

Eira Dahl Holm og Gunhild Lovise Larsen

Vil bensarkomer være aktuelle kandidater for protonbehandling i Norge?

Bacheloroppgave i Radiografi

Veileder: Albertina Rusandu

Mai 2024

Eira Dahl Holm og Gunhild Lovise Larsen

Vil bensarkomer være aktuelle kandidater for protonbehandling i Norge?

Bacheloroppgave i Radiografi
Veileder: Albertina Rusandu
Mai 2024

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



Kunnskap for en bedre verden

Tittel	Dato: 30.05.2024
Vil bensarkomer være aktuelle kandidater for protonbehandling i Norge?	
Deltakere	Eira Dahl Holm og Gunhild Lovise Larsen
Veileder	Albertina Rusandu
Stikkord/nøkkelord	Protonterapi, stråleterapi, Ewing sarkom, osteosarkom, bivirkninger
Antall sider/ord: 37 / 5359	Antall vedlegg: 0
<p>Abstrakt:</p> <p>Introduksjon: Stråleterapi og protonterapi er viktige metoder for å behandle kreftpasienter. De norske pasientene som blir behandlet med protonterapi sendes i dag til utlandet. Behandlingsmetoden er i konstant utvikling, og vil i løpet av de neste årene introduseres i Norge.</p> <p>Hensikt: I denne studien sammenlignes de to strålebehandlingsmetodene for å undersøke om stråleterapi er et godt behandlingsalternativ for bensarkomer, med fokus på akutte og sene bivirkninger.</p> <p>Metode: For å gjennomføre denne studien ble det gjort et systematisk litteratursøk gjennom databasen PubMed. Totalt er 12 artikler inkludert, som alle handler om bivirkninger og livskvalitet etter gjennomført strålebehandling eller protonbehandling.</p> <p>Resultat: Ut ifra 12 innsamlede artikler fikk generelt pasienter som gikk gjennom protonbehandling lavere insidens og grad av bivirkninger enn pasienter som gikk gjennom konvensjonell strålebehandling. De vanligste akutte bivirkningene var dermatitt, mukositt og andre uspesifikke hudreaksjoner. De vanligste senvirkningene var hudreaksjoner og muskel- og skjelettreaksjoner.</p> <p>Konklusjon: Generelt sett minker de alvorlige bivirkningene av strålebehandling ved protonterapi, ved det protonkarakteristiske «Bragg peak» som begrenser stråledosen både til vevet foran og bak tumor. Det er begrenset med informasjon om senvirkninger, dette er noe som må forskes mer på.</p>	

Title	Date: 30.05.2024	
	Are bone sarcomas plausible candidates for proton therapy in Norway?	
Participants	Eira Dahl Holm og Gunhild Lovise Larsen	
Supervisor	Albertina Rusandu	
Keywords	Proton therapy, radiotherapy, Ewing sarcoma, osteosarcoma, side effects	
Number of pages/words: 37/5359		Number of appendix: 0
<p>Abstract:</p> <p>Introduction: Radiotherapy and proton therapy are important methods for treating cancer patients. The Norwegian patients treated with proton therapy are currently sent abroad to receive the treatment. This treatment method is in constant development and will be introduced in Norway during the next few years.</p> <p>Purpose: In this study, the two radiotherapy methods are compared to investigate whether radiotherapy is a good treatment option for bone sarcoma, with a focus on side effects and late effects.</p> <p>Method: To carry out this study, a systematic literature search was done through the database PubMed. A total of 15 articles are included, all of which include side effects and quality of life after completed radiotherapy or proton therapy.</p> <p>Result: Based on 12 collected articles, patients who underwent proton therapy generally had a lower incidence and degree of side effects than patients who underwent conventional radiotherapy. The most common acute side effects were dermatitis, mucositis, and other non-specific skin reactions. The most common late effects were skin reactions and musculoskeletal reactions.</p> <p>Conclusion: Generally speaking, the serious side effects of radiation treatment with proton therapy are reduced by the characteristic proton "Bragg peak", which limits the radiation dose both to the tissue in front of and behind the tumor. There is limited information on late effects, which is something that needs more research.</p>		

Forord

Denne bacheloroppgaven markerer slutten på en 3 års utdanning på radiografstudiet hos NTNU Trondheim. Vi sitter igjen med mange fine minner og opplevelser fra årene som studenter på utdanningen.

Vi ønsker å rette en stor takk til vår veileder, Albertina Rusandu. Veiledermøtene har vært gull verdt, og det har hjulpet oss veldig mye. Takk for fantastiske samtaler og gode tilbakemeldinger.

Vi vil takke familie, partnere og gode venner for støtte under skriveperioden.

Vi ønsker også til slutt å rette en takk til hverandre for samarbeidet og støtten underveis i arbeidet.

Innholdsfortegnelse

1. Innledning	5
1.1 Problemstilling	6
1.2 Radiograffaglig relevans	6
2. Teori	7
2.1 Konvensjonell stråleterapi	7
2.1.1 Intensitetsmodulert strålebehandling (IMRT)	7
2.2 Protonterapi	8
2.2.1 Fysikken	9
2.3 Strålebiologi og bivirkninger	10
2.4 Bensarkom	11
2.4.1 Osteosarkom	11
2.4.2 Ewing Sarkom	12
3. Metode	13
3.1 Valg av metode	13
3.2 Søkestrategi	13
3.3 Inklusjons- og eksklusjonskriterier	14
3.3.1 Inklusjonskriteriene	14
3.3.2 Eksklusjonskriteriene	15
3.4 Datainnsamling	15
3.5 Analyse	16
4. Resultat	18
4.1 Presentasjon av inkluderte artikler	23
4.2. Bivirkninger inkludert i resultatet	27
5. Diskusjon	28
5.1 Forskning videre	32
5.2 Metodekritikk/drøfting:	32
6. Konklusjon	33
Referanser	34

1. Innledning

Allerede to måneder etter Wilhelm Conrad Röntgen oppdaget røntgenstrålene, ble den første kreftpasienten behandlet med ioniserende stråling (1). I løpet av de siste tiårene har det skjedd en utvikling i strålebehandlingsmetoder, og mer utvikling vil skje i nærmeste fremtid.

Protonbehandling er ikke et tilgjengelig tilbud i Norge ennå, men i løpet av høsten 2024 og 2025 skal det bygges protonsentre i Bergen og Oslo (2). I dag blir pediatriske kreftpasienter sendt til utlandet for strålebehandling med protonmaskin.

Vi ønsker i denne teksten å presentere en type kreft som oftest oppstår hos pediatriske pasienter. Beinkreft, også kjent som bensarkom, er en sjelden type kreft. Den oppstår oftest i perioder med hurtig beinvekst, som betyr at demografien for denne typen kreft ofte er barn og unge voksne (3). De to mest vanlige typene bensarkom er osteosarkom og Ewing sarkom. Begge disse typene oppstår vanligvis i aldersgruppen 10-20 år, men kan også forekomme i andre aldersgrupper (4). Hvert år er det omtrent 4,4 tilfeller bensarkom per million barn som blir meldt inn (5). I Norge diagnostiseres det omtrent 10 nye tilfeller hvert år (3).

1.1 Problemstilling

Vi har valgt å se på bensarkom, spesifikt osteosarkom og Ewing sarkom.

Ved å sammenligne konvensjonell stråleterapi og protonterapi, med fokus på bivirkninger, ønsker vi å undersøke om bensarkom vil være en aktuell kandidat for protonbehandling i Norge.

1.2 Radiograffaglig relevans

Protonterapi er noe som er på vei inn i arbeidsmiljøet vårt. Som nyutdannede radiografer vil vi komme midt i denne innføringen. Det vil kunne påvirke både arbeidshverdagen vår og eventuell fremtidig videreutdanning som stråleterapeut.

Etter å ha lært under utdanningen vår at det skulle dannes nye protonsentere i Norge, var vi veldig interesserte i hvordan denne behandlingen foregår. Vi hadde lyst til å se om den kan settes opp mot den konvensjonelle stråleterapien som vi bruker i Norge i dag, og om den vil være et bedre behandlingsalternativ.

