

Aisha Shah og Benedicte Alm Lystad

Bruk av protonterapi og stråleterapi for behandling av barn med medulloblastom

Use of proton therapy and radiotherapy for
treatment of children with medulloblastoma

Bacheloroppgave i Radiografi

Veileder: Astrid Berntsen

Mai 2020

Aisha Shah og Benedicte Alm Lystad

Bruk av protonterapi og stråleterapi for behandling av barn med medulloblastom

Use of proton therapy and radiotherapy for
treatment of children with medulloblastoma

Bacheloroppgave i Radiografi
Veileder: Astrid Berntsen
Mai 2020

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



Kunnskap for en bedre verden

SAMMENDRAG

Tittel:	Bruk av protonterapi og stråleterapi ved behandling av barn med medulloblastom.	Dato: 07.05.20
Deltaker(e)/	Aisha Shah og Benedicte Alm Lystad	
Veileder(e):	Astrid Berntsen	
Evt.		
Stikkord/nøk (3-5 stk)	Medulloblastom, protonterapi, stråleterapi, langtidsbivirkninger og livskvalitet	
Antall sider/ord: 42/8971	Antall vedlegg: 1	Publiseringsavtale inngått: ja/nei
Kort beskrivelse av bacheloroppgaven:		
Problemstilling: Har protonterapi en større nytteverdi enn konvensjonell stråleterapi ved behandling av medulloblastom hos barn?		
Hensikt: Hensikten med denne oppgaven er å undersøke om barns livskvalitet og langtidsbivirkninger forbedres ved bruk av protonterapi i motsetning til stråleterapi.		
Metode: Det er benyttet en kvalitativ metode i form av litteraturstudie. Totalt er det 6 artikler som er inkludert og disse belyser de ulike effektene av protonterapi og stråleterapi, som blant annet langtidsbivirkninger og livskvalitet.		
Resultat: Resultatene viser at protonterapi fremfor konvensjonell stråleterapi har potensielle fordeler for å øke livskvaliteten og redusere langtidsbivirkninger. Valg av riktig behandlingsmetode for barn med medulloblastom er derfor avgjørende for å kunne redusere dette.		
Konklusjon: Stråleterapi har generelt sett en tendens til å medføre økt risiko for å utvikle langtidsbivirkninger. I motsetning til dette har det vist seg at protonterapi har en god effekt ved behandling av medulloblastom hos barn, ved å både minimere risikoen for langtidsbivirkninger, samtidig som livskvaliteten økes.		

ABSTRACT

Title:	Use of proton therapy and radiotherapy for treatment of children with medulloblastoma.	Date: 07.05.20
Participants/	Aisha Shah and Benedicte Alm Lystad	
Supervisor(s)	Astrid Berntsen	
Employer:		
Keywords (3-5)	Medulloblastoma, proton therapy, radiotherapy, long-term side effects and quality of life	
Number of pages/words: 42/8971	Number of appendix: 1	Availability (open/confidential):
<p>Short description of the bachelor thesis:</p> <p>Topic: Does proton therapy have greater usefulness than conventional radiotherapy in the treatment of medulloblastoma of children?</p> <p>Purpose: The purpose of this study was to investigate whether children`s quality of life and long-term side effects are improved by the use of proton therapy contrary to radiotherapy.</p> <p>Method: It has been conducted a qualitative method based on a literature review. A total of 6 articles are included, illuminating relevant effects of proton therapy and radiotherapy, including long-term side effects and quality of life.</p> <p>Results: The results show that proton therapy rather than conventional radiotherapy has potential benefits to increase quality of life and reduce long-term side effects. Choosing the right treatment for children with medulloblastoma is therefore crucial in order to reduce this.</p> <p>Conclusion: Radiotherapy generally tends to increase the risk of developing long-term side effects. In contrast, proton therapy has been shown to have a good effect in the treatment of medulloblastoma of children, by minimizing the risk of long-term side effects while increasing the quality of life.</p>		

Forord

Dette er vår avsluttende bacheloroppgave ved NTNU – Norges Teknisk Naturvitenskapelige Universitet Gjøvik. Vi startet med arbeidet høsten 2019 og avsluttet våren 2020. Formålet med denne oppgaven er å undersøke om protonterapi er en bedre behandlingsmetode enn konvensjonell stråleterapi for barn med medulloblastom. Denne oppgaven har gitt oss større innsikt og kunnskap innenfor det utvalgte temaet. Oppgaven er rettet både mot radiografer, stråleterapeuter, radiografstudenter og annet helsepersonell.

Vi vil gjerne takke vår veileder Astrid Berntsen for god og hjelpsom veiledning. Vi vil også takke Tone Sørensen som har vært med å gi oss tilbakemeldinger underveis i oppgaven. Til slutt vil vi også takke hverandre for et godt og lærerikt samarbeid.

Gjøvik 06.05.2020

Aisha Shah og Benedicte Alm Lystad

17BRAD, NTNU Gjøvik

Innholdsfortegnelse

1.0 Innledning	5
1.1 Problemstilling	5
1.2 Avgrensninger	6
1.3 Radiograffaglig relevans	6
2.0 Teori/bakgrunn	8
2.1 Dagens situasjon	8
2.2 Hjernesvulst hos barn	9
2.3 Medulloblastom	9
2.4 Stråleterapi	10
2.4.1 Langtidsbivirkninger	11
2.5 Protonterapi	12
2.5.1 Protonterapi kontra stråleterapi	13
3.0 Metode	15
3.2 Inklusjons- og eksklusjonskriterier	15
3.3 Datainnsamling	16
3.4 Analyse	17
4.0 Resultater	18
4.1 Presentasjon av forskningsartikler	18
4.2 Langtidsbivirkninger ved stråleterapi	21
4.2.1 Endokrine langtidsbivirkninger	21
4.2.2 Nevrologiske langtidsbivirkninger	21
4.2.3 Øvrige langtidsbivirkninger	23
4.3 Langtidsbivirkninger ved protonterapi	23
4.3.1 Endokrine langtidsbivirkninger	23
4.3.2 Nevrologiske langtidsbivirkninger	24
4.3.3 Øvrige langtidsbivirkninger	24
4.4 Livskvalitet	25
5.0 Diskusjon	27
5.1 Langtidsbivirkninger ved protonterapi og stråleterapi	27
5.2 Livskvalitet ved stråleterapi og protonterapi	31
6.0 Metodekritikk	34
7.0 Konklusjon	35
8.0 Litteraturliste	36
Vedlegg 1:	39

1.0 Innledning

Hovedtemaet i denne oppgaven er å sammenligne stråleterapi og protonterapi, og se hva som er en bedre behandlingsmetode for barn med medulloblastom. I Norge blir det årlig diagnostisert cirka 40 nye tilfeller med hjernesvulst hos barn under 15 år (Oncolex, 2012). Protonterapi er førstevalget hos barn med hjernesvulst som har en kurativ hensikt. Denne behandlingsmetoden har en lik hensikt som konvensjonell stråleterapi, men langtidsbivirkningene blir mindre uttalt fordi protonterapi bestråler mindre av det friske hjernevevet (Helsebiblioteket, 2018).

Protonterapi er foreløpig ikke en aktuell behandlingsmetode i Norge. Pasienter som trenger protonterapi kan dermed bli sendt til utlandet for å få nødvendig behandling, dette gjelder spesielt barn da de er ekstra strålefølsomme (DSA, 2018). Ifølge Regjeringen (2018) skal det etableres protonsentre både i Oslo og Bergen. Disse protonsentrene skal stå ferdig i 2023 og 2024 (Regjeringen, 2018). Etablering av protonsentre i Oslo og Bergen kan derfor komme til gode for kreftsyke barn.

Stråleterapi er en behandlingsmetode hvor det benyttes høyenergetiske fotoner som leverer homogene stråledoser til svulsten, dette fører til at kreftcellene drepes eller slutter å dele seg (Symonds *et al.* 2012). Denne behandlingsmetoden brukes lite hos barn ettersom det friske vevet utsettes for stråling og fører til økt risiko for langtidsbivirkninger. Likevel kan ikke stråleterapi alltid utelates eller reduseres, fordi stråleterapi kan være nødvendig for å helbrede ondartede hjernesvulster hos barn (Bringager *et al.* 2014).

Formålet med denne oppgaven er å undersøke om protonterapi er en bedre behandlingsmetode enn konvensjonell stråleterapi, som kan forbedre livskvalitet og redusere langtidsbivirkninger hos barn med medulloblastom.

1.1 Problemstilling

Vi velger å fokusere på nytteverdien av protonterapi hos barn med medulloblastom. Deriblant ønsker vi å se nærmere på om protonterapi gir bedre resultat enn konvensjonell stråleterapi. I ordet nytteverdi legger vi dermed forbedret livskvalitet og reduksjon av langtidsbivirkninger.

Problemstillingen vi dermed vil jobbe ut ifra er: *Har protonterapi en større nytteverdi enn konvensjonell stråleterapi ved behandling av medulloblastom hos barn?*

1.2 Avgrensninger

I Norge regnes man som helserettslig myndig i det man fyller 16 år. Det vil si at man kan bestemme og samtykke til helsehjelp selv. Likevel finnes det et unntak. Ett av disse unntakene er at barn på 16 år ikke kan bestemme selv om de vil motta kreftbehandling. Dette er fordi foreldreansvaret gjelder fram til barnet fyller 18 år (Helsenorge, 2019). Vi har derfor valgt å inkludere barn fra 0 - 18 år i denne oppgaven.

Det finnes flere behandlingsmetoder for hjernesvulster, men vi velger å sette en begrensning til kun stråleterapi og protonterapi. Likevel blir kjemoterapi og kirurgi omtalt i enkelte tilfeller da dette er en viktig del av behandlingsforløpet. I tillegg er hovedfokuset rettet mot behandling av barn med medulloblastom, dermed er det ikke blitt sett på andre kreftsykdommer eller svulster hos barn som kan behandles ved hjelp av stråling. Selv om vi har valgt å fokusere på langtidsbivirkninger av barn, blir overlevelsen likevel omtalt noen ganger. Dette skyldes at overlevelsen blir assosiert med langtidsbivirkninger, og dette vil ha en innvirkning på livskvaliteten. Langtidsbivirkninger dreier seg om bivirkninger og helseplager som oppstår ett år eller senere etter kreftbehandlingen er avsluttet (Kreftforeningen, 2020). Akutte bivirkninger blir utelukket på grunn av oppgavens omfang.

