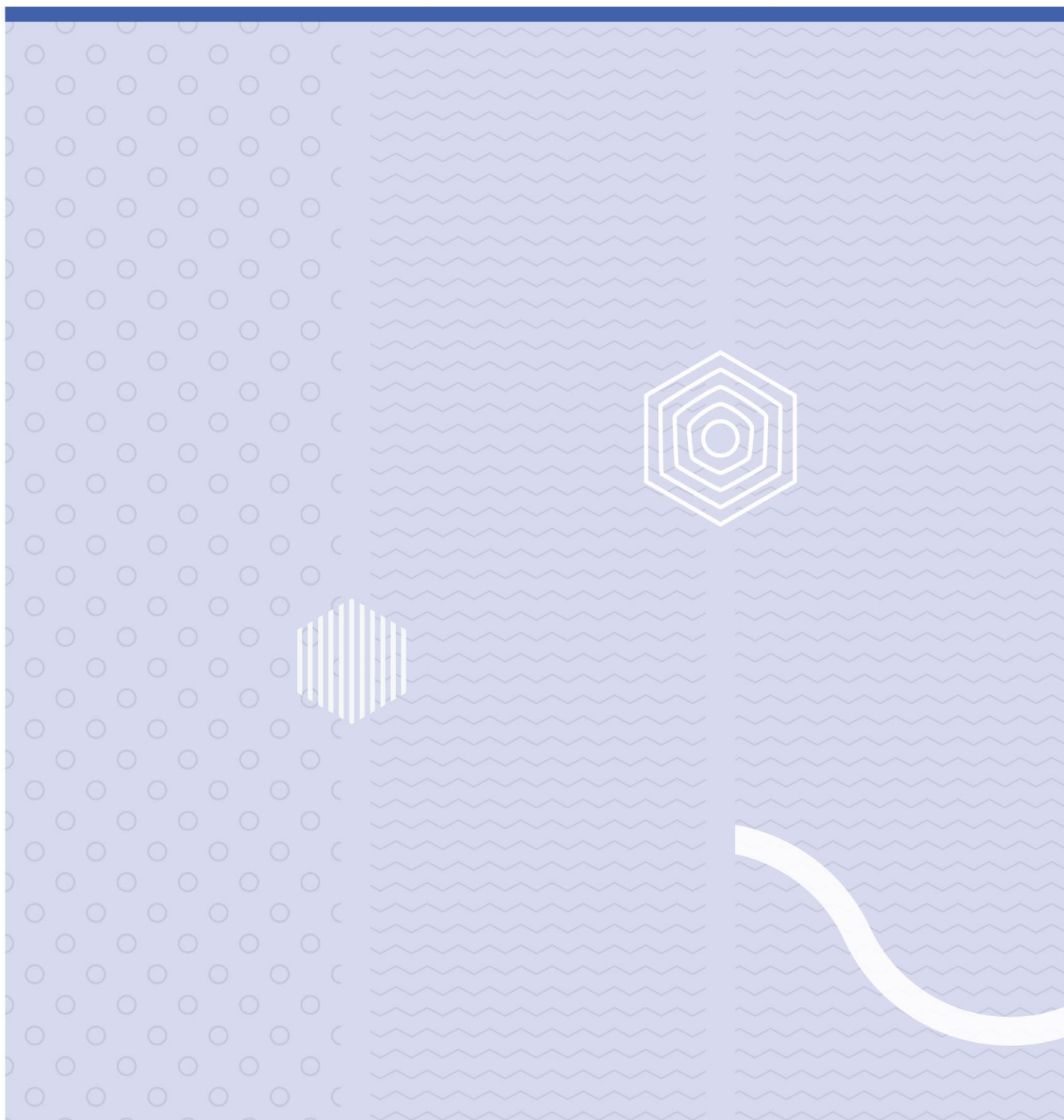


6036, 6055 & 6039

Hvilke effekter kan protonbestråling mot sentralnervesystemet ha for barn og ungdoms kognitive funksjon?

Et systematisk litteratursøk



Forord

Denne bacheloroppgaven er siste del av vår 3-årige bachelorutdanning over perioden 2018-2021. Vi har tatt for oss denne problemstillingen fordi strålebehandling var av stor interesse for oss. Det at protonbehandling vil bli et tilbud i Norge i nær fremtid gjorde oss nysgjerrige på hvordan dette kan utvide behandlingsmuligheter for kreftpasienter. Strålebehandling mot sentralnervesystemet hos barn med kreft medfører en klar risiko for å utvikle senbivkninger. Etter å ha lest tallene på hvor mange barn som rammes av kreft i sentralnervesystemet, og hvor mange av dem som sendes til utlandet for å motta livreddende behandling, ønsket vi å vite mer om hvilke muligheter som kan tilbys denne pasientgruppen.

Vi ønsker å sende stor takk til våre veiledere, Mathilde H. Normann og Hilde M. Olerud. De har vært stor, aktiv hjelp under utformingen av denne oppgaven. Takk til bibliotekar Marit G. Sandsleth for å ha hjulpet oss med søketeknikk og innsnevring av søkeord. Takk til medlemmene Inga S. Juvkam og Olga Zligosteva i studien PROCCA.

Drammen, mai 2021

Kandidatnummer: 6036, 6055 & 6039
RADFOR610, Universitetet i Sør-Øst Norge

Sammendrag

Målet med oppgaven var å samle inn informasjon om hvilke effekter protonbehandling mot sentralnervesystemet vil ha for barn og ungdoms kognitive funksjon. Problemstillingen ble videre spesifisert med følgende forskningsspørsmål:

Er protoner et godt behandlingsalternativ for denne pasientgruppen?

Hvordan påvirker behandlingsområdet utfallet (CSI vs. focal)?

Er det noen spesifikke kognitive bivirkninger som gjentar seg?

For å belyse dette, ble de foretatt et systematisk litteratursøk for å samle inn data om kognitive seneffekter som kan forekomme hos barn og ungdom opp til 22,5 år som har gjennomgått strålebehandling med protonbestråling. Databasene vi søkte og hentet artikler fra var Medline, Embase og Cinahl.

Det ble tatt utgangspunkt i syv artikler. Resultatene viste en trend i nedgang av kognitiv funksjon hos barn og ungdom etter endt protonbehandling, spesielt ved pasienter behandlet med CSI. De mest gjentakende svekkelsesområdene inkluderer pasientens hukommelses- og konsentrasjonsevner, og Full-Scale Intelligence Quotient. Likevel ble det funnet at det er et godt alternativ for denne pasientgruppen.

Abstract

The purpose of this paper was to collect information about what effects proton therapy on the central nervous system will have on a child or adolescent's cognitive function. The problem was further specified by the following research questions:

Are protons a good treatment option for this patient group?

How can the treatment area affect the outcome (CSI vs. focal)?

Are there any particular cognitive adverse effects that come up repeatedly?

In order to research this, a systematic literature search was performed to collect data about cognitive late effects that may occur in children and adolescents up to 22,5 years old, who have gone through radiation therapy with proton radiation. The databases in which we searched and collected data were: Medline, Embase and Cinahl.

This paper is based on seven articles. The results show a trend in decline of cognitive function in children and adolescents after proton therapy, particularly in patients treated with CSI. The most frequently occurring areas of decline included the patients' memory and concentration skills, and Full-Scale Intelligence Quotient. Still, it was found that proton therapy is a good alternative for this patient group.

Innholdsfortegnelse

Contents

Ordliste	5
1. Innledning.....	6
1.1 Barns utvikling og hjernekreft	6
1.2 Stråleterapi i Norge.....	6
1.3 Problemstilling	7
2. Teori	8
2.1 Barn og kreft i sentralnervesystemet	8
2.2 Kognitiv funksjon og kognitiv svikt	9
2.3 Generelt om stråleterapi.....	9
2.4 Terapeutisk vindu	10
2.5 Protoner i strålebehandling	10
2.6 Utfordringer ved protonbehandling	11
3. Metode	12
3.1 Søkemetode	12
3.2 Utvelgelse av artikler	13
3.3 Vurdering av artikler	13
3.4 Tester.....	14
3.4 Flytskjema.....	15
4. Resultat	16
5. Diskusjon.....	19
5.1 CSI versus focal	20
5.2 Konsentrasjonsevne	20
5.3 Hukommelse.....	20
5.4 FSIQ.....	21
5.5 Korrelasjoner og sammenhenger.....	21
5.6 Oppgavens svakheter/begrensninger	22
5.7 Videre forskningsbehov.....	22
6. Konklusjon	23
7. Litteraturliste.....	24
Vedlegg 1: PICO-skjema.....	30
Vedlegg 2: Fullstendig liste over artikler vi har vurdert	31

Ordliste

Arbeidshukommelse: Midlertidig lagring og bearbeiding av informasjon. Relatert til korttidshukommelse.

