

Carl Håkon Bragstad
Valentin Alexander Kromer

Fremtredende bivirkninger ved behandling av øre-nese-hals-kreft med protoner sammenlignet med fotoner.

Bacheloroppgave i Radiografi
Veileder: Øystein Olsen
Mai 2022

Carl Håkon Bragstad
Valentin Alexander Kromer

Fremtredende bivirkninger ved behandling av øre-nese-hals-kreft med protoner sammenlignet med fotoner.

Bacheloroppgave i Radiografi
Veileder: Øystein Olsen
Mai 2022

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

Sammendrag

Tittel: Fremtredende bivirkninger ved behandling av øre-nese-hals-kreft med protoner sammenlignet med fotoner.

Deltakere: Carl Håkon Bragstad og Valentin Alexander Kromer

Veileder: Øystein Olsen

Stikkord/nøkkelord: Øre-nese-hals-kreft, stråleterapi, foton, protonterapi, bivirkninger

Antall sider/ord: 30/4722

Antall vedlegg: 1

Problemstilling: Hvilke bivirkninger er fremtredende ved protonbehandling i forhold til fotonbehandling av øre-nese-hals-kreft?

Hensikt: Hensikten med denne oppgaven er å undersøke hvilke bivirkninger, både akutte og sene, som forekommer hos pasienter som behandles for kreft i øre-nese-hals-regionen med protonterapi kontra konvensjonell stråleterapi.

Metode: Det ble benyttet en kvalitativ metode i form av en systematisk litteraturstudie for å besvare problemstillingen. Det er totalt 5 artikler inkludert, som omhandler bivirkninger og utfall ved behandling av kreft i hode og hals med fotoner og protoner.

Resultat: Resultatene viser at protonterapi kan ha mange fordeler sammenlignet med fotonbehandling på flere områder ved bestråling av hode og hals. Det ble blant annet sett fordeler ved dosereduksjon til friskt vev, i tillegg til lavere forekomst og alvorlighetsgrad av bivirkninger.

Konklusjon: Protonterapi kan assosieres med bedre utfall av bivirkninger som xerostomi, mukositt, dysgeusi, kvalme, dysfagi, og smerter. Pasienter behandlet med protoner hadde sjeldnere behov for PEG-sonde og brukte mindre narkotiske smertestillende i løpet av behandlingstiden. Disse fordelene kommer likevel på bekostning av høyere forekomst av dermatitt enn ved behandling med fotoner.

Abstract

Title: Prominent adverse effects seen in treatment of head and neck cancer using protons in comparison with photons.

Participants: Carl Håkon Bragstad and Valentin Alexander Kromer

Supervisor: Øystein Olsen

Keywords: Head and neck cancer, radiotherapy, photon, proton therapy, adverse effects

Number of pages/words: 4722

Number of appendices: 1

Topic: Which adverse effects are prominent in use of proton therapy compared with photon therapy for treatment of head and neck cancer?

Purpose: The purpose of this study was to examine which adverse effects, both acute and long term, are prominent in patients treated for cancer in the head and neck region using proton therapy versus conventional radiotherapy.

Method: To answer the topic question, there was executed a qualitative method based on a literature review. There is a total of 5 articles included, researching adverse effects and outcomes in the treatment of head and neck cancer using photons and protons.

Results: The results show that proton therapy can have several advantages compared with photon therapy in multiple areas when irradiating the head and neck region. Among others, there were seen advantages in dose reduction in healthy tissue, as well as fewer and less severe occurrences of adverse effects.

Conclusion: Proton therapy can be associated with better outcomes of adverse effects such as xerostomia, mucositis, dysgeusia, nausea, dysphagia, and pain. Patients treated with protons less frequently required feeding tubes and used less narcotic analgesics during treatment. These advantages come at the expense of higher rates of dermatitis than seen with treatment using photons.

Forord

Denne bacheloroppgaven er den siste delen av vår treårige utdanning ved Norges Teknisk-Naturvitenskapelige Universitet Trondheim. Vi ønsker å undersøke vår problemstilling på bakgrunn av vår interesse for protonbehandling. I skrivende stund er protonbehandling ikke en behandlingsform som tilbys i Norge, og vi var derfor nysgjerrige på hvordan dette tilbudet vil komme norske pasienter til gode når det innføres i de kommende årene.

Vi ønsker å gi en stor takk til vår veileder Øystein Olsen for god hjelp under hele prosessen av å utføre denne oppgaven.

Innhold

Sammendrag	1
Abstract	2
Forord.....	3
Begrepsavklaring.....	6
1. Innledning.....	7
2. Teori.....	8
2.1 Stråleterapi.....	8
2.2 Protonterapi	8
2.3 Øre-nese-hals-kreft.....	10
2.4 Gradering av bivirkninger	10
2.5 Bivirkninger.....	11
2.5.1 Xerostomi.....	11
2.5.2 Dysfagi	11
2.5.3 Mukositt.....	11
2.5.4 Kvalme	11
2.5.5 Dysgeusi.....	11
2.5.6 Fatigue.....	11
2.5.7 Smerte	12
2.5.8 Dermatitt	12
3. Metode.....	13
3.1 Valg av metode	13
3.2 Søkestrategi.....	13
3.3 Inklusjons- og eksklusjonskriterier.....	13
3.4 Datainnsamling	16
3.5 Flytskjema	16
4. Resultater	17
Artikkel 1:	18
Artikkel 2:	18
Artikkel 3:	19
Artikkel 4:	19
Artikkel 5:	19
5. Diskusjon	20
5.1 Xerostomi.....	20

5.2 Dysfagi og PEG-sonde.....	20
5.3 Mukositt.....	21
5.4 Kvalme	21
5.5 Dysgeusi	22
5.6 Fatigue	22
5.7 Smerter, smertestillende og innleggelse	22
5.8 Dermatitt.....	23
5.9 Svakheter/begrensninger og behov for videre forskning.....	23
6. Konklusjon	24
Litteraturliste:	25
Vedlegg 1	29

Begrepsavklaring

IMRT - intensity modulated radiotherapy

IMPT - intensity modulated proton therapy

PBRT - Proton beam radiation therapy (passiv scanning)

IMIT - intensity modulated carbon ion beam therapy

VMAT - volumetric modulated arc therapy

SOBP - spread out Bragg-peak

1. Innledning

I 2020 ble det diagnostisert 686 nye tilfeller av øre-nese-hals-kreft i Norge (Kreftregisteret, 2021). Primær behandling av ØNH-kreft, også kalt hode-/hals kreft, er ofte en kombinasjon av kirurgi og strålebehandling, og eventuelt kjemoterapi. Ved kreftbehandling kan det oppstå en rekke forskjellige bivirkninger, og hvilke bivirkninger som er fremtredende kommer an på behandlingsform og teknikker som brukes (Helsedirektoratet, 2020). Mange behandlinger for kreft i hode og nakke er fotonbaserte, og benytter seg av IMRT og VMAT. Disse kan gi god dosedistribusjon i tumor og rask behandlingstid. Likevel kan fotonenes egenskaper gjøre at det forekommer utfordringer ved trygg økning av stråledosen og samtidig ivaretagelse av grensene for toleransen av nærliggende normalvev (Moreno et al, 2019). Det er en rekke bivirkninger som oppstår hyppig ved fotonterapi i øre-nese-hals-regionen. Hos pasienter som behandles med fotonterapi opplever 87% xerostomi ett år etter behandling. Dysfagi er også en vanlig bivirkning som rammer 60% av pasienter behandlet med fotonterapi, ett år etter behandling (Baudalet et al., 2019). Smerter, mukositt, dermatitt og endring av smakssans er også vanlige bivirkninger etter strålebehandling med fotoner (Helsedirektoratet, 2020).

