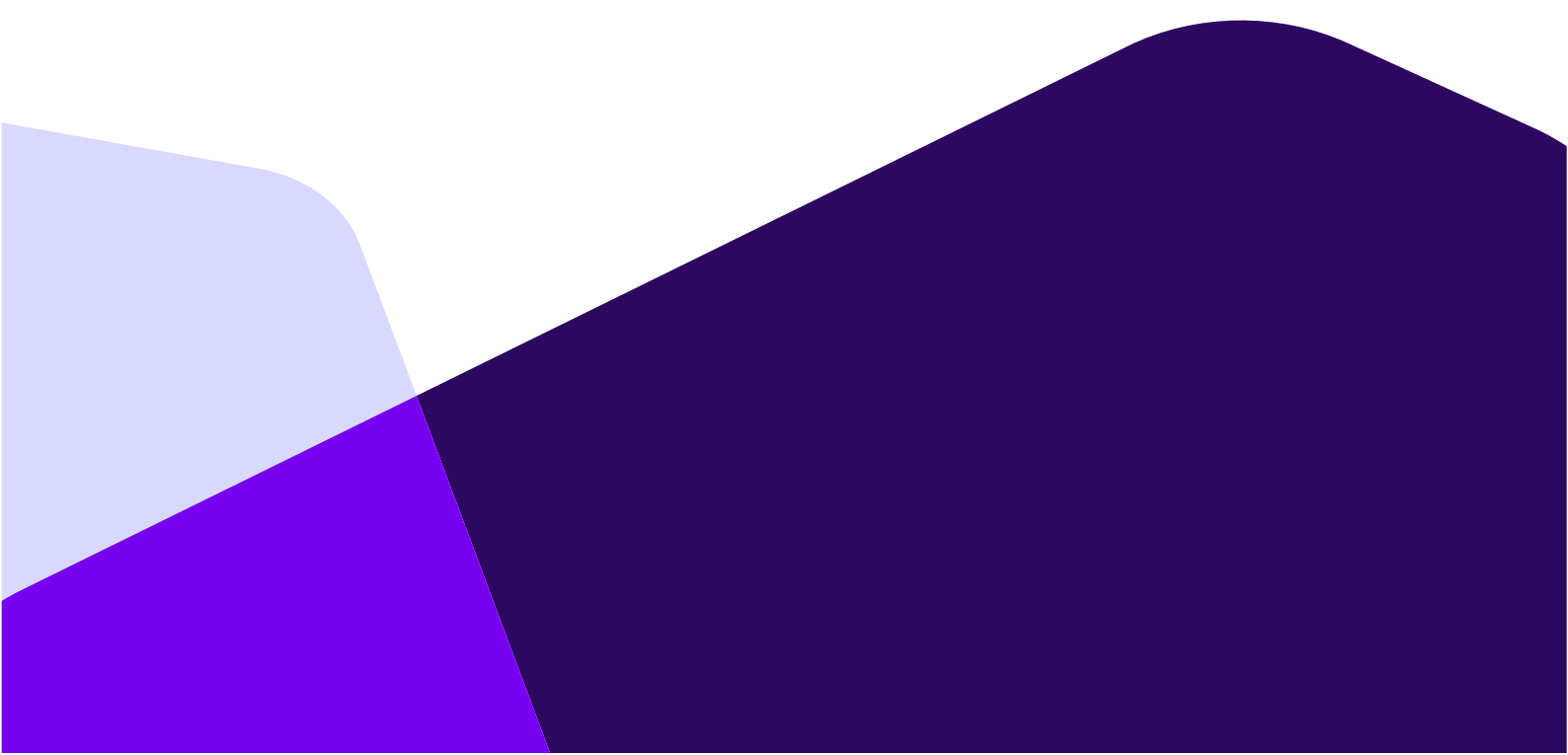


Ingrid Vethe Hernes og Amalie Jansdatter

Illuminating the hidden cost: A systematic review of cognitive late effects and cancer-related fatigue in treated paediatric brain tumors



Universitetet i Sørøst-Norge

Fakultet for Helse- og sosialvitenskap

Institutt for optometri, radiografi og lysdesign

Postboks 4

3199 Borre

<http://www.usn.no>

© 2024 Ingrid Vethe Hernes og Amalie Jansdatter

Denne avhandlingen representerer 30 studiepoeng

Sammendrag

Formålet med masteroppgaven var å undersøke tidligere forskning på kognitive seneffekter som kan relateres til kreftrelatert fatigue hos pasienter som har gjennomgått primær hjernebestråling før fylte 18 år. Oppgaven er skrevet som en artikkel med kappe. Publisering av artikkel er planlagt i tidsskriftet *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior*. Artikkelen presenterer litteraturstudien, og kappen presenterer utdypende teori om strålebehandling av primær hjernekreft av barn og unge, samt kognitive seneffekter som kan relateres til fatigue. Det legges også frem en utdypende metodediskusjon.

PRISMA-S utgjør rammeverket for litteraturstudien der de inkluderte artiklene ble systematisk analysert. Analysen resulterte i fire temaer som summerer de kognitive seneffektene opplevd av pasienter som har gjennomgått primær hjernebestråling før fylte 18 år. 1) Nevrokognitive funksjoner og lidelser, 2) Intellektuell fungering, 3) Spesifikke kognitive funksjoner, 4) Hverdagsliv, sosialfungering og ytelse. Disse fire temaene kan omfavnes av begrepet kreftrelatert fatigue, (CrF).

De identifiserte temaene gav rom for å diskutere kognitive seneffekter og CrF og se på deres relasjon knyttet til strålebehandling av primær hjernekreft. Litteraturstudien synliggjør behov for detaljert informasjon om strålebehandlingen. Dette for å kunne adressere og forebygge kognitive seneffekter og fatigue som berører barn og unge etter å ha gjennomgått strålebehandling mot primær hjernetumor.

Emneord: Strålebehandling, pediatrik hjernekreft, toksisitet, seneffekt, fatigue

Abstract

The purpose of this master's thesis is to examine previous research on cognitive late effects that can be related to cancer-related fatigue in patients who have undergone primary brain irradiation before the age of 18. This master's thesis is written as an article with a cover. Publication of the article is planned in the journal *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior*. The article contains the review. The cover contains a broader presentation of theory about radiation treatment of primary brain cancer in children and young people and late cognitive side effects that can be related to fatigue. An in-depth method discussion is also presented.

A literature study was carried out under the PRISMA-S framework and a systematic analysis of the included articles was used. The analysis resulted in four themes that summarize the cognitive late effects that patients who have undergone primary brain irradiation before the age of 18 experience struggling with in their everyday lives: 1) neurocognitive functions and disorders, 2) intellectual functioning, 3) specific cognitive functions, and 4) daily life and social functioning, and performance. These four themes can be encompassed by the term cancer-related fatigue (CrF).

The identified themes give room to discuss cognitive late effects and cancer-related fatigue and their relationship and direct connection to radiotherapy of primary brain tumours. The literature study highlights the need for detailed information about the radiation treatment that is given in order to be able to address and prevent cognitive late effects and fatigue that affect children and young people after undergoing radiation treatment for a primary brain tumor.

Keywords: Radiation therapy, pediatric brain cancer, toxicity, late effect, fatigue

Forord

Denne masteroppgaven markerer siste arbeid for vår masterutdanning som vi har hatt i kombinasjon med jobb og videreutdanning perioden 2021-2024. Vi er begge utdannet stråleterapeuter og det falt seg naturlig å skrive en oppgave som omhandler strålebehandling. Etter å ha lest og hørt historier om hvordan kognitive seneffekter kan påvirke livet for dem som har mottatt strålebehandling mot primær hjernetumor tidlig i sitt liv, vekket dette en nysgjerrighet hos oss. Vi ønsket å se nærmere på hvordan kognitive bivirkninger og fatigue påvirket denne pasientgruppen for å senere vurdere om det framkom informasjon som kan benytte fra et stråleterapeutisk perspektiv for å gjøre pasientenes hverdag bedre.

Vi ønsker å takke våre veiledere Mathilde Haraldsen Normann og Anita Nordsteien som har vært til stor hjelp for oss gjennom denne oppgaven med konstruktive tilbakemeldinger, veiledning, kompetanse, råd og raus tilgjengelighet. Takk til våre arbeidsgivere ved Universitetssykehuset Nord-Norge og Haukeland universitetssykehus som har gitt oss spillerom for å ta denne utdanningen mens vi har vært i jobb. Vi er stolte av prosjektet vårt og føler oss heldige som har kunne gjøre dette sammen.

Til slutt, en stor takk til samboere, familie og venner for tålmodighet og støtte og en spesiell takk til Ada.

Bergen/Tromsø, 15. mai 2024

Ingrid Vethe Hernes og Amalie Jansdatter

Antall ord kappe: 5301

Antall ord artikkel: 6000

Innhold

1	Introduksjon	1
1.1	Struktur og hovedtema	1
1.2	Formål	1
2	Teori	2
2.1	Primær hjernekreft	2
2.1.1	Insidens, overlevelse og behandling	3
2.2	Strålebehandling	6
2.2.1	Stråledose og NTCP modellen	6
2.3	Seneffekter	7
2.3.1	Biologiske seneffekter	7
2.3.2	Psykososiale seneffekter	8
2.3.3	Kognitive seneffekter	9
2.4	Fatigue og Cancer-related fatigue (CrF)	11
2.5	Oppfølging	13
3	Oppsummerende funn	15
4	Metodiske overveielser og analyse	16
4.1	Litteraturstudie som metode	16
4.2	Utvalg og innsamling av data	16
4.3	Utvelgelsesprosessen	19
4.4	Kvalitetsvurdering	20
4.5	Analyse	20
4.6	Metodediskusjon	22

5	Evaluering av artikkel og tidsskrift	24
6	Oppsummering	25
7	Publiseringsplan av artikkel	26
	Litteraturliste	27

Vedlegg

Vedlegg 1: Illuminating the hidden cost: A Systematic Review of Cognitive Late Effects and Cancer-related Fatigue in Treated Paediatric Brain tumors

Vedlegg 2: Litteraturmatrise

Vedlegg 3: Kognitive tester

Vedlegg 4: Prisma-S sjekklister

Vedlegg 5: Søkestrategi

Vedlegg 6: Prisma flytskjema

Vedlegg 7: Sjekklister for Cohort studier

Vedlegg 8: Redaksjonelle retningslinjer i valgt tidsskrift

Vedlegg 9: CASP

Vedlegg 10: Vancouver-konvensjonen

Oversikt over tabeller og figurer

Figur 1 Revidert utgave av Common Childhood Brain Tumors and Locations	2
Figur 2 Revidert utgave av forekomst av CNS-tumorer hos barn og unge, 2013-2023	3
Figur 3 Behandlingsmodaliteter ved CNS-tumorer hos barn og unge, 2019-2023	4
Figur 4 Modaliteter ved strålebehandling av CNS-tumorer hos barn og unge, 2019-2023	4
Figur 5 Overlevelse ved de ulike undergruppene av CNS-tumorer hos barn og unge	5
Figur 6 Den tredelte hjernen	10
Figur 7 Cancer related fatigue	12
Tabell 1 Organskader, seneffekter, risikofaktorer og ønskelige tiltak	13
Tabell 2 PICO-skjema	17
Tabell 3 Inklusjon- og eksklusjonskriterier	18
Tabell 4 Utarbeidelse og sammenslåing av tema/kategori	21

Ordliste

ALL: Akutt Lymfoblastisk Leukemi/Acute Lymphoblastic Leukemia

AML: Akutt Myelogen Leukemi/Acute Myelogenous Leukemia

BMI: Kroppsmasseindeks/Body mass index

CNS: Sentralnervesystemet/Central Nervous System

CrF: Kreft-relatert fatigue/Cancer-related fatigue

DSA: Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet/The Directorate for Radiation Protection and Nuclear Safety

FSIQ: Fullskala intelligenskvotient/Full scale intelligence quotient

Gy: Gray, måleenhet/Gray, unit of measurement

Hjernerkeft: Refererer spesifikt til ondartede hjernevulster/tumorer/ Refers specifically to malignant brain tumors

Hjernetumor/svulst: Omfatter alle typer unormal vekst av celler i hjernen. Hjernetumorer kan være enten godartede eller ondartede/ Includes all types of abnormal growth of cells in the brain. Brain tumors can be either benign or malignant

IGRT: Bildeveiledet strålebehandling/Image guided radiotherapy

IMRT: Intensitetsmodulert strålebehandling/Intensity-modulated radiotherapy

Målvolum: Området som skal bestråles/The area to be irradiated

MRI: Magnetisk resonansavbildning/Magnetic resonance imaging

NTCP: Normal vevskomplikasjons sannsynlighet/Normal Tissue Complication Probability

PRT/PBRT: Protonstrålebehandling/Proton radiation therapy

RCT-studie: Randomisert kontrollert studie/Randomized controlled trial

RT/XRT: Strålebehandling med fotoner/Radiation therapy with photons

SBRT: Stereotaktisk kroppsstrålebehandling/Stereotactic Body Radiation Therapy

VMAT: Volumetrisk modulert buebehandling/Volumetric modulated arc therapy

3D-CRT: Konvensjonell strålebehandling/Conventional radiotherapy

1 Introduksjon

1.1 Struktur og hovedtema

Denne artikkelbaserte masteroppgaven har en todelt oppbygning. Første del består av kappe hvor tema, teori og metodediskusjon blir grundig gjennomgått. Del to består av artikkel skrevet for publisering. Artikkelen har som formål å publiseres i *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior* og følger tidsskriftets retningslinjer. Moderne strålebehandling har fra oppstart i 1996 omfattet stadig utvikling av teknologi og behandlingsmetode i form av konvensjonell strålebehandling (3D-CRT), intensitetsmodulert strålebehandling (IMRT), Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT), stereotaktisk strålebehandling og protonbehandling (Thariat et al., 2013). Fra et stråleterapeutperspektiv var det naturlig å sette søkelys på behandling som konsekvens.