Vi som radiografer kan ta videreutdanning innen stråleterapi, og vil dermed også ha muligheten til å jobbe på de nye protonsenterene. Det å ha kunnskap om de forskjellige mulighetene for stråleterapi vil gi et bedre grunnlag til videreutdanningen, og en bedre forståelse for framtidige pasienters bivirkninger.

2. Teori

I dette kapitlet skal vi presentere stråleterapi, protonterapi, osteosarkom, Ewing sarkom, strålebiologi og bivirkninger.

2.1 Konvensjonell stråleterapi

Strålebehandling er den viktigste ikke-kirurgiske behandlingsmetoden for kreft. Ifølge Kreftforeningen (6) får nesten halvparten av kreftpasienter i Norge strålebehandling. Man kan dele inn stråling i to hovedgrupper; ioniserende og ikke-ioniserende stråling. Ioniserende stråling vil si at strålingen har et passende høyt energinivå til at det kan dannes ioner i det bestrålte objektet. Ekstern strålebehandling er den mest vanlige typen strålebehandling, dette skjer ved at ioniserende stråling fra en ekstern strålekilde treffer pasienten (1). I konvensjonell stråleterapi brukes det fotoner.

2.1.1 Intensitetsmodulert strålebehandling (IMRT)

En av de mest avanserte behandlingsmetodene vi har for ekstern strålebehandling er intensitetsmodulert strålebehandling (IMRT). Dette er en stråleteknikk som, fra en gitt posisjon på behandlingstrålen, leverer ujevn fluens til pasienten for å kunne optimere dosefordelingen. IMRT består av en CT-undersøkelse for å kartlegge nøyaktige konturer av tumor og det friske vevet rundt. Dette gjøres for at man deretter skal kunne bestemme stråledosen til de forskjellige områdene. Ut ifra denne undersøkelsen vil en datamaskin modulere strålen til forskjellige intensitetsnivåer tilpasset til områdene i strålefeltet. Når pasienten kommer inn til behandling vil maskinen sørge for at strålene følger konturen rundt tumor, som ble tegnet opp i forrige steg. Strålene vil deretter bli sendt inn fra forskjellige vinkler for å kunne maksimere dosen. (7)

2.2 Protonterapi

Protonterapi er den vanligste formen for partikkelterapi. Partikkelterapi er et samlebegrep for stråleterapi med tyngre partikler, der protonterapi er den desidert vanligste. Den andre partikkelen som brukes til slik partikkelterapi er karbon-ioner. Protonterapi sørger for en mindre spredt stråling, som vil si at mer av strålingen vil gå til primærområdet og mindre stråling vil gå til omkringliggende vev. (8)

Til forskjell fra konvensjonell stråleterapi, vil protonterapi ha en mer presis disposisjon av strålingen. Dette skjer på grunn av et konsept vi kaller Bragg peak. Protonterapi er derfor ofte brukt til svulster med strålefølsomt nærområde eller komplisert anatomisk beliggenhet, for å bespare dose til vev både proksimalt og distalt for tumor. (9)

Det kan oppstå senvirkninger av protonterapi, ofte 15-20 år senere, men når det går mindre stråling til normalvev vil risikoen for senskader og sekundærcancer minke betydelig. Man vil derfor prioritere protonterapi for barn, fordi det er veldig sannsynlig at de får flere fordeler av denne typen behandling. (8)

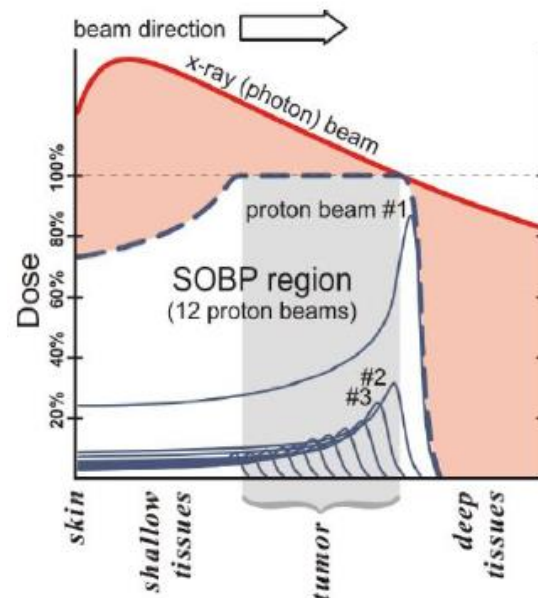
Noen krefttyper er mindre strålefølsomme enn andre. Osteosarkom er et eksempel på en krefttype som trenger meget høye doser for å ha en effekt, denne kan trenge opp mot 68 Gy. I slike tilfeller av radio-resistente krefttyper kan protonterapi gi en fordel i forhold til konvensjonell stråleterapi.

Man vil helst operere ved slike tumorer, men i noen tilfeller vil det ikke være mulig (9). Spesielt i tilfeller der barn har bensarkom i kranium og ved skallebasis er protonterapi sett på som en fordelaktig behandlingsmetode (10).

2.2.1 Fysikken

Bragg peak er et spesielt fenomen i protonterapi. På norsk heter fenomenet Braggtopp, men i denne teksten vil vi bruke Bragg peak. Konseptet går ut på at protonets energi blir presist disponert i vevet, deretter får kurven en “peak”, eller en topp, som gir høy dose med stor presisjon. Dette gjør at denne typen strålebehandling er effektiv når målområdet trenger høye doser stråling. Deretter går kurven bratt nedover. Slik vil det nærliggende vevet bak stråleområdet få betraktelig lavere stråledose i forhold til konvensjonell stråleterapi. (9)

For å få en Spread-out Bragg peak (eller SOBP), vil vi sende inn protonstråler med flere energier som vi former i longitudinalplanet. Etter det vil vi forme den slik at vi dekker målvolum på best mulig måte, der vi vil komprimere høydoseområdet til å treffe mest mulig av svulsten og minst mulig av annet vev. (10, 11, 12)



Figur 1: Stråledose i vev for konvensjonell stråleterapi (rød linje) og protonterapi (blå linje). SOBP (stiplet blå linje) gir lavere dose både foran og bak svulsten. (12)

2.3 Strålebiologi og bivirkninger

På nettsiden til Kreftforeningen (6) står det litt om hvilke bivirkninger man vil kunne merke ved konvensjonell stråleterapi. Dette inkluderer sår og irritert hud, kvalme, oppkast og dårlig matlyst, hårtap, trøtthet/fatigue, tørre slimhinner og potensproblemer (6).

Epitelvev og benmarg er hurtigproliferende normalvev og uttrykker en reaksjon tidlig og gjerne under behandling. De fleste akutte reaksjoner er oftest forbigående, spesielt på de dosene som brukes klinisk. I vev med langsom celleomsetning, som bindevev og kjertler, vil det ofte ta litt tid før strålereaksjonene gir uttrykk. Seneffektene som kommer frem kan være irreversible og kan forverres. Ved å øke fraksjonering av dosen og sette lavere doserater, vil pasienten kunne oppleve mindre senreaksjoner enn akutte. Som nevnt over vil bindevev og kjertler ofte gi uttrykk for strålereaksjoner en stund etter behandling. De vanligste bivirkningene man kan oppleve vil da være atrofi, deformiteter, fibrose og osteoradionekrose. (13)

Kåresen skriver at «Barn er individer i vekst og utvikling» (13, s.411) Dette fører til at både vekst og utvikling kan påvirkes av strålebehandling og gjøre det mer følsomt for langtidsskader. Jo mindre barnet er under selve behandlingen, jo sterkere vil effekten være, dette gjelder uansett hvor strålingen skjer. Ved strålebehandling i for eksempel abdomenområdet kan man se betydelige skeivstillinger i ryggen, i tillegg til atrofi i områder det strålingen har truffet hud og muskulatur. (13)

Fordi protonterapi i stor grad er brukt til barn og unge, er det sannsynlig at kroppen gjennomgår stråling i et stadium der pasienten fortsatt vokser. Dette kan være med på å skape senvirkninger. I tilfeller der barn får protonstråling i hodet og i nakken, vil eksempler på senvirkninger være blant annet malformiteter i ansiktsstruktur, problemer med tennene og synet, eller veksthormonforstyrrelser. Noen vanlige senvirkninger ved konvensjonell stråleterapi kan man i større grad unngå ved protonterapi, for eksempel sekundærcancer. (10)

2.4 Bensarkom

Det første symptomet som oppstår ved kreft i ben er smerter. Ved å ta et vanlig røntgenbilde vil man ofte kunne skille mellom benigne og maligne tumorer Dette gjør bentumorer enklere å diagnostisere enn bløtdelssarkom. (13)

2.4.1 Osteosarkom

Osteosarkom er den mest vanlige typen bentumor hos barn og unge voksne. Det er omtrent 4.4 tilfeller per million barn som blir meldt inn hvert år (14). I Norge diagnostiseres det omtrent ti nye tilfeller hvert år (14). Prognosen hos barn er i dag forholdsvis bra, med omtrent 80% 5-års overlevelseshastighet (6).