En relativt ny behandlingsform; protonterapi, er planlagt å innføres i Norge i de kommende årene. Med protonterapi kan den avsatte stråledosen avgrenses, og unødig bestråling av normalvev og risikoorganer hindres i en større grad enn ved fotonterapi. Dette fører til færre senskader og akutte bivirkninger hos barn med visse typer kreft (Gondi et al., 2016). Noen norske barn har derfor i de siste årene blitt sendt til utenlandske protonklinikker for å motta kreftbehandling (Dagens Medisin, 2019). I Norge har voksne pasienter ikke blitt prioritert når det kommer til protonbehandling, men Patel et al. (2014) konkluderer i en meta-analyse med totalt 1472 pasienter at partikkelterapi er fordelaktig for voksne pasienter med bihulekreft, spesifikt at protonterapi fører til bedre sykdomsfri overlevelse ved fem år og bedre lokoregional kontroll ved lengste oppfølging sammenlignet med fotonterapi.

To protonsentre, ett ved Radiumhospitalet i Oslo og ett ved Haukeland Universitetssjukehus i Bergen er planlagt til å starte drift i 2024 (Helse Bergen, 2022). Ved protonterapi brukes protoner for å ødelegge kreftceller i motsetning til tradisjonell stråleterapi, hvor fotoner brukes. Denne metoden utnytter en spesiell egenskap ved protoner som mer presist kan avgrense hvor i vevet dosen avsettes. I denne oppgaven undersøkes problemstillingen: *Hvilke bivirkninger er fremtredende ved protonbehandling i forhold til fotonbehandling av øre-nese-hals-kreft.* Spesifikt undersøkes det om protonterapi ved behandling av ØNH-kreft vil gi mindre bivirkninger enn fotonterapi.

2. Teori

2.1 Stråleterapi

Stråleterapi som praksis har eksistert og vært under utvikling omtrent så lenge som oppdagelsen av røntgenstråler. Allerede i 1896, året etter Röntgens oppdagelse, ble røntgenstråler brukt i behandlingen av en pasient med brystkreft (Slater, 2012).

I dag er stråleterapi sammen med kirurgi og kjemoterapi den vanligste behandlingsformen av kreftsykdommer (Degerfält, 2008). Det anslås at omtrent 50% av alle nye krefttilfeller har nytte av stråleterapi (DSA, 2019).

Hensikten med stråleterapi er å levere en homogen stråledose til tumoren og samtidig minimere dosen til alle andre deler av pasienten, spesielt nærliggende normalvev eller strålesensitive organer (Hoskin, 2019). Stråleterapi fungerer ved å utnytte en grunnleggende forskjell mellom kreftceller og friskt vevs evne til å reparere seg. Partikler eller fotoner skytes mot tumoren og skader cellenes arvemateriale med den hensikt å ødelegge kreftcellene. Strålebehandlingen deles opp i fraksjoner for å optimalt utnytte forskjellen i tilheling mellom friskt vev og kreftceller. Det gis flere behandlinger i en periode fra noen uker til flere måneder, og det benyttes forskjellige fraksjoneringsmønstre til forskjellige hensikter. Stråleterapi kan brukes med både kurativ og palliativ hensikt. I en palliativ setting kan strålebehandling brukes til symptomlindring. Ved strålebehandling av skjelettmetastaser har det blitt vist at 70 – 90 % av pasienter oppnår smertelindring 1-2 uker etter behandling (Degerfält, 2008). Når strålebehandlingen gjøres med kurativ hensikt kan pasienten oppleve en rekke akutte og kroniske bivirkninger, disse beskrives nærmere i kapittel 2.4.

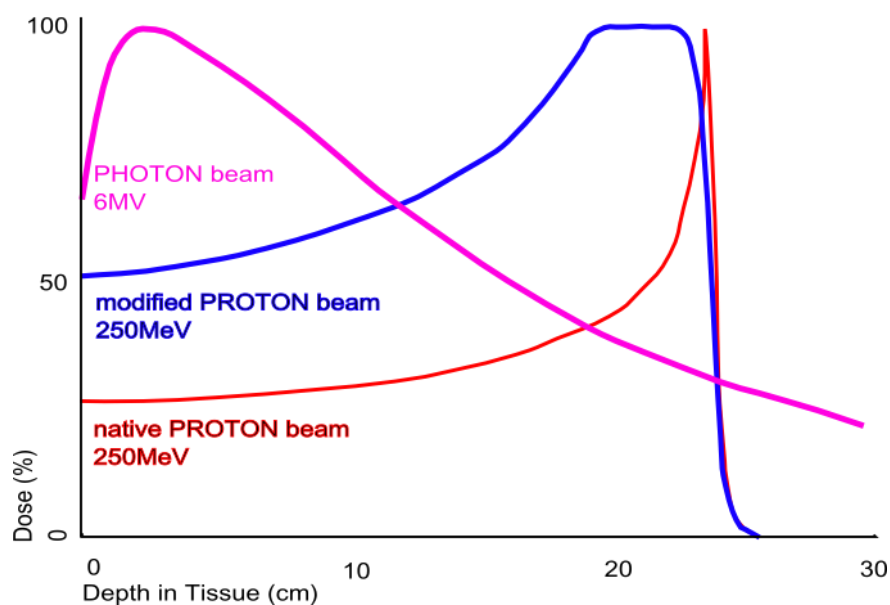
2.2 Protonterapi

Protonterapi er en form for stråleterapi som benytter seg av positivt ladede partikler - protoner - og har samme effekt på kroppens celler som konvensjonell strålebehandling. Likevel kommer protonterapi med flere betraktelige fordeler, for eksempel at det muliggjør å gi høyere stråledoser til kreftsvulsten enn ved bruk av stråleterapi med fotoner. I tillegg gir protoner en mer avgrenset doseavsetning, noe som minsker stråledosen til omkringliggende friskt vev og dermed reduserer mulighet for skade og bivirkninger som følge av doseavsetning i det friske vevet. Denne typen behandling egner seg best for pasienter med svulster nært strålesensitive organer og vev, hvor det er vanskelig å tilføre tilstrekkelig stråledose til svulsten med konvensjonell stråleterapi uten å risikere betydelige bivirkninger. Dette gjelder for eksempel pasienter med kreft i hode-halsregionen (Olsen, D. R., 2014). Behandlingen egner seg også godt for barn og unge, ettersom protonbehandling er mer skånsomt og dermed reduserer faren for langtidsbivirkninger og senskader. Slik det er i dag,

er dette en behandling som fortsatt ikke er tilgjengelig i Norge. Pasienter som skal behandles med protoner må ennå dra til utlandet, men dette er i ferd med å endres. I dag bygges nemlig Norges første protonsentre i Oslo og Bergen, og de skal stå klare i 2024 slik at pasienter skal kunne behandles med protoner også her i landet (Helse Bergen, 2022).

Kanskje den viktigste grunnen til at bruk av protoner i stråleterapi kan være positivt er den spesielle dosedistribusjonen protoner har ved forskjellige dybder. Protoner penetrerer mediet først med høy energi, men som stadig synker, og i denne fasen avsettes lite stråledose i vevet. Når protonet er kommet så dypt at det har mistet det meste av sin energi, vil det føre til en skarp topp i dosedistribusjonskurven (se figur 2), altså vil den raskt avsette en større stråledose. Denne toppen i dosedistribusjonskurven kalles Bragg-peak, og dens dybde kan kontrolleres ved å variere protonstrålens energi. Dypere inn i vevet vil det avsettes en liten stråledose, men denne er <1% av dosen som avsettes ved Bragg-peak (Hoskin, 2019).

En monoenergetisk protonstråles Bragg-peak er meget skarp og kun vil treffe et lite område. For å kunne behandle tumorer med større volum brukes en rekke energinivåer i forskjellige protonstråler. Dette utvider Bragg-peak til det som kalles *spread out Bragg-peak* eller SOBP (den blå linja i figur 2) (Jette & Chen, 2011).



Figur 2.2: De tre dybde-dosekurvene representerer avsetting av dose (y-akse) i forskjellige dybder (x-akse) for fotonstråling (rosa), protonstråling (rød) og protonstråling der kurven representerer gjennomsnittet for stråling med en rekke variable energier (SOBP).