En rekke seneffekter kan knyttes til barn som har gjennomgått strålebehandling mot primær hjernekreft (Brandal, 2018, s. 202) og tilgjengelig litteratur kan gi uttrykk for nedsatt kognitiv funksjon og psykososiale vansker for barn og unge i utvikling (Landier et al., 2015; Mulhern et al., 2004; Robison et al., 2005). Barn og unge som har gjennomgått strålebehandling mot CNS viser til fatigue som en stor utfordring (Irestorm et al., 2023). 13-15% av tidligere pediatrik hjernekreftoverlevende har i voksen alder alvorlig grad av fatigue (Verwaaijen et al., 2021).

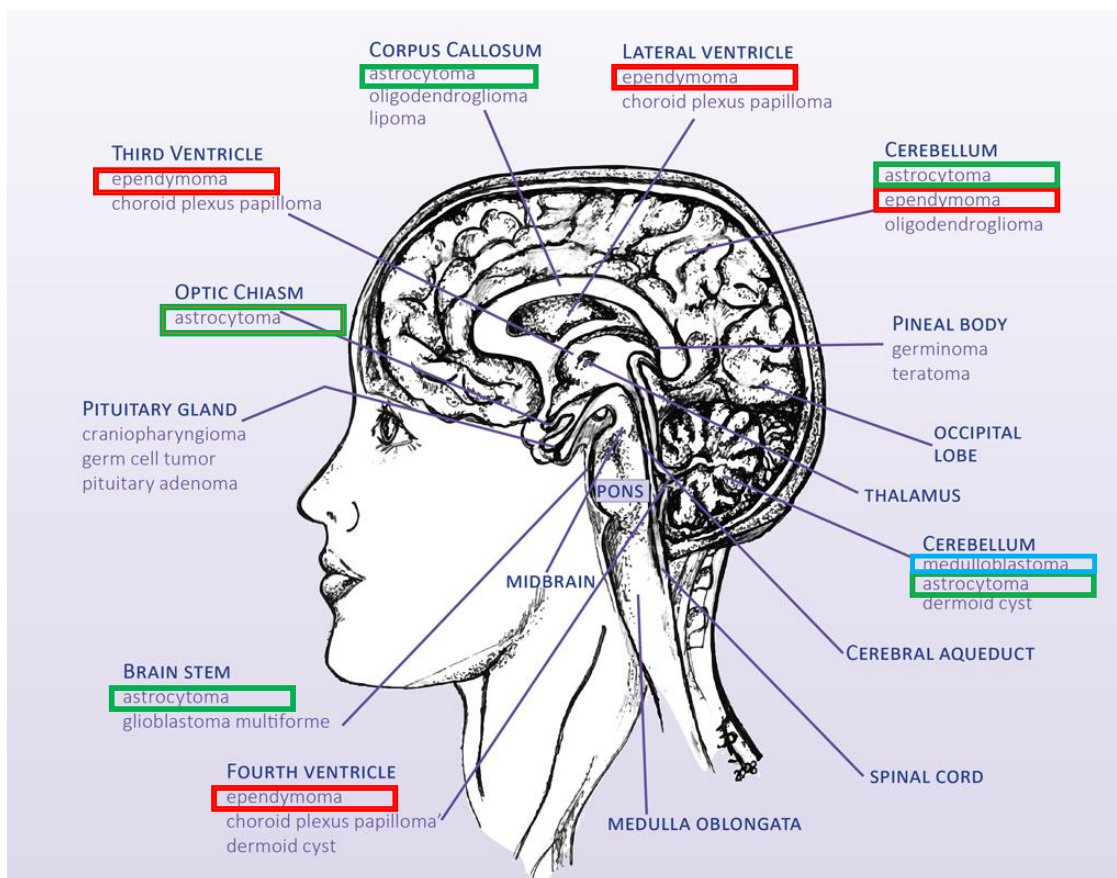
1.2 Formål

Formålet med litteraturstudien var å undersøke forskning på kognitive seneffekter som kan relateres til kreftrelatert fatigue hos pasienter som har gjennomgått primær hjernebestråling før fylte 18 år.

2 Teori

2.1 Primær hjernekreft

Hjernetumorer har mange ulike undergrupper med variasjon i plassering, biologiske egenskaper og klinisk atferd (Brandal, 2018, s. 189). De vanligste typene hjernekreft hos barn er Astrocytom, Medulloblastom og Ependymom (Kreftregisteret, 2024, s. 41). Lokalisering av de ulike tumorgruppene er illustrert i figur 1. Hjernen er det organet som hos barn har størst begrensning til å reparere seg selv og skader har ofte oppstått før diagnosen stilles (Zeller & Benchensteen, 2018, s. 416-417). Pediatriske pasienter gjennomgår behandling når hjernen ikke er fullstendig utviklet og Casey et al (2000) framhever at viktige aspekter som hjernens utvikling, spesielt i prefrontale cortex, fortsetter gjennom ungdomsårene og inn i tidlig voksen alder. Denne delen av hjernen styrer viktige kognitive funksjoner som planlegging, beslutningstaking og sosial adferd, og er blant de siste i hjerneregionene som modnes (Casey et al., 2000).



Figur 1 Revidert utgave av *Common Childhood Brain Tumors and Locations* (Young, 2024) De vanligste typene hjernekreft hos barn er uthøvet: rød- epenymoma, grønn- astrocytoma, blå- medulloblastoma.

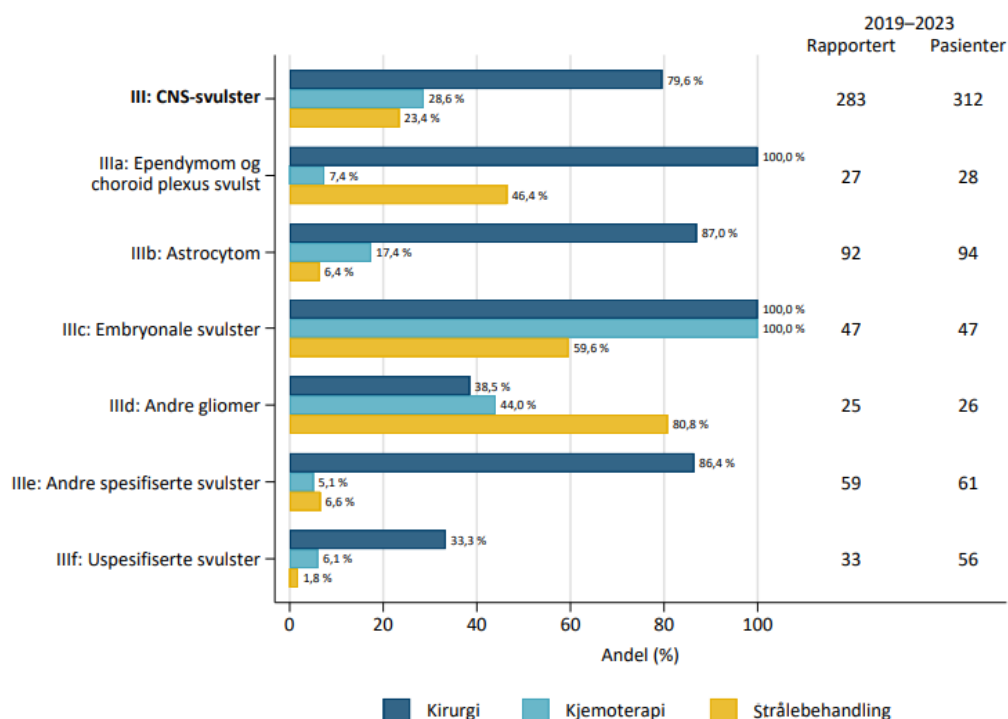
2.1.1 Insidens, overlevelse og behandling

Globalt i 2022 ble det diagnostisert 275 713 nye tilfeller av alle typer kreft blant barn og unge i alderen 0-18 år, av disse var 30 871 i sentralnervesystemet (CNS) (International Agency for Reseach on Cancer Global Cancer Observatory: Cancer Today). 214 nye tilfeller av kreft for barn og unge i Norge ble registrert i 2023 (Kreftregisteret, 2024, s. 16), der 66 av tilfellene omhandlet kreft i CNS. Tumorer i CNS omfatter hjerne, ryggmarg og omliggende hinner, der flere av diagnosene kategoriseres som primær hjernekreft (figur 2).

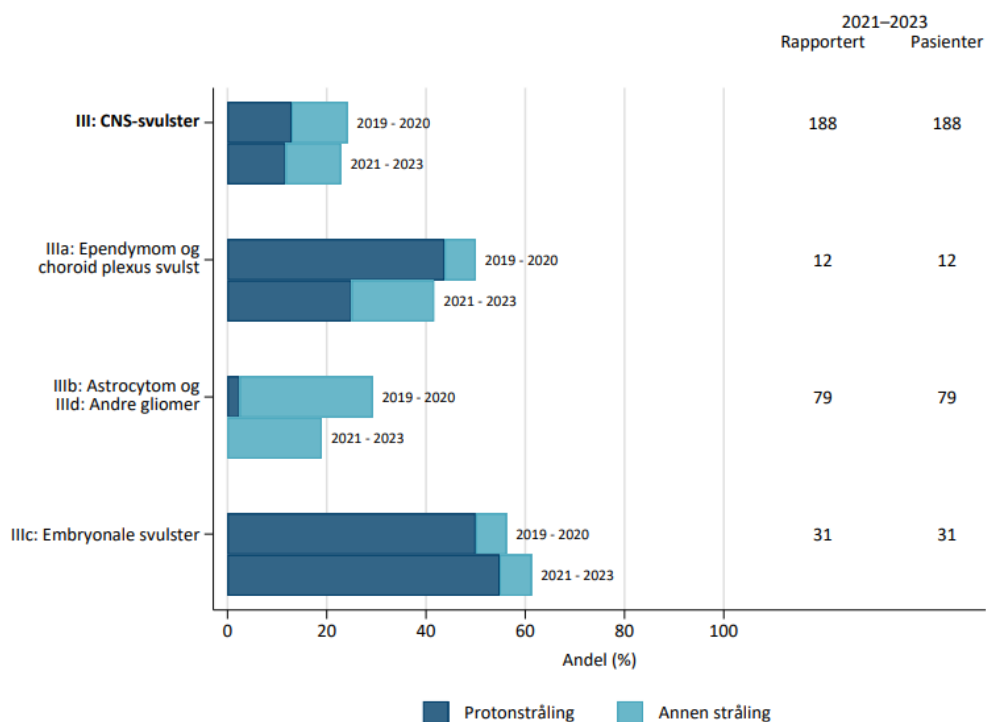
III	Undergruppe	Antall pasienter		Andel (%)	
		2013-2022	2023	2013-2022	2023
IIIa	Ependymom og choroid plexus svulst	55	4	9.4	6.1
IIIa1	Ependymom	42	4	7.2	6.1
IIIa2	Choroid plexus svulst	13	0	2.2	0.0
IIIb	Astrocytom	174	21	29.7	31.8
IIIc	Embryonale svulster	74	15	12.6	22.7
IIIc1	Medulloblastom	53	13	9.1	19.7
IIIc2	Primitiv neuroektodermal svulst (PNET)	1	0	0.2	0.0
IIIc3	Medulloepiteliom	1	0	0.2	0.0
IIIc4	Atypisk teratoid/rhabdoid tumor (AT/RT)	19	2	3.2	3.0
IIId	Andre gliomer	48	10	8.2	15.2
IIId1	Oligodendrogliom	2	1	0.3	1.5
IIId2	Blandede og uspesifiserte gliomer	46	9	7.9	13.6
IIIe	Andre spesifiserte svulster	120	11	20.5	16.7
IIIe1	Hypofyseadenom og karsinom	2	1	0.3	1.5
IIIe2	Kraniofaryngiom	18	2	3.1	3.0
IIIe3	Epifysesvulster	10	0	1.7	0.0
IIIe4	Nevronale og gliale svulster	69	8	11.8	12.1
IIIe5	Meningeomer	10	0	1.7	0.0
IIIf	Uspesifiserte svulster	114	5	19.5	7.6
III	CNS-svulster totalt	585	66	100.0	100.0

Figur 2 Revidert utgave av forekomst av CNS-tumorer hos barn og unge, 2013-2023 (Kreftregisteret, 2024, s. 41). De vanligste typene hjernekreft hos barn er uthevet: rød- ependymom, grønn- astrocytom, blå- medulloblastom.