Osteosarkomer oppstår i bendannende celler og utvikles oftest i metafysen på de lange knoklene, spesielt i den distale delen av femur og den proksimale delen av tibia. Rundt 50% av osteosarkomer utvikles omkring kneleddet og omtrent 25% ved skulderleddet, det er sjeldent at de har utgangspunkt i ryggspylen (14).

Behandlingen av osteosarkom er primært kirurgi mot primærsvulst, og med kjemoterapi som adjuvant behandling over lengre tid. Siden osteosarkomer ikke antas som veldig strålefølsom, vil kirurgi være prioritert framfor stråleterapi. Det vil likevel være et alternativ å bruke strålebehandling der kirurgi ikke rekker til. (14)

2.4.2 Ewing Sarkom

Ewing sarkom er en type svulst som oftest forekommer i benvev, og kan i sjeldne tilfeller dannes i bløtvev. Sarkomet er oppkalt etter en amerikansk patolog ved navn James Ewing. Kreftformen er relativt sjelden, med 5-10 tilfeller i året i Norge, der de fleste som får diagnosen er 5-25 år. Medianalderen på sykdommen er 15 år, noe som gjør det til den nest vanligste beinkreftformen hos barn og unge. (15)

Hele 70% av pasienter med diagnosen kan helbredes (16). Denne typen sarkom oppstår hovedsakelig i ekstremitetene (47%), og i pelvis (26%) (9). Ewing sarkom kan også oppstå i hodeskallen eller ansiktsbein (4%) (15).

Mange pasienter med Ewing sarkom vil utvikle en umiddelbar spredning av sykdommen. Dette foregår ofte gjennom blodbanen, og i nesten halvparten av tilfeller har pasienten tegn til spredning før primærdiagnosen settes. (16)

Behandlingen av Ewing sarkom er avhengig av mange faktorer. Blant annet vil svulstens plassering, størrelse, oppførsel og alder på pasienten være avgjørende for behandlingsvalg. Primærbehandlingen for Ewing er oftest kjemoterapi, supplert med kirurgi. Strålebehandling er imidlertid også relativt effektiv mot akkurat denne typen sarkom. Dette vil være et alternativ om det ikke er mulig å fjerne tumor helt ved kjemoterapi eller kirurgi. (9)

3. Metode

I dette kapitlet skal vi presentere valg av metode, inklusjon- og eksklusjonskriterier, datainnsamlingsprosessen og analyse av den innsamlede dataen.

3.1 Valg av metode

For å kunne svare på problemstillingen har vi valgt å gjøre et systematisk litteratursøk. Protonterapi er ikke forsket mye på i Norge ennå, det vil si at mye av forskningen vi finner vil være basert på andre land. Ved å bruke forskning fra forskjellige land vil vi få et mer internasjonalt grunnlag for konklusjonen vår.

Vi fant flere artikler med casestudier eller datainnsamling som vi valgte å bruke for å komme fram til en konklusjon.

3.2 Søkestrategi

Det endelige søket ble gjennomført mai 2024, i søkebasen PubMed. Søkordene som ble benyttet var «Osteosarcoma», «Ewing sarcoma», «Proton therapy», «Radiation therapy» og «Toxicity».

Vi valgte å begrense søket til artikler fra 2015 eller nyere, for å få oppdatert informasjon.

Vi valgte å sette sammen disse søkeordene med AND- og OR-operatorer. På denne måten fikk vi opp tekster som omhandlet både stråleteknikker og den ønskede kreftformen.

Etter å ha opplevd å få opp artikler om hunder i det første søket, introduserte vi også en NOT-operator for å utelukke artikler om dyr. Vi opplevde fortsatt det dukket opp noen veterinærbaserte artikler.

Tabell 1:

Søkeord	#1	#2	#3	#4	#5	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4) AND #5 NOT (dog OR canine)
	Osteosarcoma	Ewing sarcoma	Proton therapy	Radiation therapy	Toxicity	

Vi gjennomførte ett søk med «(#1 OR #2) AND (#3 OR #4)» for å utforske hvor mange tekster vi ville fått opp uten begrensninger. Her fikk vi over 1600 treff. For å begrense søket inkluderte

vi #5, og la til NOT-operatøren for å utelukke dyr. Søket endte da opp som «(#1 OR #2) AND (#3 OR #4) AND #5 NOT (dog OR canine)».

I dette søket endte vi opp med 173 treff. Sammen leste vi over titlene og valgte ut 73 som virket relevant for temaene innenfor problemstillingen vår.

Når vi hadde lest abstraktene på de utvalgte artiklene, endte vi opp med å ekskludere 36 av dem etter å ha satt dem opp mot inklusjons- og eksklusjonskriteriene våre. Etter dette hadde vi 37 relevante artikler å se nærmere på.

Vi delte så opp de 37 artiklene slik at vi kunne lese dem, for å finne ut om vi ville bruke dem i oppgaven eller ikke. Vi endte opp med å ekskludere 26 til, og endte til slutt opp på 11 artikler vi kunne bruke i resultatdelen.

3.3 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Før vi startet søkingen ble det satt opp noen inklusjons- og eksklusjonskriterier og søkeord. På denne måten fikk vi begrenset søket og vi fikk tilgang på relevant litteratur.

Vi valgte også å sette en tidsbegrensing til artikler publisert etter 2015. I PubMed kunne vi sette denne avgrensingen i starten av søket.

3.3.1 Inklusjonskriteriene

Vi startet litteratursøket med inklusjonskriterier vi hadde satt på forhånd. Dette gjorde vi for å kunne hente inn artikler som passet temaet vårt.

Våre inklusjonskriterier ble derfor:

- Kjente bivirkninger av strålebehandling.
- Sarkomet er primærkreften.
- Artikkelen handler om mennesker.

3.3.2 Eksklusjonskriteriene

Eksklusjonskriteriene ble satt sammen for å få en mest mulig korrekt sammensetning av kilder.

Kravene som ble satt var absolutte.

- Ekskludere andre typer kreft, som for eksempel prostatakreft og brystkreft.
- Unngå tekster om metastaser, så langt det er mulig.
- Kreften skal ikke være oppstått av strålebehandling.
- Ikke forskning på hunder og andre dyr.

3.4 Datainnsamling

Vi startet søkeprosessen med å lage oss noen nøkkelord for å kunne hjelpe oss med avregningen av søket. Etter en vurdering av antall litteratur på hvert søkeord, avgrenset vi artiklene ut fra tittel og abstrakt.

Som tidligere nevnt dukket det opp artikler rettet mot hunder og andre dyr når vi gjorde et prøvesøk, vi måtte derfor legge inn “NOT dog OR canine” som en del av søket for å unngå disse tekstene.

