknikkene. Studiet er basert på software programmer som planlegger behandlingen og beregner dose. Oppfølging for å vurdere kliniske utfall er ikke foretatt.

Dette representerer de fleste av studiene jeg har brukt i denne oppgaven. Det er ikke randomiserte kontrollerte studier, og de fleste av disse eskalerer dose ved protonterapi etter forskjellige metoder uten å vurdere de kliniske stokastiske effektene, kun de estimerte. Ettersom jeg har valgt meg ut kun 3D CRT og IMRT til å sammenligne protonterapi har jeg måttet forkaste litteratur der sammenligningsgrunnlaget er andre metoder for at validiteten i oppgaven min skal opprettholdes.

Problemstillingsformuleringen min lyder slik: Er protonterapi et bedre behandlingstilbud for barn med hjernesvulst? Noen av studiene jeg har brukt i oppgaven min er pasientserier. Hvis problemstillingen min hadde vært å analysere protonterapi som metode ville ikke disse studiene vært gode nok for oppgaven min. Men jeg har trukket frem både positive og negative sider i forbindelse med protonterapi i behandlingen av medulloblastoma for å se på nytteverdien av metoden. Vil derfor vurdere materialet jeg har brukt som godt nok og har dermed opprettholdt validiteten.

Jeg vurderer det som aktuelt at det foretas flere kontrollerte studier i forbindelse med de kliniske effektene av protonterapi. Slik det ser ut i dag har metoden store fordeler i forhold til 3DCRT og IMRT, grunnet protonenes fysiske egenskaper i vev (bragg peak). Allikevel er det vanskelig for norske pasienter å få tilgang til protonterapi behandling,



fordi forskningen på området er snever og det ikke kommer frem noen dokumenterte kliniske nytteeffekter.

Å vurdere reliabilitet belager seg på pålitelighet og etterprøvbarehet (Wallén 1996).

Reliabilitet av at litteraturstudium avhenger dermed mye av dokumentasjonen. Kildene i denne oppgaven er for det meste bøker og artikler, som har god reliabilitet.

Internettsider har mindre reliabilitet, fordi de forandres til stadighet. Jeg har også brukt en del litteratur i bokform fra Curtin University (AUS), men regner disse som reliable selv om de gjør oppgaven min mindre etterprøvbare.

## **6.0 AVSLUTNING/KONKLUSJON**

Protonterapisenteret ved Universitetet i Uppsala (SPECT) lanserer sitt prosjekt som et nordisk senter, dette øker tilgjengeligheten av protonterapi for norske pasienter (Widebeck, 2006), dermed blir debatten rundt hvorvidt protonterapi er nyttig svært aktuell. Protonenes fysiske egenskaper i vev har teoretisk mange fordeler sammenlignet med stråleterapi. Dosedistribusjonene er mer avgrensede og friskt vev vil unngå skadelig bestråling som kan føre til alvorlige stokastiske skader, som handikap, dysfunksjoner eller kreft.

I denne oppgaven har medulloblastom hos barn vært temaet for å vurdere protonterapi, vurderingskriteriet har først og fremst vært med hensyn til de stokastiske skadene. De beregningsmetodene som har blitt brukt i vurderingen av dose til kritiske organer, har også tatt utgangspunkt i protonenes fysiske egenskaper. Selv om IMRT har gode modulerings egenskaper i forhold til 3D CRT, gir denne metoden allikevel store doser til friske organer i studiene omtalt i denne oppgaven.

Protonterapi oppnår en mindre stråledose i alle risikoorganene i studiet til Lee, C.T. et al (2005). Sannsynlighet for strålindisert kreft etter behandlingen av medulloblastoma i barndommen er mye lavere ved protonterapibehandling, i forhold til de andre teknikkene som er diskutert i studiet til Miralbell R. et. al (2002). Resultatene fra deres studier viser at protonbehandling er en bedre metode sammenlignet med både 3D CRT og IMRT.

I tillegg til medulloblastom er det mange typer hjernesvulst hos barn. Andre typer svulst en hjernesvulst ligger også i nærheten av strålefølsomme organer. Når protoner i så stor grad sparer omkringliggende vev for bestråling, vil jo protonterapi teoretisk være egnet for nesten enhver type svulst hos barn.