Behandling av primær hjernekreft gjennomføres ofte i et multimodalt behandlingsregime bestående av kirurgi, kjemoterapi og strålebehandling. Figur 3 viser oversikt over modaliteter benyttet for behandling i perioden 2019-2023, hvor strålebehandling av CNS-tumorer omfattet 23,4% av behandlingen for totalt 312 pasienter. Grad av strålebehandling varierte for de ulike histologiske klassifiseringene, fra 80,8% av pasientene med andre gliomer til 1,8% av uspesifiserte tumorer. Strålebehandling vurderes i hvert enkelt tilfelle og gis som fotoner og/eller protoner (Kreftregisteret, 2024, s. 43). Om lag halvparten av pasientene som fikk strålebehandling mottok protonterapi som behandlingsform (figur 4).



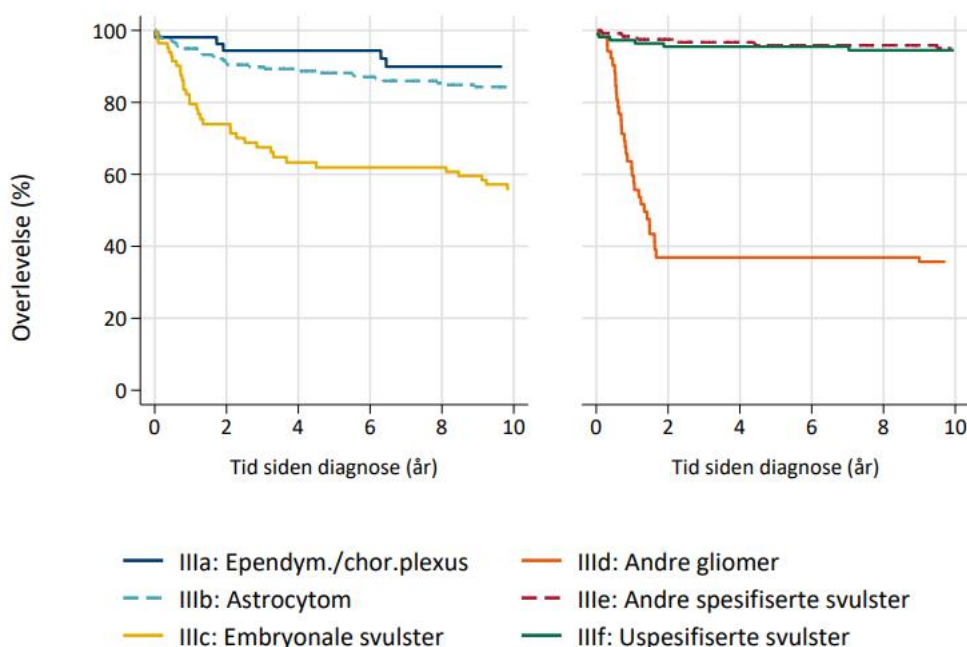
Figur 3 Behandlingsmodaliteter ved CNS-tumorer hos barn og unge, 2019-2023 (Kreftregisteret, 2024, s. 43). I gruppen andre gliomer er det 80.8% som har mottatt strålebehandling. Dette kan begrunnes med at mange behandles med et palliativt siktemål, og det benyttes strålebehandling til alle barn over 3 år som har høygradige gliomer (Helsedirektoratet, 2017, s. 57).



Figur 4 Modaliteter ved strålebehandling av CNS-tumorer hos barn og unge, 2019-2023 (Kreftregisteret, 2024, s. 44). Ved embryonale tumorer, som er medfødt fra fosterceller, får veldig mange som mottar strålebehandling, protonbestråling som en del av sin behandling. En av tumorgruppene er medulloblastom, som ofte har kurativt siktemål og har stråling med protoner er standardbehandling (Helsedirektoratet, 2017, s. 64). For astrocytomer er ikke stråling en del av primærbehandlingen, men benyttes når annen behandling ikke strekker til

(Helsedirektoratet, 2017, s. 54). For CNS tumorer på generelt grunnlag er det om lag halvparten som behandles med protoner.

Andelen overlevende etter kreftdiagnose før fylte 18 år øker. Per 31.12.2023 var det 7069 barnekreftoverlevende (Kreftregisteret, 2024, s. 29). Selv om den totale overlevelsen for CNS-tumorer hos barn og unge etter fem år er 84.5% (figur 5), er det viktig å påpeke at statistikken er generell. Flere tumorgrupper omtales som uheldelig til tross for tidlig medisinsk intervensjon (Pollack, 2011). En studie viste at tilnærmet 80% av barn og unge som får kreftdiagnose blir langtidsoverlevende, 60% av denne gruppen rapporterte å ha minst en kronisk senefeffekt (Oeffinger et al., 2006).



III	Undergruppe	Antall pasienter	Overlevelse (%)		95% konfidensintervall	
			Fem år	Ti år	Fem år	Ti år
IIIa	Ependymom og choroid plexus svulst	51	94.4	89.9	83.6-98.2	77.4-95.7
IIIb	Astrocytom	182	88.2	84.3	82.4-92.1	78.1-88.9
IIIc	Embryonale svulster	84	61.9	55.9	50.0-71.8	44.1-66.2
IIIc	Andre gliomer	52	36.9	35.7	23.8-50.1	22.9-48.7
IIIe	Andre spesifiserte svulster	118	95.9	95.0	90.3-98.3	89.2-97.7
IIIe	Uspesifiserte svulster	109	95.5	94.5	89.5-98.1	88.1-97.5
IIIa-f	CNS-svulster totalt	596	83.9	81.0	80.7-86.7	77.6-84.0

Figur 5 Overlevelse ved de ulike undergruppene av CNS-tumorer hos barn og unge, (Kreftregisteret, 2024, s. 45).

2.2 Strålebehandling

Strålebehandling har til hensikt å oppnå terapeutisk ratio, gi tilstrekkelig dose til tumor, samt spare omliggende vev (Chang et al., 2021). Ulike behandlingsregimer, teknikker, og dose benyttes for å sikre optimal behandling for hvert enkelt individ (Gardner et al., 2019). Med bakgrunn i behandlingsintensjon og diagnose varierer behandlingsregimene fra konvensjonell-, hyper-, hypo-, akselerert- og enkeltbehandling (Nahum, 2015). Gjennom utviklingen av stråleterapi og tilgjengeligheten på maskinpark og teknologi, er det parallelt utviklet nye behandlingsteknikker. I dag benyttes fotonstråling, herunder røntgen og gamma, eller partikkel stråling; elektron, proton og nøytron (Baskar et al., 2012).

Fotonenes energi svekkes i møte med vev, og avsetter dose i alle vev langs fotonenes bane. Innenfor fotonbehandling benyttes IMRT og VMAT. IMRT modulerer intensiteten av stråledosen under behandlingen, dosen formes og spesifiseres etter målvolumet for å spare friskt vev. VMAT leverer IMRT ved å kontinuerlig modulerer intensiteten under behandlingen mens maskinene roterer rundt pasienten. IMRT og VMAT gir økt tilpassing av dose til hver enkelt pasients anatomi og målvolum (Brahme et al., 2014, s. 117). Protoner er ladede partikler som har lav dosefordelingsprofil i normalvev, og majoriteten av energien avsettes i målvolumet (DeNunzio & Yock, 2020).

2.2.1 Stråledose og NTCP modellen

Ved planlegging og vurdering av dose til tumor og risikoorgan ved bestråling av primær hjernekreft, er det lite tilgjengelig informasjon om anbefalte doser for barn og unge. Standarder og modeller er ofte basert på data fra voksne, noe som medfører utfordringer ved å nøyaktig vurdere og forutsi komplikasjoner for barn (Stokkevåg et al., 2019). Retningslinjene *Toleransedoser og anbefalte dosegrenser til risikoorganer ved strålebehandling av sentralnervesystemet (CNS)* (Brandal et al., 2023) er basert på svakt datamateriale beregnet på voksne. Dokumentet bygger på enkeltstudier med eldre behandlingsteknikker hvor det er oppgitt totaldose, men mangler informasjon om fraksjonsdose og dosenivå til risikoorganene (Brandal et al., 2023, s. 8). For barn henvises det til Mahajan (2021) som skriver at bivirkninger er en direkte konsekvens av totaldose, fraksjonsdose og bestrålt volum. Studien

konkludere med at det er manglende informasjon, og at kognitiv funksjon ideelt sett ville konstateres gjennom formell testing ved baseline og gjentakende testing etter strålebehandling (Mahajan et al., 2021).

NTCP- modellen, Normal Tissue Complication Probability, er et verktøy som benyttes innen stråleterapi for å estimere sannsynligheten for stråleinduserte vevskomplikasjoner for pasienter etter gjennomgått behandling. NTCP kvantifiserer risikoen for bivirkninger og estimerer reduksjonen i medianrisiko. Beregningene er basert på kliniske data om dosevolumer, og tar hensyn til spesifikke kriterier for å vurdere de ulike bivirkningene. Med NTCP som verktøy evalueres og tilpasses behandlingsplaner for å minimere risikoen for stråleskader og bivirkninger (Stokkevåg et al., 2019). Modellene inkluderer parametere for radiobiologisk skade, med klinisk data basert på voksne, som etterlater et kunnskapshull når det kommer til barn og unge (Dell'Oro et al., 2022). Sammenlignet med voksne, har kreft hos barn og unge flere ulikheter, blant annet type behandling, tumorvekst og prognoser (Zeller & Benchensteen, 2018, s. 409). Stokkevåg (2019) påpeker en forventning om at nyere teknikker vil gi lavere dose, og mer nøyaktig beregning av sannsynligheten for toksisitet for barn (Stokkevåg et al., 2019). Dette underbygges av DeNunzio (2020) som trekker frem forventning om forbedrede nevrokognitive utfall etter behandling med protoner sammenlignet med fotoner, basert på klinisk modellering (DeNunzio & Yock, 2020). Det diskuteres om NTCP kan benyttes alene med tanke på reduksjon i anvendelsen av konformal dosefordeling. Selv om det framkommer at NTCP kan kritiseres, vises det til manglende tilgjengelige alternativer, noe som gjør at NTCP er det verktøyet som benyttes (Palma et al., 2019).

2.3 Seneffekter

2.3.1 Biologiske seneffekter

Hvit substans er myeliniserte nervefibrer som muliggjør raskt og effektiv signaloverføring mellom de ulike delene av hjernen og resten av kroppen. Hvit substans er kritisk for den normale funksjonen i hjernen og skader som følge av blant annet strålebehandling kan forstyrre kommunikasjonen og føre til problemer med tankeevnen (Filley & Fields, 2016).

Grå substans er involvert i behandling og regulering av nevralt signaler. Grå substans finnes blant annet i hjernebarken der komplekse kognitive funksjoner som tenking, hukommelse, språk, bevissthet og følelser blir regulert. En konsekvens av stråling mot grå substans kan blant annet være kognitiv svekkelse (Cayuela et al., 2019).