1.3 Radiograffaglig relevans

Ved bruk av ioniserende stråling er det en viss risiko for å utvikle langtidsbivirkninger. Risikoen for dette øker proporsjonalt med stråledosen som pasienten får. Dermed er det viktig at både radiografer og stråleterapeuter har god kunnskap om langtidsbivirkninger som pasienten får etter endt behandling. På denne måten kan pasienter og pårørende få tilstrekkelig med informasjon under forløpet. Barn har større risiko for å utvikle langtidsbivirkninger enn voksne, da de fortsatt er i utviklingsfasen og stadig vokser (Bringager et. al. 2014). Dermed kan det være interessant for oss som radiografstudenter å se nærmere på behandlingsmetoder som kan føre til mindre langtidsbivirkninger, samt økt livskvalitet for barn med medulloblastom.

Ved søk på tidligere forskning fant vi ut at det er skrevet en lignende bacheloroppgave fra NTNU Gjøvik i 2007. Vi mener derfor at denne oppgaven kan være interessant for radiografer, stråleterapeuter og annet helsepersonell ettersom protonterapi fortsatt ikke er en behandlingsmetode i Norge.

2.0 Teori/bakgrunn

I dette kapittelet blir dagens situasjon, hjernesvulst hos barn, medulloblastom, protonterapi og stråleterapi presentert. To artikler som omhandler aktuelle behandlingsmetoder for barn med medulloblastom blir inkludert i dette kapittelet.

2.1 Dagens situasjon

Stadig etableres det flere protonsentre i verden, men likevel er tilgjengeligheten for denne behandlingsmetoden litt begrenset. Norge har imidlertid en nasjonal avtale med flere utenlandske protonsentre, som gjør at det er enklere å tilby protonbehandling til norske pasienter. Barn med kreftsykdommer er de som er høyest prioritert for protonterapi (Helsedirektoratet, 2017). Helselovgivningen er derfor åpen for nødvendig helsehjelp i utlandet, dette gjelder hvis det ikke finnes et adekvat medisinsk tilbud i Norge. I 2018 var det totalt henvist 44 pasienter fra Norge til utlandet for protonbehandling. Pasientene blir hovedsakelig sendt til protonsentrene i Heidenberg og Essen i Tyskland, Skandionklinikken i Uppsala eller til Jacksonville i USA. På grunn av manglende kapasitet av anestesi i kombinasjon med protonterapi, ble barn tidligere sendt til Jacksonville (Helse Bergen, 2018). Kilden vår skiller ikke på hvor mange barn kontra voksne som har fått protonterapi i utlandet.

Skandionklinikken i Uppsala, Sverige, er Nordens første protonsentre. I 2017 inngikk de regionale helseforetakene (RHF) en avtale med protonsentret i Uppsala, slik at de kunne henvise norske pasienter dit. Etter denne avtalen har til sammen 20 norske pasienter blitt henvist til Skandionklinikken (Kalveland, 2019).

Haukeland universitetssykehus har allerede kommet et stykke på vei i forskning av protonterapi. Med støtte fra Bergen Forskningsstiftelse (BSF) satser Haukeland universitetssykehus på forskning, samt utvikling i protonterapi til forskningsprosjekter. Her skal de utvikle teknologi, ulike strategier og modeller for å kunne implementere protonterapi ved Haukeland sykehus (Helse Bergen, 2019).

I samarbeid med alle helseregionene i Norge gjennomføres det allerede et nasjonalt studie. Her estimeres nytteverdien av protonterapi som norske barn får i utlandet opp mot behandlingsmetodene som er tilgjengelig i Norge i dag. I dette prosjektet skal det utvikles strålebiologiske modeller som er spesifikt tilpasset barn, samtidig som det utvikles toleransedoser. Dette foregår ved hjelp av avanserte simuleringsteknikker som kombineres med oppfølgingsdata fra pasienter og barn som har fått protonbehandling i utlandet (Helse Bergen, 2019).

Ifølge Helse Bergen (2019) er det fortsatt uklart hvilken pasientgruppe som vil ha en klinisk nytte av protonterapi fremfor konvensjonell stråleterapi. Dette prosjektet skal være et hjelpemiddel for å kunne vurdere fordeler og ulemper ved protonterapi. I tillegg har prosjektet målsetting om redusere risiko for komplikasjoner, som dermed kan medføre økt livskvalitet etter endt behandling (Helse Bergen, 2019).

2.2 Hjernesvulst hos barn

Hos barn utgjør hjernesvulster omtrent 1/3 av krefttilfellene, i tillegg er det flere barn som dør av hjernesvulster i forhold til barn med leukemi og andre solide tumorer (Helsebiblioteket, 2018). Hjernesvulster er en heterogen sykdomsgruppe som kan ramme barn i alle aldre. Denne gruppen omfatter svulster av alle malignitetsgrader, dette gjelder svulster med godartet histologi til svært aggressive svulster med stor spredningspotensiale. Hjernesvulster er ikke kun avhengig av malignitetsgraden, men også av hvor i sentralnervesystemet (CNS) svulsten er lokalisert. Selv om svulsten er godartet er det likevel ikke sikkert at sjansen for helbredelse er veldig stor. Samtidig har de fleste hjernesvulstene en dårlig avgrensning til det normale vevet. I slike tilfeller kan kirurgi være vanskelig å utføre, uten å ta med for mye av det friske hjernevevet rundt. Dette medfører risiko for langtidsbivirkninger (Bringager *et al.* 2014).

2.3 Medulloblastom

Medulloblastom er den vanligste maligne hjernesvulsten som oftest er lokalisert i cerebellum (lillehjernen). Denne hjernesvulsten forekommer av embryonal opprinnelse og rammer vanligvis små barn (Pomeroy, 2020). Medulloblastom har en tendens til å spre seg via CSF (cerebrospinal fluid) til subaknoidalrommet (Gjerstad *et al.* 2014). Svulster som har tilsvarende histologi som medulloblastom kan også være lokalisert supratentorielt, altså i

cerebrum (storhjernen). Disse kalles da primitiv nevroektodermal tumor (PNET) (Bringager *et al.* 2014).

Barn som får påvist hjernesvulst i løpet av de første leveårene har dårligere prognoser enn eldre barn. Dette skyldes flere årsaker, dels blir diagnosen stilt sent, dels fordi symptomene er diffus (vage). I tillegg har de maligne svulstene hos mindre barn et mer aggressivt forløp enn hos de eldre barna (Bringager *et al.* 2014). Per i dag foreligger prognosen for barn med medulloblastom på 60 - 70 % (Helsebiblioteket, 2018).

Ved bruk av CT og/eller MR undersøkelser kan diagnosen stilles. Hjernesvulster som foreligger i bakre skallegrup kan være vanskelig å tyde på CT. Dermed kan MR-undersøkelser være nødvendig for å påvise eller utelukke hjernesvulster. Siden maligne svulster som medulloblastom har en tendens til å spre seg som utsæd sammen med CSF, kalles de da «dråpe-metastaser». Dråpe-metastaser sprer seg som regel aldri utenfor CNS. Ved hjelp av MR-undersøkelser kan medulla spinalis (ryggmarg) og metastaser fremstilles (Bringager *et al.* 2014).

Behandlingen ved medulloblastom består av en kombinasjon av kirurgi, stråleterapi og kjemoterapi (Pomeroy, 2020). Dette innebærer å fjerne så mye som mulig av svulsten, deretter blir det gitt kjemoterapi og kraniospinal strålebehandling (Gjerstad *et al.* 2014). Strålebehandling blir ikke gitt til barn under 4 år, dette skyldes at risikoen for langtidsbivirkninger er stor (Helsedirektoratet, 2017). Kirurgi vil ikke kunne helbrede pasienter alene, dermed blir barn etter endt kirurgi behandlet med et intensivt kjemoterapi-regime. 5-års og 10-års overlevelse med et slikt behandlingsregime ligger på mer enn 50 % (Gjerstad *et al.* 2014).

2.4 Stråleterapi

Stråleterapi er en av de mest brukte og vellykkede behandlingsmetodene for kreft (Symonds *et al.*, 2019). Hensikten med stråleterapi er å helbrede og/eller hindre spredning av kreftceller. Stråleterapi kan brukes palliativt for å lindre symptomer, som behandling alene eller som en supplerende behandlingsmetode. Stråleterapi er også den viktigste ikke-kirurgiske behandlingen for kreft. Formålet med stråleterapi er å levere en homogen stråledose ved bruk av høyenergetiske fotoner til svulsten, samtidig som stråledosen minimeres til nærliggende

omgivelser. Dette gjelder særlig de strålefølsomme organene, som blant annet chiasma opticum (synsnervekrysningen), linser og medulla spinalis (Hoskin, 2012).

Før pasienten får strålebehandling kreves det en god del planlegging. Planleggingen er viktig for at enhver behandling skal være effektiv. For at det skal leveres en homogen stråledose til svulsten gis behandlingen i fraksjoner, altså over flere dager. Dette fører til at de friske cellene omkring svulsten får tid til å reparere seg (Hoskin, 2012). For å ha et håp om kurasjon må hele nevralksken bestråles med en høyere stråledose (boost) mot primærtumorområdet og eventuelle metastaser. Dosen som gis til nevralksken varierer fra 18 Gy til cirka 36 Gy, området til primærtumor derimot får en totaldose på cirka 54 Gy. Ved bestråling spinalt ligger totaldosen på cirka 50 Gy. For å minimere risikoen for alvorlige langtidsbivirkninger må nytteverdien for bestråling til de aller minste barn vurderes, og stråling i form av protonterapi kan dermed bli vurdert (Helsedirektoratet, 2017).

Intensitets modulert strålebehandling (IMRT) er en nyere teknikk innenfor stråleterapi, som gir mulighet til å begrense stråledosen til det normale vevet omkring svulsten (Pomeroy, 2020). Ved bruk av datastyrte lineære akseleratorer og multi leaf collimator (MLC) leveres det homogene stråledoser til et spesifikt område der svulsten foreligger (Symonds *et al.* 2019). Volumetrisk modulert buebehandling (VMAT) er en nyere form for IMRT-optimalisering. Denne teknikken fører til at dosen leveres i en eller flere buer hvor gantry roterer opptil 360 grader rundt pasienten. Antall buer blir bestemt ut ifra svulsten lokalisasjon. Denne behandlingsteknikken tillater flere frihetsgrader som variasjoner i gantryhastighet, dosehastighet, kollimator vinkel og dynamisk forandringer av MLC blader. VMAT reduserer også behandlingstiden. En kombinasjon av redusert behandlingstid og varierende strålingsintensitet fra flere ulike vinkler, fører til at det omkringliggende vevet rundt svulsten blir skånet og risikoorganer utsettes for mindre stråling (Hoskin, 2012).