Biologisk effekt ved bestråling: Hvordan cellene påvirkes av bestråling.

Bivirkning: Utsiktede eller skadelige virkninger av en behandling

CNS (central nervous system): Det sentrale nervesystemet, som består av hjernen og ryggmargen.

CSI (craniospinal irradiation): Strålebehandling av det sentrale nervesystemet.

Focal bestråling: Bestråling av et presist/lokalt anatomisk område.

Gy (Absorbert dose): Strålingsenergien som blir absorbert per masseenhet. Kan også beskrives med enheten J/kg. Gy refererer i all hovedsak til stråledoser i luft og vev.

Målvolum: begrepet omhandler de avgrensede anatomiske områdene som skal bestråles. Disse er definert i CT-grunnlaget av lege og stråleterapeut.

PRT (Proton Radiation Therapy): Protonstrålebehandling.

RBE (relativ biologisk effekt): Den biologiske effekten hos én ionisasjonsstråling i forhold til en annen som avgir den samme absorberte energien.

RT (Radiation therapy): Strålebehandling.

Seneffekter: Irreversible bivirkninger som opptrer 6 måneder etter endt behandling.

1. Innledning

1.1 Barns utvikling og hjernekreft

Kreft i hjernen er den hyppigste kreftformen blant barn i Norge, og er den kreftformen flest barn dør av (*Barnekreftforeningen, u.å*). Kreftregisterets rapport fra 2019 viser at totalt 904 nordmenn fikk kreft i sentralnervesystemet (CNS), hvorav gjennomsnittsalderen er henholdsvis 17,4 og 15,4 for jenter og gutter (*Kreftregisteret, 2019, s.19-20*). Hjernekreft behandles ofte med en kombinasjon av strålebehandling, cellegift og kirurgi. Valg av behandling avhenger av en rekke faktorer, deriblant pasientens alder og tumorens lokalisasjon (*NHI, 2020*).

Barn er stadig i utvikling, hvorav hjernen er estimert å være ferdig utviklet ved 25 års-alderen (*Universitetet i Oslo, 2020*). Stråleterapi-relaterte bivirkninger påført i ung alder øker gradvis og blir mer markante utover barnets vekst. Med utgangspunkt i dette, vil senbivirkninger av kognitiv art kunne være mer uttalte hos yngre pasienter (*Helsedirektoratet, 2020*).

Sentralnervesystemet består av både hjernen og ryggmargen, som er to strålesensitive organer, da hjernen er kritisk for enhver kognitiv værelse og funksjon (*Helsedirektoratet, 2020*). Kognitiv funksjon spiller en viktig rolle ved tenkning, erkjennelse og for å tilegne seg kunnskap. Stråleindusert skade som påvirker sentralnervesystemet kan forårsake kognitiv svikt (*Malt, 2019*) (*Helsedirektoratet, 2020*).

1.2 Stråleterapi i Norge

Stråleterapi-tilbudet i Norge i dag tilbyr kun foton- og elektronbestråling. Det er imidlertid en ny strålebehandlingsmetode på vei til landet, som benytter protonbasert stråling. Oslo universitetssykehus og Haukeland sykehus vil bli de første regionsykehusene i Norge som skal benytte seg av protonbasert stråling (*Helse Bergen, u.å*).

Protonbehandling har samme effekt på kreftceller som fotonbestråling, men avsetter stråledosen på et mer avgrenset område i dypet. Dette kan bidra til å redusere mengden bivirkninger som følge av strålebehandlingen (*Olsen et al., 2014*). Derfor blir denne metoden

antatt som en mer egnet behandlingsmetode for barn og ungdom med tumor i sentralnervesystemet (*Helsedirektoratet, 2020*).

1.3 Problemstilling

For å vurdere bruken av protonbehandling, vil denne oppgaven se på hvilke effekter protonbehandling mot sentralnervesystemet kan ha for barn og ungdoms kognitive funksjon.

Vi ønsker å begrense problemstillingen med følgende forskningsspørsmål:

- *Er protoner et godt behandlingsalternativ for denne pasientgruppen?*
- *Hvordan påvirker behandlingsområdet utfallet (CSI vs. focal)?*
- *Er det noen spesifikke kognitive bivirkninger som gjentar seg?*

2. Teori

2.1 Barn og kreft i sentralnervesystemet

Hjernens utvikling starter to til tre uker etter unnfangelsen, og det er kun de absolutt nødvendige delene av hjernen som er utviklet ved fødsel (*Universitetet i Oslo, 2020*).

Nervecellene i hjernen kan ikke reprodusere eller erstattes (*Oslo universitetssykehus, 2021*).

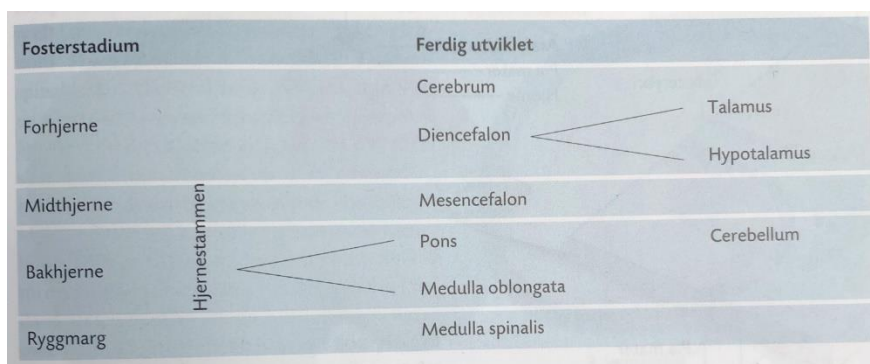
Figur 2.1 viser at de sensoriske og motoriske områdene i hjernen modnes ved ungdomstiden (*Sand et al., 2016, s.115*).

Det limbiske systemet modnes under puberteten, som regulerer atferd og sosialt samspill (*Holck, 2020*) (*Universitetet i Oslo, 2020*).

De intellektuelle funksjonene i hjernen modnes i 20-årsalderen. Den siste delen av hjernens utvikling er frontallappen, viktig for tenking og adferd. Den gir en mer kompleks måte å evaluere opplevelser på (*Sand et al., 2016, s.114-115*).

Ifølge Kongeriket Norges Grunnlov er den juridiske alderen for voksen 18 år, mens rent biologisk er ikke hjernen ferdigutviklet før 25-årsalderen (*Grunnloven, 1814/2020, §50*) (*Universitetet i Oslo, 2020*).

Primærtumor i sentralnervesystemet sprer seg sjeldent til andre organer, men grunnet begrenset vekstområde vil tumor presse på omliggende organer og skape utfordringer for barnet (*Kreftlex, 2021*).



Figur 2.1: Skjematisk fremstilling av sentralnervesystemet i fosterstadiet og som ferdig utviklet (*Sand et al., 2016, s.115*).

2.2 Kognitiv funksjon og kognitiv svikt

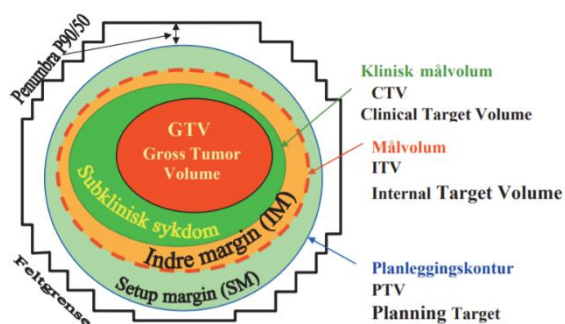
Kognitiv funksjon er ifølge professor ved Universitetet i Oslo, Ulrik Malt, en mental funksjon hos mennesker som spiller en viktig rolle ved tenkning, erkjennelse og å tilegne seg kunnskap. Kognitive funksjoner er vesentlig for persepsjon, konsentrasjonsevne, hukommelse, språk og logisk tenkning, som innebærer resonnerende evner, problemløsning og begrepsdannelse (Malt, 2019).