Barn og unge som har mottatt strålebehandling mot primær hjernekreft kan påvirkes av en rekke senefeffter, blant annet hørselstap (Ares et al., 2016; Indelicato et al., 2021), hårtap (Ares et al., 2016), skade og nekrose i hjernestammen (Indelicato et al., 2018; Indelicato et al., 2014; Indelicato et al., 2021), metabolske- og endokrine plager, overvekt og høy BMI (Santos et al., 2019), pubertas precox (González Briceño et al., 2022; Maciel et al., 2021; Santos et al., 2019), sekundærkreft (Indelicato et al., 2021), synstap (Greenberger et al., 2014), hypopituitarisme (Fraser et al., 2022; Maciel et al., 2021; Santos et al., 2019), hypothyroidisme (Fraser et al., 2022; Maciel et al., 2021; Santos et al., 2019), diabetes insipidus (Ares et al., 2016; González Briceño et al., 2022), andre hormonplager (Indelicato et al., 2021) deriblant veksthormon (Ares et al., 2016; González Briceño et al., 2022; Maciel et al., 2021; Santos et al., 2019). Barna behandles i en tid hvor de ikke er fullt utviklet, verken fysisk eller psykisk, og det kan forventes lang levetid. Samlet sett øker dette risikoen for senefeffter (Helsedirektoratet, 2017, s. 130-131).

2.3.2 Psykososiale senefeffter

Barn som har gjennomgått strålebehandling mot primær hjernekreft har stor sannsynlighet for psykososiale senefeffter grunnet tumortype og beliggenhet (Helsedirektoratet, 2017, s. 131-132). Dette vanskeliggjør oppnåelse av barnas fulle genetiske potensiale (Zeller & Benchensteen, 2018, s. 146-417). Helsedirektoratet skriver:

Disse barna trenger ekstra tiltak eller spesialundervisning i større grad sammenlignet med sine søsken. Dette administreres av skolen og kommunen, men må basere seg på legenes kunnskap om sammenhengen mellom skolevansker, sykdom og behandling, og om plagene vil være forbigående eller økende over tid (Helsedirektoratet, 2017, s. 136).

I handlingsprogrammet for kreft hos barn trekkes faktoren adskillelse frem. Adskillelse fra venner, familie eller deler av familie over tid kan være en belastning for de psykiske relasjonene som er eller kommer. Skole- eller barnehagefravær kan påvirke barnets faglige utvikling, samt læringen de oppnår i samspillet med jevnaldrende i lek (Helsedirektoratet, 2017, s. 136 og 139).

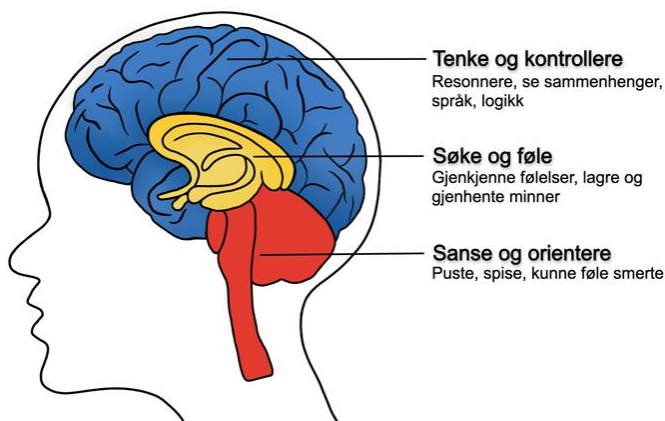
En undersøkelse viser at barn var glade for å returnere til skolen til tross for utfordringer i form av dårligere skoleprestasjoner, og lærevansker grunnet redusert konsentrasjon. Foreldrene uttrykte bekymringer angående barnas ytelse og velvære, samt skolens evne til å ivareta barnas behov. Lærerne støtte på utfordringer i å vurdere, og tilpasse undervisningen til barnas kapasitet og var usikre på hvordan gi best støtte. Helsepersonell understreket viktigheten av koordinert oppfølging og kommunikasjon mellom alle involverte parter for å sikre en vellykket reintegrering i skolen (Vanclooster et al., 2019). Greenzang (2016) undersøkte oppfølgingen og foreldres forberedelser på seneffekter. Resultatene viste at 72% av barna opplevde begrensinger. Selv om de fleste foreldre var godt rustet før barnets behandling, rapporterte 70% at de ikke var forberedt på de framtidige begrensningene hos barnet. 62% følte seg ikke forberedt på livet etter kreft (Greenzang et al., 2016). Dette understreker nok en gang hvor viktig informasjon, kommunikasjon og åpenhet rundt seneffekter er.

2.3.3 Kognitive seneffekter

Konsentrasjon, læringsvansker, hukommelse, og utfordringer ved spesifikke forhold trekkes frem som seneffekter for barn som har mottatt strålebehandling mot primær hjernekreft. Sammenlignet med andre kreftoverlevende viser barna økt forekomst av sosiale seneffekter. Det presiseres av helsedirektoratet (2017) at «noen ganger oppstår økt trettbarhet [...]» som kan føre til faglige og sosiale utfordringer (Helsedirektoratet, 2017, s. 139). Dette samsvarer med Brandals (2018) beskrivelse av langtidsbivirkninger. Spesielt trekkes trettbarhet og manglende tiltaksevne frem som seneffekter i beskrivelsen av barn og hjernetumor (Brandal, 2018, s. 203). Boken *Kreftsykdommer* omtaler kronisk utmattelse som en seneffekt, og

forekomsten vises signifikant hyppigere hos de med tidligere barnekreft enn i normalbefolkningen. Det understrekes at dette temaet er under forskning og at det ikke er vist noen klare årsaker (Zeller & Benchensteen, 2018, s. 417).

Primær hjernekreft er lokalisert i supratentorial, storehjernen og thalamus, eller i infratentorial, lillehjernen, den fjerde ventrikkle og hjernestammen. De ulike delene av hjernen har sine respektive funksjoner (figur 6). Lokasjonen av tumor har vært betraktet som en ekstra risikofaktor for reduksjon i hjernens kognitive funksjon. Skader på ulike deler av hjernen er assosiert med ulike typer, og nivåer av kognitiv svekkelse (Corti et al., 2020). Tidligere studier har vist motstridende resultater. Noen viser at supratentorielle tumorer forårsaker størst kognitiv svekkelse (Aarsen et al., 2006). Andre har vist det samme for infratentorielle tumorer (Patel et al., 2011). Noen har ikke funnet forskjeller (Jannoun & Bloom, 1990). Corti et al (2020) gjennomførte en studie for å undersøke de tidligere motstridende resultatene. Studien fant at det ikke var påvisbar effekt i kognitiv utfall i nevropsykologisk ytelse. Resultatet antyder at nevrokognitive svekkelsene kan være assosiert med endringer i hjernenettverket, fremfor skade på spesifikke områder (Corti et al., 2020).



Figur 6 Den tredelte hjernen er kun en forenklet illustrasjon, hjernen er i realiteten mer kompleks og sammensatt (Traumebehandling med voksne, 2024).

Forskning viser at hippocampus spiller en viktig rolle i å stabilisere og styrke langtidsminne (Eichenbaum, 2013). Strålebehandling kan spesifikt forstyrre produksjonen av nye nerveceller i hippocampus, noe som hindrer prosessen med å lære og huske nye fakta og hendelser (Gibson & Monje, 2012). Mengden stråling hippocampus mottar, samt størrelsen

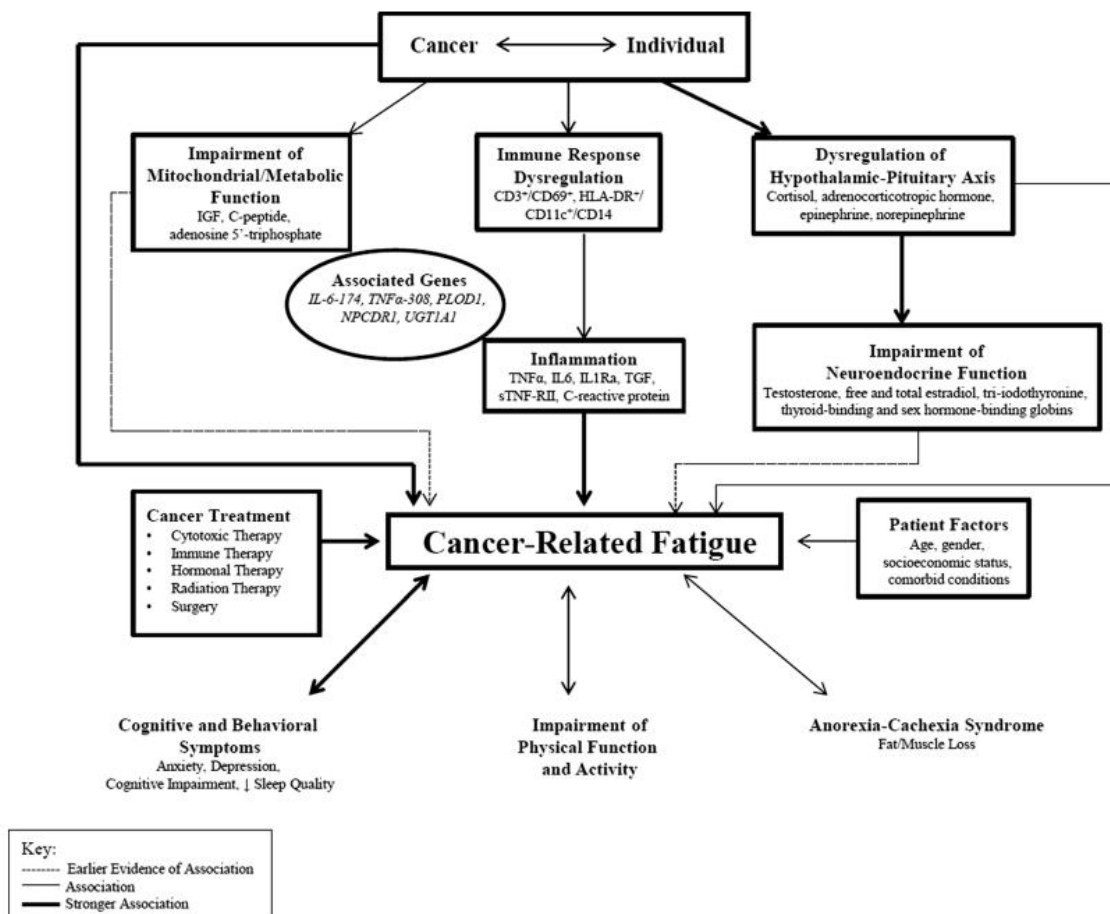
på hippocampus, er knyttet til verbal læring og hukommelse hos pasienter som har overlevd pediatrik hjernekreft (Decker et al., 2017).

2.4 Fatigue og Cancer-related fatigue (CrF)

Fatigue er en vanlig problemstilling under pågående kreftbehandling. Det skilles mellom akutt og kronisk fatigue. Kronisk fatigue defineres som en vedvarende senskade mer enn seks måneder etter kreft og/eller kreftbehandling (Kreftforeningen, 2024). Fatigue blir klassifiseres som mild, moderat eller alvorlig avhengig av graden av svekkelse. Ved mild grad har pasienten behov for hvile for å være i stand til å ta vare på seg selv. Moderat grad tilsier redusert mobilitet, forstyrret søvnmønster og behov for ekstra hvile. Alvorlig grad vil si betydelig redusert mobilitet og konsentrasjonsvansker (Beck et al., 2021).

Irestorm et al. (2023) undersøkte utviklingen av fatigue over tid. Forfatterne anerkjenner fatigue som en belastende og utbredt seneffekt av behandling for barnekreft, og mener at til tross for sin betydning, blir fatigue ofte oversett. Studien fant at barn og unge behandlet for CNS tumorer rapporterte mer fatigue, sammenlignet med de som ble behandlet for andre typer kreft. Denne forskjellen vedvarte over tid, og forble et betydelig problem. Irestorm et al. (2023) understreker viktigheten av å overvåke fatigue systematisk som en del av oppfølgingen (Irestorm et al., 2023).

Bower (2014) forklarer CrF som en plagende vedvarende subjektiv følelse av en fysisk, emosjonell og/eller kognitiv tretthet eller en utmattelse. Opplevelsen kan relateres til kreft eller kreftbehandlingen som ikke er proporsjonal med nylig gjennomført aktivitet eller vanlig funksjon (Bower, 2014). Selv om Bower (2014) ser på voksne som har gjennomgått behandling for brystkreft, er dette en fin beskrivelse av opplevelsen pasientene kan sitte igjen med. Saligan et al. (2015) har utarbeidet en figur som viser til hvilke faktorer som kan knyttes til Crf hos voksne (figur 7). Funnene baserer seg i likhet med Bower (2014) i hovedsak på pasienter med brystkreft. Figuren viser en korrelasjon mellom CrF og behandling. Saligan et al (2015) påpeker at både sykdommen i seg selv, inflammasjoner og kreftbehandlingen kan knyttes til CrF. Artikkelen viser sterke sammenhenger mellom CrF og kognitive adferdsmessige symptomer som angst, depresjon, kognitiv formidling og søvnkvalitet. CrF er også forenelig med psykisk funksjon og aktivitet (Saligan et al., 2015). Dette danner grunnlaget for at vi ønsker å se om dette samsvarer med barn og unge.