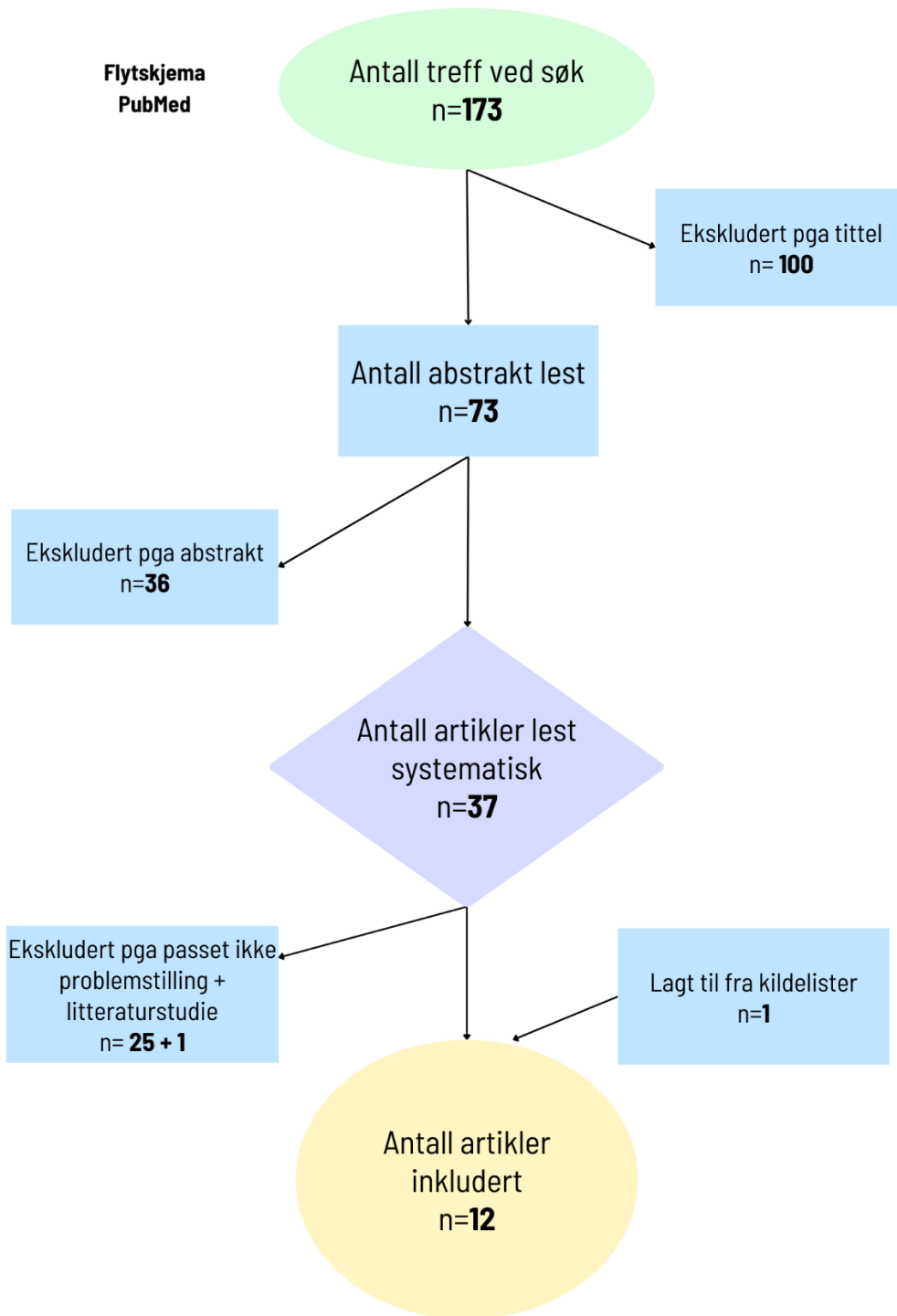
I kildelisten til artikkelen “Pencil Beam Scanning Proton Therapy for Adolescents and Young Adults with Head and Neck Sarcomas”(artikkel 9) fant vi artikkelen “Quality-of-life evaluations in children and adolescents with Ewing sarcoma treated with pencil-beam-scanning proton therapy”(artikkel 12). Vi syntes denne tittelen virket aktuell, og etter å ha lest artikkelen valgte vi å inkludere denne i resultatet vårt.

Ut av 37 leste artikler var 1 av tekstene litteratursøk. Etter å ha lest denne valgte vi å likevel inkludere denne i teoridelen, men ekskludere den fra resultatdelen. Vi endte dermed opp med å bruke 11 av 37 tekster i resultatdelen, i tillegg til artikkel 12 som nevnt over.

3.5 Analyse

Artikkelen skulle også gjerne inneholde fysikken bak protonbehandling og konvensjonell stråleterapi, men vi valgte å ikke legge inn dette som inklusjonskriterie for å ikke utelukke relevante artikler uten fysikkteori. Tekstene uten fysikkteori hadde relevant informasjon om behandlingsmetodene eller kreftformen.

Artiklene som blir presentert i resultatdelen har blitt valgt ut da de gir et svar på vår problemstilling.



Figur 2: Flytskjema som viser søkeprosess på PubMed. Antall treff, antall abstrakter og fulltekster lest og antall inkluderte og ekskluderte tekster.

4. Resultat

Dette kapitlet vil presentere tekstene vi mener svarer på problemstillingen vår. Vi har brukt disse tekstene i diskusjonen og konklusjonen. Vi har inkludert 12 artikler som vi ønsker å presentere.

Vi inkluderer seks artikler fra USA (2, 4, 5, 6, 7, 10), fem artikler fra Tyskland (1, 7, 9, 11, 12), to fra Sveits (9, 12), en fra Australia (7), en fra England (7), en fra Japan (8), en fra Nederland (10), en fra Nepal (3), en fra Norge (3), en fra Sverige (1), og en fra Thailand (11).

I ni av teksten fikk pasientene annen behandling i form av kjemoterapi (1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 11) og i tre fikk de behandling i form av reseksjon (4, 6, 10). Det var ni tekster som ga pasientene protonbehandling (2, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12) og fire ga en form for konvensjonell stråleterapi (1, 2, 3, 4).

Tabell 2						
Artikkel	[sitering i tekst] Forfattere	Type studie	Pasienter	Informasjon – type kreft	Stråledose	Bivirkninger
1	[17] Caroline Pixberg et al.	Retrospektiv datainnsamling, RiSK og RADTOX	Antall: 1359	Ewing sarkom, rhabdomyosarkom, medulloblastom, Hodgkins lymfom (ikke oppgitt antall)	Mediandose Akutt Grad 0-2: 32 Gy (2-72 Gy). Mediandose akutt Grad 3-4: 48 Gy (2-70,4 Gy)	Akutt n=201: dermatitt n=24, mukositt n=24, hud, slimhinne og pharynx n=42, beinmarg n=201.
2	[18] Christopher L. Tinkle et al.	Datainnsamling	Antall: 28. Kjønnfordeling : 1,5:1 (gutt:jente)	Osteosarkom (100%).	Primær sykdom n=16; M- : n=9 (61.2 Gy EBRT). M+ : n=7 (55.0 Gy EBRT). Tilbakefall n=12; M- : n=1 (59.4Gy EBRT), M+ : n=11 (51,0Gy EBRT, 35,5Gy Brachy)	To grad 3; inkludert bilateralt hørselstap.
3	[19] Anjani Kumar Jha et al.	Prospektiv datainnsamling	Antall: 20. Alder: 6-37	Ewing sarkom (100%)	54Gy. 1.5Gy x2/dag	6 dødsfall
4	[20] John T. Lucas Jr et al.	Prospektiv datainnsamling	Antall: 23 Alder 3-20, median 12,5	Ewing sarkom (39%), desmoid tumor (8,7%), rhabdomyosarkom (13%), andre bløtdelssarkom (39%)	54Gy (41.4-81.6 Gy). 1.5Gy x2/dag	Akutt: Dermatitt grad 1 n=4 (17.4%), grad 2 n=13 (56.5%), grad 3 n=6 (26.1%); Smerte grad 1 n=4 (17.4%), grad 2 n=4 (17.4%), myositt grad 1 n=5 (21.7%), grad 2 n=1 (4.3%). Sen: Grad 3 n=6 (26.1%); hud, ledd og lever.