Kilde: Wikipedia.org

Lisens: CC BY SA 3.0

2.3 Øre-nese-hals-kreft

Øre-nese-hals-kreft (ØNH-kreft), også kalt hode-/halskreft, omfatter kreft i leppe, munnhule, nese- og bihuler, svelg, strupe og spyttkjertler. Histologisk sett, omhandler de fleste krefttilfeller (ca. 90%) i ØNH-området plateepitelkarsinom og varianter av adenokarsinomer (ca. 10%). I Norge diagnostiseres det omtrent 800 nye tilfeller av kreft i ØNH-området hvert år, noe som tilsvarer ca. 2,5% av alle landets nye krefttilfeller. Det er også flere menn enn kvinner som rammes av denne krefttypen (Helsedirektoratet, 2020, s. 23-25). Insidensen har hatt en svak økning de siste 10 årene for begge kjønn, noe som delvis kan skyldes kreft som følge av HPV-infeksjon (humant papillomavirus). Det har også vært en liten økning i 5-års overlevelse for ØNH-kreft, og tallene viser at omtrent 71% av menn og 76% av kvinner fortsatt lever 5 år etter å ha fått diagnosen. Tallene for 5-års overlevelse er høyere dersom kreftsykdommen oppdages før den har metastasert (Helsenorge, 2021). Det finnes flere risikofaktorer som øker sannsynligheten for å utvikle kreft i hode- og halsregionen. Som med mange andre krefttyper, er bruk av tobakk og alkohol kjente karsinogener. Røykere av både vanlige sigaretter og sigarer har høyere risiko for larynxkreft, mens brukere av snus har høyere risiko for å utvikle munnhulekreft. Det er også konkludert at konsumpsjon av alkohol har en klar sammenheng med kreft i munnhule, svelg og strupe. I tillegg ser man en additiv økning i kreftrisiko ved bruk av alkohol og tobakk i kombinasjon. Ulike virusinfeksjoner har også innflytelse på utvikling av kreft. HPV-viruset har for eksempel lenge vært knyttet til livmorhalskreft, men har senere også blitt vist å forårsake orofarynxkreft. Det er også klare sammenhenger mellom infeksjon med EBV (Epstein-Barr-virus) og utvikling av kreft i nasofarynx, og i noen folkegrupper spyttkjertelkreft (Helsedirektoratet, 2020, s. 26-29).

2.4 Gradering av bivirkninger

Pasienter som gjennomfører strålebehandling for øre-nese-hals-kreft utvikler ofte en rekke bivirkninger. Akutte bivirkninger som kan oppstå inkluderer dysgeusi, xerostomi og oral mukositt (Ogama *et al.*, 2010). Behandlingen kan også føre til kroniske bivirkninger som permanent xerostomi, osteoradionekrose, caries, fibrose, trismus, myositt, faryngoøsofageal stenose, brennende munn-syndrom, hudforandringer og hudkreft, lymfødem, hypothyreose, hypoparathyreoidisme, neurologisk skade, kognitiv svikt, øyeskade og brachial plexopati (Brook, 2020).

Graderingssystemet som oftest benyttes er National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), utviklet av det amerikanske helsedepartementet (National Cancer Institute, 2017). I dette systemet graderes medisinske bivirkninger på en skala fra 0 til 5, der 0 er ingen symptomer og 5 er bivirkningsrelatert død.

2.5 Bivirkninger

2.5.1 Xerostomi

Xerostomi er en tilstand som karakteriseres av en subjektiv følelse av munntørrhet og målbart nedsatt spyttproduksjon (Legeforeningen, 2011). Vanlige symptomer inkluderer problemer med å spise, snakke og svelge. Xerostomi er en vanlig bivirkning av en rekke medikamenter, sykdommer og behandlinger som stråleterapi (Greenspan, 1996).

2.5.2 Dysfagi

Dysfagi er en tilstand som medfører vanskeligheter med å tygge og svelge. Dette er ikke en sykdom i seg selv, men kan forekomme som et symptom ved sykdomstilstander hvor det har oppstått skader i muskulaturen og nervene som styrer tygge- og svelgefunksjonen. Personer med dysfagi kan ofte få følelsen av at mat sitter igjen i halsen eller oppleve å svelge vrangt (Oslo Universitetssykehus, 2021). Strålebehandling kan føre til fibrose og arrdannelse, og da kan det oppstå strikturer i svelg og spiserør. I tillegg kan det føre til redusert muskelstyrke i tunge og farynx, noe som kan forverre svelgevanskene (Mosberg, A., Rivalsrud, M.C., 2010).

2.5.3 Mukositt

Mukositt karakterises av akutt sårdannelse i munnhulens slimhinner. Mukositt kan føre til sterk smerte og kan hindre pasientens evne til å spise, snakke og svelge (Scully et al., 2006).

2.5.4 Kvalme

Kvalme er en vanlig bivirkning ved strålebehandling av blant annet hode-hals-området. Bivirkningen kan både oppstå raskt, helt i starten av behandlingen, eller senere under behandlingsforløpet (NHI, 2021). Det tenkes at størrelsen på strålefeltet, lokalisering og fraksjonsmønster har en innvirkning på opplevd kvalme (Monroe et al., 2008).

2.5.5 Dysgeusi

Dysgeusi beskriver unormal eller nedsatt smakssans, eller en ubehagelig endring i smakssansen. Både smakssans og luktesans er sterkt knyttet sammen, siden begge bidrar til den opplevde smaken, og dysgeusi kan oppstå ved bestråling og ødeleggelse av lukte- og smaksceller. Dysgeusi kan føre til underernæring og vekttap. (Hovan et al., 2010).

2.5.6 Fatigue

Strålingsindusert fatigue beskrives som en gjennomgående følelse av utmattelse over lengre tid som ikke bedres med hvile eller søvn. Konsensus om etiologi, risikofaktorer og underliggende mekanismer av fatigue mangler fortsatt (Hsiao et al., 2016).

2.5.7 Smerte

Smerter er en vanlig følge av stråleterapi, og ved bestråling av hode og hals kan pasienter oppleve smerter i form av sårhet i munnhule og hals. Dette skjer fordi slimhinnen påvirkes av bestrålingen, noe som kan forårsake smerter og grobunn for infeksjon (Oslo Universitetssykehus, 2020). Det kan også forekomme andre typer smerter, blant annet nakkesmerter forårsaket av stivhet i området, sårhet i stråleskadet hud, eller smertefullt lymfødem som følge av ødelagte lymfeårer etter stråling eller kirurgi (Helse Bergen, 2021).

2.5.8 Dermatitt

Dermatitt er en vanlig hudreaksjon som kan oppstå ved stråleterapi. Jo høyere dose huden mottar, jo mer uttalt kan symptomene bli. Tidlige symptomer er erytem og flassing. Ved mer alvorlige tilfeller blir huden klam og øm, og smertefulle væskende sår tilkommer (Hegedus et al., 2017).

3. Metode

3.1 Valg av metode

For å besvare vår problemstilling ble kvalitativ metode valgt i form av en systematisk litteraturstudie. Vi benyttet denne metoden for å kunne innhente relevant data om strålebehandling, protonbehandling og bivirkninger som disse medfører. Søkene ble gjort i medisinske databaser.

3.2 Søkestrategi

Søk ble gjennomført i databasene PubMed, Medline, Embase, Oria, Science Direct og Google Scholar. Søkene ble utført i løpet av april i 2022. Søkord og fraser som ble benyttet var: «proton», «therapy», «IMRT», «VMAT», «photon», «versus», «compar*», «naso*», «sino*», «sinus», «laryn*», «pharyn*», «head and neck cancer», «HNC».