Figur 7 Cancer related fatigue (Saligan et al., 2015).

Selv om 20-35% av kreftoverlevende opplever CrF er det en vanskelig tilstand å diagnostisere, da det ikke kan påvises gjennom blodprøver eller andre biologiske undersøkelser (Kreftforeningen, 2024). Enkelte vil kunne oppleve at CrF først blir et problem opp mot 10-20 år etter behandlingsslutt (Kiserud et al., 2018). Christen et al. (2020) undersøkte overlevende etter barnekreft generelt, og fant at strålebehandling var den eneste behandlingsrelaterte risikoen assosiert med økt risiko for CrF. Det var ikke signifikant risiko ved kjemoterapi, kirurgi, stamcellebehandling, behandlingens lengde eller behandlings område (Christen et al., 2020). Verwaaijen et al. (2021) undersøkte forekomsten av CrF for barn etter behandling av hjernetumor. Resultatene viste at selvrapportert CrF var høyere enn blant normalbefolkningen. Mer enn halvparten av barna rapporterte begrenset deltakelsesevne, noe som er assosiert med svekkelser i funksjon (Verwaaijen et al., 2021). Forskning indikerte økt risiko for CrF et år etter behandling av hjernetumor (Meeske et al., 2004). Forskning viser at 13-15% av voksne som fikk kreftbehandling som barn, har alvorlig grad av CrF senere i livet (Verwaaijen et al., 2021).

2.5 Oppfølging

Tabell 1 framstiller mulige seneffekter, risikofaktorer og ønskelige tiltak for å behandle og forebygge seneffektene.

Tabell 1 Organskader, seneffekter, risikofaktorer og ønskelige tiltak. Utdrag av tabell (Helsedirektoratet, 2017, s. 131-132).

	Organskader	Seneffekter	Risikofaktorer	Tiltak
CNS	<ul style="list-style-type: none"> • Reduksjon av hvit substans med forkalkninger og tynnere nettverk av kar og nerveceller 	<ul style="list-style-type: none"> • Konsentrasjonsvansker • Nedsatt kort- og langtidshukommelse • Lærevansker (spesielt for matematikk) • Nedsatt visuell-motorisk funksjon som kan ramme skrive- og tegneferdigheter • Treghet i praktiske oppgaver og i sosialt samspill 	<ul style="list-style-type: none"> • Ung alder ved behandling (<4 år) • Hunkjønn • Tumortype og beliggenhet • Høye stråledoser 	<ul style="list-style-type: none"> • Nevropsykologisk kartlegging før og etter behandling for alle som skal ha strålebehandling • Pedagogiske hjelpetiltak på skolen, som utvidet arbeidstid, skriftlige instruksjoner eller mer omfattende tiltak som en-til-en undervisning • Årlig vurdering av skoleprestasjoner

Ifølge helsedirektoratets handlingsprogram, skal barn følges opp ved barneavdeling frem til fylte 18 år. Oppfølgingen skal inkludere vurdering av fysisk og psykisk helse (Helsedirektoratet, 2015, s. 27), og foregår gjennom nasjonalt oppfølgingsprogram ved regionssykehusene. Barna undersøkes tidlig i forløpet, etter ca. et år, to år og fem år etter avsluttet behandling (Helsedirektoratet, 2017, s. 112 og 140). Etter dette knyttes de som har behov for videre oppfølging til respektive spesialavdelinger. De som ikke har behov for oppfølging på dette tidspunktet, får avsluttende kontroll, informasjonssamtale og henvises videre til den enkelte fastlege (Helsedirektoratet, 2017, s. 137-138). Dette kan medføre store ulikheter basert på bosted og kunnskap om CrF til den enkelte fastlege.

Oppfølgingsprogrammet til helsedirektoratet vedvarer i 5 år etter behandling (Helsedirektoratet, 2017, s. 140). Irestorm et al (2023) påpeker at en oppfølgingstid på 5 år ikke er tilstrekkelig for å utforske den livslange virkningen av CrF. Fremtidige studier burde derfor fokusere på lengre oppfølgingstid og vurdere de ulike diagnosene hver for seg (Irestorm et al., 2023). Per 2020 var det i Norge ingen kreftrelaterte institusjoner som spesialiserte seg på seneffekter, for vedvarende oppfølging (Helsedirektoratet, 2017, s. 137-138). Per april 2024 har UNN (Universitetssykehuset Nord-Norge), St. Olavs hospital (St. Olavs Hospital) og OUS (Oslo universitetssykehus) etablerte poliklinikker for seneffekter etter kreftbehandling.

3 Oppsummerende funn

Litteraturstudien gir en presentasjon av forskning på kognitive seneffekter relatert til CrF som følge av strålebehandling mot primær hjernekreft. Med inklusjons- og eksklusjonskriterier bestående av blant annet stråledose, tumorbeliggenhet og behandlingsperiode, kan funnene relateres opp mot et stråleterapiperspektiv. Utfyllende resultat og informasjon er å finne i vedlegg 2 og 3.

Resultatene viste at flere kognitive seneffekter kan relateres til strålebehandling. Eksempelvis prosesseringshastighet, arbeidsminne og generell IQ (Kahalley et al., 2020; Kahalley et al., 2016; Khalil et al., 2019). Protonterapi viste seg også å være potensielt mer gunstig sammenlignet med fotonterapi, med tanke på å bevare kognitive funksjoner og redusere seneffekter (Kahalley et al., 2020; Mash, Kahalley, Okcu, et al., 2023; Mash, Kahalley, Raghubar, et al., 2023).

I tillegg til hovedsøket, bestående av 10 artikler, gjorde vi et ekstra søk som resulterte i tre artikler som kan knytte kognitive seneffekter etter strålebehandling mot hjernen, sammen med CrF. Arbeidsminne, konsentrasjon og prosesseringshastighet, som nevnt i hovedfunnene, kunne alle knyttes til CrF (Helligsoe et al., 2023; Levitch et al., 2022; Macartney et al., 2014). Selv om deler av funnene fra hovedsøket ikke kunne knyttes direkte til CrF, viste ekstrasøket en sammenheng mellom CrF og strålebehandling mot primær hjernekreft.

4 Metodiske overveielser og analyse

Denne delen av oppgaven tar for seg litteraturstudiets vitenskapelige tilnærming, forskningsprosess og metodiske overveielser.

4.1 Litteraturstudie som metode

For å svare ut problemstillingen gjennomførte vi en systematisk litteraturstudie, med formål å sammenfatte tidligere forskning (Rowley & Slack, 2004; Tranfield et al., 2003). Innledende søk på primær hjernekreft og seneffekter, viste begrenset litteratur som inkluderte behandlingsmodalitet, oppfølging og utdypende informasjon om dose. Det ble identifisert et behov for mer forskning for å forstå sammenhengen i et stråleterapifokus. Ved å bruke litteraturstudie som metode, ble trender i forskningen avdekket, og områder der det kan tenkes å mangle tilstrekkelig forskning, identifisert.

4.2 Utvalg og innsamling av data

Ulike kriterier for inkludering av artikler ble definert. Artikkelens kvalitet, design, populasjon, utvalg, datainnsamling og relevans for problemstillingen, var faktorer som ble vurdert (Parikh et al., 2008). Vi tok også hensyn til den teknologiske utviklingen da stråleterapi er et fagfelt i rask utvikling (Booth et al., 2016, s. 59), deriblant behandlingsteknikk og dosering. For å sikre struktur og etablere en systematisk fremgangsmåte, ble PICO-skjema (tabell 2) brukt i det systematiske søket (Davies, 2011).

Tabell 2 PICO-skjema.

PICO-skjema				
	P Populasjon	I Intervensjon	C Sammenligning	O Utfall
Norsk	Barn og unge under 18 år som gjennomgår, eller har gjennomgått strålebehandling mot primær hjernekreft	Strålebehandling		Seneffekter
Engelsk	Children and adolescents under the age of 18 who are undergoing, or have undergone, radiotherapy for primary brain cancer	Radiation therapy		Late effects
MeSH	Children Child Adolescent Brain tumor Brain Cranial Central nervous system	Radiotherapy Radiation therapy Radiation therapies		Late effect Side effect Advers effect Toxicity Radiation Injuries

Litteratursøket ble gjennomført i MEDLINE ALL (Ovid), EMBASE (Ovid), CINAHL (EBSCO) og PsycINFO (Ovid). Litteraturstudien ble gjennomført, så langt det var mulig, etter PRISMA-S sjekkliste (vedlegg 4). Sjekklisten poengterer litteraturstudiens gjennomsiktighet, reproduserbarhet og kvalitet i rapporteringen av den systematiske gjennomgangen av litteraturen. Retningslinjene for PRISMA-S ble benyttet for henvising til databaser det ble søkt i, ved å angi database og plattform. Det ble identisk loggført søkestrategi med dato fra hver enkelt database (vedlegg 5) (Rethlefsen et al., 2021). Søket ble kvalitetssikret av bibliotekar. Etter PRISMA-S ble det utarbeidet inklusjons- og eksklusjonskriterier (tabell 3).

Tabell 3 Inklusjon- og eksklusjonskriterier.

	Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier
Studie design	Primærstudier som inkluderte de forhåndsbestemte søkeordene	Litteraturstudier, kasusrapportstudie
Tidsramme	Publisert 2000-2023	Behandling gjennomført før år 2000
Fokus	Studier som satte søkelys på barn og unge under 18 år som gjennomgår/har gjennomgått strålebehandling mot primær hjernekreft	Studier som fokuserte på cellegift eller andre medikamentell behandling. Fokus på Metastaser, Sekundærkreft i hjernen, sarkomer, akutt lymfoblastisk leukemi (ALL), akutt myelogen leukemi (AML), godartede tumorgrupper. Fokus på voksne eller både barn, unge og voksne. Fokus på bivirkninger som skader og malformasjon av blodårer. Fokus på akutte bivirkninger
Informasjon	Informasjon om strålebehandling (protoner og fotoner), Kognitive seneffekter, fatigue	Ikke spesifisert informasjon om alder på pasientene. Ingen informasjon om stråledose. Ingen informasjon om oppfølging

Inklusjonskriteriene ble valgt på bakgrunn av interesse for oppfølging av barn som har fått strålebehandling. Med bakgrunn av rask teknologisk utvikling var det ønskelig med forskning gjennomført med moderne behandlingsteknikker. Tidsperioden ble primært satt til å inkludere forskning på behandling gjennomført fra år 2000. Fra starten av 2000-tallet ser vi lite informasjon om IMRT som behandlingsteknikk i Norge. DSA, tidligere Statens Strålevern, publiserte i 2003 en strålevernrapport om volumer og doser i strålebehandling. IMRT nevnes her kun en gang som en ny behandlingsteknikk (Levernes & Johannesen, 2003, s. 19). Med år 2000 som skille, ville vi fange opp eventuelle pågående studier med IMRT påbegynt før år 2000. Internasjonal utvikling kan ha progrediert tidligere. I søket var det ønskelig å starte bredt, og alle seneffekter som kunne relateres til strålebehandling av primær hjernekreft ble inkludert.

For å avgrense litteratursøket ble det satt inklusjonskriterier fokusert på aldersgruppen barn og unge under 18 år, med unntak av en studie som inkluderte opp til 23 år for å ikke utelukke relevant forskning. Barn og unge under 18 år omfatter mer enn biologisk aldersgruppering. Vi baserer oppgaven på definisjonen gitt i barnekonvensjonen, hvor et barn defineres som ethvert

menneske under 18 år (Menneskerettsloven, 1999). Artikler uten spesifikk aldersangivelse, som inkluderte både barn, unge og voksne, ble utelatt for å sikre fokus på valgt aldersgruppe. Forskning på sekundær hjernekreft, sarkomer, og behandlinger basert på ALL eller AML, samt studier med hovedfokus på kjemoterapi eller annen medikamentell behandling enn stråleterapi, ble ekskludert. Videre ble artikler om seneffekter som vaskulære skader i hjernen etter strålebehandling utelatt, grunnet mangel på spesifikk informasjon om strålebehandlingens rolle. Kasusrapportstudier ble også ekskludert for å opprettholde generaliserbarheten til funnene.