						Grad 4 n=2 (17.4%); ribbeinsfraktur
5	[21] Daniel J. Indelicato et al.	prospektiv datainnsamling	Antall: 39. Alder: 1-21år, median 10,4. Kjønnfordeling : 49% menn, 51% kvinner	Ewing sarkom i brystveggen (100%)	Mediandose: 52,8 Gy (44,4-55,8 Gy)	Grad 2 n=7 (18%), n=2 pneumonitt, n=2 skoliose, n=1 nyresykdom, n=1 kutan fistula, n=1 asymptomatisk perikardiell effusjon. Grad 3 n=2 (5%). Ingen grad ≥4
6	[10] Shivam M. Kharod et al.	Datainnsamling	Antall: 25	Skallebasis (48%), ikke-skallebasis cavariell bein (28%), paranasale sinuser (20%) og neschulene (4%)	CTV1: 45GyRBE CTV2: 50.4GyRBE + GTR = 54-55.8Gy	Grad 2 n=7 (18%), n=2 pneumonitt, n=2 skoliose, n=1 nyresykdom, n=1 kutan fistula, n=1 asymptomatisk perikardiell effusjon. Grad 3 n=2 (5%). Ingen grad ≥4
7	[22] E. Hwang et al.	Datainnsamling	Antall: 495. Alder: 0-69, median 11	Rhabdymosarkom (42,6%), Ewing sarkom (34,1%), annen type sarkom (8,5%), voksen-type sarkom (7,5%), carsinom (7,3%)	Mediandose: 51 GyRBE (50.4-55.8 Gy)	Grad 3 n=59 (13%); grå stær n=18 (31%), muskel/skjetær deformitet n=6 (10.2%), premature menopause n=6 (10.2%), hørselsproblemer n=4 (6.8%). Grad 4 hørselsproblemer n=3, grad 4 n=7 (1.6%).

8	[23] Yusuke Demizu et al.	Retrospektiv datainnsamling	Antall: 91. Alder: 18-87	53 chordoma (58,3%), 14 chondrosarcoma (15,4), 10 ostesarcoma (10,9%), annet 14 (15,4%). Median PTV: 455cm ³	70.4 GyRBE (4.4 Gy per fraksjon eller 2.2 Gy per fraksjon)	<p>Akutt grad 3 dermatitt n=20, grad 4 n= 2.</p> <p>Sen grad\geq 3 n= 23, involverte perifere nerver n=6 (7%), smerter n=5 (5%), bein n=2 (2%), kjønnsorganer n=2 (2%), muskler n=2 (2%) vaskulærsystemet n=1 (1%).</p> <p>Sen grad 4 involverte hud n=9 (10%).</p>
9	[24] Miriam Vázquez et al.	Datainnsamling PEDQOL	Antall: 28. Alder: 15-39, medianalder 23,7 Kjønnsfordeling : 50/50	Rhabdymosarkom (39.3%), ewing sarkom (17.9%), chondrosarkom (14.3%), osteosarkom (14.3%)	Mediandose: 63 GyRBE (45.74 GyRBE)	<p>Grad 1 n=6 (21.4%), grad 2 eller høyere n=22 (78.6%).</p> <p>Grad 2: dermatitt (46.4%) og mukositt (28.6%).</p> <p>Grad 3 dermatitt n=2, mukositt n=5, begge n=1. Ingen grad \geq 4</p>

10	[25] Jennifer vogel et al.	Prospektiv datainnsamling	Antall: 69	35 rhabdomysarcoma (50,7%), 10 ewing sarkom (14,5%), 24 annet (34,8%)	Rhabdomyosarkom: 50.4 GyRBE, Ewing sarkom: 55.8GyRBE, 24 annet: 63.0 GyRBE	Grad 3 munnslimhinnebetennelse (4%), anoreksi (22%) og dysfangi (7%). Grad 2: tretthet/fatigue (22%), anoreksi (12%), oral mucositis (20%), dysfangi (13%) og dermatitt (26%)
11	[26] Rasin Worawongsakul m.fl	Retrospektiv datainnsamling, ProReg og KiProReg	Antall: 81. Alder: median: 19,7. Kjønnfordeling : 64.2% menn	Ewing sarkom (58%), chondrosarkom (7.4%), chordoma (24.7%), osteosarkom (7.4%) og osteoblastom (2.5%) med tumorlokasjon i bekken (84%) og lumbarvirvler (16%).	Ewing sarkom: 59.4Gy, Chordoma: 74Gy, Chondrosarkom: 69.3 Gy, Osteosarkom: 70Gy, osteoblastom: 54Gy	Akutt grad 3-4: n=41 (50.6%). Sen grad 3 n=7 (10.4%)
12	[27] Damien C. Weber et al.	Datainnsamling PEDQOL	Antall: 23 Alder: median 10,2 år	Ewing sarkom (100%)	45-69.6 Gy (median 55.8 Gy)	Ingen data

4.1 Presentasjon av inkluderte artikler

Artikkel 1: Acute Toxicity Grade 3 and 4 After Irradiation in Children and Adolescents: Results From the IPPARCA Collaboration

Caroline Pixberg et al. (17)

I denne studien presenterer Pixberg et al. frekvensen og grunnen til høygradige akutte bivirkninger etter fotonbestråling av barn. Det konkluderes med at fremtidig forskning bør fokusere på å finne måter å redusere risikoen for akutte bivirkninger, og dermed også senvirkninger.

Artikkel 2: Curative-intent radiotherapy for pediatric osteosarcoma: The St.Jude experience

Christopher L. Tinkle et al. (18)

Artikkelen presenterer en studie som omhandler kurativ behandling på pediatrik osteosarkom. Studiet inkluderte 28 pasienter i alderen 7-19. Alle pasientene hadde fått bekreftet osteosarkom og mottok behandling ved St. Jude Children's Research Hospital i årene 1990-2017.

Alle pasientene mottok kjemoterapi som del av primærbehandlingen, og strålebehandling etter fullført kjemoterapi med eller uten kirurgisk reseksjon. Pasientene mottok behandling i form av 3DCRT, IMRT eller protonbehandling.

Artikkel 3: Ewing Sarcoma in Nepal Treated With Combined Chemotherapy and Definitive Radiotherapy

Anjani Kumar Jha et al. (19)

Jha et al. startet et samarbeid mellom Nepal og Norge kalt "Nepali-Norwegian Ewing Sarcoma Study" (NEWS), som ble lansert for å gjennomføre en klinisk studie om nepalske innbyggere med Ewing sarkom. Behandlingen ble gitt i Nepal, på BP Koirala Memorial Cancer Hospital (BPK), som samarbeidet med Radiumhospitalet i Oslo.

Artikkel 4: Late Toxicity and Outcomes Following Radiation Therapy for Chest Wall Sarcomas in Pediatric Patients

John T. Lucas Jr et al. (20)

Lucas Jr et al. evaluerte i denne undersøkelsen bruken av stråleterapi på 23 pediatriske pasienter med sarkom i brystveggen. De så på akutte og sene bivirkninger, og spesifikke bivirkninger som skoliose og restriktiv lungesykdom.

Artikkel 5: Modern Therapy for Chest Wall Ewing Sarcoma: An Update of the University of Florida Experience

Daniel J. Indelicato et al. (21)

Indelicato et al. undersøkte i denne artikkelen Ewing sarkom i brystveggen, og hvordan behandling har forandret seg siden introduksjonen av protonterapi. De fokuserer på multimodalitet, der alle ble behandlet med kjemoterapi og protonterapi enten før, under eller etter kjemoterapi.

Artikkel 6: Outcomes following proton therapy for Ewing sarcoma of the cranium and skull base

Shivam M. Kharod et al. (10)

Bakgrunnen til artikkelen var å se på pasienter som mottar protonbehandling for Ewing sarkom i kraniet og skallebasis. De fikk samlet inn 25 pasienter som mottok behandling mellom 2008 og 2018. Kharod et al. konkluderer artikkelen med at protonterapi blir assosiert med et positivt behandlingsforhold hos barn med Ewing sarkom i skallebasis og kranium. De observerte lokal kontroll, ingen tilbakefall, og begrensede senvirkninger.