En av eskaleringsmetodene som er brukt for å beregne stråleindusert kreft for protoner og fotoner er etter retningslinjer fra International Commission on Radiologic protection (ICRP). I oppfølging av behandlede stråleterapi pasienter ser man at risikoen er underestimert ved bruk av denne metoden. Så selv om resultatene i studiene som er omtalt i denne oppgaven viser at protonterapi som metode reduserer dose til risikoorganer og reduserer sannsynlighet for stråleindusert kreft, kan ikke nytte effekten evalueres fullstendig.

Kvalitet sikkert arbeid krever dokumenterte kliniske studier. Pasienter har krav på best mulig behandling og hva slags metoder som er best vil alltid måtte kreve dokumentasjon for at det skal være en sikker metode. Protonterapi kan dermed ikke være behandlingsmetode for barn med medulloblastom i Norge før slike kliniske studier er foretatt.

## 7.0 LITTERATURLISTE

Det norske radiumhospitalet.

URL:<http://www.radiumhospitalet.no/Norsk/Behandlingsprogrammer/Barnekreft/>  
(03.10.06)

Estlin, Eddy & Stephen Lowis (ed) (2005). *Central nervous system tumours of childhood*. London: Mac Keith Press

Fochtman, D og G.V. Foley (ed) (1982). *Nursing care of the child with cancer*. Boston: Little, Brown

Glimelius B. et.al. (2005). Number of patients potentially eligible for proton therapy. *Acta Oncologica* 44:8 S836-849.

Gold, DG. et al. (2003). Second neoplasms after megavoltage radiation for pediatric tumours. *Cancer* 2003, 97: 2588-96.

Goldstein, AM et. al (1997). Second cancers after medulloblastoma: population-based results from the united states and Sweden. *Cancer causes control* 1997, 8:865-71

Hall, Eric J og Amato J. Giaccia (2006). *Radiobiology for the radiologist (6. ed)*. USA, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins

Kellogg Community college (2005). *Learning the Nervous System, Chapters 14 – 19*.

URL:[http://academic.kellogg.cc.mi.us/herbrandsonc/bio201\\_McKinley/Nervous%20System.htm](http://academic.kellogg.cc.mi.us/herbrandsonc/bio201_McKinley/Nervous%20System.htm) (13.04.07)

Khan, Faiz M (2003). *The physics of radiatoin therapy (3. ed)*. USA, Philadelphia: Lippincott williams & wilkins

Kåss, Erik (1998). *Medisinsk ordbok*. Kunnskapsforlaget.

Kåresen, R & Wist, E (2003). *Kreftsykdommer – en basisbok for helsepersonell*. Gyldendal Akademisk A/S

Lee C.T. et.al. (2005). Treatment planning with protons for pediatric retinoblastoma, medulloblastoma, and pelvic sarcoma: how do protons compare with other conformal techniques? *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 63:2 S362-72, 2005 Oct 1

Leibel, S og Phillips, T. (2004). *Textbook of radiation oncology*. Elsevier Inc.

Loma Linda University medical senter

URL:<http://www.llu.edu/proton/physician/historical.html> (05.02.07)

Mayo clinic.

URL:<http://www.mayoclinic.org/pediatric-brain-tumors/types.html> (01.03.07)

Massachusetts General Hospital - Cancer Center.