Svikt i kognitive funksjoner måles gjennom tester og nevrologiske undersøkelser som ser etter sviktmønster som bestemmer grad av kognitiv svikt (Malt, 2019). Kognitiv svikt kan påvirke pasienten på et biopsykososialt nivå. Det kan føre til at hverdagslige aktiviteter som sosiale sammenkomster, skolegang, studier og arbeidsliv kan oppleves krevende (Sunnaas Sykehus HF, 2011).

2.3 Generelt om stråleterapi

Stråleterapi kontrollerer kreftcellenes vekst og død. Modaliteten omfatter en rekke metoder og høyenergisk ioniserende stråling for å treffe og behandle målvolument, vist i illustrasjon 2.1 (Cherry & Duxburry, 2020, s.1) (Klepp, 20. oktober 2018). Strålingen produseres og avsettes gjennom en lineærakselerator; et strålebehandlingsapparat som akselerer partikler til svært høy hastighet (Klepp, 2019). Stråledosen gis i fraksjoner for å tillate friske celler utsatt for strålingen å bygge seg opp igjen før neste behandling (Cherry & Duxburry, 2020, s.1).

Det kliniske målvolument (CTV) omslutter gross tumor volum (GTV) og eventuell subklinisk sykdom. Behandlingsvolument (ITV) inkluderer GTV, CTV og er en internmargin for eventuelle bevegelser. Volumene omslutes av en margin som tar høyde for ekstern påvirkning av volumets posisjon, planleggingskontur (PTV) (Statens Strålevern, 2012).



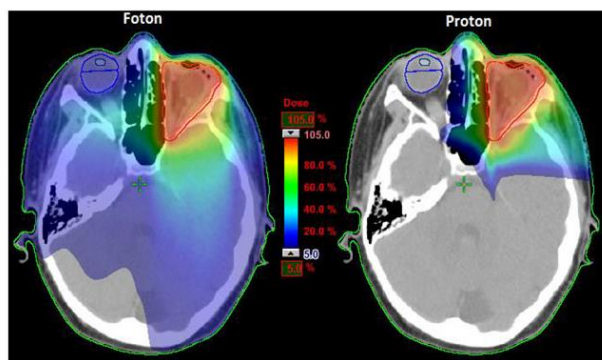
Illustrasjon 2.1: Skjematisk fremstilling av volumer og marginer for definering av feltgrense i BEV (DSA, 2003).

2.4 Terapeutisk vindu

Terapeutisk vindu definerer forholdet mellom når absorbert stråledose skader friskt vev og gir bivirkninger, og når dosen gir den ønskede, terapeutiske effekten. Et lite mellomrom mellom en dose som er for svak til å gi ønskede effekter, og en dose som gir uønskede bivirkninger, har et lite terapeutisk vindu (*Nordeng & Spigset, 2018, s. 48*). Da behandlingsdosen for CNS overstiger totalgrensen for en del av risikostrukturene i hjernen vil behandling kunne være skadelig, og gi bivirkninger utover ønsket klinisk effekt i behandling av kreftsykdommen (*Helsedirektoratet, 2020*).

2.5 Protoner i strålebehandling

Protoner er tunge partikler, og inngår i gruppen hadron. Hadron er partikler som er lagd av kvarts, anti-kvarts og gluon (*Cherry & Duxburry, 2020, s.181*). Fordelen med protonstrålebehandling er at den avsetter sin maksimumdose, bragg-peak, lenger inn i vevet sammenlignet fotonstråler og elektronstråler (*Kahalley et al., 2019*). Slik kan man fokusere dosefordelingen til å mer utelukkende bestråle målvolumet. Dette bidrar til redusert inngangsdose og utgangsdose, hvilket reduserer pasientens totale absorberte dose. Det er dermed antatt at bruk av protonstråler fremfor fotonstråler vil kunne redusere stråleinduserte seneffekter hos pasienter som har gjennomgått strålebehandling (*Kahalley et al., 2019*). Fargegradienten på midten av figur 2.2 indikerer mengden dose som avsettes i vevene. Målvolumet befinner seg i det røde området hvor det avsettes opptil 105% av dosen.



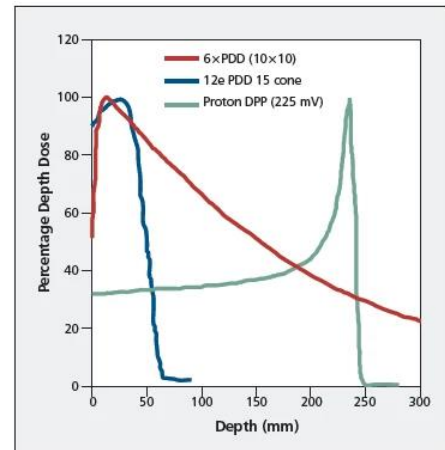
Figur 2.2: Sammenligning av stråledoseavsetning med fotoner versus protoner i hodet (*Haukeland universitetssjukehus, 2020*).

Fotonstråling har en RBE lik 1. Protonstråling har derimot RBE lik 1.1, hvilket vil si at den absorberte protonstrålens effekt på celler er 1.1 ganger så høy som en tilsvarende fotonstråle (*Klepp, 18. Januar 2018*). For å sikre at målvolumet får ønskelig dose samtidig som at friskt vev blir ivaretatt, er det vesentlig å ha en god bestemmelse av den biologiske dosen (*Dahle, 2020*).

Figur 2.3 illustrerer dybdedosekurver som fremstiller hvordan ioniserende stråling avsetter sin energi i vev. Protoner har relativt lav og jevn inngangsdose i pasienten, og vil ikke nå sin bragg-peak før den har nådd målvolumet. Deretter vil protonene forfalle kraftig slik at bakenforliggende vev vil bli spart en god del for stråling (Hellebust, 2020).

2.6 utfordringer ved protonbehandling

Utfordringer knyttet til protoner i strålebehandling kommer gjerne av dens nøyaktige doseavsetting og bragg-peak, som i tillegg til avviket mellom anatomien under doseplanlegging og under behandling, også omhandler usikkerhet i beregningene i doseplansystemet, knyttet til konvertering av Hounsfield-enheter i CT-bilder til protonenes stoppeevne (McGowan et al., 2014) (Hellebust, 2020).



Figur 2.3: Illustrasjon av dybdedosekurver til elektroner (blå), fotoner (rød) og protoner (grønn) (Rowe et al., 2017)

3. Metode

Det ble foretatt et systematisk litteratursøk for å samle inn data om kognitive seneffekter som kan forekomme hos barn og ungdom opp til 22,5 år som har gjennomgått protonstrålebehandling. Systematisk litteraturstudie er et omfattende søk hvor en samler inn relevante studier for å besvare en konkret problemstilling (NTNU, 2018, 1:40). Det ble søkt i medisinske databaser for å samle kvantitative studier som kunne bidra til å besvare forskningsspørsmålene.

Databasene benyttet er: CINAHL, EMBASE og Medline. Alle artiklene som ble vurdert for oppgaven finnes under vedlegg 2.

3.1 Søkemetode

Søkeprosessen foregikk i perioden 11. mars til 1. april. Det ble i samråd med veiledere og bibliotekar vedtatt sentrale søkeord som ble satt inn i et PICO-skjema, vedlagt i vedlegg 1. Med tanke på populasjonen, var det gunstig å kombinere “child” og “adolescence” med OR, på grunn av hvilke aldersgrupper databasene definerer som barn og ungdom. Med utgangspunkt i problemstillingen, hvor det ble tatt utgangspunkt i den nordiske definisjonen av barn, 18 år eller yngre, oppstod det en utfordring i søk i internasjonale studier. Det ble i samråd med veileder derfor bestemt å utvide aldersgruppen til 22,5 år, da dette var maks alder i studiene. I databasene brukt dekker “child” aldersgruppen 0-12 år, og “adolescence” 13-21 år.

Flere av artiklene benyttet tester for kognitiv funksjon. For å finne informasjon om disse testene ble det søkt i Google og Google Scholar, i tillegg til kontakt med psykologspesialist Kristin Sommereth Olsen.