Artikkel 7: Outcomes of Patients Treated in the UK Proton Overseas Programme: Non-central Nervous System Group

E. Hwang et al. (22)

Hwang et al. sikter i denne studien på å analysere data fra “The UK Proton Overseas Programme” (POP), som ble lansert i 2008. De konkluderer med at protonterapi i multimodalitetsbehandlingen viser god lokal kontroll, god overlevelsesrate og akseptable bivirkningsrater.

Artikkel 8: Particle therapy using proton or carbon ions for unresectable or incompletely resected bone and soft tissue sarcomas of the pelvis

Yusuke Demizu et al. (23)

Denne artikkelen presenterer en retrospektiv analyse, og konkluderer med at strålebehandling, ved bruk av proton og karbon-ion terapi var effektivt for bekkensarkomer som ikke kan fjernes helt med operasjon.

Artikkel 9: Pencil Beam Scanning Proton Therapy for Adolescents and Young Adults with Head and Neck Sarcomas

Miriam Vázquez et al. (24)

Denne artikkelen gjorde en datainnsamling og en spørreundersøkelse (PEDQOL) for å kartlegge kliniske utfall og livskvalitet for barn og unge voksne med bensarkom etter protonterapi. De fikk gode resultater for kliniske utfall og lave bivirkningsrater, men pårørende svarte i spørreundersøkelsen at livskvaliteten var bedre enn det pasienten selv vurderte.

Artikkel 10: Proton therapy for pediatric head and neck malignancies

Jennifer vogel et al. (25)

Denne artikkelen er en prospektiv datainnsamling. Det ble samlet inn data fra 69 pasienter, som i perioden 2010-2016 behandlet med protonstråling for hode- og nakketumorer.

I en kohort av pediatrike pasienter med hode og nakke tumorer, rapporterer Vogel et al. en lav rate av akutte bivirkninger. Ut av 69 pasienter var det ingen som opplevde bivirkninger høyere enn grad 3.

Artikkel 11: Proton Therapy for Primary Bone Malignancy of the Pelvic and Lumbar Region – Data From the Prospective Registries ProReg and KiProReg

Rasin Worawongsakul et al. (26)

Artikkelen inkluderer 81 pasienter med primær beintumor i bekken og lumbalvirvler. Det ble hentet data fra to register, disse dataene inkluderte pasienter med primærdiagnose Ewing sarkom, chondrosarkom, chordoma, osteosarkom og osteoblastom med tumorlokasjon i bekken og lumbalvirvler. Disse pasientene fikk behandling mellom mai 2013 og desember 2019.

Worawongsakul et al. konkluderer med at protonterapi gir et godt onkologisk utfall når det brukes i en multimodalitetsbehandling for bekken- og lumbalsarkomer.

Artikkel 12: Quality-of-life evaluations in children and adolescents with Ewing sarcoma treated with pencil-beam-scanning proton therapy

Damien C. Weber et al. (27)

I denne artikkelen har Weber et al. sett på livskvaliteten hos barn med Ewing sarkom som har fått protonbehandling. Det konkluderes med at barn med Ewing sarkom vanligvis kommer seg til normal livskvalitet 2 år etter avsluttet protonbehandling.

4.2. Bivirkninger inkludert i resultatet

Tabell 2 – oversikt over de mest vanlige akutte bivirkningene presentert i artiklene.

Akutt						
Bivirkning	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Uten grad	Totalt
Dermatitt	47	47	31	2	24	151
Fatigue	28	15	-	-	-	43
Mukositt	10	24	9	-	24	67
Muskel- og skjelettreaksjoner	19	2	2	-	-	23
Tørr munn	22	2	2	-	-	26
Anoreksi	12	8	15	-	-	35
Hematologi	11	13	18	16	-	58
GI-systemet	23	12	4	1	-	40
Uspesifiserte hudreaksjoner	22	50	7	-	-	79
Beinmargsykdommer	-	-	-	-	201	201

Tabell 3 – oversikt over de mest vanlige senvirkningene presentert i artiklene.

Sen						
Bivirkninger	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Uten grad	Totalt
Uspesifiserte hudreaksjoner	38	15	2	9	-	64
Muskel- og skjelettreaksjoner	14	12	16	3	-	45
Reaksjoner i subkutant vev	10	2	-	-	-	12
GU-systemet	10	6	1	-	-	17
GI-systemet	9	4	2	-	-	15
Grå stær	1	-	18	-	-	19

5. Diskusjon

I denne teksten har vi sett på om bensarkom vil være en aktuell kandidat for protonbehandling når dette blir introdusert i Norge. Det har vi gjort ved å sette søkelys på bivirkninger pasientene kan oppleve ved strålebehandling. I starten av skrivningen trodde vi ikke det fantes mye forskning rundt dette temaet, men vi har oppdaget at det finnes en del. Vi oppdaget også at Radiumhospitalet hadde vært med på noe av dette (artikkel 3).

For å kunne se om protonbehandling vil være aktuelt for bensarkom, må vi først se på hvilke bivirkninger pasienter opplever ved konvensjonell stråleterapi.

I artikkel 1 har Pixberg et al. (17) funnet en sammenheng mellom akutte bivirkninger og kroniske bivirkninger på konvensjonell stråleterapi. Sammenhengen de ser er at graden av de kroniske bivirkningene har en tendens til å være parallelle med graden av akutte bivirkninger. Det blir beskrevet at 257 pasienter (19%) opplevde akutte høygradige bivirkninger. I tabell 2 ligger disse under ikke oppgitt grad, men de er i teksten er presentert som grad 3/4.

I datainnsamlingen til Pixberg et al. (17) kan vi se at de fleste pasientene opplevde en eller annen form for benmargsykdom etter strålebehandlingen.

Om tumor ligger i områder som hodeskalle, ryggrad eller bekken vil det være en del strålesensitive organer i nærheten, som f.eks. medulla. Her vil det være ekstra viktig at man er nøye på dosen som friskt vev får. Det er derfor en fordel å bruke protonstråling i disse områdene. Ettersom protonterapi gir både mer presis stråledose til målvolum og mindre stråledose til vev både foran og bak tumor, vil det kunne tenkes at det kan redusere akutte bivirkninger, og dermed også kroniske bivirkninger. Protonstrålene vil kunne treffe et mer sensitivt område ved å tilpasse SOBPs til å treffe kun svulsten med full kraft (9). Ettersom området foran svulsten vil få en lavere stråledose, og området bak svulsten vil få bortimot ingenting, vil det nærliggende vevet få betydelig mindre dose enn det ville fått ved konvensjonell stråleterapi. Ettersom stråledosen til vevet minker, vil det i teorien bety at også sjansen for å oppleve bivirkninger vil minke. Her ville absolutt protonterapi vært optimalt å bruke som alternativ behandlingsmetode.

I artikkel 4 har Lucas Jr. et al. (20) dokumentert bivirkninger for pediatriske pasienter med sarkom i brystveggen. Disse pasientene fikk konvensjonell stråleterapi, i tillegg til eventuell kjemoterapi (87%) og kirurgi (56,4%). Mediandosen var 54 Gy. Av 23 pasienter utviklet 100% av pasientene akutt dermatitt, som var den mest utbredte akutte bivirkningen. 13 pasienter (56,6%) fikk bivirkninger av grad 2, 6 pasienter (26,1%) fikk av grad 3 og 4 pasienter (17,4%) fikk av grad 1. Av 23 pasienter utviklet 6 pasienter (26%) også senvirkninger av grad 3. 2 pasienter (8,7%) utviklet senvirkninger av grad 4.