Søkeordene ble strukturert slik at synonymer og forskjellige ord innen en bestemt kategori ble gruppert og OR-operatorer ble brukt mellom dem. Dette betyr i praksis at søket kan gi resultater fra en rekke forskjellige områder der ØNH-kreft kan oppstå, uten å kreve at resultatet skal inneholde alle disse regionene. Noen av søkeordene har en asterisk på slutten av ordet, i mange databaser er dette en funksjon som gjør at man kan inkludere en rekke forskjellige endelser på et søkeord. Dette vil si at når et søk utføres på ordet «laryn*» vil det returneres søkeresultater med eksempelvis ordene «larynx» og «laryngeal». Søkene ble gjort i forskjellige kombinasjoner for å prøve å finne artikler som handlet om forholdet og forskjellene mellom fotonbasert og protonbasert stråleterapi.

3.3 Inklusjons- og eksklusjonskriterier.

I forkant av litteratursøket ble det definert en rekke kriterier som måtte møtes for at en artikkel skulle inkluderes. Vi valgte kriterier som vi mente ville gi oss litteratur som var relevant for vår problemstilling.

Inklusjonskriterier:

- Omhandler protonterapi/stråleterapi av øre-nese-hals-regionen.
- Sammenligner disse med tanke på bivirkninger.
- Skrevet på engelsk.

Eksklusjonskriterier:

- Publisert før 2010.
- Pasientgruppe med barn.
- Litteraturstudier eller systematiske analyser.

Søket ble avgrenset til artikler som omhandlet protonterapi og stråleterapi av øre-nese-hals regionen, hvor effektivitet av disse to behandlingene av den samme regionen er sammenlignet, da spesielt med tanke på bivirkninger, både akutte og sene. Søket ble gjort på engelsk, og det er derfor kun inkludert engelskspråklige artikler. Vår problemstilling ønsker å finne ut av hvilke effekter protonterapi har på gjennomsnittlige pasienter, derfor er det ikke inkludert artikler med barn som pasientgruppe. For å sikre at vi fant oppdatert forskning på temaet ble det satt en tidsbegrensning for når artikkelen ble publisert, derfor blir artikler publisert før 2010 ekskludert. I tillegg ble litteraturstudier og systematiske analyser ekskludert.

Tabell 3.1: Søkestrategi i EMBASE

<i>Søk Nr</i>	<i>Emneord</i>	<i>Antall artikler</i>	<i>Potensielt relevant</i>	<i>Inkluderte artikler</i>
1	Proton Therapy	10599	Ikke vurdert	Ikke vurdert
2	Photon	36869	Ikke vurdert	Ikke vurdert
3	Intensity Modulated Radiation Therapy	32939	Ikke vurdert	Ikke vurdert
4	Volumetric Modulated Arc Therapy	5126	Ikke vurdert	Ikke vurdert
5	2 OR 3 OR 4	71876	Ikke vurdert	Ikke vurdert
6	Compar*	9138873	Ikke vurdert	Ikke vurdert
7	Versus	1090407		
8	6 OR 7	9581741		
9	"head and neck cancer"/ or hnc	19894	Ikke vurdert	Ikke vurdert
10	1 AND 5 AND 8 AND 9	271	Ikke vurdert	Ikke vurdert
11	Limit 10 to yr-«2010-current»	256	Ikke vurdert	Ikke vurdert
12	Limit 11 to (article-in-press status or embase status)	140	15	3*

Tabell 3.2: Søkestrategi i Pubmed

<i>Søk Nr</i>	<i>Emneord</i>	<i>Antall artikler</i>	<i>Abstract lest</i>	<i>Inkluderte artikler</i>
1	Proton AND Therapy	3215	Ikke vurdert	Ikke vurdert
2	Photon OR IMRT OR VMAT	8090	Ikke vurdert	Ikke vurdert
3	Compar* OR Versus	530380	Ikke vurdert	Ikke vurdert
4	#1 AND #2 AND #3	114	Ikke vurdert	Ikke vurdert
5	Limit #4 to yr-«2010-current»	92	12	2*

Tabell 3.3: Søkestrategi i Medline

<i>Søk Nr</i>	<i>Emneord</i>	<i>Antall artikler</i>	<i>Abstract lest</i>	<i>Inkluderte artikler</i>
1	Proton therapy	4071	Ikke vurdert	Ikke vurdert
2	Naso*	78645	Ikke vurdert	Ikke vurdert
3	Sino*	31507	Ikke vurdert	Ikke vurdert
4	Sinus	145262	Ikke vurdert	Ikke vurdert
5	Laryn*	119051	Ikke vurdert	Ikke vurdert
6	Pharyn*	67916	Ikke vurdert	Ikke vurdert
7	«Head and neck neoplasms» OR HNC	336841	Ikke vurdert	Ikke vurdert
8	Compar*	6974906	Ikke vurdert	Ikke vurdert
9	Versus	728311	Ikke vurdert	Ikke vurdert
10	2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	664777	Ikke vurdert	Ikke vurdert
11	9 OR 10	7273227	Ikke vurdert	Ikke vurdert
12	1 AND 10 AND 11	382	Ikke vurdert	Ikke vurdert
13	Radiotherapy, Intensity- Modulated	12292	Ikke vurdert	Ikke vurdert
14	VMAT	3560	Ikke vurdert	Ikke vurdert
15	Photon	127254	Ikke vurdert	Ikke vurdert
16	13 OR 14 OR 15	140045	Ikke vurdert	Ikke vurdert
17	13 AND 17	197	Ikke vurdert	Ikke vurdert
18	Limit 17 to yr="2010-current"	185	10	4*

Tabell 3.4: Søkestrategi i ScienceDirect

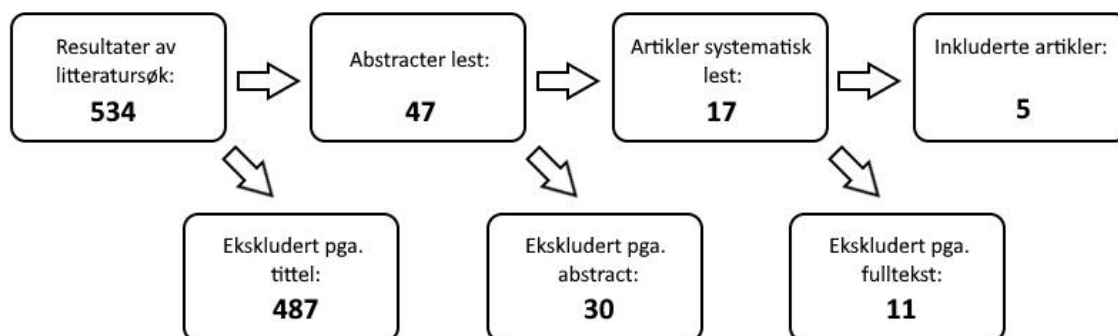
<i>Søk Nr</i>	<i>Emneord</i>	<i>Antall artikler</i>	<i>Abstract lest</i>	<i>Inkluderte artikler</i>
1	Proton	981982	Ikke vurdert	Ikke vurdert
2	Therapy	1000000+	Ikke vurdert	Ikke vurdert
3	1 AND 2	122096	Ikke vurdert	Ikke vurdert
4	Head	1000000+	Ikke vurdert	Ikke vurdert
5	Neck	852833	Ikke vurdert	Ikke vurdert
6	Cancer	1000000+	Ikke vurdert	Ikke vurdert
7	4 AND 5 AND 6	171571	Ikke vurdert	Ikke vurdert
8	IMPT	1986	Ikke vurdert	Ikke vurdert
9	IMRT	32037	Ikke vurdert	Ikke vurdert
10	VMAT	9281	Ikke vurdert	Ikke vurdert
11	3 AND 7	9785	Ikke vurdert	Ikke vurdert
12	3 AND 4 AND 5 AND 8 AND 9	391	Ikke vurdert	Ikke vurdert
13	Limit 12 to yr="2010-current"	300	Ikke vurdert	Ikke vurdert
14	Limit 13 to article type="research articles"	117	10	1*

* Siden flere av artiklene ble funnet i flere databaser vil det totale antallet av inkluderte artikler i denne tabellen avvike fra det faktiske antallet.