3.2 Utvelgelse av artikler

Artiklene som dukket opp i dette litterære søket ble vurdert med utgangspunkt i følgende kriterier:

- Pasientgruppe 0-22,5 år
- Problemstilling med fokus på kognitiv funksjon etter protonstråling
- Bestråling av deler av, eller hele sentralnervesystemet
- Pasientene skulle følges opp etter endt behandling, minimumsperiode 2 år
- Pasientene skulle ha gjennomgått test for kognitive funksjon i forkant og etterkant av strålebehandlingen

3.3 Vurdering av artikler

Artiklene ble vurdert etter sjekklisten for prevalensstudie funnet på Helsebiblioteket.no. Sjekklisten er et hjelpemiddel for å besvare kritiske spørsmål til artiklene i forhold til hvilken grad de besvarer problemstillingen, og om resultatene kan stoles på (Helsebiblioteket, 2016). Gruppemedlemmene gjorde individuelle søk i databaser, og fremmet lovende funn for hverandre. Artiklene ble så vurdert i plenum etter sjekklisten og diskutert.

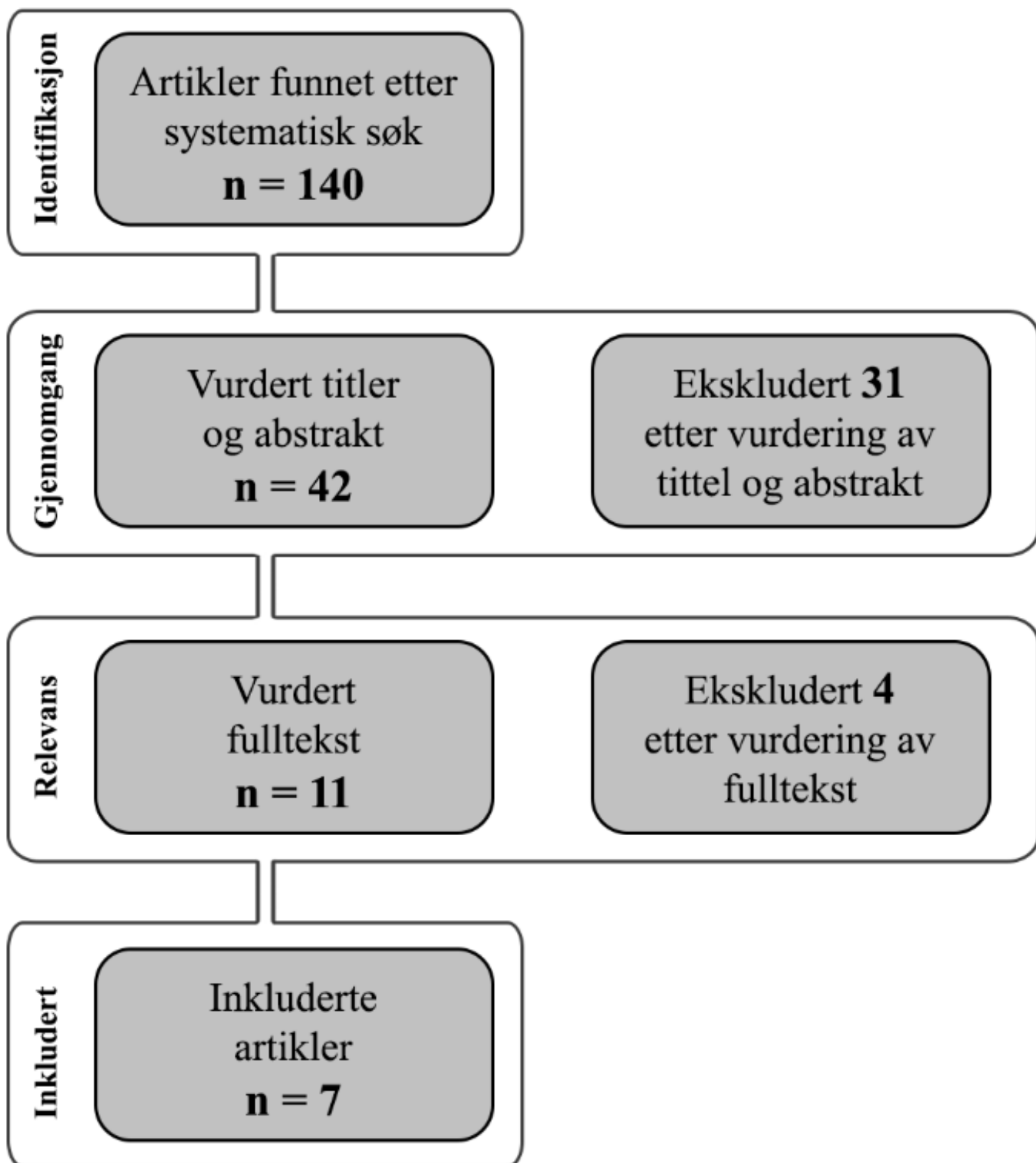
3.4 Tester

For å kartlegge kognitiv funksjon før og etter strålebehandling med protoner, blir det benyttet kognitive tester tilpasset barn og ungdom. Følgende tester ble presentert i studiene benyttet i denne oppgaven:

Test	Beskrivelse
WISC-IV (Weschler Intelligence Scale of Children IV)	Skalaen gir en omfattende vurdering av barn mellom 6-16 år sitt intelligensnivå, med tester for ordforråd, resonnement og forståelse (Grizzle, 2011).
FSIQ (Full-Scale Intelligence Quotient)	Skalaen regner ut en skår etter en WISC-IV-test. FSIQ er et sammendrag av en rekke kognitive funksjoner som verbal forståelse, persepsjon, hukommelse og prosesseringshastighet (Raiford et al., 2006).
Kaplan-Meier	Testen estimerer overlevelsestid ved å måle brøkdelen av personer som har overlevd en konkret behandling etter en viss tid (Geol et al., 2010).
Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0	Testen skal kunne definere «adverse events» og omfanget til det utløsende organet som gir bivirkning (Savarese, D. MF., 2020).
Common Terminology Criteria of Adverse Events v4.0	Testen utarbeider en alvorlighetsgrad i form av en skala for hver Adverse Event/alvorlige periode (U.S. Department of health and human services, 2009).
Delis–Kaplan Executive Function System (D-KEFS)	Tester for utøvende funksjon og prosesseringshastighet. (Antonini et al., 2017)
Beery-Buktenica Developmental Test of Visual-Motor Integration (VMI) – Sixth Edition	Tester for forholdet mellom visuell persepsjon og motorisk koordinasjon. (Antonini et al., 2017)
Children Memory Scale (CMS)	Test for å evaluere hukommelse hos barn 5-16 år med mangelfull prosesseringssevne, og hukommelses- og lærevansker (Vaupel, 2001).
Wechsler Memory Scale (WMS)	Skalaen oppgir primære indekser for en rekke kognitive egenskaper, som arbeidsminne og hukommelse for de mellom 16-89 år (Bosnes et al., 2012).

(Tabell 3.1: Tester benyttet i oppgaven som utvalgte studier har benyttet for å kartlegge kognitiv funksjon før og etter protonbehandling).

3.4 Flytskjema



4. Resultat

Totalt samlet gruppen inn 11 artikler, men endte opp med å inkludere syv av dem, da de resterende artiklene ikke møtte kriteriene til oppgavens problemstilling. Studiene ble utført i USA, Japan, Taiwan og Sveits, og ble utgitt mellom perioden 2015-2020. Oversikt over artiklene og deres resultater/egenskaper finnes i tabell 4.1.

Pulsifer et al. (2018) undersøkte kognitive og adaptive funksjoner hos barn og ungdom etter protonbehandling. Kognitiv skår var normal etter behandling. Konsentrasjonsevnen falt gjennomsnittlig med 5,2 poeng, hvorav den største nedgangen var hos pasienter <12 år, med en nedgang på 8,8 poeng. Det var minst nedgang hos de eldre pasientene. Full-scale intelligence quotient (FSIQ) forbedret seg for 33 pasienter, men falt for 25. FSIQ hadde gjennomsnittlig en nedgang på 3 poeng for hele pasientgruppen som gjennomgikk kraniospinal protonbehandling (CSI). FSIQ sank mest hos de yngre pasientene, med en nedgang på 6,3 poeng. Kognitiv svekkelse forekom hos 8 av de yngre pasientene. Konsentrasjonsevnen og arbeidsminnet var lavere for pasientene behandlet med CSI. Det var ingen signifikant forandring i adaptive ferdigheter.

Pulsifer et al. utførte en studie i 2015. Her ble baseline og oppfølgingstesting gjennomført, og var lavest for pasienter med motoriske eller sensoriske mangler. FSIQ lå gjennomsnittlig innenfor normalen hos hele pasientgruppen, derimot sank FSIQ med 6,3 poeng hos de yngre etter CSI-behandling. Funksjonssvekkelse økte fra 4,9% til 19,5% for de yngste, mens de eldres funksjonssvekkelse gikk fra 9,6% til 8,2%. For yngre pasienter falt konsentrasjonsevnen med 8,8 poeng etter CSI-behandling. Det ble ikke funnet noen betydelig forandring i arbeidshukommelse.