I artikkel 5 beskriver Indelicato et al. (21) protonstråling av sarkom i brystveggen. Mediandosen var 52,8 Gy. Alle pasientene gikk også gjennom kjemoterapi. Det er også verdt å nevne at 4 pasienter (10%) gikk gjennom fotonstråling mot lungene i tillegg. Bivirkningene Indelicato et al. beskriver ved protonterapi er mildere enn ved Lucas Jr. et al. (20). Av 39 pasienter utviklet 2 pasienter (5%) bivirkninger på grad 3 eller over. 7 pasienter (18%) utviklet bivirkninger av grad 2. Ingen pasienter utviklet grad 4. Det er ikke spesifisert om disse bivirkningene er akutte eller sene.

Etter å ha sammenlignet disse to artiklene med tilsvarende mål, ser vi at pasientene som fikk protonbehandling fikk betydelig mindre bivirkninger av relativt lik stråledose. Dette gir en god antydning til at protonterapi er et bedre behandlingsvalg for denne typen kreft.

I boken *Kreftsykdommer – en basisbok for helsepersonell* skriver Kåresen at «barn er individer i vekst og utvikling» (13, s.411). De fleste pasientene for bensarkom er barn og unge voksne. Det er derfor viktig at man er ekstra oppmerksom på bivirkninger som kan oppstå, da dette er en pasientgruppe som er under utvikling.

I artikkel 12 har Weber et al. (27) brukt PEDQOL for å samle inn data fra sine pasienter. Dette er et utfyllingsskjema som er tilpasset pediatriske pasienter og deres pårørende, som fylles ut flere ganger etter utført behandling. Det blir spurt om 8 tema; autonomi, emosjonell funksjon, kroppsbilde, kognisjon, fysisk og sosial funksjon (både med venner og familie) og subjektiv velvære. Skjemaet blir også bruk i artikkel 9. I begge artiklene kommer det frem at pasientene og pårørende har forskjellig syn på helsen til pasienten. Denne variasjonen er avhengig av når i oppfølgingen spørreundersøkelsen ble gjort. I artikkelen til Vázquez et al. (24) er det sett på pasienter som har fått stråling mot hode- og nakkeområde, og Weber et al. har litt forskjellige

områder. Det kan derfor være vanskelig å sammenligne svarene de fikk inn, da det kan være forskjellige områder som får behandling og derfor forskjellige nærorganer. Pasientene fra tekstene har litt overlapp i alder, da Weber et al. (27) har pasienter i alderen 4.8-17.7 og Vázquez et al. (24) har pasienter i alderen 15-39 år. PEDQOL skjemaet er laget for pasienter mellom 5 -18 år.

Vogel et al. (25) samlet inn data fra pediatriske pasienter som ble behandlet for kreft i hode og nakke. Den valgte behandlingsmetoden var protonterapi og konkomitant kjemoterapi. Av alle pasientene som ble behandlet, fikk ingen pasienter bivirkninger over grad 3. De mest vanlige bivirkningene av grad 2 var fatigue, mukositt og dermatitt. På grad 3 var den vanligste bivirkningen anoreksi. Til tross for den lave graden av bivirkninger, forekom 4 dødsfall. Det kan imidlertid ikke bekreftes at dødsfallene var på grunn av protonterapien, da det kan hende at kreftsykdommen var for ekstensiv. Derfor vil de lave ratene av bivirkninger være en mer betydelig faktor for en eventuell konklusjon enn dødsfallene. Om man ser bort fra disse, viser datasamlingen lave rater av akutte bivirkninger etter protonbehandling. Senvirkninger var ikke prioritert i denne artikkelen, og de konkluderer med at for å undersøke disse må oppfølgingen strekke over en lengre periode.

I artikkel 1, 4, 8, 9 og 10 er det mange av pasientene som har opplevd akutte bivirkninger i form av dermatitt og mukositt i varierende grad. Epitelvev og benmarg er hurtigproliferende vev, og vil derfor utrykke en strålereaksjon ganske tidlig i behandlingen (13). Derfor kan det være normalt at hud og slimhinner viser symptomer tidlig. På grunn av dette er benmargen et av de organene man vil være ekstra oppmerksom på når man gir strålebehandling.

Det er også hudreaksjoner som er mest fremtredende som seneffekt. I artiklene vi har funnet er det noen pasienter som har opplevd seneffekter i muskel- og skjelett. Dette er fordi binde- og muskelvev er senproliferende vev og vil derfor vise strålereaksjoner senere enn epitelvev.

Når vi søkte på litteratur vi kunne bruke i teoridelen, kom vi over en interessant artikkel og case studie av Rentiya et al. (28). Den dukket dessverre ikke opp i litteratursøket vårt, men den virket både interessant, nyttig og relevant. Derfor valgte vi likevel å inkludere den.

Rentiya et al. presenterer en case, en 18 år gammel mann med metastatisk Ewing sarkom. Diagnosen metastatisk Ewing sarkom ble bekreftet ved en diagnostisk undersøkelse av pasientens høyre humerus. Gjennom varierende bildediagnostiske undersøkelser bekreftes metastaser i lungene og i pelvis. Pasienten ble behandlet med stråleterapi til lungene og protonterapi til pelvis, i tillegg til palliativ stråling til humerus. Kjemoterapi, kirurgi og stråleterapi (inkl. protonterapi) vil være kandidater for behandling, og det er normalt med neoadjuvant kjemoterapi.

Pasienten opplevde kun en fastslått bivirkning fra strålebehandlingen. Det ble tatt en røntgen thorax, som viste pneumonitt. Dette kom mest sannsynlig av stråleterapien til lungene. Pasienten rapporterte også andre symptomer, blant annet oppkast, fatigue, redusert appetitt, hoste og kortpusthet. Han opplevde også økende svakhet i nedre ekstremiteter bilateralt. Det er ikke fastslått at noen av disse symptomene var bivirkninger fra stråleterapi, ettersom pasienten opplevde kompresjon av ryggmargen på grunn av svulsten. Det kan tenkes at det var derfor han mistet kraft i ekstremiteter. Han fikk imidlertid også protonstråling mot pelvis, som også kan være en faktor til krafttap. Ettersom de fleste akutte bivirkninger oppleves i det området pasienten får strålebehandling, kan det tenkes at symptomene som hoste og kortpusthet også kan ha blitt fremkalt av strålebehandlingen til lungene. Sene bivirkninger er ikke relevant i denne casen, ettersom pasienten døde før behandlingen var ferdig. (28)

Locquet et al. skriver at osteosarkomer er en lite strålesensitiv sykdom, og derfor vil ikke strålebehandling anses som primærbehandling. På grunn av dette vil man ofte velge å bruke det som en adjuvant behandling (5). Om tumor er ikke-operabel, ved at den ligger på et ugunstig område eller kan anses som problematisk, vil man vurdere strålebehandling som endelig behandling. Kravene vi har funnet som vil påvirke om bensarkom vil få strålebehandling handler mye om tumor er mulig å fjerne med kirurgi først. Størrelse og plassering på tumor vil derfor være viktige faktorer.

Grunnen til at bensarkomer er mindre strålesensitive er at de er bygd opp av sent proliferende vev, og de kan dermed være i en stråleresistent fase mellom hver stråledose (13).

Protonstråling vil gi en mer presis stråledose på grunn av Bragg peak og SOBP. Ettersom protonterapi gir både mer presis stråledose til målvolum og mindre stråledose til vev både foran og bak tumor, vil det kunne tenkes at det ville redusert akutte bivirkninger, og dermed også kroniske bivirkninger.

5.1 Forskning videre

Vi valgte å bruke nyere forskning i denne teksten, og det vi kan se de fleste tekstene konkludere med er at det er fortsatt et behov for videre forskning og oppfølging av pasientene.

Protonbehandling er et relativt nytt tema innen kreftforskning, og man har derfor mindre forskning rundt seneffekter. Disse kan komme mange år etter behandling. Det er dermed begrenset hva vi kan vite om senvirkninger et visst antall år i framtiden.

5.2 Metodekritikk/drøfting:

I søket vårt brukte vi kun én database, PubMed. Dette kan være en svakhet med litteratursøket vårt, ettersom vi kunne fått et større søk med flere relevante artikler med flere databaser.