3.4 Datainnsamling

Søkeprosessen begynte med eksplorative søk i flere databaser for å få innsikt i temaet og rede på hvilken informasjon som allerede finnes innenfor feltet. Databasene ble funnet gjennom NTNU Universitetsbibliotek under anbefalte databaser for medisin og helsefag. De eksplorative søkene ble gjort i Oria, PubMed, EMBASE, MedLine, Helsebiblioteket, ScienceDirect og Google Scholar, og det ble bestemt at søkeordene skulle omfatte protonterapi rettet mot øre-nese-hals-området (head and neck) som behandling av kreft. I begynnelsen bruktes det generelle søkeord som *proton*, *therapy*, *head and neck* og *cancer* for å få oversikt over mengden artikler som finnes og få forslag til andre søkeord. For å få tak i artikler som var mer relevante for problemstillingen, ble søkeordene spisset for å finne artikler som sammenlignet konvensjonell stråleterapi med fotoner mot stråleterapi med protoner for ØNH-området. For å innskrenke søkeresultatene ble det benyttet flere søkeord, som *IMRT* (Intensity Modulated Radiation Therapy), *VMAT* (Volumetric Modulated Arc Therapy), *IMPT* (Intensity Modulated Proton Therapy), *photon*, og *compar**. Disse ble prøvd ut med ulike kombinasjoner.

3.5 Flytskjema



Figur 3.1: Flytskjemaet viser søkeprosessen, antall treff ved litteratursøk, antall abstracter og fulltekster lest og antall inkluderte og ekskluderte artikler.

4. Resultater

I dette kapittelet, vil vi presentere artiklene vi har valgt å inkludere i oppgaven. De inkluderte artiklene vil heretter refereres til ved konvensjonen "Artikkel 1", "Artikkel 2" osv. som deklarerert i tabellen under (Tabell 4.1). En tabell med søkestrategier for hver enkelt inkludert artikkel finnes i Vedlegg 1.

Tabell 4.1: Oversikt over inkluderte studier.

Artikkel 1	Li, X., Kitpanit, S., Lee, A., Mah, D., Sine, K., Sherman, E. J., Dunn, L. A., Michel, L. S., Fettes, J., Zakeri, K., Yu, Y., Chen, L., Kang, J. J., Gelblum, D. Y., McBride, S. M., Tsai, C. J., Riaz, N., & Lee, N. Y. (2021). Toxicity profiles and survival outcomes among patients with nonmetastatic nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated proton therapy vs intensity-modulated radiation therapy. <i>JAMA Network Open</i> , 4(6), e2113205. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.13205
Artikkel 2	Jeans, E. B., Shiraishi, S., Manzar, G., Morris, L. K., Amundson, A., McGee, L. A., Rwigema, J.-C., Neben-Wittich, M., Routman, D. M., Ma, D. J., Patel, S. H., Foote, R. L., & Lester, S. C. (2022). An comparison of acute toxicities and patient-reported outcomes between intensity-modulated proton therapy and volumetric-modulated arc therapy after ipsilateral radiation for head and neck cancers. <i>Head & Neck</i> , 44(2), 359–371. https://doi.org/10.1002/hed.26937
Artikkel 3	Manzar, G. S., Lester, S. C., Routman, D. M., Harmsen, W. S., Petersen, M. M., Sloan, J. A., Mundy, D. W., Hunzeker, A. E., Amundson, A. C., Anderson, J. L., Patel, S. H., Garces, Y. I., Halyard, M. Y., McGee, L. A., Neben-Wittich, M. A., Ma, D. J., Frank, S. J., Whitaker, T. J., & Foote, R. L. (2020). Comparative analysis of acute toxicities and patient reported outcomes between intensity-modulated proton therapy (IMPT) and volumetric modulated arc therapy (VMAT) for the treatment of oropharyngeal cancer. <i>Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology</i> , 147, 64–74. https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.03.010
Artikkel 4	Cao, J., Zhang, X., Jiang, B., Chen, J., Wang, X., Wang, L., Sahoo, N., Zhu, X. R., Ye, R., Blanchard, P., Garden, A. S., Fuller, C. D., Gunn, G. B., & Frank, S. J. (2021). Intensity-modulated proton therapy for oropharyngeal cancer reduces rates of late xerostomia. <i>Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology</i> , 160, 32–39. https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.03.036

Artikkel 5	Romesser, P. B., Cahlon, O., Scher, E., Zhou, Y., Berry, S. L., Rybkin, A., Sine, K. M., Tang, S., Sherman, E. J., Wong, R., & Lee, N. Y. (2016). Proton beam radiation therapy results in significantly reduced toxicity compared with intensity-modulated radiation therapy for head and neck tumors that require ipsilateral radiation. <i>Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology</i> , 118(2), 286–292. https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.12.008
---------------	--

Artikkel 1:

Denne artikkelen utforsket om IMPT medfører færre bivirkninger i forhold til IMRT i kurativ behandling av ikke-metastatisk nasofaryngealt karsinom. Studien var en kohortstudie med 77 deltagende pasienter, og evaluerte pasienter behandlet mellom 1. januar 2016 og 31. desember 2019. Oppfølgingsperioden varte til 31. mars 2021. 28 av pasientene fikk protonbasert strålebehandling, mens 49 fikk fotonbasert strålebehandling.

Studien fant at IMPT gir en signifikant lavere dose til normalvev som munnhulen, larynx og ørespyttkjertelen. Det ble observert en signifikant trend av lavere grader av akutte bivirkninger som dysfagi, fatigue, xerostomi, dysgeusi, oral mukositt, vekttap og heshet hos pasientene som mottok IMPT. Det ble også funnet en signifikant lavere sannsynlighet for å utvikle grad 2 eller høyere akutte bivirkninger.

Artikkel 2:

I denne artikkelen sammenlignes pasientenes selvrapporterte utfall med behandlerens score av toksisitet ved behandling av unormale vekster i spyttkjertlene og tonsillene med ipsilateral IMPT eller VMAT. Studien inkluderte pasienter som ble strålebehandlet for lateralisert kreft i spyttkjertlene eller tonsillene i tidsperioden mai 2015 til januar 2020. Det var til sammen 40 deltagende pasienter, hvorav 16 ble behandlet med IMPT og 24 med VMAT.

Studien konkluderte at protonbehandling for kreftsvulster i spyttkjertlene og tonsillene gir en betydelig dosimetrisk fordel ved å skåne nærliggende vev i høyere grad enn behandling med VMAT. Fordelen assosieres med økt positiv tilbakemelding fra flere pasienter i forbindelse med bivirkninger som opplevd smerte, svelgefunksjon, munntørrehet og generell sykdomsfølelse som følge av strålebehandlingen. Behandlerne rapporterte lavere stråledose til flere risikoorganer og redusert oral smerte.

Artikkel 3:

I denne artikkelen utforskes forskjeller mellom IMPT og VMAT når det gjelder pasientrapporterte utfall, behandlervurdert toksisitet, og kliniske utfall i perioden etter behandlingen. Studien inkluderte 305 pasienter med orofaryngealt karsinom som fikk kurativ eller adjuvant behandling med IMPT eller VMAT fra 2013 til 2018. Av disse, ble 46 pasienter behandlet med IMPT og 259 med VMAT. Median oppfølgingstid var 12 måneder for IMPT-pasientene og 30 måneder for VMAT-pasientene.

Resultatene av studien viste at behandling med IMPT førte til lavere stråledose til risikoorganer som larynx, farynx, spyttkjertler og munnhulen. Det var signifikant færre IMPT-pasienter som trengte PEG-sonde under eller etter behandlingen i forhold til VMAT-pasienter, og de hadde lavere sannsynlighet for å måtte legges inn på sykehus eller behøve smertestillende medisiner som følge av behandlingen. Behandlernes vurdering viste at IMPT-pasientene opplevde mindre smerter og mukositt, men mer mukosal infeksjon.