2.4.1 Langtidsbivirkninger

Barn under 4 år får som nevnt tidligere ikke strålebehandling (Helsedirektoratet, 2017). Barnehjernen er et organ som er i vekst, samt utvikling. Derfor er barn mer utsatt for alvorlige og varige langtidsbivirkninger etter konvensjonell strålebehandling enn voksne. Alvorlighetsgraden og hyppigheten for disse langtidsbivirkningene er omvendt proporsjonal med alderen strålebehandlingen starter (Gjerstad *et al.* 2014). Ifølge Helsedirektoratet (2017)

er det en avveining mellom langtidsbivirkninger og risiko for sykdomsprogresjon ved stråling av barn.

Desto yngre barnet er når strålebehandlingen starter, desto større er risikoen for å utvikle ny kreftsykdom. De mest plagsomme langtidsbivirkningene som kan oppstå etter endt strålebehandling kan være nevrologisk, altså nerveskader, nedsatt bevegelse og muskelkraft. Strålebehandling mot hode- og halsregionen kan medføre redusert spyttproduksjon, som derav fører til sårhet og munntørrehet. Kreftsykdommer og strålebehandling kan også føre til nedsatt hormonproduksjon. Barn kan være utsatt for langtidsbivirkninger 30 - 40 år etter behandlingen ble avsluttet, og dette vil da påvirke livskvaliteten (Kreftforeningen, 2020). Det skal derfor nøye vurderes om strålebehandling er en aktuell behandlingsmetode, spesielt hos de yngste barna (Helsedirektoratet, 2017).

Etter endt strålebehandling er det cirka halvparten av de helbredende pasientene som utvikler langtidsbivirkninger, dette gjelder spesielt barn under 5 år. De vanligste langtidsbivirkningene barnet utvikler kan være kortvoksthet, forsinket pubertet, dårlig hårvekst, sosialt isolert og mentalt redusert. Dette kan føre til at utdanning og arbeid kan være utfordrende, og barnet blir avhengig av både pårørende og/eller helsepersonell (Gjerstad *et al*, 2014). Barn opplever også sekveler mer enn andre kreftpasienter etter endt behandling. De fleste får en periode med uttalt fatigue (tretthet) i cirka 6-8 uker. Dette kan føre til stor bekymring for pårørende og barna, ettersom det kan vekke frykten om residiv svulst. I behandlingsprotokollene er det ofte satt opp en MR-kontroll. Dette er viktig for å kunne tolke symptomer som barnet opplever i etterkant, men som egentlig er en bivirkning av strålebehandlingen (Bringager *et al*, 2014).

Barn er generelt mer utsatt for langtidsbivirkninger enn voksne etter endt strålebehandling. Årsaken til dette skyldes at vevet vokser og barnet som overlever kreftsykdommen har en mye lengre forventet levetid enn voksne. Protonterapi er en behandlingsmetode som sannsynligvis kan redusere forekomsten av langtidsbivirkninger og sekundærkreft (Bringager *et al*. 2014).

2.5 Protonterapi

Protonterapi er en behandlingsmetode som har potensielle fordeler for barnekreft. Denne behandlingen administrer høy stråledose til svulsten, samtidig minimeres stråledosen til omkringliggende vev (Mizumoto *et al.* 2017). Ved protonterapi er det ladde kjernepartikler som avgir mesteparten av energien, før partiklene bremses helt ned, også kjent som bragg peak (Hoskin, 2012).

Protonstråler er kategorisert som LET (linear energy transfer) og har en lav lineær energioverføring på samme måte som konvensjonell strålebehandling. I tillegg har denne behandlingen en lignende RBE (relativ biologisk effekt), dette dreier seg om forholdet mellom fotondosen og protondosen som kreves for å oppnå den samme biologiske effekten under identiske bestrålingsbetingelser. LET er et mål på energioverføringen fra en ioniserende partikkel til materie, altså energien per avstand som gir en indikasjon på skade forårsaket av ioniserende stråling (Mizumoto *et al.* 2017).

Ved denne behandlingsmetoden vekselvirker partiklene med pasienten på en annen måte enn ved røntgenstråler. Pasienten vil ikke få en stor stråledose før strålingen har nådd et stykke inn i pasienten. Hvor langt strålen når før dosen blir avgitt er avhengig av energien på protonstrålingen. Ofte blir dosen avgitt 10 – 12 cm inn i pasienten og stråledosen vil da være på maks. Siden energien blir avgitt relativt raskt, på grunn av bragg peak, vil vevet som er lokalisert bak svulsten få en lavere dose (DSA, 2018).

Formålet med protonterapi er å drepe kreftceller uten å utsette de friske cellene for høye stråledoser. Protonterapi har likevel en tilsvarende terapeutisk effekt på lik linje som konvensjonell stråleterapi, men effekten av denne behandlingsmetoden er lovende ettersom risikoen for langtidsbivirkninger reduseres (Mizumoto *et al.* 2017).

2.5.1 Protonterapi kontra stråleterapi

Protonterapi har en mer avgrenset form ved dosefordeling og særskilte biologiske egenskaper som skiller seg fra konvensjonell stråleterapi (Helse Bergen, 2019). I prinsippet oppfører protonene seg på samme måte som fotoner med hensyn til den biologiske virkningen av stråling i kroppen. Når det kommer til dybdefordelingen har fotonene en begrenset

suboptimal (dårligere) dosefordeling når det passerer innover i kroppen. Protonene derimot skiller seg vesentlig ut fra fotonene når det gjelder dybdefordelingen. Dette skyldes bragg peak som gjør at partiklene passerer gjennom vevet med lav energiomsetning og dette er avhengig av energien til partiklene (Helse Sør-Øst, 2016).

Barn med kurabel kreftsykdom kan bli vurdert for protonterapi. Dette gjelder barn som skal få strålebehandling i områder der det foreligger mange strålefølsomme organer eller barn som skal få høye stråledoser. Den avgjørende faktoren for valg av riktig behandlingsmetode er ut ifra om stråledosen til normalt vev kan reduseres i størst mulig grad. Dette gjelder spesielt for svulster som er lokalisert i CNS og hode/hals-regionen, hvor det foreligger mange risikoorganer (Helsedirektoratet, 2017).

3.0 Metode

I dette kapitlet blir valg av metode, inklusjons- og eksklusjonskriterier, datainnsamlingsprosessen, og analyse av innhentet data presentert.

3.1 Metodevalg

I denne oppgaven har vi valgt å bruke en kvalitativ metode i form av litteraturstudie for å kunne besvare vår problemstilling og tema. Et litteraturstudie innebærer å gå systematisk gjennom litteraturen, slik at man kan danne et grunnlag for datainnsamlingen og analysen (Malterud, 2017). Denne metoden ble benyttet slik at vi kunne finne relevant og forskningsbasert kunnskap om protonterapi og stråleterapi, og finne nytteverdien av de ulike behandlingsmetodene for barn med medulloblastom.

Siden vi ikke har mye kunnskap innenfor dette temaet vil det være relevant for oss å bruke et litteraturstudie for å samle inn kunnskap basert på tidligere forskning. Dette kan resultere med at vi oppnår informasjon med høy faglig kvalitet, får større innsikt og forståelse for vårt utvalgte tema.

3.2 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

I forkant av databasesøkene valgte vi oss inklusjons- og eksklusjonskriterier for å kunne begrense søket og finne relevante artikler for temaet vi valgte oss.

Vi satt oss en tidsbegrensning til artikler publisert mellom 2010 – 2020. Artikler eldre enn dette ble da ekskludert. Årsaken til dette er at vi ønsket oppdatert forskning innenfor temaet. Søkene ble avgrenset til artikler som omhandlet protonterapi, stråleterapi og nytteverdien av disse behandlingsmetodene hos barn med medulloblastom. Fagfellevurderte artikler som var relevant i forhold til problemstilling og tema ble inkludert. Artikler skrevet på norsk, engelsk, dansk og svensk ble også inkludert. Samtidig ble det satt en aldersbegrensning på barn mellom 0 – 18 år.

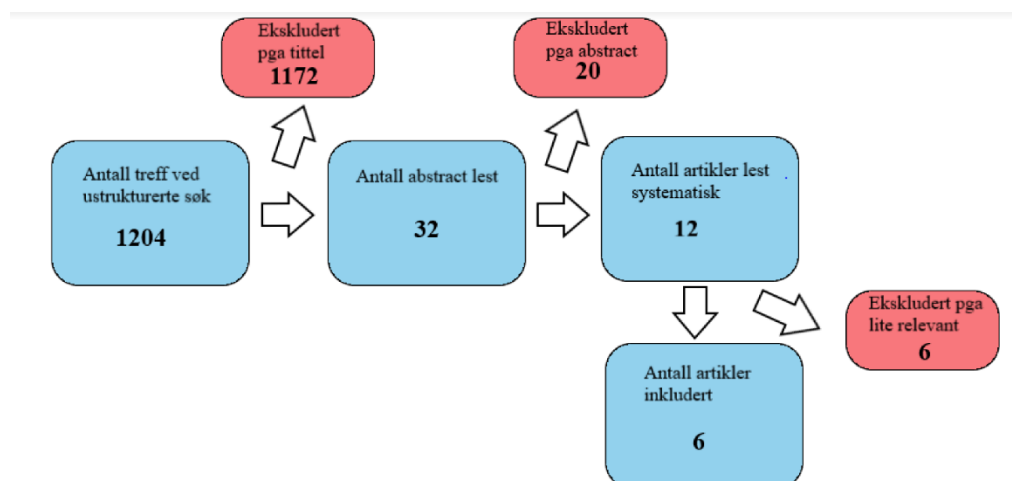
Artikkelen til Huynh et al. (2018) inkluderte en pasientgruppe på 23 måneder - 22 år. Vi fant ingen god begrunnelse i artikkelen på hvorfor akkurat denne aldersgruppen er inkludert.

Ettersom artikkelen var relevant for vår oppgave valgte vi likevel å inkludere den, selv om aldersbegrensningen ikke stemmer overens med den vi i utgangspunktet har satt oss.

3.3 Datainnsamling

I begynnelsen av søkeprosessen vår ble det utført eksplorative søk i Google scholar, dette var for å få oversikt over tema og relevante søkeord som kunne bli benyttet videre i søkeprosessen. Deretter utførte vi søk i databaser anbefalt for medisin og helsefag, disse databasene ble funnet på NTNU sitt universitetsbibliotek gjennom www.oria.no.