6. Konklusjon

I denne teksten har vi sett på pasienter med bensarkom, og om disse vil være aktuelle kandidater for protonbehandling.

Områdene de fleste pasientene opplever bivirkninger i inkluderer huden og muskel- og skjelettsystemet, både som akutte bivirkninger og som senvirkninger. I disse områdene er det meget relevant hvor bestrålingen pågår, ettersom nærliggende vev blir mest utsatt for strålingen.

Strålebehandling har som mål å drepe kreftceller uten at det friske vevet rundt blir utsatt for unødvendige stråledoser. Bragg peak og SOBP viser at protonstråling vil vekselvirke i pasienten på en annen måte enn det konvensjonell stråleterapi gjør, og vil derfor kunne spare nærliggende vev på en bedre måte. Protonbehandling minsker det påvirkende området ganske betydelig, og vil ha mye å si for områder med strålefølsomme organer, som f.eks. medulla, gonader m.m.

Ut ifra dataen vi har funnet, kan vi konkludere med at pasienter med bensarkom vil være aktuelle kandidater til protonterapi. Dette er fordi mesteparten av pasientene er barn og unge, og fordi tumor kan oppstå i områder med strålesensitive organer. På grunn av fenomener som Bragg peak og SOBP vil organene rundt bespares ved protonterapi, som vil minke bivirkninger. Som konklusjonen i alle artiklene tilsier vil det være nødvendig med mer forskning, da spesielt på langtidsvirkninger.

Referanser

1. Degerfält J. Strålbehandling. 2. uppl. Lund: Studentlitteratur; 2008.
2. Oslo Universitetssykehus. Oslo Universitetssykehus. 2024. Protonbehandling. Tilgjengelig på: <https://www.oslo-universitetssykehus.no/nn/om-oss/nye-oslo-universitetssykehus/nye-radiumhospitalet/protonbehandling/>
3. Klepp O. Osteosarkom. I: Store Medisinske Leksikon [Internett]. 2018. Tilgjengelig på: <https://sml.snl.no/osteosarkom>
4. Barnekreftforeningen. Barnekreftforeningen. Uten Dato. Beinsvulster. Tilgjengelig på: <https://www.barnekreftforeningen.no/barnekreft/kreftformer/beinsvulster>
5. Locquet MA, Brahmi M, Blay JY, Dutour A. Radiotherapy in bone sarcoma: the quest for better treatment option. BMC Cancer. 11. august 2023;23(1):742.
6. Kreftforeningen. Strålebehandling [Internett]. 2023. Tilgjengelig på: <https://kreftforeningen.no/om-kreft/behandling/stralebehandling/>
7. Khan FM. The physics of radiation therapy. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. 481–505 s.
8. Dale E, Waldeland E. Protonterapi – en realitet i Norge fra 2023. Tidsskr Den Nor Legeforening [Internett]. 3. september 2018;138. Tilgjengelig på: <https://tidsskriftet.no/2018/09/kronikk/protonterapi-en-realitet-i-norge-fra-2023>
9. Frisch S, Timmermann B. The Evolving Role of Proton Beam Therapy for Sarcomas. Clin Oncol. august 2017;29(8):500–6.
10. Kharod SM, Indelicato DJ, Rotondo RL, Mailhot Vega RB, Uezono H, Morris CG, mfl. Outcomes following proton therapy for Ewing sarcoma of the cranium and skull base. Pediatr Blood Cancer. februar 2020;67(2):e28080.
11. Mohan R, Grosshans D. Proton therapy – Present and future. Adv Drug Deliv Rev. januar 2017;109:26–44.

12. Malinen E, Bratland Å, Kilvær T, Redalen KR, Danielsen S, Ytre-Hauge KS, mfl. Forskningsmuligheter innen protonterapi. K1-Nytt. 19. mai 2022;12.
13. Kåresen R. Kreftsykdommer - En basisbok for helsepersonell. 4. utg. Wist E, redaktør. Gyldendal Norsk Forlag 2012; 2012.
14. Eaton BR, Schwarz R, Vatner R, Yeh B, Claude L, Indelicato DJ, mfl. Osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. mai 2021;68(S2):e28352.
15. Eaton BR, Claude L, Indelicato DJ, Vatner R, Yeh B, Schwarz R, mfl. Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. mai 2021;68(S2):e28355.
16. Klepp O. Ewings Sarkom. I: Store Medisinske Leksikon [Internett]. 2020. Tilgjengelig på: https://sml.snl.no/Ewings_sarkom
17. Pixberg C, Koch R, Eich HT, Martinsson U, Kristensen I, Matuschek C, mfl. Acute Toxicity Grade 3 and 4 After Irradiation in Children and Adolescents: Results From the IPPARCA Collaboration. *Int J Radiat Oncol*. mars 2016;94(4):792–9.
18. Tinkle CL, Lu J, Han Y, Li Y, McCarville BM, Neel MD, mfl. Curative-intent radiotherapy for pediatric osteosarcoma: The St. Jude experience. *Pediatr Blood Cancer*. august 2019;66(8):e27763.
19. Jha AK, Neupane P, Pradhan M, Sharma KS, Shrestha S, Sigdel PR, mfl. Ewing Sarcoma in Nepal Treated With Combined Chemotherapy and Definitive Radiotherapy. *J Glob Oncol*. 27. mars 2019;5:1–10.
20. Lucas Jr JT, Fernandez-Pineda I, Tinkle CL, Bishop MW, Kaste SC, Heda R, mfl. Late toxicity and outcomes following radiation therapy for chest wall sarcomas in pediatric patients. *Pract Radiat Oncol*. 17. januar 2022;7,6:411–7.
21. Indelicato DJ, Vega RBM, Viviers E, Morris CG, Bradfield SM, Gibbs CP, mfl. Modern Therapy for Chest Wall Ewing Sarcoma: An Update of the University of Florida Experience. *Int J Radiat Oncol*. juni 2022;113(2):345–54.

22. Hwang E, Gaito S, France A, Crellin AM, Thwaites DI, Ahern V, mfl. Outcomes of Patients Treated in the UK Proton Overseas Programme: Non-central Nervous System Group. *Clin Oncol.* mai 2023;35(5):292–300.
23. Demizu Y, Jin D, Sulaiman NS, Nagano F, Terashima K, Tokumaru S, mfl. Particle Therapy Using Protons or Carbon Ions for Unresectable or Incompletely Resected Bone and Soft Tissue Sarcomas of the Pelvis. *Int J Radiat Oncol.* juni 2017;98(2):367–74.
24. Vázquez M, Baust K, Ilundain A, Leiser D, Bachtary B, Pica A, mfl. Pencil Beam Scanning Proton Therapy for Adolescents and Young Adults with Head and Neck Sarcomas. *Int J Part Ther.* november 2023;10(2):73–84.
25. Vogel J, Both S, Kirk M, Chao H, Bagatell R, Li Y, mfl. Proton therapy for pediatric head and neck malignancies. *Pediatr Blood Cancer.* februar 2018;65(2):e26858.
26. Worawongsakul R, Steinmeier T, Lin YL, Bauer S, Hades J, Hecker-Nolting S, mfl. Proton Therapy for Primary Bone Malignancy of the Pelvic and Lumbar Region – Data From the Prospective Registries ProReg and KiProReg. *Front Oncol.* 16. februar 2022;12:805051.
27. Weber DC, Beer J, Kliebisch UL, Teske C, Baust K, Walser M, mfl. Quality-of-life evaluations in children and adolescents with Ewing sarcoma treated with pencil-beam-scanning proton therapy. *Pediatr Blood Cancer.* desember 2022;69(12):e29956.
28. Rentiya ZS, Nerella R, Thassu I, Inban P, Sheikh Hanafi I, Kaur P. Post-Radiotherapy Complications in Ewing Sarcoma: A Case Report and Literature Review. *Cureus [Internett].* 3. januar 2024 [sitert 20. mai 2024]; Tilgjengelig på: <https://www.cureus.com/articles/190512-post-radiotherapy-complications-in-ewing-sarcoma-a-case-report-and-literature-review>