Artikkel 4:

Denne studien ønsket å besvare spørsmålet om protonbehandling av orofaryngeal kreft fører til mindre kronisk xerostomi enn ved behandling med fotoner. 532 pasienter ble retrospektivt vurdert, 429 ble behandlet med IMRT og 103 med IMPT. Data ble innhentet med et spørreskjema hvor pasientene selv rapporterte opplevelsen av xerostomi ved 0 til 37 måneder etter behandling.

Resultatene viste at utbredelsen av xerostomi blant pasientene i de to gruppene var tilnærmet lik ved 0 til 18 måneder etter behandling. Ved 18 til 24 og 24 til 36 måneder etter behandling var det signifikant mindre rapportert opplevelse av moderat til alvorlig xerostomi hos pasientene behandlet med IMPT kontra IMRT.

Artikkel 5:

Formålet med denne studien var å sammenligne dosimetrien og akutte bivirkninger ved IMRT sammenlignet med protonstråling i behandlingen av spyttkjertelkreft og plateepitelkarsinomer i hoderegionen. 41 pasienter deltok i denne retrospektive kohortstudien. 23 pasienter ble behandlet med IMRT, mens 18 ble behandlet med protonterapi. Pasienter som undergikk protonterapi hadde signifikant lavere dose til risikoorganer som hjernestamme, ryggmarg, munnhule, kontralateral ørespyttkjertel og kontralateral underkjevekjertel. Protonbehandling førte også til signifikant færre tilfeller av grad 2 eller høyere akutt mukositt, kvalme og dysgeusi, men hadde også en signifikant høyere rate av akutt dermatitt sammenlignet med IMRT.

5. Diskusjon

I dette kapitlet sammenlignes og diskuteres resultatene fra de seks inkluderte studiene med hensikten å belyse problemstillingen *Hvilke bivirkninger er fremtredende ved protonbehandling i forhold til fotonbehandling av ØNH-kreft.*

Det ser ut til å være bred enighet blant de inkluderte studiene om at protonterapi ved behandling av øre-nese-hals-kreft gir færre bivirkninger eller bivirkninger av en lavere alvorlighetsgrad sammenlignet med behandling med fotonstråling.

I de følgende underkapitlene presenteres de viktigste resultatene som de forskjellige studiene fant i forhold til forskjellige bivirkninger og disse diskuteres opp mot problemstillingen.

5.1 Xerostomi

Artikkel 4 finner en signifikant senkning i antallet pasienter som opplever moderat-alvorlig kronisk xerostomi ved 18-36 måneder etter behandling for gruppen behandlet med IMPT kontra de behandlet med IMRT, men ingen betydelige forskjeller i mengden akutt xerostomi mellom de samme gruppene. Artikkelen beskriver risikofaktorer for utvikling av akutt xerostomi som høy dose til spyttkjertlene, men viser til uenighet i forskningen om hva som forårsaker kronisk xerostomi. Det ses ingen sammenheng mellom mindre doser til spyttkjertlene og mindre kronisk xerostomi, men de ser en sammenheng mellom mindre doser til normalvev i munnhulen ved IMPT og mindre rater av moderat-alvorlig kronisk xerostomi. Fra 0-6 måneder etter behandling var antallet pasienter som opplevde akutt xerostomi signifikant høyere i gruppen som mottok høy stråledose i den kontralaterale ørespyttkjertelen. Xerostomi spesifikt inngår ikke i resultatene til Artikkel 5, men her måles dosen mottatt til munnhulen og spyttkjertlene til å være signifikant lavere ved bruk av protoner.

Både Artikkel 1, 2 og 3 fant sammenhenger mellom behandling med protoner og mindre akutt xerostomi. Behandling med IMPT i motsetning til fotonbehandling førte til signifikant mindre xerostomi når pasientene ble behandlet ipsilateralt (Artikkel 2), og når pasientene utelukkende ble behandlet med stråleterapi (Artikkel 3). Protonbehandling førte også til signifikant mindre utvikling av grad 2 eller høyere xerostomi (Artikkel 1).

5.2 Dysfagi og PEG-sonde

Behandling med IMPT assosieres med en signifikant lavere trend av spesifikke akutte bivirkninger, inkludert dysfagi. Det viste seg at 11% (n=3) av pasientene som ble behandlet med IMPT utviklet bivirkninger av grad 3, sammenlignet med 22% (n=11) for IMRT. Ut av disse var blant annet dysfagi oppgitt som en av de vanligste bivirkningene (Artikkel 1). Under og etter behandling rapporterte IMPT-pasientene selv mindre forverring av svelgefunksjon

enn pasientene som ble behandlet med VMAT (Artikkel 2, Artikkel 3). Likevel var det slik at pasientene som fikk konkomitant behandling med IMPT opplevde bedre svelgefunksjon enn de som fikk strålebehandling med protoner som eneste kreftbehandling (Artikkel 3). Færre pasienter behandlet med protoner utviklet plager relaterte til dysfagi også i Artikkel 5. Henholdsvis 83% (n=15) og 52% (n=12) av pasienter behandlet med protoner og fotoner opplevde ingen slike bivirkninger. Resten av pasientene fikk bivirkninger av grad 1 og 2. Pasienter som rammes av dysfagi, kan gjerne oppleve signifikant vekttap grunnet manglende evne til å innta nok næring. I slike tilfeller vil det medisinske teamet vurdere å plassere en perkutan endoskopisk gastrostomisonde (PEG-sonde) for å tilføre næring direkte til magesekken. Det viste seg at behovet for PEG-sonde var lavere for pasientene som fikk protonbehandling enn for de som fikk fotonbehandling. Kun én IMPT-pasient i Artikkel 1 utviklet grad 3 eller høyere kroniske bivirkninger og hadde behov for PEG-sonde grunnet dysfagi. Av IMRT-pasientene var det 8 som utviklet samme grad av ulike kroniske bivirkninger, hvorav 2 trengte PEG-sonde. Likevel konkluderte studien med at IMPT ikke kan assosieres med lavere sannsynlighet for enten å utvikle grad 3 eller verre bivirkninger, eller lavere sannsynlighet for behov av PEG-sonde. Dette kan være på grunn av at det var en liten studie, som i tillegg inkluderte kun 28 IMPT-pasienter i forhold til 49 IMRT-pasienter. I Artikkel 2 var det ingen IMPT-pasienter som behøvde PEG-sonde under behandlingen, i forhold til 4 VMAT-pasienter. Disse resultatene kan skyldes samme årsak som i Artikkel 1, siden det kun var 40 deltakere i studien og flesteparten av disse fikk fotonbehandling.

5.3 Mukositt

I Artikkel 3 ble signifikant færre tilfeller av mukositt rapportert av behandlerne ved IMPT i forhold til IMRT. Både Artikkel 5 og Artikkel 1 fant en statistisk signifikant lavere sjanse for å utvikle grad to eller høyere mukositt hos pasientene som mottok IMPT. Resultatene fra studie 2 pekte mot mindre mukositt av alle alvorlighetsgrader ved IMPT, men funnet oppnådde ikke statistisk signifikans.

5.4 Kvalme

Kvalme er en vanlig akutt bivirkning som følger strålebehandling, og er spesielt fremtredende hos pasienter som behandles med konkomitant kjemoradioterapi (Artikkel 3). Bivirkningen kan forklares av hode- og nakkeregionens komplekse anatomiske struktur, som gjør at eventuelle svulster kan ligge nært strålesensitive vev. Siden behandling med protoner har en bedre doseavgrensing og skåner nærliggende vev i større grad enn fotonbehandling, kan det være en faktor som inngår i at pasienter kan oppleve mindre kvalme ved strålebehandling med protoner. Behandlerne vurderte kvalme til å være redusert blant pasienter som ble behandlet med adjuvant protonbasert stråleterapi, men pasientenes selvrapporterte utfall viste seg å være mer sprikende (Artikkel 3). Rapportene var likevel ikke basert på tilbakemeldingene fra kun pasienter som fikk adjuvant stråleterapi, og flere pasienter som blir behandlet med konkomitant kjemoradioterapi opplever gjerne kvalme i

større grad. Det kan derfor tenkes at pasientenes selvrapporterte utfall ble utsatt for større variasjoner på grunn av ulikheter mellom de to gruppene, og at det derfor er uklarerhet i resultatet. Sammenlignet med IMRT viste PBRT signifikant færre tilfeller av grad 2 eller verre akutte bivirkninger, inkludert kvalme, ved behandling i ipsilateral hode og nakke.