Kahalley et al. (2019) undersøkte endringer i nevrologiske scorer over tid hos pediatriske hjernesvulstpasienter behandlet med CSI, focal protonbestråling eller kirurgi. Proton-, focal- og operasjonsgruppene viste stabile nevrokognitive resultater over tid på tvers av alle indekser. I total CNS-gruppen falt Working Memory Index (WMI)-, Processing Speed Index (PSI)- og FSIQ-score signifikant, hvorav p-verdiene var henholdsvis 0,036, 0,004 og 0,017 for CSI. Andre indekser var stabile (p-verdi=>0,05).

Zureick et al. (2018) undersøkte sammenhengen mellom kliniske og dosimetriske risikofaktorer og hukommelsesresultater i en gruppe pasienter behandlet med protonstrålebehandling. Det ble ikke funnet noen betydelige endringer i immediate visual memory (IViM), delayed visual memory (DViM) eller FSIQ. Den største nedgangen i studien var delayed verbal memory (DveM) med 0,6 poeng. Kvinnelige pasienter utførte verbal memory-testene dårligere enn gutter. Immediate verbal memory (IVeM) sank gjennomsnittlig med 0,5 poeng.

Tran et al. (2020) rapportere det kliniske utfallet og livskvalitet etter protonbehandlet Cognitive Behavioral Therapy. Kognisjon og sosial funksjon ble rapportert lavere enn normalen etter protonbehandling. Dette gjaldt spesielt intellektuelle hemninger og manglende evner for sosial tilpasning. Det ble funnet stråleinduserte toksisiteter $\geq G2$ i form av nevrologiske lidelser hos 14 pasienter. G referer til radiation oncology/toxicity grading. Det er en skala for stråleinduserte bivirkninger fra 0 til 5, hvorav 0 er symptomfri og 5 er død (Cox et al., 1995). Sen $\geq G3$ kognitiv svekkelse ble funnet hos 5 av pasientene og det ble funnet sen $\geq G2$ kognitive forstyrrelser hos 26 pasienter.

Antonini et al. (2017) undersøkte oppmerksomhet, prosesseringshastighet og utøvende funksjon hos barn og ungdom som har hatt hjernesvulst behandlet med protonbestråling. Studien viste reduksjon av en rekke funksjoner, derav arbeidshukommelse, oppgaveløsning og organisering. Konsentrasjonsevnen sank for CSI-gruppen (p-verdi=0,009).

Mizumoto et al. (2017) evaluerte de langsiktige fordelene med protonbehandling. Kaplan-Meier metoden ble brukt for å dokumentere og vurdere seneffektene, og Common terminology Criteria for Adverse Events v3.0 for å gradere seneffektene. Stråling til hode, nakke og hjerne var signifikant assosiert med seneffekter. 22% opplevde seneffekter etter 5 år, mens 42% opplevde etter 10 år av grad 2 eller høyere. Grad 3 eller høyere opplevdes hos 8% etter 5 år og hos 20% etter 10 år; dette spesifikt for hode, nakke og hjerne. Hos pasienter som ikke hadde hode-, nakke- eller hjernetumor, opplevdes det ingen grad 2 eller høyere seneffekt innen 20 år etter behandling.

(Tabell 4.1: Inkluderte artikler i oppgaven).

Artikkel	Behandlingsteknikk	Antall pasienter	Mean alder [Range]	Mean oppfølging [Range]	Mean dose [Range]
Cognitive and Adaptive Outcomes After Proton Radiation for Pediatric Patients With Brain Tumors (Pulsier et al., 2018).	Protonstråling, med kirurgi eller cellegift CSI: n=60 Focal: n=93	155	8,9 år [1-22,5]	3,6 år [1.1-11.4]	CSI: 23.4 Gy [18-36] Focal: 52.2 Gy [30.6-57.6]
Early Cognitive Outcomes Following Proton Radiation in Pediatric Patients With Brain and Central Nervous System Tumors (Pulsier et al., 2015).	Protonstråling, kirurgi og cellegift. CSI: n=27 Focal: n=32	60	12,3 år [6,3-21,7]	2,5 år [1-8.3]	46.7 Gy [≤23.4 & >23.4] Artikkelen gir ikke mer detaljert informasjon om dosebidrag.
Prospective, longitudinal comparison of neurocognitive change in pediatric tumor patients treated with proton radiotherapy versus surgery only (Kahalley et al., 2019).	Protonstråling, focal og kirurgi. CSI: n=22 Focal: n=31 Kirurgi: n=40	93	9,7 år [3-18]	[0-6] Gjennomsnitt ikke oppgitt	CSI: 54 Gy (median) [45-54] Focal: 50.4 Gy (median) [30-59.4]
Left hippocampal dosimetry correlates with visual and verbal memory outcomes in survivors of pediatric brain tumors (Zureick et al., 2018).	Protonstråling. Uklart forhold mellom behandlingsmetoder.	70	12,1 år [5-22,5]	3 år [1,1-11,4]	Med CSI: 38.5 Gy Uten CSI: 14.2 Gy Artikkelen gir ikke mer detaljert informasjon om dosebidrag.
Clinical outcomes and quality of life in children and adolescents with primary brain tumors treated with pencil beam scanning proton therapy (Tran et al., 2020).	Pencil beam scanning (PBS) protonstråling CSI: n=21 Videre demografisk informasjon uklart.	206	3,1 år [0,8-18,2]	4 år [0.3-18.5]	54 Gy [18-64.8] Artikkelen skiller ikke mellom dosebidrag ved CSI og focal bestråling
Attention, processing speed, and executive functioning in pediatric brain tumor survivors treated with proton beam radiation therapy (Antonini et al., 2017).	CSI: n=21 Focal: n=18	39	[6-19]	3,61 år [1.56 - 16.27]	CSI: 55.8 Gy (median) [45-55.8] Focal: 50.4 Gy (median) [45-60]
Long-term follow-up after proton beam therapy for pediatric tumors: a Japanese national survey (Mizumoto et al., 2017).	Protonstråling Videre demografisk informasjon ikke oppgitt.	62	10 år [0-19]	8,1 år [5-31.2]	50.4 Gy (median) [10.8-81.2] Artikkelen skiller ikke mellom dosebidrag ved CSI og focal bestråling

5. Diskusjon

Oppgaven sammenlignet resultater fra syv ulike studier for å undersøke problemstillingen: *Hvilke effekter kan protonbehandling mot sentralnervesystemet ha for barn og ungdoms kognitive funksjon?* Studiene som ble valgt for å besvare problemstillingen tok for seg barn og ungdom med kreft i sentralnervesystemet som har gjennomgått protonbehandling, og forskjellige aspekter av hva slags effekter protonbehandling mot sentralnervesystemet kan ha for pasientenes kognitive funksjon. Diskusjonen tar utgangspunkt i følgende forskningsspørsmål: *Er protoner et godt behandlingsalternativ for denne pasientgruppen? Hvordan påvirker behandlingsområdet utfallet (CSI vs. focal)? Er det noen spesifikke kognitive bivirkninger som gjentar seg?*

Protonbehandling gir en avgrenset doseavsetning, og er i mange land sett på som et godt alternativ til konvensjonell strålebehandling med fotonbestråling for å minske mengden dose til friskt vev (Olsen et al., 2014). En barne/ungdomshjerne er i stadig utvikling og styrer en rekke mentale, kognitive funksjoner. Svikt under denne prosessen kan medføre biopsykososiale utfordringer (Universitetet i Oslo, 2020) (Malt, 2019) (Sunnaas sykehus HF, 2011).

Enkelte studier fremmer med sine resultater at selv om det forekommer kognitive svekkelser ved protonstråling er det fortsatt et egnet tilbud (Mizumoto et al., 2017). Likevel medbringer protonbehandling visse utfordringer knyttet til dens nøyaktige doseavsetting og bragg-peak. Under doseplanleggingen kan det oppstå usikkerhet knyttet til pasientens anatomi og konvertering til Hounsfield-enheter i CT-bilder (McGowan et al., 2014) (Hellebust, 2020). I tillegg har protonbestråling noe høyere RBE enn fotonbestråling, hvilket vil si at selv om protonstråler sparer rundtliggende vev, kan det ha en høyere biologisk effekt på vevene som treffes (Morgan et al., u.å).