Vi startet med å utføre søk i de ulike databasene som Proquest, MedLink (Neurology), Amed, Embase, Chinahl Complete, Medline (Ovid) og Science Direct. I de fleste databasene fant vi ingen relevante artikler for vårt utvalgte tema, derfor ble alle artiklene som er benyttet i vår oppgave funnet på Medline (Ovid) og Science Direct. I begynnelsen av søkeprosessen benyttet vi oss av flere søkeord, som blant annet *long-term effects* og *quality of life*. Ved bruk av disse søkeordene fant vi ingen aktuelle artikler for problemstillingen vår. Vi endte derfor opp med å kun bruke søkeordene, *medulloblastoma*, *proton therapy*, *radiotherapy* og *paediatric*. Selv om vi brukte disse søkeordene, fant vi likevel artikler som omhandlet langtidsbivirkninger og livskvalitet. Søkeordene ble kombinert med AND i både Medline (Ovid) og Science Direct (Se vedlegg 1)



Figur 1 (søkeprosess) gir oversikt over antall treff ved ustrukturerte søk, antall artikler lest, ekskludert og inkludert.

Første rute i tabellen viser antall treff ved ustrukturerte søk i databasene. Ettersom vi fikk en del treff ved søkene våre ble artikler som ikke virket relevant ekskludert ut ifra artikkelens tittel. Vi valgte ut noen artikler og leste gjennom sammendragene. Deretter ble noen artikler ekskludert ut ifra sammendrag. Til slutt endte vi opp med 12 artikler. Disse ble gjennomgått systematisk, og i henhold til inklusjons- og eksklusjonskriteriene ble 6 artikler ekskludert og dermed ble 6 artikler inkludert i vår oppgave.

3.4 Analyse

I denne oppgaven har vi valgt å bruke Malterud sin analysestrategi. Denne analysemodellen handler om å få et helhetsinntrykk av hovedfunn, som til slutt skal sammenfattes (Malterud, 2017).

I den innledende fasen ble de 6 inkluderte artiklene gjennomgått individuelt for å se om artiklene var relevant i forhold til problemstilling og tema. Vi foretok enda en individuell nærlesing av artiklene for å få en oversikt over tema og begreper, i tillegg lokalisere resultater i artiklene. For å gjøre denne prosessen mer oversiktlig valgte vi å danne ulike kategorier for temaet vårt. Kategoriene ble tildelt ulike fargekoder, og kategoriene som vi dannet oss med de ulike fargekodene var stråleterapi (gul), protonterapi (grønn), langtidsbivirkninger (rosa) og livskvalitet (lilla). Relevant tema og begreper for hver kategori som vi hadde dannet oss ble markert underveis, mens vi gjennomgikk artiklene individuelt. Videre gjennomgikk vi artiklene sammen og delte hva vi hadde fargekodet. I denne prosessen fikk vi en bedre forståelse ved å sammenligne og diskutere funnene våre. Funnene ble notert ned, og vi kom med ulike innspill der det var behov. Deretter oversatte vi artiklene sammen og tok enda en systematisk gjennomgang. Vi organiserte den relevante informasjonen vi hadde funnet for både tema og begreper på tvers av artiklene ved bruk av fargekoder og diskusjon.

Ved å benytte ulike fargekoder over de utvalgte kategoriene fikk vi en bedre oversikt over våre inkluderte artikler, samt innhold og tema. På denne måten kunne vi finne både likheter og ulikheter mellom artiklene (Malterud, 2017).

Til slutt ble de utvalgte kategoriene fra artiklene sammenlignet og disse kategoriene presenteres videre i resultatkapittelet.

4.0 Resultater

I dette kapittelet blir resultatene fra de inkluderte artiklene presentert. Først blir det gitt en generell presentasjon av forskningsartiklene. Videre blir resultatet delt inn i to hovedkategorier: langtidsbivirkninger og livskvalitet.

4.1 Presentasjon av forskningsartikler

Artikkel 1: *Quality of Life in Patients With Proton-Treated Pediatric Medulloblastoma: Results of a Prospective Assessment With 5-Year Follow-Up* (Karman *et al.* 2018).

Denne artikkelen omhandler livskvaliteten hos barn med medulloblastom som behandles med protonterapi, derfor ble denne artikkelen inkludert i oppgaven. Dette er en kohort studie som hadde en varighet fra 5. august 2002 til 8. oktober 2015, med en oppfølgingsperiode til 21. juni 2016. Barn som er inkludert i studien er mellom 2 - 18 år. 116 pasienter og/eller foreldre valgte å delta. Dette skyldes at de yngste barna ikke er kvalifisert til selvevaluering. PNET ble også inkludert i studien ettersom behandlingsregimet er likt som medulloblastom. 108 barn med medulloblastom og 8 barn med PNET ble behandlet på Massachusetts General Hospital (Kamran *et al.* 2018).

I dette studiet benyttet de seg av en evaluering som inneholder ulike deler som fysisk og psykososiale vurderinger. Denne ble tilbudt fra 30. juni 2014 og var tilgjengelig i elektronisk form (e-mail og iPad) både på engelsk og spansk. Den ene evalueringen var tilpasset for barn (child report) og den andre for foreldre (parent-proxy report). Resultatet består av en sammenheng mellom de voksnes og barnas vurdering (Kamran *et al.* 2018).

Artikkel 2: *Radiotherapy Advances in Paediatric Medulloblastoma Treatment* (Padovani *et al.* 2018).

Denne artikkelen ser på fremskritt innenfor stråleterapi, som kan redusere langtidsbivirkninger hos barn med medulloblastom. Teknikkene som denne artikkelen har sett på er IMRT, VMAT og protonterapi. Derfor ble denne artikkelen inkludert.

Dette er en oversiktsartikkel, hvor de utførte databasesøk i PubMed fra januar 1990 til september 2018. De benyttet seg av søkeordene, *medulloblastoma*, *radiotherapy* og

treatment. I artikkelen har de lagd en tabell med en oversikt over viktige studier som omhandler medulloblastom, totalt inkluderte de 13 artikler som var skrevet på engelsk (Padovani *et al.* 2019).

Artikkel 3: *Current status of proton therapy outcome for paediatric cancers of the central nervous system - Analysis of the published literature* (Huynh *et al.* 2018).

Her ble det funnet resultater som omhandler reduksjon av langtidsbivirkninger hos barn med kreft etter endt strålebehandling. Samtidig blir det sett på om protonterapi kan redusere langtidsbivirkninger som endokrine og nevrologiske dysfunksjoner. Denne artikkelen ble derfor inkludert. Dette er en oversiktsartikkel og søkestrategien de tok i bruk ble opprettet med en hensikt om å inkludere alle artikler som omhandlet protonterapi, kreft hos barn, CNS-svulster og resultater av behandlingene. Denne søkestrategien ble utført i databasen Medline. De inkluderte følgende begrensninger: kun mennesker og engelske artikler utgitt fra 2000 og fremover. Totalt ble 74 artikler inkludert i deres studie (Huynh *et al.* 2018).

5 artikler i studien omhandler medulloblastom. Størrelsen på studiene varierte fra 15 til 111 pasienter, de hadde også ulike aldersbegrensninger fra 23 måneder til 22 år (Huynh *et al.* 2018).

Artikkel 4: *Tumor bed proton irradiation in young children with localized medulloblastoma* (Grewal *et al.* 2019).

I denne artikkelen vurderes generell overlevelse (OS) og residiv-fri overlevelse (RFS) for barn under 5 år for langtidsbivirkninger etter endt strålebehandling. Dermed ble denne artikkelen inkludert i oppgaven. Mellom november 2010 og januar 2017 ble alle pasienter med diagnosen medulloblastom diskutert i et multidisiplinært tumour board etter kirurgisk reseksjon. 14 pasienter på 4,5 år og yngre barn som nylig var diagnostisert med medulloblastom, mottok behandling bestående av konform bestråling av vevet omkring svulsten ved bruk av protonterapi. Den mediane alderen på pasientene på diagnosetidspunktet og ved begynnelsen av strålebehandlingen var henholdsvis 29,1 måneder (6-55 måneder) og 39,8 måneder (rekkevidde 10,9 - 62,9 måneder). MR caput og MR av medulla spinalis ble utført for status under den rutinemessige oppfølgingen (Grewal *et al.* 2019).

Det ble foretatt oppfølgingsundersøkelser hver tredje måned i løpet av det første året, hvert halvår i løpet av det andre og tredje året og deretter årlig etter endt behandling. Under hver oppfølging ble pasientene tildelt en Lansky performance score. De utførte også en grundig oppfølging på den sosiale fronten (Grewal *et al.* 2019).

Artikkel 5: *Twenty years experience in treating childhood medulloblastoma: Between the past and the present* (Khalil *et al.* 2019a).

Denne artikkelen har resultater som omhandler utviklingen av behandlingsmetodene for barn med medulloblastom de siste tiårene, noe som har resultert i bedre overlevelsesrater. Likevel er langtidsbivirkninger en stor bekymring etter endt behandling. Kliniske og medisinske resultater av barn som blir behandlet for medulloblastom blir analysert. På bakgrunn av dette ble denne artikkelen inkludert (Khalil *et al.* 2019a).

Denne studien inkluderer 121 barn som ble behandlet for medulloblastom fra 1993 til desember 2013. Data ble innhentet fra legeavdelingene ved Xinhua i Shanghai, Kina. Disse dataene ga grunnlag for; alder, kjønn, fødselsdato, symptomer, lengden på symptomene før diagnosen ble stilt, diagnostisk avbildningsverktøy, størrelse og histologi av svulsten og andre sykdommer. Gjennomsnittsalderen for hele pasientgruppen var 6,7 år (1-14,3 år), og medianalderen var 5,5 år. Nesten 91% av barna som ble undersøkt i studien var over 3 år gammel, mens 11 av barna var under 3 år på diagnosetidspunktet. I dette studiet manglet de oppfølgingsdata på 72 pasienter, og de klarte kun å kontakte 18 av de inkluderte pasientene. De mistet data på 54 pasienter, og totalt var det 29% som representerte studien deres under evalueringen av langtidsbivirkninger (Khalil *et al.* 2019a).

Artikkel 6: *Medulloblastoma in childhood: What effects on neurocognitive functions?* (Khalil *et al.* 2019b).

Denne artikkelen omhandler nyere behandlingsmetoder som kan forbedre overlevelsesraten og redusere risiko for langtidsbivirkninger hos barn. Dermed ble denne artikkelen inkludert.