4.3 Utvelgelsesprosessen

Basert på PRISMA-S (Rethlefsen et al., 2021) ble artikler fra databasene importert til EndNote (The EndNote Team, 2013) for å identifisere og fjerne duplikater, noe som resulterte i 2261 unike artikler. Artikkelen ble deretter overført til Rayyan (Ouzzani et al., 2016), et verktøy for systematisk gjennomgang, hvor titler og abstrakt ble screenet gjennom en blindet prosess, av studenter og veiledere med ulik fagspesifikk kunnskap og metodisk kompetanse. Dette styrker resultatdelen, da vi som team har ulike forutsetninger og bakgrunn for å vurdere forskning (Kraus et al., 2020). En faktor som er vektlagt i evaluering og utvelgelse av studiene var kollektiv samlet diskusjon og gjennomgang før inkludering, eventuelt ekskludering. For best mulig å kunne vurdere artikkelen, ble det satt opp ulike kriterier; artikkelens relevans for problemstillingen, kvalitet, design, populasjon, utvalg og datainnsamling. Utvelgelsen ble gjennomført ved hjelp av PRISMA-S flytskjema (Page et al., 2021) (vedlegg 6). Screeningsprosessen resulterte i 10 inkluderte artikler, som utgjorde det endelige empiriske materialet.

Det viste seg utfordrende å finne tilgjengelig litteratur som kunne besvare problemstillingen med tilhørende kriterier. På bakgrunn av resultatene kunne vi ikke trekke ut direkte informasjon vedrørende CrF og dens relasjon til strålebehandling med informasjon om blant annet dose. Vi valgte å gjennomføre et separat søk med fatigue som spesifikt søkeord. Nevnte inklusjonskriterier ble videreført i tilsvarende søk og screeningsprosess. Søket indentifiserte 264 treff. Tre artikler var spesifikt rettet mot CrF og strålebehandling. Ingen av artikkelen

kunne presentere utdypende informasjon om strålebehandling, behandlingsperiode, teknikk og dose. De ble derfor ekskludert. Dette understreket effekten valgte inklusjonskriterier har på resultatet. Spesielt dose som inklusjonskriterie kan gå på bekostning av grunnlag for datamateriale, da flere av de ekskluderte artiklene ikke spesifiserte dose. Likevel viser litteraturen at strålebehandling for primær hjernekreft for barn er standardisert (Timmermann et al., 2024). Vi har valgt å presentere funnene fra de tre artiklene, da de underbygger sammenhengen mellom CrF og strålebehandling som presenteres i de 10 inkluderte artiklene.

4.4 Kvalitetsvurdering

De inkluderte artiklene ble kritisk vurdert ved hjelp av sjekklister utviklet av Joanna Briggs Institute (vedlegg 7) (Joanna Briggs Institute, 2020). Hver artikkel ble kvalitetssjekket av veileder og student i blindet prosess, variaser ble sammenlignet og diskutert i felleskap. Resultatet av kvalitetsvurderingen fremkommer i vedlegg 2. Sjekkliste for kohortstudie ble benyttet på bakgrunn av artiklenes fokus på seneffekter etter behandling, og vurdering av tilstand ved ulike målepunkter relatert til forventet helsetilstand i ekvivalent befolkning. Sjekklisten gir svaralternativer «ja», «nei», «uklart» og «ikke aktuelt». Artiklene ble klassifisert basert på prosentandelen "ja"-svar: <25% som svake, 25-50% som moderate, 50-75% som gode og 75-100% som svært gode. Kvalitetsvurderingen av de inkluderte artiklene viste at alle 10 artikler var metodisk kvalifiserte, og ble inkludert.

4.5 Analyse

Tematisk analyse ble benyttet for å sammenfatte, analysere og trekke ut data fra de inkluderte artiklene (Braun & Clarke, 2006). Analyseprosessen ble gjennomført basert på Braus og Clarke´s seks steg. I første steg var fokuset å bli kjent med datamateriale. Dette ble gjort ved gjentakende gjennomlesninger for å trekke ut ideer av interesse. I andre steg ble dataene som var relevant for problemstillingen systematisk kodet og lagt inn i matrisen (vedlegg 2). På dette stadiet var det rom for å legge til, utvide temaene og overskriftene. Matrisen ble dynamisk, og det ble tatt høyde for ulike tema i datamateriale. Dynamisk matrise gav åpenhet for å endre kategoriene kontinuerlig som kjennskapen til datamateriale ble utvidet. I det tredje

steget ble matrisen fastsatt og standardisert, for å sikre lik informasjon i datamaterialet. I det fjerde steget ble de ulike temaene kontrollert. Det ble gjort vurderinger av størrelsen på temaene, og om datamengden lot seg drøfte og diskutere. I steg fem ble det vurdert om navnene på temaene var dekkende for innholdet av data. Hvert tema ble ytterligere spesifisert med klare definisjoner og navn. Ved analyse av hvert tema ville det framkomme om det var overlapp eller sammenhenger mellom de valgte temaene (tabell 4).

Utviklingen av temaer var en gjennomgående tankeprosess, og har flere ganger blitt revidert. De endelige temaene var 1) Neurokognitive funksjoner og lidelser, 2) Intellektuell funksjon, 3) Spesifikke kognitive funksjoner og 4) Dagligliv, sosial funksjon og ytelse.

Tabell 4 Utarbeidelse og sammenslåing av tema/kategori.

Tema/kategori	Kognitive seneffekter
1) Nevrokognitive funksjoner og lidelser	Nevrokognitive seneffekter/nevrokognitiv fungering/nevrokognitive svekkelser/kognitive forstyrrelser. Nevropsykologisk ytelse. Kognitive utfordringer/kognitive forstyrrelser
2) Intellektuell funksjon	Global IQ/ intelligens/intellektuell funksjon/fullskala intelligenskvotient, FSIQ
3) Spesifikke kognitive funksjoner	Konsentrasjon. Verbal-semantisk hukommelse/verbal resonnering/ Verbal hukommelsessvikt/ Verbal læring og hukommelse/ Verbal henting og koding/ Verbal, Perseptuell resonnering
4) Dagligliv, sosial funksjon og ytelse	Effekt på dagliglivet/Livskvalitet/Sosial fungering. Skole- og yrkesmessige konsekvenser. Ytelsesstatus

Sjette og siste steg i Braun & Clarkes (2006) tematisk analyse var å produsere en rapport av analysen (Braun & Clarke, 2006). Utdrag av datamaterialet som kan relateres til problemstillingen, presenteres i vedlegg 1.

4.6 Metodediskusjon

Målet med litteraturstudien var å undersøke kognitive seneffekter som kan relateres til CrF hos barn og unge som har gjennomgått strålebehandling mot primær hjernekreft. Forståelsen av CrF har vi valgt å bygge på modellen fra Saligan et al., (2015). Vi forstår CrF som utmattelse knyttet til det psykiske, fysiske og sosiale. Vi ønsket å se på relasjonen disse seneffektene hadde mot strålebehandling. Forekomsten av CrF er undersøkt i blandede populasjoner av kreftpasienter der ulike studiemetodikk er benyttet. Dette vanskeliggjør sammenligning (Reinertsen et al., 2019, s. 129). Forskning viser at få barnekreftoverleverne får livslang oppfølging, og den fulle og hele sannheten om seneffekter er på bakgrunn av dette ukjent (Reinertsen et al., 2019, s. 73).

Funnene i litteraturstudien presenterer forskning som omhandler kognitive seneffekter, men få trekker klare linjer til strålebehandling som konsekvens. Vi ser på det som en styrke å knytte strålebehandling mot primær hjernekreft direkte til kognitive seneffekter og CrF, ikke kreftbehandling generelt. Dette kan øke forståelsen for fenomenet. Samtidig ser vi at kognitive seneffekter er veldefinert på generell basis, men forståelsen mellom kognitive seneffekter og CrF er hemmet grunnet manglende kunnskap. Dette kan ha sammenheng med at rutiner for formell testing av fatigue ikke er inkludert i neuropsykologisk testing (Levitch et al., 2022). Resultatene i artiklene er basert på ulike tester. Radiologiske undersøkelser, fysiske tester, intervju eller spørreskjema. Ved bruk av pårørende som respondenter kan det problematisere at redsel og følelser spiller en viktig rolle. Samtidig kan det være problematisk å bruke pasientene som informasjonskilde, spesielt i dette tilfellet, da flere av deltakerne er svært unge.

Et viktig aspekt ved valg av inkludert litteratur er antall pasienter per studie, valg av metode og rekruttering. Overførbarheten de inkluderte studiene har på skandinaviske barn er noe usikker, da åtte av studiene er gjennomført i USA. Varierende alder og antall deltakere i de inkluderte studiene, kan være en potensiell ulempe. Redusert generaliserbarhet og reproduserbarhet, økt risiko for bias og variasjon i ekspertisen ved behandlingssenter kan

fremkomme. Flere inkluderte pasienter ved ulike senter vil øke kvaliteten og påliteligheten av resultatene (Thagaard, 2018, s. 19).

Alle de inkluderte studiene er varianter av kohortstudier. Pasientenes alder, behandlingsår, behandlingsmodalitet, klinikk, multimodal behandling, kjønn, bivirkninger, diagnose og tumors lokasjon er viktige faktorer som må være beskrevet for å sammenfatte resultatene og konkludere med funn. Det kan stilles spørsmål om litteraturstudie var best egnet for å besvare problemstillingen. Det optimale hadde vært en Mixed Methods studie, med tilgang på pasientrapporterte erfaringer og klinisk data. På denne måten kan objektive og subjektive aspekter forstås som et helhetlig bilde av kognitive seneffekter knyttet opp mot CrF. Det er utfordrende å bygge en studie kun basert på pasientenes erfaringer, uten å underbygge det med medisinske data. Det kan være problematisk å konkludere med seneffekter som konsekvens, om ikke alle behandlingsrelaterte faktorer er beskrevet.

5 Evaluering av artikkel og tidsskrift

For å utarbeide en fullverdig artikkel, ble det gjort vurderingen av hvilket tidsskrift artikkelen skulle sendes inn til. Det ble vurdert flere tidsskrift, blant annet *Radiotherapy & Oncology*, et anerkjent vitenskapelig tidsskrift innen stråleterapi og onkologi. På bakgrunn av litteraturstudiens fokus på barn, unge, kognitive seneffekter og CrF, som ikke veldig medisinsk eller strålebehandlingsteknisk orientert, falt valget på *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior*. Tidsskriftet tilbyr en plattform for forskere fra ulike fagfelt, og målet er å fremme forståelsen av fatigue og dets innvirkning på individer og samfunn. Tidsskriftet holder nivå 1 og flere av de siste publikasjonene omhandler kreft og CrF. Vårt inntrykk og erfaring er at mange er opptatte av tematikken, både stråleterapeuter, fastleger og helsearbeidere generelt. Ved å publisere i et tidsskrift som spesifikt omhandler tematikken fatigue kan muligheten være større for å nå riktig publikum i et bredt spekter av yrkesgrupper. Artikkelen ble strukturert etter *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior* sine retningslinjer (vedlegg 8). Artikkelen er egenevaluert for å styrke kvaliteten ved CASP sjekklister for systematisk litteraturstudier (vedlegg 9).

6 Oppsummering

Gjennom arbeidet med kappen har vi gjort rede for teoretiske og metodologiske overveielser. Kappen, sammen med forskningsartikkelen, utgjør grunnlaget for vårt masterprosjekt om kognitive senefekter som kan knyttes opp mot fatigue hos barn og unge som har gjennomgått strålebehandling mot primær hjernekreft. I samfunnet navigerer vi gjennom ulike sosiale arenaer, på skolen, arbeidsplassen og fritid. Manglende mulighet til å nå sitt fulle genetiske potensiale kan være utfordrende. Det er behov for mer forskning på opplevelse av CrF. Vi ser et behov for mer informasjon om proton- og fotonbestråling, hvor langt sykdommen hadde progrediert, størrelsen på målvolumentene og dosen til omkringliggende vev. Denne kunnskapen er avgjørende for å øke forståelsen for senefekter som fatigue.

7 Publiseringsplan av artikkel

Denne masteroppgaven omfatter artikkel og kappe. Det er ønskelig å presisere at kappen er et selvstendig arbeid av kandidatene. Denne publiseringsplanen gjelder artikkelen.