5.1 CSI versus focal

Mizumoto et al. (2017) fremmer at forskjellene i utfall på kognitiv funksjon har en bemerkbar sammenheng med bestrålingsområdet. Focal protonbestråling er forbundet med stabil nevrokognitiv funksjon til overlevelse. Resultatene var like, uavhengig om pasientene fikk focal protonbestråling eller ingen strålebehandling. I motsetning til focal, viser CSI å være en nevrokognitiv risikofaktor (Kahalley et al., 2019). Pulsifer et al., 2018 fant verre resultater på konsentrasjonsevne og arbeidsminne med CSI enn focal bestråling. Antonini et al. (2017) konkluderer imidlertid med at det ikke ser ut til at protonbehandling medfører stor risiko til kognitive hemmelser.

5.2 Konsentrasjonsevne

Pulsifer et al. (2018), Pulsifer et al. (2015) og Kahalley et al. (2019) sine resultater viser at konsentrasjonsevnen var signifikant dårligere etter protonbehandlingen, sammenlignet med nasjonale forventninger til kognitiv funksjon av de ulike aldersgruppene. Disse pasientene fikk CSI-behandling. Antonini et al. (2017) sine resultater viser også unormale funn ved konsentrasjonsevnen til flere av pasientene i form av at de leste færre ord enn det som er forventet for deres aldersgruppe. Resultatene falt likevel innenfor normalen. Dette gjaldt også for de som fikk CSI.

5.3 Hukommelse

Svekkelse i hukommelsesevner er en gjentakende trend i flere av artiklene. Kahalley et al., (2019) fant en signifikant nedgang i hukommelse for de behandlet med CSI. Antonini et al. (2017) viser til en reduksjon av utøvende funksjoner som arbeidshukommelse, oppgaveløsning, hemmende kontroll og organisering. Disse svekkelsene ble bare funnet med pasientene som fikk CSI; alle testene utført på pasientene som fikk focal behandling var normale. Pulsifer et al., (2018) fremmer en større risiko for svekkelse av arbeidshukommelse ved CSI, sammenlignet med pasienter som har mottatt focal bestråling. Etter en oppfølgingstid på 2,5 år hevder Pulsifer et al., (2015) å ikke finne noen betydelig forandring i pasientenes arbeidshukommelse.

Zureick et al. (2018) gjennomførte diverse hukommelsestester hvor det ble funnet noe nedgang, spesielt ved delayed verbal memory. Korrelasjonen mellom venstre hippocampus-dosimetri og hukommelsesresultater etter protonbestråling, viser at venstre hippocampus-sparsomme protonbehandlingsplaner kan ivareta hukommelsesevnene til barn og ungdom med hjernesvulst. Nedgangen hadde imidlertid ingen klinisk betydning.

5.4 FSIQ

Flere av studiene utførte FSIQ-tester på pasientene for å samle inn data om pasientenes kognitive utvikling. Zureick et al., (2018) fant ingen signifikant forskjell etter å ha utført FSIQ-tester. Studiet av Kahalley et al. (2019) og Pulsifer et al. (2018) fant derimot ut at FSIQ falt signifikant hos pasientene som fikk CSI-behandling. Pulsifer et al. (2015) gjennomførte FSIQ-tester på sine pasienter, hvor den største nedgangen lå hos de yngre pasientene. FSIQ var dog gjennomsnittlig stabil etter protonbehandling.

5.5 Korrelasjoner og sammenhenger

Noen av artiklene fremmer en viss korrelasjon mellom pasientens alder og utfall av kognitiv funksjon. Pasienter opplever statistisk sett større målbar kognitiv svikt desto yngre de er (*Pulsifer et al., 2015*). Samtidig ble det gitt gjennomsnittlig lavere stråledose til yngre pasienter. Pulsifer et al. utførte i 2018 en studie som videre støtter korrelasjonen mellom alder og alvorlighetsgrad av seneffekter. FSIQ fikk en nedgang på gjennomsnittlig 3 poeng, hvilket ikke var av vesentlig klinisk betydning.

Mizumoto et al. (2017) fremmer at forskjellene i utfall på kognitiv funksjon ikke har direkte sammenheng mellom alder og alvorlighetsgrad av seneffekter.

Zureick et al. (2018) sine resultater sier at de kvinnelige pasientene hadde en tendens til å utføre “verbal memory” dårligere enn guttene. Dette er imidlertid den eneste artikkelen som fremmer kjønn som en potensielt betydelig variabel.

5.6 Oppgavens svakheter/begrensninger

Oppgaven inkluderte barn og ungdom opptil 22 år, altså ikke etter Norges definisjon av barn. Kognitiv svikt opptrer først merkbart en stund etter behandling. Senbivirkninger er definert som irreversible, og tiltak iverksettes sjeldent mindre enn 1 år etter avsluttet behandling, da det er sannsynlig at eventuelle akutte bivirkninger som oppleves etter sykdom og behandling har gått over i en mulig vedvarende tilstand (*Barnekreftforeningen, u.å.*). De inkluderte studiene hadde en gjennomsnittlig oppfølgingstid på >2 år, men enkelte pasienter kunne ha kortere oppfølgingstid. Det er ikke brukt samme tester og metoder i de forskjellige artiklene. På bakgrunn av dette vil artiklene detektere kognitiv svikt på forskjellige måter. Variasjon i dosebidraget per fraksjon og totaldose problematiseres ikke. Det ville også vært nyttig med mer informasjon om pasientenes multimodale behandling, hvilket heller ikke problematiseres i artiklene når de vurderer protonbehandling som årsak til seneffekter.

5.7 Videre forskningsbehov

Det ble benyttet forskjellige testmetoder, hvilket bør tas i betraktning når man vurderer artiklenes resultater opp mot hverandre. Mizumoto et al. (2017) hadde den lengste gjennomsnittlige oppfølgingstiden på 8,1 år. For å studere langtidseffekter av protonbehandling vil det være ønskelig med flere studier med lengre oppfølgingstid. En rekke av studiene presiserer behovet for videre forskning som innebærer flere pasienter over lenger tid.

Det bør også være av interesse å studere dosebidrag per fraksjon/totaldose til målvolument og risikoorgan, for å vurdere relasjon til senbivirkninger. Herunder også informasjon om cellegift og operasjon.

6. Konklusjon

Studiene undersøkt viser at strålebehandling mot sentralnervesystemet hos barn og ungdom med kreft innebærer en klar risiko for svekkelse i deres utvikling av kognitive funksjon, spesielt i forhold til hukommelse, konsentrasjonsevne og FSIQ. CSI viser å være en større nevrokognitiv risikofaktor enn focal-bestråling. Protonstråling gir imidlertid en avgrenset doseavsetning i vevet, hvilket medfører færre seneffekter. Protonbehandling ser ut til å være en egnet behandlingsmetode for denne pasientgruppen.

7. Litteraturliste

Antonini, T. N., Ris, M. D., Grosshans, D. R., Mahajan, A., Okcu, M. F., Chintagumpala, M., Paulino, A., Child, A. E., Orobio, J., Stancel, H. H. & Kahalley, L. S. (2017). Attention, processing speed, and executive functioning in pediatric brain tumor survivors treated with proton beam radiation therapy. *Eleviser*, 2017, Volum 124, Issue 1, P89-97. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.06.010>

Bosnes, O. & Troland, K. (2012). Wechsler Memory Scale-III og Wechsler Adult Intelligence Scale-III utprøvd i et utvalg av HUNT 3-populasjonen. *Tidsskrift for Norsk psykologforening*, Vol 49, nummer 5, 2012, side 462-467. <https://psykologtidsskriftet.no/fagartikkel/2012/05/wechsler-memory-scale-iii-og-wechsler-adult-intelligence-scale-iii-utprovd-i-et?redirected=1>

Barnekreftforeningen. (u. å). *Seneffekter ved hjernesvulst*. <https://www.barnekreftforeningen.no/barnekreft/seneffekter/seneffekter-hjernesvulst>

Cherry, P. & Duxbury, A. M. (2020). *Practical Radiotherapy: Physics and Equipment*. (3.utg.). Utgiver: John Wiley & Sons Ltd.