Mellom januar 2008 og desember 2012 fikk 62 pasienter diagnosen medulloblastom ved det nasjonale instituttet for Oncology Rabat. 16 pasienter som ble behandlet med stråleterapi ble inkludert i studien. Her rapporterte de erfaring med nevrokognitive dysfunksjoner i en

bestemt populasjon, altså arabisktalende og marokkanske barn. Gjennomsnittsalderen på pasientene var 9,6 år. Alle barna ble vurdert med Wechsler Intelligence Scale 3 til 5 år etter avsluttet strålebehandling. Testen ble administrert av to psykologer i et distraksjonsfritt miljø. Scoren ble deretter vurdert av en psykolog fra Brooklyn college. Median oppfølging mellom behandling og evaluering var 4 år (Khalil *et al.* 2019b).

4.2 Langtidsbivirkninger ved stråleterapi

Under denne hovedkategorien blir langtidsbivirkninger ved stråleterapi presentert. For å gi en bedre oversikt blir hovedkategorien inndelt i ulike underkategorier som, endokrine langtidsbivirkninger, nevrologiske langtidsbivirkninger og øvrige langtidsbivirkninger.

4.2.1 Endokrine langtidsbivirkninger

Ifølge Kamran *et al.* (2018) er endokrine langtidsbivirkninger en av de vanligste langtidsbivirkningene hos barn som ble behandlet med stråleterapi. Padovani *et al.* (2019) registrerte at den vanligste endokrine langtidsbivirkningen hos barn er veksthormonmangel (40 – 80 %) og dette kan oppstå ut ifra en stråledose helt ned til 18 Gy. I tillegg kom de frem til at veksthormonmangel og tidlig pubertet kan føre til nedsatt vekst. Dette skyldes at strålebehandlingen kan føre til svekkelser av vertebral vekst, som fører til redusert sittehøyde (Padovani *et al.* 2019). Huynh *et al.* (2018) mener at stråleterapi kan føre til økt risiko for hormonunderskudd og dette kan forårsake vekstforstyrrelser.

Et barn i studien til Grewal *et al.* (2019) fikk stråledoser mot hypofysen og dette førte til at barnet fikk hypertyreose (høyt stoffskifte) og utviklet vekstforstyrrelser. I studien til Khalil *et al.* (2019b) var det 41,3% av barna som utviklet hypotyreose (lavt stoffskifte) (n=50) og veksthormonmangel. 29% av barna fikk hormontilskudd i etterkant.

4.2.2 Nevrologiske langtidsbivirkninger

Ved bruk av stråleterapi er nevrologiske dysfunksjoner et stort problem, dette skyldes at 60 % av hele hjernen blir bestrålt. Omtrent 70 % av barna med medulloblastom kan derfor utvikle nevrokognitive dysfunksjoner, spesielt i form av ototoksisitet (skade på hørsel). De fant også ut at stråledosen til risikoorganet, cochlea (sneglehuset) økte ved bruk av stråleterapi (n=46)

(Padovani *et al.* 2019).

Huynh *et al.* (2018) rapporterte at barn under 3 år hadde større risiko for å utvikle nevrokognitive dysfunksjoner. Den vanligste nevrologiske langtidsbivirkningen som ble registrert var ototoksisitet. I tillegg ble det registrert skade og/eller nekrose (celledød) på truncus cerebri (hjernestammen) (Huynh *et al.* 2018).

Grewal *et al.* (2019) registrerte nekrose i nærheten og innenfor truncus cerebri hos et barn etter endt strålebehandling. Ved bruk av Lansky performance score ble det også registrert at fire av de inkluderte barna utviklet hørselstap (1), ADHD (1), språkforstyrrelser (1) og autismespekterforstyrrelser (1) (Grewal *et al.* 2019).

Kamran *et al.* (2018) registrerte at hørselstap var en av de vanlige nevrologiske langtidsbivirkningene som barnet kunne utvikle.

De vanligste nevrologiske langtidsbivirkningene som ble registrert i studien til Khalil *et al.* (2019a) var hodepine (76%), papilleødem (47%), balansevansker (45%), ataksi (32%) (nedsatt samordning av muskelbevegelser (Nylenna, 2013)), dysmetri (13%) (sviktende bevegelses koordinasjon (Nylenna, 2013)) og krampe (2,5%). I dette studiet kom de også frem til at nyere strålebehandlingsteknikker som IMRT og VMAT har mulige fordeler til å redusere nevrologiske langtidsbivirkninger. Dette skyldes at disse teknikkene har bedre dose distribusjon, slik at det friske vevet omkring svulsten får mindre stråledose (Khalil *et al.* 2019a).

Khalil *et al.* (2019b) grupperte nevrokognitive langtidsbivirkninger som var relatert til skader av cerebellum etter strålebehandlingen. De nevrokognitive langtidsbivirkningene ble inndelt i 4 kategorier som blant annet forstyrrelser i utøvende funksjon (planlegging og hukommelse), nedsatt romlig erkjennelse (desorganisering og nedsatt hukommelse), personlighetsforandringer (upassende atferd) og språkvansker (nedsatt flyt, talefeil og mild anomi). Disse langtidsbivirkningene varierte ut ifra svulstens plassering, men barn som hadde svulst lokalisert i cerebellum var ekstra utsatt for disse plagene (Khalil *et al.* 2019b).

Et annet funn i studien til Khalil *et al.* (2019b) var at desto yngre barnet var på tidspunktet strålebehandlingen startet, desto høyere var stråledosen til det bestrålte området. Dette førte til at både sannsynligheten og alvorlighetsgraden av de nevrologiske langtidsbivirkningene økte. Her viste det seg at barn som ble behandlet med stråleterapi hadde en IQ score på 12 – 14 poeng lavere i forhold til barn som ble behandlet med andre stråleteknikker. Barn som ble behandlet med redusert stråledose til kraniet derimot hadde høyere IQ på 10 – 15 poeng i motsetning til barn som fikk standarddose. IQ forskjellen ble likevel ikke ansett som statistisk signifikant (Khalil *et al.* 2019b).

IQ-poengsummen, hukommelse og utøvende funksjoner var tett korrelert med alderen til barna som var inkludert i studien. Det viste seg generelt sett at yngre barn hadde lavere IQ score (Khalil *et al.* 2019b).

4.2.3 Øvrige langtidsbivirkninger

Padovani *et al.* (2019) registrerte at flere øvrige bivirkninger som grå stær (katarakt) og flekkvis hårtap også var vanlig å utvikle etter endt strålebehandling.

Ifølge Kamran *et al.* (2018) ble gastrointestinale dysfunksjoner, som skader i øsofagus (spiserør) og munntørrehet registrert hos cirka 44% av barna. Huynh *et al.* (2018) rapporterte også at gastrointestinale langtidsbivirkninger var normalt å utvikle etter endt strålebehandling.

I studien til Grewal *et al.* (2019) ble det rapportert at en pasient fikk betydelig svulstvekst som følge av strålebehandlingen. Khalil *et al.* (2019b) rapporterte sekundære svulster i tre tilfeller. Huynh *et al.* (2018) derimot rapporterte ingen sekundære maligniteter.

4.3 Langtidsbivirkninger ved protonterapi

Denne hovedkategorien blir også inndelt i samme underkategorier som kapittel 4.2

4.3.1 Endokrine langtidsbivirkninger

Protonterapi fører generelt sett til bedre overlevelsesrater og tumorkontroller hos barn (Huynh *et al.* 2018). Ut ifra dette mener både Huynh *et al.* (2018) og Grewal *et al.* (2019) at ved bruk av protonterapi kan endokrine langtidsbivirkninger reduseres. Dette skyldes dose distribusjonen, som gir mulighet til å minimere stråledosen til nærliggende strukturer (Grewal *et al.* 2019).

4.3.2 Nevrologiske langtidsbivirkninger

Huynh *et al.* (2018) og Grewal *et al.* (2019) har også kommet fram til at nevrologiske dysfunksjoner kan forhindres ved bruk av protonterapi, på grunn av at stråledosen avleveres mer nøyaktig.

Khalil *et al.* (2019a) mener at protonterapi er en fascinerende teknikk på lik linje som de nyere teknikkene innenfor stråleterapi, som IMRT og VMAT. Dette skyldes at protonterapi tillater mindre stråledose til omkringliggende vev. Dette fører til at nevrokognitive dysfunksjoner kan forhindres, og som derav blir mindre uttalt ved bruk av protonterapi (Khalil *et al.* (2019a).

Padovani *et al.* (2019) fant ut at stråledosen til cochlea var mindre ved protonterapi (n=38) i motsetning til stråleterapi. Grewal *et al.* (2019) kom også frem til at ved bruk av protonterapi kan man gi en lavere stråledose til risikoorganer som cochlea og lobus temporalis (tinninglappen). I dette studiet brukte de doseberegninger for risikoorganer som var i faresonen. Den maksimale dosen til cochlea var på 25 Gy, mens gjennomsnittlig dose av lobus temporalis var på 30 Gy (Grewal *et al.* 2019).

4.3.3 Øvrige langtidsbivirkninger

Padovani *et al.* (2019), Kamran *et al.* (2018), Huynh *et al.* (2018), Grewal *et al.* (2019) og Khalil *et al.* (2019a) mener at bruk av protonterapi fremfor konvensjonell stråleterapi har betydelige fordeler for behandling av barn med medulloblastom. Dette skyldes den fysiske fordelingen ved at stråledosen til svulsten leveres mer nøyaktig, mens stråledosen til det normale vevet holdes så lavt som mulig. Dette fører til at langtidsbivirkninger blir mindre uttalt hos barn som behandles med protonterapi.

Kamran *et al.* (2018) registrerte ingen langtidsbivirkninger knyttet til skader i øsofagus eller munntørrhet for barn som ble behandlet med protonterapi sammenlignet med stråleterapi. Huynh *et al.* (2018) har registrert at nåværende bevis på protonterapi har potensielle fordeler for å redusere forekomsten av langtidsbivirkninger i senere tid hos barn. I tillegg kom de frem til at protonterapi kan forbedre barnas IQ (Huynh *et al.* 2018).

4.4 Livskvalitet

Under denne hovedkategorien presenteres livskvaliteten ut ifra stråleterapi og protonterapi.

Et sentralt funn i studien til Kamran *et al.* (2018) var at livskvaliteten til de inkluderte barna var ganske lav på diagnosetidspunktet og under behandlingen, men livskvaliteten fortsetter å øke med tiden. Den sammenlagte poengsummen av den fysiske og psykososiale evalueringen som både barn og foreldre hadde rapportert, understreker dette. Kamran *et al.* (2018) og Huynh *et al.* (2018) er enig i at livskvaliteten hos barn økes ved bruk av protonterapi.