I valgt tidsskrift er det ikke mulig å ha to førsteforfattere, og kandidatene står som første og andre forfatter. Første og andreforfatter er likeverdige og har lagt ned like stor og grundig jobb i alle artikkelens deler. Grunnen for valg av førsteforfatter er den enes mål og ønske om å fortsette på doktorgradsstudier. Anita Nordsteien er tredje forfatter for sitt spesifikke bidrag innenfor teknisk ekspertise og metodologi. Mathilde Haraldsen Normann som leder i forskningsprosjektet, er sisteforfatter. Alle forfatterne har deltatt i litteratursøk, screening og gjennomgang av artikler. Alle har også deltatt i kvalitetsvurdering av inkluderte studier. Kandidatene har begge likeverdig deltatt i innsamling av teori og tolking, analyse og diskusjon av inkluderte studier. Kandidatene har også likeverdig skrevet kappen/manuskriptet, som har blitt revidert og gjennomlest av alle fire forfatterne. Artikkelen er av alle forfatterne godkjent og det er enighet om felles ansvar for alle deler av arbeidet. På bakgrunn av dette tilfredsstiller forfattere alle fire punktene for manuskripter og medforfatterskap i Vancouver-konvensjonen (vedlegg 10).

Litteraturliste

- Abu-Hamour, B., Al Hmouz, H., Mattar, J. & Muhaidat, M. (2012). The use of Woodcock-Johnson tests for identifying students with special needs-a comprehensive literature review. *Procedia-Social and Behavioral Sciences*, 47, 665-673.
- Ares, C., Albertini, F., Frei-Welte, M., Bolsi, A., Grotzer, M. A., Goitein, G. & Weber, D. C. (2016). Pencil beam scanning proton therapy for pediatric intracranial ependymoma. *J Neurooncol*, 128, 137-145. <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2090-4>
- Armstrong, C. L., Fisher, M. J., Li, Y., Lustig, R. A., Belasco, J. B., Minturn, J. E., Hill-Kayser, C. E., Batra, S. & Phillips, P. C. (2016). Neuroplastic response after radiation therapy for pediatric brain tumors: a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 95(3), 991-998. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.01.013>
- Armstrong, C. L., Shera, D. M., Lustig, R. A. & Phillips, P. C. (2012). Phase Measurement of Cognitive Impairment Specific to Radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*, 83(3), e319-e324. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.12.083>
- Basakar, R., Lee, K. A., Yeo, R. & Yeoh, K.-W. (2012). Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. *International journal of medical sciences*, 9(3), 193-199. <https://doi.org/10.7150/ijms.3635>
- Beck, J. D., Bokemeyer, C. & Langer, T. (2021). Late Treatment Effects and Cancer Survivor Care in the Young. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-49140-6>
- Beery, K. E. (2004). *Beery VMI: The Beery-Buktenica developmental test of visual-motor integration*. <https://www.uv.uio.no/isp/english/about/oslo-spesialpedagogikk-og-laeringslab/lending-and-technical-services/lab-tester/visual-and-motor-skills/vmi-6.pdf>
- Boake, C. (2000). Édouard Claparède and the Auditory Verbal Learning Test. *J Clin Exp Neuropsychol*, 22(2), 286-292. [https://doi.org/10.1076/1380-3395\(200004\)22:2;1-1;FT286](https://doi.org/10.1076/1380-3395(200004)22:2;1-1;FT286)
- Booth, A., Sutton, A. & Papaioannou, D. (2016). *Systematic approaches to a successful literature review* (2nd. utg.). Sage.
- Bower, J. E. (2014). Cancer-related fatigue--mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol*, 11(10), 597-609. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.127>
- Brahme, A., Mavroidis, P. & Lind, B. K. (2014). The Radiation Biological Basis of Radiation Therapy. I A. Brahme (Red.), *Biologically optimized radiation therapy* (s. 87-152). World Scientific Publishing Company. https://doi.org/https://doi.org/10.1142/9789814277761_0003
- Brandal, P. (2018). Svulster i sentralnervesystemet. I E. Schlichting & E. Wist (Red.), *Kreftsykdommer: en basisbok for helsepersonell* (5. utgave. utg., s. 189-204). Gyldendal.
- Brandal, P., Marienhagen K., Nyström PW & T., D. (2023). *Toleransedoser til risikoorganer ved strålebehandling av sentralnervesystemet (CNS)*. (29). D. f. s. o. atomsikkerhet. https://dsa.no/sok/_attachment/inline/a5d17cc9-d8fa-4138-8ffc-c091eb2d122e:db1b583d5d4b878b3311ab387f73b96ab89ccc3a/Teknisk%20dokument%202029%20Toleransedoser%20og%20anbefalte%20dosegrenser%20til%20risikoorganer%20ved%20strålebehandling%20av%20sentralnervesystemet%20.pdf
- Braun, V. & Clarke, V. (2006). Using thematic analysis in psychology. *Qual Res Psychol*, 3(2), 77-101. <https://doi.org/10.1191/1478088706qp063oa>

- Casey, B. J., Giedd, J. N. & Thomas, K. M. (2000). Structural and functional brain development and its relation to cognitive development. *Biol Psychol*, 54(1-3), 241-257. [https://doi.org/10.1016/s0301-0511\(00\)00058-2](https://doi.org/10.1016/s0301-0511(00)00058-2)
- Cayuela, N., Jaramillo-Jiménez, E., Càmara, E., Majós, C., Vidal, N., Lucas, A., Gil-Gil, M., Graus, F., Bruna, J. & Simó, M. (2019). Cognitive and brain structural changes in long-term oligodendroglial tumor survivors. *Neuro-Oncology*, 21(11), 1470-1479. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz130>
- Chang, D. S., Lasley, F. D., Das, I. J., Mendonca, M. S., Dynlacht, J. R., Chang, D. S., Lasley, F. D., Das, I. J., Mendonca, M. S. & Dynlacht, J. R. (2021). Therapeutic ratio. *Basic radiotherapy physics and biology*, 307-312. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-61899-5>
- Christen, S., Roser, K., Mulder, R. L., Ilic, A., Lie, H. C., Loonen, J. J., Mellblom, A. V., Kremer, L. C., Hudson, M. M. & Constine, L. S. (2020). Recommendations for the surveillance of cancer-related fatigue in childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Journal of Cancer Survivorship: research and practice*, 14, 923-938. <https://doi.org/10.1007/s11764-020-00904-9>
- Clinical Appraisal Skills Programme. (u.å). *CASP checklists*. Hentet 08.mai fra <https://casp-uk.net/casp-tools-checklists/>
- Cohen, A., Fiorello, C. A. & Farley, F. H. (2006). The cylindrical structure of the Wechsler Intelligence Scale for Children — IV: A retest of the Guttman model of intelligence. *Intelligence (Norwood)*, 34(6), 587-591. <https://doi.org/10.1016/j.intell.2006.05.003>
- Cohen, M. J. (1998). *Children's Memory Scale (CMS)*. San Antonio: The Psychological Corporation.
- Corti, C., Urgesi, C., Massimino, M., Gandola, L., Bardoni, A. & Poggi, G. (2020). Effects of supratentorial and infratentorial tumor location on cognitive functioning of children with brain tumor. *Childs Nerv Syst*, 36(3), 513-524. <https://doi.org/10.1007/s00381-019-04434-3>
- Davies, K. S. (2011). Formulating the evidence based practice question: a review of the frameworks. *Evidence Based Library and Information Practice*, 6(2), 75-80. <https://doi.org/10.18438/B8WS5N>
- Decker, A. L., Szulc, K. U., Bouffet, E., Laughlin, S., Chakravarty, M. M., Skocic, J., de Medeiros, C. B. & Mabbott, D. J. (2017). Smaller hippocampal subfield volumes predict verbal associative memory in pediatric brain tumor survivors. *Hippocampus*, 27(11), 1140-1154. <https://doi.org/10.1002/hipo.22758>
- Dell'Oro, M., Wilson, P., Short, M., Hua, C. H., Merchant, T. E. & Bezak, E. (2022). Normal tissue complication probability modeling to guide individual treatment planning in pediatric cranial proton and photon radiotherapy. *Med Phys*, 49(1), 742-755. <https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mp.15360>
- DeNunzio, N. J. & Yock, T. I. (2020). Modern radiotherapy for pediatric brain tumors. *Cancers*, 12(6), 1533. <https://doi.org/10.3390/cancers12061533>
- Eichenbaum, H. (2013). What H.M. taught us. *J Cogn Neurosci*, 25(1), 14-21. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00285
- Fard, E. K., Keelor, J. L., Bagheban, A. A. & Keith, R. W. (2016). Comparison of the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) and digit test among typically achieving and gifted students. *Iranian Journal of Child Neurology*, 10(2), 26-37.
- Fatigue: Biomedicine Health & Behavior. (2024, 28.feb.2024). *Instructions for authors*. Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior. Hentet 04.mai fra

<https://www.tandfonline.com/action/authorSubmission?show=instructions&journalCode=rftg20#preparing-your-paper>

- Filley, C. M. & Fields, R. D. (2016). White matter and cognition: making the connection. *Journal of neurophysiology*, 116(5), 2093-2104. <https://doi.org/10.1152/jn.00221.2016>
- Fraser, O., Crowne, E., Tacey, M., Cramer, R. & Cameron, A. (2022). Correlating measured radiotherapy dose with patterns of endocrinopathy: The importance of minimizing pituitary dose. *Pediatr Blood Cancer.*, 69(11), e29847. <https://doi.org/10.1002/pbc.29847>
- Gardner, S. J., Kim, J. & Chetty, I. J. (2019). Modern radiation therapy planning and delivery. *Hematology/Oncology Clinics*, 33(6), 947-962. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2019.08.005>
- Gibson, E. & Monje, M. (2012). Effect of cancer therapy on neural stem cells: implications for cognitive function. *Curr Opin Oncol*, 24(6), 672-678. <https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e3283571a8e>
- González Briceño, L. G., Kariyawasam, D., Samara-Boustani, D., Giani, E., Beltrand, J., Bolle, S., Fresneau, B., Puget, S., Sainte-Rose, C. & Alapetite, C. (2022). High prevalence of early endocrine disorders after childhood brain tumors in a large cohort. *J Clin Endocrinol Metab*, 107(5), e2156-e2166. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab893>
- Greenberger, B. A., Pulsifer, M. B., Ebb, D. H., MacDonald, S. M., Jones, R. M., Butler, W. E., Huang, M. S., Marcus, K. J., Oberg, J. A. & Tarbell, N. J. (2014). Clinical outcomes and late endocrine, neurocognitive, and visual profiles of proton radiation for pediatric low-grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 89(5), 1060-1068. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.04.053>
- Greenzang, K. A., Cronin, A. M. & Mack, J. W. (2016). Parental preparedness for late effects and long-term quality of life in survivors of childhood cancer. *Cancer*, 122(16), 2587-2594. <https://doi.org/10.1002/cncr.30092>
- Grewal, A. S., Li, Y., Fisher, M. J., Minturn, J., Paltin, I., Belasco, J., Phillips, P., Kang, T., Lustig, R. A. & Hill-Kayser, C. (2019). Tumor bed proton irradiation in young children with localized medulloblastoma. *Pediatr Blood Cancer*, 66(12), e27972. <https://doi.org/10.1002/pbc.27972>
- Helligsoe, A. S. L., Henriksen, L. T., Kenborg, L., Lassen-Ramshad, Y., Wu, L. M., Winther, J. F., Hasle, H. & Amidi, A. (2023). Neurocognitive function and health-related quality of life in a nationwide cohort of long-term childhood brain tumor survivors. *Neurooncol Pract*, 10(2), 140-151. <https://doi.org/10.1093/nop/npac085>
- Helsedirektoratet. (2015, 29. april 2022). *Pakkeforløp for kreft hos barn*. Helsedirektoratet. Hentet 04.03 fra <https://www.helsedirektoratet.no/nasjonale-forlop/kreft-hos-barn>
- Helsedirektoratet. (2017, 26. mai 2020). *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn*. Helsedirektoratet. Hentet 04.03 fra <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/kreft-hos-barn-handlingsprogram>
- Indelicato, D. J., Bradley, J. A., Rotondo, R. L., Nanda, R. H., Logie, N., Sandler, E. S., Aldana, P. R., Ranalli, N. J., Beier, A. D. & Morris, C. G. (2018). Outcomes following proton therapy for pediatric ependymoma. *Acta Oncologica*, 57(5), 644-648. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2017.1413248>
- Indelicato, D. J., Flampouri, S., Rotondo, R. L., Bradley, J. A., Morris, C. G., Aldana, P. R., Sandler, E. & Mendenhall, N. P. (2014). Incidence and dosimetric parameters of pediatric brainstem toxicity following proton therapy. *Acta Oncologica*, 53(10), 1298-1304. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2014.957414>