Cox, J. D., Stetz, J., & Pajak, T. F. (1995). Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 31(5), 1341–1346. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(95\)00060-C](https://doi.org/10.1016/0360-3016(95)00060-C)

Dahle, T. J. (2020, 22.april). *Mer nøyaktig dose i kreftbehandling med proton og karbonion*. Universitetet i Bergen. <https://www.uib.no/nye-doktorgrader/135196/mer-n%C3%B8yaktig-dose-i-kreftbehandling-med-proton-og-karbonion>

Department of health and human services (2009, 28. Mai). U.S. *Common Terminology Criteria of Adverse Events v4.0*. National Cancer Institute. Hentet fra: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/Archive/CTCAE_4.0_2009-05-29_QuickReference_8.5x11.pdf

Direktoratet for Strålevern og Atomsikkerhet. (2003). *Volum og doser ved strålebehandling: Definisjoner, retningslinjer for bruk, dokumentasjon og rapportering*. Hentet fra: <https://dsa.no/publikasjoner/stralevernrapport-12-2003-volum-og-doser-ved-stralebehandling/straalevernrapport-2003-12-volum-og-doser-ved-straalebehandling-definisjoner-retningslinjer-dokumentasjon-rapportering.pdf> 3.5.2021

Goel, M. K., Khanna. P & Kishore. J. (2010). Understanding survival analysis: Kaplan-meier estimate. *Int J Ayurveda Res.* 2010 Oct-Dec; 1(4): 274-278. doi: [10.4103/0974-7788.76794](https://doi.org/10.4103/0974-7788.76794). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3059453/>

Grizzle R. (2011) Wechsler Intelligence Scale for Children, Fourth Edition. In: Goldstein S., Naglieri J.A. (eds) *Encyclopedia of Child Behavior and Development*. Springer, Boston, MA. https://doi.org/10.1007/978-0-387-79061-9_3066

Grunnloven. (1814). *Kongeriket Norges Grunnlov* (LOV-1814-05-17). Lovdata. https://lovdata.no/dokument/NL/lov/1814-05-17/KAPITTEL_1-5#KAPITTEL_1-5

Hellebust, T. P. (2020). *Protonbehandling; muligheter og utfordringer*. Hentet fra: <https://onkonytt.no/protonbehandling-muligheter-og-utfordringer/> 3.5.2021

Helsebiblioteket. (2016). *Sjekklistor*. Hentet fra: <https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/kritisk-vurdering/sjekklistor>

Helsedirektoratet. (2020). *Seneffekter etter kreftbehandling* (IS-2872). https://www.helsedirektoratet.no/rapporter/seneffekter-etter-kreftbehandling/Seneffekter%20etter%20kreftbehandling.pdf/_attachment/inline/3d984c2a-7926-4d1a-a5f0-06d48fe7c95f:f3e498d059734ff34b013c1c206877e488e95600/Seneffekter%20etter%20kreftbehandling.pdf

Helsedirektoratet, (2020, 26. mai). *Strålebehandling*. Helsebiblioteket. <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/barnekreft/behandling/str%C3%A5lebehandling>

g

Holck, P. (2020). *Limbiske system*. Hentet fra: https://sml.snl.no/limbiske_system
27.04.2021

Kahalley, L. S., Douglas Ris, M., Mahajan, A., Fatih Okcu, M., Chintagumpala, M., Paulino, A. C., Whitehead, W. E., Minard, C. G., Stancel, H. H., Orobio, J., Xue, J. J., Warren, E. A., & Grosshans, D. R. (2019). Prospective, longitudinal comparison of neurocognitive change in pediatric brain tumor patients treated with proton radiotherapy versus surgery only. *Neuro-oncology*, 21(6), 809–818. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz041>

Kamran, S.C., Goldberg, S.I., Kuhlthau, K.A., Lawell, M.P., Weyman, E.A., Gallotto, S.L., Hess, C.B., Huang, M.S., Friedmann, A.M., Abrams, A.N., MacDonald, S.M., Pulsifer, M.B., Tarbell, N.J., Ebb, D.H. and Yock, T.I. (2018), Quality of life in patients with proton-treated pediatric medulloblastoma: Results of a prospective assessment with 5-year follow-up. *Cancer*, 124: 3390-3400. <https://ezproxy2.usn.no:3481/10.1002/cncr.31575>

Klepp, O. (2019, 3. oktober). *Lineærakselerator*. Store Norske Leksikon. <https://sml.snl.no/line%C3%A6rakselerator>

Klepp, O. (2018, 20. oktober). *Strålebehandling*. Store Norske Leksikon. <https://sml.snl.no/str%C3%A5lebehandling>

Klepp, O. (2018, 18. januar). *Stråledose*. Store Norske Leksikon <https://sml.snl.no/str%C3%A5ledose>

Kreftlex. (u. å). *Strålebehandling etter operasjon ved brystkreft*. <https://kreftlex.no/Brystkreft/ProsedyreFolder/BEHANDLING/Stralebehandling/Stralebehandling-av-brystkreft-behandling-av-brystvegg?lg=ks&CancerType=Bryst&containsFaq=False>

Kreftregisteret. (2019). *Cancer in Norway*. (ISSN: 0806-3621). https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2019/cin_report.pdf

Malt, U. (2019, 13 desember). *Kognitiv Funksjon*. Store Norske Leksikon. Hentet fra: https://snl.no/kognitive_funksjoner

McGowan, S. E., Burnet, N. G. & Lomax, A. J. (2014). *Treatment planning optimisation in proton therapy*. *Br J Radiol* 2013;86:20120288.

<https://www.birpublications.org/doi/10.1259/bjr.20120288>

Mizumoto M, Murayama S, Akimoto T, Demizu Y, Fukushima T, Ishida Y, Oshiro Y, Numajiri H, Fuji H, Okumura T, Shirato H, Sakurai H. Long-term follow-up after proton beam therapy for pediatric tumors: a Japanese national survey. *Cancer Sci*. 2017 Mar;108(3):444-447. doi: 10.1111/cas.13140. PMID: 28004469; PMCID: PMC5378281.

Morgan. M. A. & Vajuhudeen. Z. (u. å). *Radiation weighting factor*. Radiopedia. <https://radiopaedia.org/articles/radiation-weighting-factor>

NHI. (2020). *Hjernesvulst, behandling*. Hentet fra: <https://nhi.no/sykdommer/hjernenesystem/nevrokirurgi/hjernesvulst-behandling/?hp=true> 3.5.2021

NTNU Undervisning. (2018, 19.desember). *Litteraturstudie som metode* (Video). Youtube. <https://www.youtube.com/watch?v=KF3PtpaDsm8>

Nordeng, H. & Spigset, O. (2018). *Legemidler og bruken av dem*. (3.utg.). Gyldendal.

Olsen, D, R., Bruland, Ø & Norderhaug, I. (2014, 09.09). Protonterapi. FHI. Hentet fra: <https://www.fhi.no/publ/eldre/protonterapi/>

Oslo universitetssykehus. (2021, 21.april). *Hjernesykdommer og skader*. uio. <https://www.med.uio.no/om/aktuelt/arrangementer/forskningsdagene/utstillingsbilde-4-hjernesykdommer-og-skader.html>

Pulsifer, M. B., Duncanson, H., Grieco, J., Evans, C., Tseretopoulos, I. D., MacDonald, S., Tarbell, N. J. & Yock, T. I. (2018). Cognitive and Adaptive Outcomes After Proton Radiation for Pediatric Patients With Brain Tumors. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 102, No. 2, P391-398. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.05.069>

Pulsifer, M. B., Sethi, R. V., Kuhlthau, K. A., MacDonald, S. M., Tarbell, N. J & Yock, T. I. (2015). Early Cognitive Outcomes Following Proton Radiation in Pediatric Patients With Brain and Central Nervous System Tumors. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 93, No. 2, P400-407. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.06.012>

Raiford, S. E., Weiss, L. G., Rolhus, E. & Coalson, D. (2006). *WISC-IV General Ability Index*. Hentet fra: [https://www.pearsonclinical.co.uk/Psychology/ChildCognitionNeuropsychologyandLanguage/ChildGeneralAbilities/WechslerIntelligenceScaleforChildren-FourthUKEdition\(WISC-IVUK\)/ForThisProduct/WISC-IVGeneralAbilityIndex.aspx](https://www.pearsonclinical.co.uk/Psychology/ChildCognitionNeuropsychologyandLanguage/ChildGeneralAbilities/WechslerIntelligenceScaleforChildren-FourthUKEdition(WISC-IVUK)/ForThisProduct/WISC-IVGeneralAbilityIndex.aspx) 27.04.2021

Rowe, L. S., Krauze, A. V., Ning, H., Camphausen, K. A., Kaushal, A. (2017). Optimizing the Benefit of CNS Radiation Therapy in the Pediatric Population-PART 2: Novel Methods of Radiation Delivery. *Cancer Network*. Hentet fra: <https://www.cancernetwork.com/view/novel-therapies-for-metastatic-triple-negative-breast-cancer-spotlight-on-immunotherapy-and-antibody-drug-conjugates> 14.05.2021

Sand, O., Sjaastad, Ø. V., Haug, E & Bjålie, J. G. (2016). *Menneskekroppen* (2. utg). Gyldendal.