Henholdsvis 83% (n=15) og 30% (n=7) av pasientene som ble behandlet med protoner og fotoner opplevde ingen grad av kvalme. For kvalme av grad 2, hopper dette tallet til 57% (n=13) for fotonbehandling og synker til 11% (n=2) for protonbehandling (Artikkel 5).

5.5 Dysgeusi

Ved behandling med protoner ble det funnet mindre akutt dysgeusi (Artikkel 3) eller lavere grader av akutt dysgeusi (Artikkel 1, Artikkel 5) i motsetning til pasienter behandlet med fotoner.

Deshpande et al., (2019) fant en positiv korrelasjon mellom mindre xerostomi og mindre dysgeusi hos pasienter som mottok protonbehandling. De fant spesifikt en meget sterk sammenheng ved to uker og seks måneder etter endt behandling (begge $p < 0.001$). Siden det oppstår mindre alvorlig kronisk xerostomi ved protonbehandling (Artikkel 4), kan dette også tenkes å føre til mindre kronisk dysgeusi, men dette må undersøkes nærmere.

5.6 Fatigue

Flere av artiklene fant mindre fatigue, eller lavere grader av fatigue hos gruppene behandlet med protoner. Hos grupper behandlet med kun stråleterapi eller adjuvant stråleterapi førte protonbehandling til mindre fatigue (Artikkel 3). Artikkel 1 fant at protonbehandling førte til signifikant mindre alvorlige grader av fatigue hos pasientene. Artikkel 5 fant en signifikant forskjell i andelen pasienter som rapporterte fatigue mellom gruppen som ble behandlet med protonstråling kontra fotonstråling. For PBRT rapporterte 38,9% (n=7) grad en eller høyere fatigue, mens for IMRT var andelen 91,3% (n=21). Ifølge Hsiao et al. (2016) er det fortsatt ikke konsensus om fatigues etiologi og hvordan det best kan behandles, men nyere forskning har funnet at fysisk aktivitet har en god effekt på å redusere fatigue (Halemani et al., 2021). Siden vi observerer at protonbehandling fører til en reduksjon av en rekke andre bivirkninger som potensielt kan hindre utførelsen av fysisk aktivitet, kan det tenkes at pasientene som mottar protonbehandling vil være mer fysisk aktive, og dermed oppleve mindre fatigue. (Halemani et al., 2021)

5.7 Smerter, smertestillende og innleggelse

Selv om strålebehandlingen for ØNH-kreft i seg selv ikke er smertefull, kan den ofte forårsake smerter i ettertid i form av sårhet i munnhulen og halsen. Studiene viser at de fleste pasientene opplevde bivirkninger i form av smerte, men at behandling med IMPT førte til færre tilfeller av grad 1 eller verre oral smerte enn behandling med fotoner (Artikkel 2). Rett etter behandlingen, var IMPT assosiert med færre tilfeller av alvorlig smerte

(Artikkel 3). Dette kan forklare hvorfor det var redusert bruk av narkotiske analgetika i løpet av behandlingstiden hos pasienter som ble behandlet med protoner (Artikkel 2, Artikkel 3), i tillegg til færre innleggelser blant disse pasientene (Artikkel 3).

5.8 Dermatitt

Artikkel 3 viste en trend mot økning av dermatitt ved IMPT kontra IMRT, spesielt ved unilateral behandling der forskjellen nådde statistisk signifikans ($p = 0.029$).

Også i Artikkel 5 ble det funnet mer dermatitt ved protonbehandling. Her var andelen av grad to eller høyere akutt dermatitt 100% ($n = 18$) hos gruppen som mottok PBRT. Dette var signifikant høyere enn hos gruppen som fikk IMRT. Strålingsteknikken som brukes i studien (passive scattering) kan føre til høyere stråledose proksimalt i vevet enn intensitetsmodulert protonstråling (IMPT) og dette kan være grunnen til den økte andelen av dermatitt (Dhanesar et al., 2012, Zhang et al., 2010).

5.9 Svakheter/begrensninger og behov for videre forskning.

Denne litteraturstudien begrenses av at mange av studiene som blir undersøkt i oppgaven har få deltagere, gjennomsnittlig er antallet deltagere 199 per studie. De fleste inkluderte studiene har forskjellige oppfølgingstider, dette kan påvirke hva hver enkelt artikkel definerer som "akutt" eller "kronisk", og hvilke bivirkninger som oppstår. De fleste artiklene har også relativt korte oppfølgingsperioder, med unntak av Artikkel 4 som hadde en median oppfølgingstid på 36 måneder. Dette gir lite informasjon om kroniske og irreversible bivirkninger, og hvor fremtredende de er ved bruk av protonbehandling, det er derfor nødvendig at fremtidige studier har lengre oppfølgingstid. De fleste artiklene bruker til noen grad forskjellige behandlingsteknikker, modaliteter, måter å gradere bivirkningene på og andre nyanser som kan begrense validiteten av sammenligningene. En annen begrensning i denne litteraturstudien er at antallet pasienter i de ulike artiklene varierer sterkt; noen har så få som 40, og andre har flere hundre. Dette, kombinert med ulike oppfølgingstider, kan påvirke artiklenes resultater når det kommer til vurdering av akutte og sene bivirkninger ved ulike behandlingsteknikker. Det er i tillegg flere pasienter i alle de inkluderte artiklene som får behandling med fotoner enn protoner, og denne skjevfordelingen kan være en faktor når det vurderes hvor mange pasienter fra hver kohort som utviklet bivirkninger og graderingen av disse.

6. Konklusjon

Studiene vi har undersøkt viser at bruk av protoner ved stråleterapi av ØNH-kreft fører til betydelig mindre og mindre alvorlig xerostomi, både akutt og kronisk. I tillegg fører protonbehandling til færre tilfeller av og mindre alvorlig mukositt, dysgeusi, kvalme og muligens dysfagi samt behov for PEG-sonde som følge av dette. Det viste seg også at smerter som følge av strålebehandling er en bivirkning som få slipper unna, men at pasienter behandlet med protoner opplever smerter i mindre grad og bruker derfor også mindre narkotiske smertestillende i løpet av behandlingen. Disse fordelene ved protonbehandling kommer på bekostning av en høyere rate av dermatitt ved unilateral bestråling, eller bestråling med passiv scanning.

Litteraturliste:

Brook, I. (2020). Late side effects of radiation treatment for head and neck cancer. *Radiation Oncology Journal*, 38(2), 84–92. <https://doi.org/10.3857/roj.2020.00213>

Degerfält, J., Moegelin, I.-M., & Sharp, L. (2008). *Strålbehandling*. Studentlitteratur.