Padovani *et al.* (2019) rapporterte at 59 barn som ble behandlet med protonterapi hadde en sykdomsfri-overlevelse på 80% og en samlet overlevelse på 83%. Hos barn som ble behandlet med stråleterapi ble det rapportert en sykdomsfri-overlevelse på 55% og en samlet overlevelse på 70% 5 år etter diagnosen ble stilt. Likevel hadde barn som ble behandlet med stråleterapi i motsetning til protonterapi flere uttalte langtidsbivirkninger, og dette påvirket livskvaliteten deres (Padovani *et al.* 2019).

Ved evaluering av barn benyttet Grewal *et al.* (2019) seg av MR-undersøkelser av caput og medulla spinalis, slik at de kunne vurdere sykdomsstatusen under den rutinemessige

oppfølgingen av barn etter avsluttet behandling. Barna fikk tildelt en Lansky performance score under hver oppfølging og i tillegg ble det gjennomført en grundig oppfølging på den sosiale delen med tanke på skoleprestasjoner. Her viste det seg at alle barna som var inkludert i studien deres returnerte tilbake til skolen, men noen av disse barna måtte få individuelle utdanningsplaner som følge av langtidsbivirkningene. De kom også fram til at barn under 5 år har generelt dårligere livskvalitet enn eldre barn etter endt strålebehandling (Grewal *et al.* 2019).

Khalil *et al.* (2019b) skriver at langtidsbivirkninger er den største bekymringen når det kommer til livskvaliteten hos medulloblastom overlevende. Det viser seg at cirka 70 % av barna som var inkludert i studien deres fikk skolerelaterte problemer. Dette førte til vanskeligheter med å skaffe seg jobb i senere tid, på grunn av manglende nødvendige kvalifikasjoner. Årsaken til dette skyldes at disse barna hadde mindre interesse for aktiviteter i forbindelse med skolegangen (Khalil *et al.* 2019b).

Khalil *et al.* (2019a) mener også at behandlingsrelaterte langtidsbivirkninger etter stråleterapi fortsatt er den største bekymringen ved behandling av barn med medulloblastom, da dette påvirker den langsiktige livskvaliteten.

5.0 Diskusjon

I dette kapittelet diskuteres problemstillingen i lys av resultatene fra forskningsartiklene og relevant bakgrunnsteori.

5.1 Langtidsbivirkninger ved protonterapi og stråleterapi

Ut ifra resultatene våre ser vi en stor enighet når det kommer til bruk av protonterapi og de potensielle fordelene denne behandlingsmetoden har for behandling av barn med medulloblastom. I artikkelen til Khalil *et al.* (2019a) og Padovani *et al.* (2019) blir nyere teknikker innenfor stråleterapi sammenlignet mot protonterapi.

Mer enn 70 % av barn med medulloblastom antas å være langtidsoverlevende, men overlevelsen assosieres med betydelige langtidsbivirkninger (Padovani *et al.* 2019). Dette skyldes at barnehjernen er et strålesensitivt organ som ikke er ferdig utviklet. Dermed vil ikke stråleterapi alltid være en essensiell behandlingsmetode for barn på lengre sikt. Huynh *et al.* (2018) viser til at strålebehandling blir forsinket eller unngått hos barn under 3 år. Grewal *et al.* (2019) understreker dette, og mener at stråleterapi ikke skal gis til yngre barn. Ifølge Helsedirektoratet (2017) blir stråleterapi ikke gitt til barn under 4 år, og valg av behandlingsmetode skal være en avveining mellom langtidsbivirkninger og risiko for sykdomsprogresjon (Helsedirektoratet, 2017). Etersom stråleterapi har flere uttalte bivirkninger på lengre sikt hos barn, kan det på bakgrunn av dette tenkes at stråleterapi burde erstattes av andre skånsomme behandlingsmetoder som har mulighet til å redusere forekomsten av dette.

Både protonterapi og stråleterapi har en lik hensikt, ettersom begge behandlingsmetodene dreper kreftceller og skal hindre spredning. Til tross for dette har protonterapi en betydelig fordel. På grunn av bragg peak, passerer protonene gjennom vevet med en lav energiomsetning. Dette fører til at protonterapi har en mer avgrenset form ved dosefordelingen. På bakgrunn av dette kan barn med medulloblastom bli vurdert for protonterapi. Ifølge Helsebiblioteket (2018) skyldes dette at langtidsbivirkningene blir mindre uttalt ettersom mindre av det friske hjernevevet bestråles. Dette er også noe som kommer tydelig fram i studien til Kamran *et al.* (2018), Huynh *et al.* (2018), Grewal *et al.* (2019) og Khalil *et al.* (2019a).

Barn som hadde fått diagnosen medulloblastom og hadde gjennomgått en kirurgisk reseksjon, ble diskutert i et multidisiplinært tumor board. Her skulle individuelle behandlingsplaner for barna planlegges. I studien til Grewal *et al.* (2019) ble barn under 60 måneder henvist til strålekonsultasjoner. Her ble familien informert om ulike strålingsalternativer, og fordeler og ulemper med behandlingene. Barnet kunne enten fortsette med kjemoterapi (uten strålebehandling) eller fortsette med stråleterapi. Dette var et uventet funn ettersom barn med en kurabel kreftsykdom, og barn under 4 år skal bli vurdert for protonterapi. Stråleterapi blir generelt sett assosiert med bivirkninger på lengre sikt, og i studien var de ganske tydelig på at yngre barn ikke skulle få stråleterapi. Likevel viste det seg at 14 barn på 55 måneder og yngre ble behandlet med protonterapi istedenfor stråleterapi (Grewal *et al.* 2019). Ut ifra dette kan vi tenke oss til at barn som hadde en kurabel kreftsykdom ble behandlet med protonterapi. Årsaken til dette kan være at barn som blir frisk av behandlingen sin, har en lengre forventet levetid, og ved bruk av protonterapi kan barnet bli mindre preget av langtidsbivirkninger.

Ved bestråling av barnehjernen er det viktig å ta risikoorganer i betraktning, på grunn av strålefølsomheten. Noen av risikoorganene som blir omtalt ved bestråling av barn med medulloblastom er lobus temporalis og cochlea. To av studiene har målt stråledosen til risikoorganene ved stråleterapi og protonterapi. Et interessant funn i studien til Grewal *et al.* (2019) var at maksimal dosen til cochlea var 25 Gy, mens den gjennomsnittlige stråledosen til lobus temporalis var 30 Gy. Padovani *et al.* (2019) registrerte at stråledosen til cochlea var mindre ved protonterapi (n=38) sammenlignet med stråleterapi (n=46). På grunn av de strålesensitive organene som befinner seg i hjernen, vil nevrologiske dysfunksjoner være en sentral langtidsbivirkning hos barn etter endt strålebehandling. Studien til Padovani *et al.* (2019) viste til at 60 % av hele hjernen ble bestrålt, og dette førte til at cirka 70 % av barna var utsatt for nevrologiske langtidsbivirkninger. Kamran *et al.* (2018), Huynh *et al.* (2018), Padovani *et al.* (2019) og Grewal *et al.* (2019) kom fram til at den vanligste nevrologiske dysfunksjonen som er registrert er ototoksisitet eller hørselstap. Vi kan tenke oss til at dette skyldes at stråledosen til cochlea økte ved stråleterapi.

To av våre inkluderte studier har også beregnet stråledosen til truncus cerebri både ved protonterapi og stråleterapi. Her fant de ut at 56 Gy var maksimal dosen ved protonterapi, likevel fikk 95% av truncus cerebri mindre enn 54 Gy. Et interessant funn var at selv om stråledosen til truncus cerebri ble redusert ved protonterapi, fikk likevel et av de inkluderte barna nekrose i nærheten eller innenfor truncus cerebri (Grewal *et al.* 2019). Ved stråleterapi

derimot ble stråledoser som oversteg 60 Gy sjeldent brukt ved konvensjonell stråleterapi, på grunn av dette medførte økt risiko for nekrose. Til tross for dette ble det registrert at kun et barn fikk symptomatisk nekrose på truncus cerebri (Huynh *et al.* 2018). Selv om stråledosen ble redusert ved protonterapi var det ikke en stor forskjell i antall barn som opplevde nekrose i etterkant. På bakgrunn av dette kan vi tenke oss til at selv om stråledosen ble redusert ved bruk av protonterapi, bør den reduseres enda mer for å unngå en slik type langtidsbivirkning.

Skader av cerebellum blir relatert til nevrologiske langtidsbivirkninger, spesielt hos barn som har blitt behandlet med stråleterapi. Khalil *et al.* (2019b) valgte å dele nevrologiske dysfunksjoner inn i 4 kategorier forstyrrelser av utøvende funksjon, nedsatt romlig erkjennelse, personlighetsforandringer og språkvansker. Likevel var disse nevrologiske dysfunksjonene varierende ut ifra svulstens lokalisasjon. Det viste seg at barn med medulloblastom var ekstra utsatt for dette. Dette skyldes at medulloblastom oftest er lokalisert i cerebellum (Pomeroy, 2020).

Både Huynh *et al.* (2018) og Khalil *et al.* (2019b) evaluerte barnas IQ. Det viste seg at høy stråledose mot kraniet førte til dårligere IQ. Stråleterapi førte til at barn hadde lavere IQ på 12 – 14 poeng i motsetning til barn som ble behandlet med andre stråleteknikker. Stråleterapi skal ifølge Bringager *et al.* (2014) brukes lite hos barn, slik at sannsynligheten for slike langtidsbivirkninger kan reduseres. Det viste seg ut ifra dette at barnas IQ ble forbedret dersom mindre stråledoser ble avgitt til kraniet, som blant annet ved protonterapi.

Endokrine langtidsbivirkninger har også en tendens til å påvirke medulloblastom overlevende på lengre sikt. Hypofysen er et organ som styrer mange av de funksjonelle prosessene i kroppen, som blant annet hormoner. Dette organet er strålesensitivt, og i studiet til Padovani *et al.* (2019) kunne veksthormonmangel allerede forekomme på en stråledose helt ned til 18 Gy. Dette er noe som ble registrert hos cirka 40 – 80 % av den inkluderte pasientgruppen som fikk stråleterapi. Flere studier har rapportert at både vekstforstyrrelser eller veksthormonmangel kan forårsakes av høye stråledoser mot hode- og halsregionen (Huynh *et al.* 2018) (Khalil *et al.*, 2019b) (Grewal *et al.* 2019).