Savarese, D. MF. (2020, 12.oktober). *Common terminology criteria for adverse events*. Up to date. <https://www.uptodate.com/contents/common-terminology-criteria-for-adverse-events>

Statens Strålevern. (2012). *Volum og doser i stråleterapi. Definisjoner og anbefalinger*. Hentet fra: <https://docplayer.me/15768007-Stralevernrapport-2012-9-volum-og-doser-iekstern-straleterapi-definisjoner-og-anbefalinger.html> 7.5.2021

Sunnaas Sykehus HF. (2011). *Hverdagsliv med kognitive endringer*. Hentet fra: https://www.sunnaas.no/Documents/Brosjyrer/Hverdagsliv_med_kognitive_endringer.pdf

Tabrizi, S., Yeap, B. Y., Sherman, J. C., Nachtigall, L. B., Colvin, M. K., Dworkin M., Fullerton, B. C., Daartz, J., Royce, T. J., Oh, K. S., Batchelor, T. T., Curry, W. T.,

Loeffler, J. S. & Shih, H. A. (2019). Long-term Outcomes and Late Adverse Effects of a Prospective Study on Proton Radiotherapy for Patients with Low-grade Glioma. *Radiother Oncol.* 2019 Aug; 137: 95–101. Doi: [10.1016/j.radonc.2019.04.027](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.04.027)

Tran, S., Lim, P. S., Bojaxhiu, B., Teske, C., Baust, K., Zepter, S., Kliebsch, U., Timmerman, B., Calaminus, G. & Weber, D. C. (2020). Clinical outcomes and quality of life in children and adolescents with primary brain tumors treated with pencil beam scanning proton therapy. *Pediatric Blood & Cancer*, Volum 67, Issue 12, 2020.

<https://doi.org/10.1002/pbc.28465>

Universitetet i Oslo. (2020, 15.september). *Hjernens utvikling: Oversikt.*

<https://www.med.uio.no/om/aktuelt/arrangementer/forskningsdagene/utstillingsbilde-7-hjernens-utvikling.html>

Vaupel, C. A. (2001). Test Reviews : Cohen, M. J. (1997). Children's Memory Scale. San Antonio, TX: The Psychological Corporation. *Journal of Psychoeducational Assessment*, 19(4), 392–400. <https://doi.org/10.1177/073428290101900408>

Zureick, A.H., Evans, C.L., Niemierko, A., Grieco, J.A., Nichols, A.J., Fullerton, B.C., Hess, C.B., Goebel, C.P., Gallotto, S.L., Weyman, E.A., Gaudet, D.E., Nartowicz, J.A., Ebb, D.H., Jones, R.M., MacDonald, S.M., Tarbell, N.J., Yock, T.I. and Pulsifer, M.B. (2018), Left hippocampal dosimetry correlates with visual and verbal memory outcomes in survivors of pediatric brain tumors. *Cancer*, 124: 2238-2245.

<https://ezproxy2.usn.no:3481/10.1002/cncr.31143>

Vedlegg 1: PICO-skjema

Population	Population	Intervention	Outcome
Child	Childhood cancer	Proton therapy	Side effects
Pediatrics	Meningioma	Proton beam therapy	Late effects
Adolescence	Brain neoplasms		Adverse effects
	Brain tumor		Adverse reactions
			Toxicities
			Proton therapy/AE [Adverse effects]
			Long term adverse effects
			Brain infarctions
			Cognition

Vedlegg 2: Fullstendig liste over artikler vi har vurdert

Artikkelnavn (med forfatter)	Antall pasienter	Lokalisasjon for studiet	Mean alder (år)	Range (år)	Mean Oppfølgings-Tid (år)	P-verdi	Behandling/område
Cognitive and Adaptive Outcomes After Proton Radiation for Pediatric Patients With Brain Tumors (Pulsifer et al., 2018).	155	MGH, Francis H. Burr Proton Center.	8,9	1-22.5	3,6	<0.05	CSI= 60 pas. Medullablastoma (n=52), Germ cell (n=6), annet (n=2) Focal= 93pas craniopharyngioma (n=28), ependyoma (25), gila tumor (n=22), Germ cell (n=6), annet (n=12).
Early Cognitive Outcomes Following Proton Radiation in Pediatric Patients With Brain and Central Nervous System Tumors (Pulsifer et al., 2015)	106 (46 av dem ekskludert)	Massachusetts General Hospital (MGH) Francis H. Burr Proton Center.	12.3	6.3-21.7	2.5	0,05	Hjerne og CNS CSI: Medullablastoma (m/ boost) (n=38,3%), germ-cell tumor (n=4) Partial brain radiation: craniopharyngioma (n=15%), lav-gradig glioma (n=18,3%), ependymoma (n=11,7%), germ-cell tumors (n=5) (m/ boost).

Artikkelnavn (med forfatter)	Antall pasienter	Lokalisasjon for studiet	Mean alder (år)	Range (år)	Mean Oppfølgings-tid (år)	P-verdi	Behandling/område
Long-term Outcomes and Late Adverse Effects of a Prospective Study on Proton Radiotherapy for Patients with Low-grade Glioma	20	Ukjent	37,5	22-56	6,8	0.05	Lavgradig gliom Protonbehandling
Clinical outcomes and quality of life in children and adolescents with primary brain tumors treated with pencil beam scanning proton therapy (Tran et al., 2020).	221	Sveits	4,1	0,8-18,2	4,2	<0,5	Ependymoma (n=88) Glioma (n=37) Craniopharyngioma (n=22) ATRTR (n=21) Medulloblastoma (n=15) CSI ble gitt til 21 pas. hvorav 4 fikk fotoner med en proton boost. Tre pasienter fikk litt fotonbehandling.
Long-term follow-up after proton beam therapy for pediatric tumors: a Japanese national survey (Mizumoto et al., 2017).	62	Japan	10	0-19	8,1	Ukjent	Hode og nakke (n=24), hjernen (n=22), abdomen (n=9), annet (n=7)

Artikkelnavn (med forfatter)	Antall pasienter	Lokalisasjon for studiet	Mean alder (år)	Range (år)	Mean Oppfølgings-tid (år)	P-verdi	Behandling/område
Prospective, longitudinal comparison of neurocognitive change in pediatric tumor patients treated with proton radiotherapy versus surgery only (Kahalley et al., 2019).	93	USA	9,7	3-18	2,9	<0.05	CNS brainstem glioma, high-grade glioma, or atypical teratoid/rhabdoid tumor
Attention, processing speed, and executive functioning in pediatric brain tumor survivors treated with proton beam radiation therapy (Antonini et al., 2017).	39	USA	3,61	6-19	3,61	<0.05	Craniospinal (CSI= 21) og focal (n= 18)
Risk of brainstem necrosis in pediatric patients with central nervous system malignancies after pencil beam scanning proton therapy (Vogel et al., 2019)	166	USA	10	0,5-20	19,6	Ukjent	Hjernestammen

Artikkelnavn (med forfatter)	Antall pasienter	Lokalisasjon for studiet	Mean alder (år)	Range (år)	Mean Oppfølgings-tid (år)	P-verdi	Behandling/område
Maintenance of multidomain neurocognitive functions in pediatric patients after proton beam therapy: A prospective case-series study (Yang et al., 2018)	8	Taiwan	9,72	?-16	39 dager	Ukjent	4 fotoner og 4 protoner
Left hippocampal dosimetry correlates with visual and verbal memory outcomes in survivors of pediatric brain tumors (Zureick et al., 2018).	70	USA	12,2	5-22,5	3	0.05	Pasienter med generell hjernetumor (primary brain tumor) Medulluloblastoma, Glioma, Cranioopharyngioma, Ependyoma, Germ cell, Neurocytoma
Quality of life in patients with proton-treated pediatric medulloblastoma: Results of a prospective assessment with 5-year follow-up (Kamran et al., 2018).	161	USA	7,6	2-18	5	0.05	Medulloblastoma