Deshpande, T. S., Gunn, G. B., Fuller, C. D., Ye, R., Rosenthal, D. I., Garden, A. S., Morrison, W. H., Phan, J., Reddy, J. P., Sturgis, E. M., Lu, C., Chambers, M. S., Hutcheson, K. A., Wang, L., Zhang, X., Zhu, X. R., Stieb, S., Foote, R. L., & Frank, S. J. (2019). Xerostomia impacts dysgeusia in oropharyngeal cancer patients treated with proton therapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 105(1), E414–E415. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.06.1517>

Dhanesar, S., Sahoo, N., Grosshans, D., McAleer, M., Wages, C., Crawford, C., Palmer, M., Woo, S., Mahajan, A., & Zhu, R. (2012). Comparison of skin doses in spot scanning and passive scattering proton therapy treatment plans for pediatric patients with spinal ependymomas. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 84(3), S836. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.07.2238>

Greenspan, D. (1996). Xerostomia: diagnosis and management. *Oncology*, 10(3), 7–11. <https://europepmc.org/article/med/8723427>

Halemani, K., Issac, A., Mishra, P., & Mathias, E. (2021). The impact of exercise on fatigue among patients undergoing adjuvant radiation therapy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Caring Sciences*, 11(1), 46–55. <https://doi.org/10.34172/jcs.2022.02>

Hegedus, F., Mathew, L. M., & Schwartz, R. A. (2017). Radiation dermatitis: an overview. *International Journal of Dermatology*, 56(9), 909–914. <https://doi.org/10.1111/ijd.13371>

Helsedirektoratet (2020). Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av hode-halskreft <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/hode-hals-kreft-handlingsprogram/Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lging%20av%20hode-halskreft.pdf/> /attachment/inline/c0da55c4-473c-4e86-a626-d43e5ba906bc:f355c954824eaaee5b1cf8a476655ab8bed61ac9/Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lging%20av%20hode-halskreft.pdf

Helsenorge (2021). Hode- og halskreft <https://www.helsenorge.no/sykdom/kreft/hode-og-halskreft>

Helse Bergen (2021) Senskader etter strålebehandling mot hode/hals-området <https://helse-bergen.no/behandlinger/senskader-etter-stralebehandling-mot-hodehals-området>

Helse Bergen (2022). Innføring av protonbehandling til Norge <https://helse-bergen.no/om-oss/protonsenter-i-bergen/innforing-av-protonbehandling-til-norge#fakta-proton-til-norge>

Helse Bergen (2022). Fakta om protonbehandling <https://helse-bergen.no/om-oss/protonsenter-i-bergen/innforing-av-protonbehandling-til-norge/fakta-om-protonbehandling>

Hoskin, P. (2019). *External beam therapy (3rd ed.)*. Oxford University Press.

Hovan, A. J., Williams, P. M., Stevenson-Moore, P., Wahlin, Y. B., Ohrn, K. E. O., Elting, L. S., Spijkervet, F. K. L., Brennan, M. T., & Dysgeusia Section, Oral Care Study Group, Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO). (2010). A systematic review of dysgeusia induced by cancer therapies. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 18(8), 1081–1087. <https://doi.org/10.1007/s00520-010-0902-1>

Hsiao, C. P., Daly, B., & Saligan, L. N. (2016). The Etiology and management of radiotherapy-induced fatigue. *Expert review of quality of life in cancer care*, 1(4), 323–328. <https://doi.org/10.1080/23809000.2016.1191948>

Jette, D., Chen, W. (2011). Creating a spread-out Bragg peak in proton beams. *Physics in Medicine and Biology*, 56 (11): N131-8. <https://doi:10.1088/0031-9155/56/11/N01>

Kreftforeningen (2022). Strålebehandling. <https://kreftforeningen.no/om-kreft/behandling/stralebehandling/>

Kreftregisteret (2021). Cancer in Norway 2020 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2020/cin-2020.pdf>

Legeforeningen (2011) Xerostomi (Munntørrhet). <https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-forening-for-otorhinolaryngologi-hode-og-halskirurgi/veileder-for-ore-nese-halsfaget/allergologi-slimhinne/xerostomi-munntorrhet/>

Levernes S., Djupvik L.H., Danielsen T., Heikkilä I.E. (2019). Stråleterapi i Norge - Generelle trender 2001-2015. DSA-rapport 2019:03. Østerås: Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet.

Monroe, A.T., Reddy, S.C., Gibbs, G.L., White, G.A., Peddada, A.V. (2008). Factors associated with radiation-induced nausea and vomiting in head and neck cancer patients treated with intensity modulated radiation therapy. *Radiotherapy and Oncology*, 87(2), 188-194, <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2007.12.030>

Mosberg, A., Rivalsrud, M.C. (2010). Svelgevansker etter strålebehandling. *Den Norske Legeforening* 130:2146 <https://doi.org/10.4045/tidsskr.10.0474>

National Cancer Institute (USA)(2017). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. U.S. Department of Health and Human Services https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf

Norsk Helseinformatikk (NHI) (2021). Bivirkninger ved strålebehandling <https://nhi.no/sykdommer/kreft/behandlingsmetoder/stralebehandling-bivirkninger/?page=all>

Ogama, N., Suzuki, S., Umeshita, K., Kobayashi, T., Kaneko, S., Kato, S., & Shimizu, Y. (2010). Appetite and adverse effects associated with radiation therapy in patients with head and neck cancer. *European Journal of Oncology Nursing: The Official Journal of European Oncology Nursing Society*, 14(1), 3–10. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2009.07.004>

Olsen, D. R., Bruland, Ø., Frykholm, G., Norderhaug, I. (2014). Protonterapi. Folkehelseinstituttet. <https://www.fhi.no/publ/eldre/protonterapi/>

Oslo Universitetssykehus (2020). Strålebehandling mot øre-nese-hals-området. <https://oslo-universitetssykehus.no/behandlinger/stralebehandling-mot-ore-nese-hals-området>

Oslo Universitetssykehus (2021). Spise- og svelgvansker (dysfagi). <https://oslo-universitetssykehus.no/behandlinger/spise-og-svelgvansker-dysfagi>

Scully, C., Sonis, S., & Diz, P. D. (2006). Oral mucositis. *Oral Diseases*, 12(3), 229–241. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2006.01258.x>

Slater, J. M. (2012). From X-rays to ion beams: A short history of radiation therapy. I *Ion Beam Therapy* (s. 3–16). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-21414-1_1

Zhang, X., Li, Y., Pan, X., Xiaoqiang, L., Mohan, R., Komaki, R., Cox, J. D., & Chang, J. Y. (2010). Intensity-modulated proton therapy reduces the dose to normal tissue compared with intensity-modulated radiation therapy or passive scattering proton therapy and enables individualized radical radiotherapy for extensive stage IIIB non-small-cell lung cancer: a virtual clinical study. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 77(2), 357–366. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.04.028>

Vedlegg 1

(Databasesøk)

Dato	Database	Søkeord	Antall treff	Artikkel
8/4/22	EMBASE	<ol style="list-style-type: none"> 1. Proton Therapy 2. Photon 3. Intensity Modulated Radiation Therapy 4. Volumetric Modulated Arc Therapy 5. 2 OR 3 OR 4 . 6 Compar* 7. Versus 8. 6 OR 7 9. "head and neck cancer"/ or hnc 10. 1 AND 5 AND 8 AND 9 11. Limit 10 to yr-"2010-current" 12. Limit 11 to (article-in-press status or embase status) 	144	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814020301195
8/4/22	EMBASE	<ol style="list-style-type: none"> 1. Proton Therapy 2. Photon 3. Intensity Modulated Radiation Therapy 4. Volumetric Modulated Arc Therapy 5. 2 OR 3 OR 4 . 6 Compar* 7. Versus 8. 6 OR 7 9. "head and neck cancer"/ or hnc 10. 1 AND 5 AND 8 AND 9 11. Limit 10 to yr-"2010-current" 12. Limit 11 to (article-in-press status or embase status) 	144	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814021061764?via%3Dihub#b0050
13/4/22	PubMed	<ol style="list-style-type: none"> 1. Proton Therapy 2. IMPT 3. IMRT 4. Compar* 5. 1 AND 2 AND 3 AND 4 6. Limit 5 to yr="2010-2022" 	107	https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2781193
13/4/22	PubMed	<ol style="list-style-type: none"> 1. Proton Therapy 2. VMAT 3. Head AND neck 4. Compar* 5. 1 AND 2 AND 3 AND 4 6. Limit 5 to yr="2010-2022" 	180	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hed.26937

13/4/22	ScienceDirect	1. Proton 2. Therapy 3. Head 4. Neck 5. IMPT 6. IMRT 7. 1 AND 2 AND 3 AND 4 AND 5 AND 6 8. Limit 7 to yr="2010-2022"	117	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814015006672
---------	---------------	--	-----	---