- URL:<http://www.mgh.harvard.edu/cancer/about/providers/radiation/proton/medulloblastoma.asp> (01.03.07)
- Miralbell R. et.al. (2002). Potential reduction of the incidence of radiation-induced second cancers by using proton beams in the treatment of pediatric tumors. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 54:3 S824-9, 2002 Nov 1
- MU Health.  
URL:[http://radiology.muhealth.org/new\\_Radiology\\_Web/Teaching%20Files/peds/CaseOfMonth/Feb2006/feb\\_Questions\\_2006.htm](http://radiology.muhealth.org/new_Radiology_Web/Teaching%20Files/peds/CaseOfMonth/Feb2006/feb_Questions_2006.htm) (01.03.07)
- Mu X. et.al. (2005). Does electron and proton therapy reduce the risk of radiation induced cancer after spinal irradiation for childhood medulloblastoma? A comparative treatment planning study. *Acta Oncologica*. 44:6 S554-62, 2005
- National Cancer institute (2003). *Primary brain tumors*.  
URL:<http://www.cancer.gov/cancertopics/wyntk/brain/page6> (01.03.07)
- Nylenna, M. (1998). *Store medisinske leksikon*. kunnskapsforlaget.
- Olsen, D.R. et.al. (2006). Protonterapi. *Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten*.  
URL:[http://www.kunnskapssenteret.no/filer/rapport11\\_06\\_protonterapi.pdf](http://www.kunnskapssenteret.no/filer/rapport11_06_protonterapi.pdf) (01.11.06)
- Packer, RJ (1999). Childhood medulloblastoma: progress and future challenges. *Brain Dev* 21:1 S75-81
- Philips.  
URL:<http://www.medical.philips.com/main/products/ros/clinicalimages/index.asp> (01.05.07)
- Reitan, Anne Marie og Tore Kr. Scølberg (2000). *Kreftsykepleie – pasient, utfordring, handling*. Norge, Gjøvik: Akribe Forlag.
- Schlegel, Wolfgang og Andreas Mahr (2002). *3D Conformal Radiation Therapy – Multimedia Introduction to Methods and Techniques*. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Skinner R, W.H. Wallace og G.A. Levitt. UK (2006). Children's Cancer Study Group Late Effects Group. Long-term follow-up of people who have survived cancer during childhood. *Lancet Oncology*. 7:6 S489-498, 2006 Jun
- Slater, J M (2007). Loma Linda University Medical Center. *Why Protons*.  
URL:<http://www.llu.edu/proton/physician/historical.html> (05.05.07)
- Statens Strålevern (2003). *Strålevern Rapport 2003:12. Volum og doser ved strålebehandling. Definisjoner, retningslinjer for bruk, dokumentasjon og*

*rapportering* - (KVIST rapport).

URL:[http://www.stralevernet.no/archive/Internett/Publikasjoner/Stralevernrapport/2003/StralevernRapport\\_12\\_2003.pdf](http://www.stralevernet.no/archive/Internett/Publikasjoner/Stralevernrapport/2003/StralevernRapport_12_2003.pdf) (09.09.06)

Steel, G. Gordon (2002). *Basic Clinical Radiobiology* (3 utg). London: Arnold.

Taylor R.E. (2002). Proton Radiotherapy for Paediatric Tumours: Potential Areas for Clinical Research. *Clinical Oncology*. 15:1 S32-36 2003

Thomas P.R. et al (2000). Low stage medulloblastoma: final analysis of trial comparing standard-dose with reduced-dose neuraxis irradiation. *Clinical Oncology* 18:1 S3004-3011

Wallén, G (1996). *Vetenskapsteori och forskningsmetodik*. Studentlitteratur – Sverige.

Widebeck, C (2006). URL:<http://www.sr.se/cgi-bin/p1/program/artikel.asp?ProgramID=406&Nyheter=1&artikel=811245> (01.02.2007)

Wikimedia Commons (2007).

URL:<http://commons.wikimedia.org/wiki/Image:Gray703.png> (01.05.07)

Wilkens J.J. og U. Oelfke (2004). A phenomenological model for the relative biological effectiveness in therapeutic proton beams. *Physics in Medicine & Biology*. 49:13 S2811-25, 2004 Jul 7.

Wilson V.C, J. McDonough & Z. Tochner (2005). Proton beam irradiation in pediatric oncology: an overview. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 27:8 S444-8, 2005 Aug.

Yock T.I. og N.J. Tarbell (2004). Technology Insight: Proton beam radiotherapy for treatment in pediatric brain tumors. *Nature Clinical Practice oncology* 1:2 S97-103 2004 Des

Yuh G.E. et.al. (2004). Reducing toxicity from craniospinal irradiation: using proton beams to treat medulloblastoma in young children. *Cancer Journal*. 10:6 S386-90, 2004 Nov-Dec.