Et barn i studien til Grewal *et al.* (2019) utviklet hypertyreose etter at barnet fikk stråledoser mot hypofysen. I kontrast med dette var det 41,3% som utviklet hypotyreose (Khalil *et al.* 2019b). Tidlig pubertet i sammenheng med veksthormonmangel har ført til nedsatt vekst hos

flere barn som har gjennomgått strålebehandling. For å kunne regulere disse endokrine dysfunksjonen kan barnet ha behov for hormontilskudd i etterkant. Siden alle våre inkluderte studier kun har rapportert endokrine langtidsbivirkninger ved stråleterapi. Kan vi tenke oss til at protonterapi kunne hatt et potensial til å redusere dosen til nærliggende strukturer, som for eksempel hypofysen og muligens hatt en fordel for å kunne bevare de endokrine funksjonene.

I likhet med de andre langtidsbivirkningene som er nevnt over, blir også øvrige langtidsbivirkninger mer uttalt ved bruk av stråleterapi i motsetning til protonterapi. Hos cirka 44% av de inkluderte barna registrerte Kamran *et al.* (2018) gastrointestinale dysfunksjoner ved stråleterapi, hos barn som ble behandlet med protonterapi derimot ble ikke dette registrert. Her var det ingen skader i øsofagus eller munntørighet som ble oppgitt (Kamran *et al.* 2018). Dette stemmer overens med det Kreftforeningen (2020) har skrevet, altså stråleterapi mot hode- og halsregionen kan føre til redusert spyttproduksjon, som dermed forårsaker sårhet og munntørighet.

Desto yngre barnet er ved starttidspunktet strålebehandlingen starter, desto høyere er risikoen for å utvikle sekundærkreft (Kreftforeningen, 2020). Barn har generelt sett en lengre forventet levetid enn voksne som behandles for kreft, og prognosen per i dag for barn med medulloblastom foreligger på 60 – 70 %. En viktig faktor som derfor må tas i betraktning er at barn med en kurabel kreftsykdom er nødt til å leve med langtidsbivirkninger i mange år, som følge av behandlingen. Et barn i studien til Grewal *et al.* (2019) fikk betydelig svulstvekst som følge av strålebehandlingen. Khalil *et al.* (2019b) derimot rapporterte sekundære maligniteter i tre tilfeller. Ut ifra disse funnene kan vi tenke oss til at ved å benytte seg av protonterapi istedenfor stråleterapi kunne sannsynligheten av sekundærkreft ha blitt redusert eller unngått. Dette samsvarer med Bringager *et al.* (2014), ved at sannsynligheten for å redusere sekundærkreft vil være større ved bruk av protonterapi i motsetning til stråleterapi.

Som nevnt tidligere kommer det tydelig fram at stråleterapi medfører flere uttalte langtidsbivirkninger enn protonterapi. Likevel finnes det nyere teknikker innenfor stråleterapi, som IMRT og VMAT. Det viste seg at disse teknikkene også har et potensial til å kunne redusere langtidsbivirkninger hos barn (Khalil *et al.* 2019b) (Padovani *et al.* 2019). Symonds *et al.* (2019) kompletterer disse funnene ved å vise at IMRT leverer homogene stråledoser til svulsten, mens VMAT derimot gir muligheten til å kunne redusere

behandlingstiden, og tillater varierende strålingsintensiteter fra ulike vinkler. Ut ifra dette kan disse teknikkene også føre til at det omkringliggende vevet og risikoorganer får mindre stråledoser.

5.2 Livskvalitet ved stråleterapi og protonterapi

Det kan tenkes at oppfølgingsrutiner er viktig for å kontrollere barnets livskvalitet etter endt behandling. Graden av bivirkningene vil være avhengig av hvilket behandlingsregime barnet har gjennomgått. Ved bruk av MR-undersøkelser av både caput og medulla spinalis evaluerte Grewal *et al.* (2019) pasientene i sin studie. Sykdomsstatusen for den rutinemessige oppfølgingen som dette studiet hadde satt opp ble vurdert. Under hver oppfølgingsrutine fikk pasientene tildelt en Lansky performance score, og ut ifra denne fikk de vurdert barnas funksjonelle status. Hvordan barna presterte på skolen og i sosiale omgivelser ble også grundig evaluert (Grewal *et al.* 2019).

MR-undersøkelser er en nødvendig undersøkelsesmetode som både kan påvise og utelukke hjernesvulster, og fremstille eventuelle metastaser. For å kunne tolke symptomer som barnet opplever i etterkant, blir MR kontroller satt opp i behandlingsprotokollene. Både pårørende og barn kan bli bekymret over enkelte symptomer, fordi dette kan vekke frykten om residiv svulst (Bringager *et al.* 2014). En kombinasjon av oppfølging med MR kontroller og Lansky performance score viste at fire av de inkluderte barna hadde utviklet hørselstap (1), ADHD (1), språkforstyrrelser (1) og autismspekterforstyrrelser (1) som følge av strålebehandlingen (Grewal *et al.* 2019). I denne sammenhengen ser vi at MR er et nyttig hjelpemiddel for både diagnostikk og behandling.

Det viste seg også at barn under 5 år som var inkludert i studien deres generelt sett hadde dårligere livskvalitet enn eldre barn etter endt strålebehandling (Grewal *et al.* 2019). Vi kan tenke oss til at de kom frem til dette på grunn av deres tette oppfølgingsrutine ved bruk av både MR kontroller og tildeling av Lansky performance score.

Flere ulike studier har benyttet seg av ulike evalueringer når det kommer til oppfølging. I en studie kom de frem til at barnas livskvalitet var ganske lav på diagnosetidspunktet og under behandlingsforløpet, men livskvaliteten økte med tiden. Dette fant de ut av ved å benytte seg av fysiske og psykososiale evalueringer som både foreldre (parent-proxy report) og barn

(child-proxy report) hadde rapportert (Kamran *et al.* 2018).

Det er klare skiller mellom livskvaliteten ut ifra protonterapi og stråleterapi. Studien til Padovani *et al.* (2019) viser til at 59 barn ble behandlet med protonterapi, hadde en sykdomsfri overlevelse på 80 % og en samlet overlevelse på 83 %. Barn som ble behandlet med stråleterapi derimot hadde en sykdomsfri overlevelse på 55 % og en samlet overlevelse på 77%, dette ble registrert 5 år etter diagnosen ble stilt. Det kommer tydelig frem at protonterapi fører til bedre overlevelsesrater for barn som behandles med protonterapi i motsetning til stråleterapi. Ut ifra resultatene som ble registrert, fant Padovani *et al.* (2019) også ut at langtidsbivirkningene ble også betraktelig redusert med protonterapi, noe som igjen førte til at livskvaliteten hos disse barna økte.

Behandlingsrelaterte langtidsbivirkninger er en stor bekymring, siden dette påvirker livskvaliteten til barna. Ved bruk av Wechsler Intelligence scale, ble IQ og de nevrologiske funksjonene evaluert. 70 % av barna som var inkludert i studien til Khalil *et al.* (2019b) utviklet nedsatt hukommelse, prosesseringsvansker og redusert oppmerksomhet. Dette førte til at 70 % av de inkluderte barna opplevde skolerelaterte problemer. Ut ifra dette fikk noen av barna vanskeligheter med å skaffe seg jobb i senere tid som følge av disse nevrologiske skadene. Årsaken til dette var at noen barn hadde mistet interessen for aktiviteter i forbindelse med skolegangen, mens noen manglet nødvendige kvalifikasjoner (Khalil *et al.* 2019b) Alle barna som var inkludert i studien til Grewal *et al.* (2019) returnerte tilbake til skolen etter at behandlingsprogrammet deres var over. Likevel var noen av disse barna også preget av nevrologiske dysfunksjoner, som førte til at barna måtte få individuelle utdanningsplaner (Grewal *et al.* 2019). Som følge av langtidsbivirkninger kan barnet bli mentalt redusert. Dette resulterer i at både utdanning og arbeid kan være utfordrende (Bringager *et al.* 2014).

Vi kan tenke oss til at barn som har gjennomgått et langt behandlingsforløp har en større sannsynlighet for å oppleve vanskeligheter og utfordringer med å tilpasse seg en normal hverdag med nye rutiner. Dette kan skyldes at barnet har vært isolert fra sosiale omgivelser på grunn av sykdom i en lengre periode som inneholder både behandlinger og kontroller. Selv om barnet blir frisk av kreftsykdommen sin, vil barnet fortsatt kunne bli preget av langtidsbivirkninger, som igjen vil påvirke livskvaliteten.

For å sammenfatte det hele kan vi tenke oss til at det er viktig å benytte seg av behandlingsmetoder som er skånsom for de yngre barna. Protonterapi har vist sine klare fordeler ut ifra vår bakgrunnsteori og fra våre inkluderte forskningsartikler. Det vises at protonterapi tillater mer avgrenset dosefordeling, og har andre særskilte egenskaper som skiller seg fra stråleterapi (Helse Bergen, 2019). Ut ifra dette kan både langtidsbivirkninger reduseres og livskvaliteten økes. Selv om IMRT og VMAT muligens kan ha en positiv innvirkning for barn med medulloblastom, er likevel protonterapi den behandlingsmetoden som er foretrukket.

6.0 Metodekritikk

De inkluderte artiklene i oppgaven vår og store deler av bakgrunns litteraturen er skrevet på engelsk. Dette kan føre til mistolkninger og problemer med å forstå enkelte begreper. Vi har derfor benyttet oss av ordbøker, som et oversettelsesverktøy for å unngå disse misforståelsene. Likevel har enkelte begreper vært vanskelig å oversette og dette kan potensielt være en svakhet i oppgaven vår.

For å finne relevante artikler har vi benyttet oss av ulike databaser. I noen av databasene har vi hatt vanskeligheter med å begrense søkene våre, noe som har ført til mange treff. Siden vi har fått mange treff i disse databasene kan vi ha gått glipp av andre relevante artikler og oversett nyttig informasjon. Ved å kombinere søkeordene på en annen måte enn "AND" kunne vi også ha funnet andre relevante artikler.

De fleste artiklene våre inneholder kvantitative data i form av tabeller og grafer. Dette er et godt hjelpemiddel for å kunne analysere inkludert data. Likevel kan det ha oppstått feiltolkninger, som også kan ha ført til en svakhet i oppgaven vår.

7.0 Konklusjon

Formålet med denne oppgaven var å undersøke om protonterapi er en bedre behandlingsmetode enn konvensjonell stråleterapi, som kan forbedre livskvalitet og redusere langtidsbivirkninger hos barn med medulloblastom.

Formålet med protonterapi er å drepe kreftceller uten at cellene i det friske vevet utsettes for høye stråledoser. Ved protonterapi vekselvirker partiklene med pasienten på en annen måte enn ved stråleterapi. Pasienten får derfor ikke en stor stråledose før strålingen har kommet et stykke inn i pasienten, det er som regel 10 - 20 cm før stråledosen avgis. På bakgrunn av dette har protonterapi derfor potensielle fordeler for barnekraft. Dette skyldes at stråledosen til svulsten er mer nøyaktig, samtidig som den minimeres til nærliggende omgivelser. Protonterapi vil derfor ha en større sannsynlighet til å redusere forekomst av langtidsbivirkninger og sekundære maligniteter, som dermed vil kunne forbedre livskvaliteten til barn etter endt behandling.

Innenfor konvensjonell stråleterapi finnes det nyere teknikker, som IMRT og VMAT. Disse teknikkene fører i likhet med protonterapi til at stråledosen til det friske vevet minimeres. Likevel har stråleterapi generelt sett en tendens til å medføre risiko for langtidsbivirkninger i motsetning til protonterapi hvor disse blir mindre uttalt. Barn under 4 år får ikke stråleterapi, dette skyldes at barnehjernen ikke er ferdig utviklet, samtidig er barn generelt mer strålefølsomme. I tillegg har de en lengre forventet levetid enn voksne. Dermed er det veldig viktig å finne skånsomme behandlingsmetoder, som kan minimere risikoen for langtidsbivirkningene. Barn som lever med alvorlige langtidsbivirkninger etter endt behandling vil få dårligere livskvalitet.

Vi kan dermed konkludere med at protonterapi har større nytteverdi enn konvensjonell stråleterapi ved behandling av medulloblastom hos barn, ettersom risikoen for langtidsbivirkninger ved protonterapi reduseres, og livskvaliteten økes. Dette skyldes at protonterapi har mer avgrenset form ved dosefordelingen, i tillegg andre særkilte biologiske egenskaper, som blant annet brag peak effekten.

8.0 Litteraturliste

Bringager, H. Hellebostad, M. Sæter, R. Mørk, A. C. (2014) *Barn med kreft - en medisinsk og sykepleiefaglig utfordring*. 2. utgave. Oslo: Gyldendal Norsk forlag AS.

Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet (2018) *Protonbehandling*. Tilgjengelig fra: <https://www.dsa.no/temaartikler/90890/protonbehandling> (Hentet 20.11.19).

Gjerstad, L. Helseth, E. Rootwelt, T. (2014) *Nevrologi og nevrokirurgi fra barn til voksen*. 6. utgave. Drammen: Forlaget Vett & Viten AS.

Grewal, A.S. Li, Y. Fisher, M.J. Minturn, J. Paltin, I. Belasco, J. Phillips, P. Kang, T. Lustig, R.A. Hill-Kayser, C. (2019) *Tumor bed proton irradiation in young children with localized medulloblastoma*. Tilgjengelig fra: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pbc.27972> (Hentet 18.11.19).

Helse Bergen (2019) *Forskning og utvikling i partikkelterapi*. Tilgjengelig fra: <https://helsebergen.no/avdelinger/kreftbehandling-og-medisinsk-fysikk/forskning-og-fagutvikling/forskning-og-utvikling-i-partikkelterapi#utvikling-og-validering-av-modellar-for-seleksjon-av-pasientar-med-hovud-halskreft-til-avansert-foton--og-protonterapi> (Hentet 20.03.20).

Helse Bergen (2018) *Nasjonalt nettverk for utenlandsbehandling*. Tilgjengelig fra: <https://helsebergen.no/seksjon/Utanlandsbehandling/Documents/2018%20C3%85rsrapport%20Nasjonalt%20nettverk%20for%20utanlandsbehandling.pdf> (Hentet 20.03.20).

Helsebiblioteket (2018) *Svulster i sentralnervesystemet*. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?key=144603&menuitemkeylev1=5962&menuitemkeylev2=5971> (Hentet 08.03.20).

Helsedirektoratet (2017) *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn*. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/kreft-hos-barn-handlingsprogram/Kreft%20hos%20barn%20E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lging.pdf/attachment/inline/65df33b4-270a-4880-a303->

[cc7002d3a8b7:d78daa0c916396e63e8d7ad47ff7bdf235ebd5e8/Kreft%20hos%20barn%20%E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lgning.pdf](https://www.helse-sorost.no/Document/20160630/064-2016%20Vedlegg%20-%20Konseptrapport.pdf) (Hentet 12.03.20).

Helsenorge (2019) *Helserettigheter for barn og unge*. Tilgjengelig fra: <https://helsenorge.no/rettigheter/helserettigheter-for-barn-og-unge> (Hentet 16.04.20).

Helse Sør-Øst (2016) *Konseptfase - etablering av protonbehandling*. Tilgjengelig fra: <https://www.helse-sorost.no/Documents/Styret/Styrem%C3%B8ter/2016/20160630/064-2016%20Vedlegg%20-%20Konseptrapport.pdf> (Hentet 29.03.20).

Hoskin, P. (2012) *External Beam Therapy*. 2 utgave. Oxford: University Press.

Huynh, M. Marcu, L.G. Giles, E. Short. M. Matthews, D. Bezak, E. (2018) *Current status of proton therapy outcome for paediatric cancers of the central nervous system - Analysis of the published literature*. Tilgjengelig fra: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0305737218301658> (Hentet 18.11.19).

Kalveland, J. (2019) *Få pasienter henvises til protonterapi i utlandet*. Tilgjengelig fra: <https://www.dagensmedisin.no/artikler/2019/01/24/fa-pasienter-henvises-til-protonterapi-i-utlandet/> (Hentet 20.03.20).

Kalveland, J. (2019) *Svensk protonsender-leder: Ett anlegg i Sverige er nok*. Tilgjengelig fra: <https://www.dagensmedisin.no/artikler/2019/01/24/svensk-protonsender-leder--ett-anlegg-i-sverige-er-nok/> (Hentet 20.03.20).

Kamran, S.C. Goldberg, S.I. Kuhlthau, K.A. Lawell, M.P. Weyman, E.A. Gallotto, S.L. Hess, C.B. Huang, M.S. Friedmann, A.M. Abrams, A.N. MacDonald, S.M. Pulsifer, M.B. Tarbell, N.J. Ebb, D.H. Yock, I.T. (2018) *Quality of Life in Patients With Proton - Treated Pediatric Medulloblastoma: Results of a Prospective Assessment With 5-Year Follow up*. Tilgjengelig fra: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.31575> (Hentet 14.10.19).

Khalil, J. Chaabi, S. Oberlin, O. Sialiti, S. Hessinssen, L. Benjafaar. N. (2019b) *Medulloblastoma in childhood: What effects on neurocognitive functions?* Tilgjengelig fra: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1278321819300769> (Hentet 31.03.20).

Khalil, J. Qing, Z. Chuanying, Z. Belkacémi, Y. Benjafaar, N. Mawei, J. (2019a) *Twenty years experience in treating childhood medulloblastoma: Between the past and the present.*

Tilgjengelig fra: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S127832181930023X>

(Hentet 31.03.20).

Kreftforeningen (2020) *senskader* Tilgjengelig fra: [https://kreftforeningen.no/om-](https://kreftforeningen.no/om-kreft/senskader/)

[kreft/senskader/](https://kreftforeningen.no/om-kreft/senskader/) (Hentet 17.04.2020).

Malterud, K (2017) *Kvalitativ metasyntese som forskningsmetode i medisin og helsefag.*

Oslo: Universitetsforlaget.

Mizumoto, M. Oshiro, Y. Yamamoto, T. Kohzuki, H. Sakurai, H. (2017) *Proton Beam Therapy for Pediatric Brain Tumor.* Tilgjengelig fra:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5566707/> (Hentet 09.03.20).

Nylenna, M. (2013) *Medisinsk ordbok.* 7. Utgave. Oslo: Kunnskapsforlaget ANS, H.

Aschehoug & Co (W. Nygaard) A/S og Gyldendal Norsk Forlag ASA.

Oncolex (2012) *Kreft i sentralnervesystemet hos barn.* Tilgjengelig fra:

<http://oncolex.no/Barn/Diagnoser/kreft-i-sentralnervesystemet?lg=print> (Hentet 19.11.19).

Padovani, L. Horan, G. Ajithkumar, T. (2018) *Radiotherapy Advances in Paediatric Medulloblastoma Treatment.* Tilgjengelig fra:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0936655519300251> (Hentet 18.11.19).

Pomeroy, S.L (2020) *Treatment and prognosis of medulloblastoma.* Tilgjengelig fra:

<https://www.uptodate.com/contents/88801> (Hentet 08.03.20).

Regjeringen (2018) *Etablering av protonsentre i Bergen og Oslo.* Tilgjengelig fra:

<https://www.regjeringen.no/no/aktuelt/etablering-av-protonsentre-i-bergen-og-oslo/id2601206/> (Hentet 06.02.20).

Symonds, P. Deehan, C. Mills, J.A. Meredith, C. (2012) *Walter & Miller`s textbook of radiotherapy.* 7. Utgave. London: Elsevier Churchill Livingstone.

Symonds, P. Mills, J.A. Duxbury, A. (2019) *Walter & Miller`s textbook of radiotherapy.* 8. Utgave. London: Elsevier.

Vedlegg 1:

(Databasesøk)

Dato	Database	Søkeord	Antall treff	Artikkel
<u>18.11.19</u>	Science Direct	1. Radiotherapy AND Paediatric AND medulloblastoma AND advances AND treatment	1. 889	https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0936655519300251?token=945D8493CF976BF9B6B90C4211A22471D9F5139DA5F8BC7C0E0D4B584F5943575AFD05B27EBEF486F4F22F13B85AA5EC
<u>18.11.19</u>	Science Direct	1. Radiation therapy AND medulloblastoma AND treatment AND protontherapy AND children	1. 21	https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0305737218301658?token=E083F7E42E3854E65AB8308F404030ED3192EBD2AD6733E8B235668FA3BEA93A0587BABD200F9EE83DAADAFDA7D72F7
<u>31.03.20</u>	Science Direct	1. Children AND medulloblastoma AND proton beam therapy AND radiotherapy AND long term effect AND quality of life	1. 13	https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S127832181930023X?token=2A3DFB8E709FCBA08030E372339DAE61C48F382877B01574A89200F799EBB7B5C3800D5CF2136078A750B6A09990A025
<u>14.10.19</u>	Medline (Ovid)	1. Proton therapy AND child AND medulloblastoma AND radiotherapy	1. 56	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.31575
<u>18.11.19</u>	Medline (Ovid)	1. Medulloblastoma AND proton therapy AND	1. 38	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/

		radiotherapy AND children		full/10.1002/pbc.27972
<u>31.03.20</u>	Medline (Ovid)	1.Medulloblastoma AND children AND follow up AND radiotherapy	1. 187	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1278321819300769