- Indelicato, D. J., Ioakeim-Ioannidou, M., Bradley, J. A., Mailhot-Vega, R. B., Morris, C. G., Tarbell, N. J., Yock, T. & MacDonald, S. M. (2021). Proton therapy for pediatric ependymoma: mature results from a bicentric study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 110(3), 815-820. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.01.027>
- International Agency for Research on Cancer Global Cancer Observatory: Cancer Today. *Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2022*. <https://gco.iarc.fr/today/home>
- Irestorm, E., Van Gorp, M., Twisk, J., Nijhof, S., De Bont, J., Grootenhuis, M. & Van Litsenburg, R. (2023). Longitudinal development of fatigue after treatment for childhood cancer: a national cohort study. *Acta Oncologica*, 62(10), 1309-1321. <https://doi.org/10.1080/0284186x.2023.2254477>
- Jannoun, L. & Bloom, H. (1990). Long-term psychological effects in children treated for intracranial tumors. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 18(4), 747-753. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(90\)90393-x](https://doi.org/10.1016/0360-3016(90)90393-x)
- Joanna Briggs Institute. (2020). *Critical appraisal tools*. Hentet 21.mars fra <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>
- Kahalley, L. S., Peterson, R., Ris, M. D., Janzen, L., Okcu, M. F., Grosshans, D. R., Ramaswamy, V., Paulino, A. C., Hodgson, D. & Mahajan, A. (2020). Superior intellectual outcomes after proton radiotherapy compared with photon radiotherapy for pediatric medulloblastoma. *J Clin Oncol*, 38(5), 454. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01706>
- Kahalley, L. S., Winter-Greenberg, A., Stancel, H., Ris, M. D. & Gragert, M. (2016). Utility of the General Ability Index (GAI) and Cognitive Proficiency Index (CPI) with survivors of pediatric brain tumors: Comparison to Full Scale IQ and premorbid IQ estimates. *J Clin Exp Neuropsychol*, 38(10), 1065-1076. <https://doi.org/10.1080/13803395.2016.1189883>
- Khalil, J., Chaabi, S., Oberlin, O., Sialiti, S., Hessissen, L. & Benjaafar, N. (2019). Medulloblastoma in childhood: What effects on neurocognitive functions? *Cancer/Radiotherapie*, 23(5), 370-377. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2018.11.004>
- Kiserud, C. E., Dahl, A. A. & Fosså, S. D. (2018). Senefekter etter kreftbehandling. I E. Schlichting & E. Wist (Red.), *Kreftsykdommer : en basisbok for helsepersonell* (5. utgave. utg., s. 148-161). Gyldendal.
- Kraus, S., Breier, M. & Dasí-Rodríguez, S. (2020). The art of crafting a systematic literature review in entrepreneurship research. *International Entrepreneurship and Management Journal*, 16, 1023-1042. <https://doi.org/10.1007/s11365-020-00635-4>
- Kreftforeningen. (2024). *Fatigue (utmattelse)*. Kreftforeningen. Hentet 11.april fra <https://kreftforeningen.no/om-kreft/senskader-voksne/fatigue-utmattelse/>
- Kreftregisteret. (2024). *Årsrapport 2023 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for barnekreft*. <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2024/arsrapport-2023-nasjonalt-kvalitetsregister-for-barnekreft.pdf>
- Landier, W., Armenian, S. & Bhatia, S. (2015). Late effects of childhood cancer and its treatment. *Pediatr Clin North Am*, 62(1), 275-300. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2014.09.017>
- Lansky, L. L., List, M. A., Lansky, S. B., Cohen, M. E. & Sinks, L. F. (1985). Toward the development of a play performance scale for children (PPSC). *Cancer*, 56(S7), 1837-1840. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19851001\)56:7<1837::aid-cncr2820561324>3.0.co;2-z](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19851001)56:7<1837::aid-cncr2820561324>3.0.co;2-z)

- Levernes, S. & Johannesen, D. (2003). Volum og doser ved strålebehandling: definisjoner, retningslinjer for bruk, dokumentasjon og rapportering. *Stralevern rapport*, 12.
- Levitch, C. F., Holland, A. A., Bledsoe, J., Kim, S. Y., Barnett, M., Ramjan, S. & Sands, S. A. (2022). Comparison of neuropsychological functioning in pediatric posterior fossa tumor survivors: Medulloblastoma, low-grade astrocytoma, and healthy controls. *Pediatr Blood Cancer*, 69(2), e29491. <https://doi.org/10.1002/pbc.29491>
- Lichtenberger, E. O. & Kaufman, A. S. (2013). *Essentials of WAIS-IV assessment* (Second edition. utg.). John Wiley & Sons.
- Macartney, G., VanDenKerkhof, E., Harrison, M. B. & Stacey, D. (2014). Symptom experience and quality of life in pediatric brain tumor survivors: a cross-sectional study. *J Pain Symptom Manage*, 48(5), 957-967. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2013.12.243>
- Maciel, J., Dias, D., Cavaco, D., Donato, S., Pereira, M. & Simões-Pereira, J. (2021). Growth hormone deficiency and other endocrinopathies after childhood brain tumors: results from a close follow-up in a cohort of 242 patients. *J Endocrinol Invest*, 1-8. <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01541-4>
- Madaus, G., Lynch, C. & Lynch, P. (2008). Stanford-binet intelligence scales. *Educational Measurement: Issues and Practice*, 11(3), 5-11.
- Mahajan, A., Stavinoha, P. L., Rongthong, W., Brodin, N. P., McGovern, S. L., El Naqa, I., Palmer, J. D., Vennarini, S., Indelicato, D. J. & Aridgides, P. (2021). Neurocognitive effects and necrosis in childhood cancer survivors treated with radiation therapy: a PENTEC comprehensive review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.11.073>
- Mash, L. E., Kahalley, L. S., Okcu, M. F., Grosshans, D. R., Paulino, A. C., Stancel, H., De Leon, L., Wilde, E., Desai, N. & Chu, Z. D. (2023). Superior verbal learning and memory in pediatric brain tumor survivors treated with proton versus photon radiotherapy. *Neuropsychology*, 37(2), 204. <https://doi.org/10.1037/neu0000882>
- Mash, L. E., Kahalley, L. S., Raghobar, K. P., Goodrich-Hunsaker, N. J., Abildskov, T. J., De Leon, L. A., MacLeod, M., Stancel, H., Parsons, K. & Biekman, B. (2023). Cognitive Sparing in Proton versus Photon Radiotherapy for Pediatric Brain Tumor Is Associated with White Matter Integrity: An Exploratory Study. *Cancers*, 15(6), 1844. <https://doi.org/10.3390/cancers15061844>
- McCrimmon, A. W., Altomare, A. A., Matchullis, R. L. & Jitlina, K. (2012). Test review: the beery developmental test of visual-motor integration. I. SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA.
- Meeske, K., Katz, E. R., Palmer, S. N., Burwinkle, T. & Varni, J. W. (2004). Parent proxy-reported health-related quality of life and fatigue in pediatric patients diagnosed with brain tumors and acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, 101(9), 2116-2125. <https://doi.org/10.1002/cncr.20609>
- Menneskerettsloven. (1999). *Lov om styrking av menneskerettighetenes stilling i norsk rett (menneskerettsloven)* (LOV-1999-05-21-30). Lovdata. <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/1999-05-21-30?q=menneskerettighetsloven>
- Mulhern, R. K., Merchant, T. E., Gajjar, A., Reddick, W. E. & Kun, L. E. (2004). Late neurocognitive sequelae in survivors of brain tumours in childhood. *Lancet Oncol*, 5(7), 399-408. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(04\)01507-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(04)01507-4)
- Nahum, A. E. (2015). The radiobiology of hypofractionation. *Clinical Oncology*, 27(5), 260-269. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2015.02.001>
- National Cancer Institute (U.S.). (2009). *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*. National Cancer Institute (U.S.). U.S Department of Health and Human

Services.

https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/Archive/CTCAE_4.0_2009-05-29_QuickReference_8.5x11.pdf

- Oeffinger, K. C., Mertens, A. C., Sklar, C. A., Kawashima, T., Hudson, M. M., Meadows, A. T., Friedman, D. L., Marina, N., Hobbie, W. & Kadan-Lottick, N. S. (2006). Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med*, 355(15), 1572-1582. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa060185>
- Oslo universitetssykehus. *Seksjon for seneffekter*. Oslo universitetssykehus. Hentet 29.april fra <https://www.oslo-universitetssykehus.no/avdelinger/kreftklinikken/avdeling-for-kreftbehandling/seksjon-for-seneffekter>
- Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z. & Elmagarmid, A. (2016). Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic reviews*, 5, 1-10. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L. A., Stewart, L. A., Thomas, J., Tricco, A. C., Welch, V. A., Whiting, P. & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Bmj*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Palma, G., Monti, S., Conson, M., Pacelli, R. & Cella, L. (2019). Normal tissue complication probability (NTCP) models for modern radiation therapy. *Seminars in oncology*, 46(3), 210-218. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2019.07.006>
- Parikh, R., Mathai, A., Parikh, S., Sekhar, G. C. & Thomas, R. (2008). Understanding and using sensitivity, specificity and predictive values. *Indian J Ophthalmol*, 56(1), 45-50. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.37595>
- Patel, S. K., Mullins, W. A., O'Neil, S. H. & Wilson, K. (2011). Neuropsychological differences between survivors of supratentorial and infratentorial brain tumours. *J Intellect Disabil Res*, 55(1), 30-40. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2010.01344.x>
- Pinilla, F. J., Martínez-Tomás, R. & Rincón, M. (2022). Automatic Scoring of Rey-Osterrieth Complex Figure Test Using Recursive Cortical Networks. I (s. 455-463) (Lecture Notes in Computer Science). Cham: Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-031-06242-1_45
- Pollack, I. F. (2011). Multidisciplinary management of childhood brain tumors: a review of outcomes, recent advances, and challenges: A review. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 8(2), 135-148. <https://doi.org/10.3171/2011.5.PEDS1178>
- Raiford, S. E. (2017). *Essentials of WISC-V Integrated Assessment*. John Wiley & Sons, Incorporated. <http://ebookcentral.proquest.com/lib/ucsn-ebooks/detail.action?docID=5057719>
- Raiford, S. E. & Coalson, D. L. (2014). *Essentials of WPPSI-IV Assessment*. John Wiley & Sons, Incorporated. <http://ebookcentral.proquest.com/lib/ucsn-ebooks/detail.action?docID=1674391>
- Reinertsen, K. V., Loge, J. H. & Kiserud, C. E. (2019). Fatigue (tretthetsfølelse). I C. E. kiserud, A. A. Dahl & S. D. Fosså (Red.), *Kreftoverlevende. Ny kunnskap og nye muligheter i et langtidsperspektiv* (3. utgave. utg., s. 127-135). Gyldendal.
- Rethlefsen, M. L., Kirtley, S., Waffenschmidt, S., Ayala, A. P., Moher, D., Page, M. J. & Koffel, J. B. (2021). PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev*, 10(1), 39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>

- Robison, L. L., Green, D. M., Hudson, M., Meadows, A. T., Mertens, A. C., Packer, R. J., Sklar, C. A., Strong, L. C., Yasui, Y. & Zeltzer, L. K. (2005). Long-term outcomes of adult survivors of childhood cancer. *Cancer*, 104(11 Suppl), 2557-2564. <https://doi.org/10.1002/cncr.21249>
- Rowley, J. & Slack, F. (2004). Conducting a literature review. *Management research news*, 27(6), 31-39. <https://doi.org/10.1108/01409170410784185>
- Saligan, L. N., Olson, K., Filler, K., Larkin, D., Cramp, F., Sriram, Y., Escalante, C. P., del Giglio, A., Kober, K. M., Kamath, J., Palesh, O. & Mustian, K. (2015). The biology of cancer-related fatigue: a review of the literature. *Supportive Care in Cancer*, 23(8), 2461-2478. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2763-0>
- Santos, A. H., de Mingo Alemany, M. D. C., Macián, F. M., Cariñena, S. L., Ballesteros, E. C. & Nieto, A. C. (2019). Endocrinological late effects of oncologic treatment on survivors of medulloblastoma. *Rev Chil Pediatr*, 90(6), 598-605. <https://doi.org/10.32641/rchped.v90i6.994>
- Snodgrass, J. G. & Vanderwart, M. (1980). A standardized set of 260 pictures: norms for name agreement, image agreement, familiarity, and visual complexity. *J Exp Psychol Hum Learn*, 6(2), 174-215. <https://doi.org/10.1037//0278-7393.6.2.174>
- St. Olavs Hospital. *Poliklinikk for seneffekter etter kreftbehandling*. St. Olavs Hospital,. Hentet 29.april fra <https://www.stolav.no/avdelinger/kreftklinikken/poliklinikk-for-seneffekter-etter-kreftbehandling/>
- Stokkevåg, C. H., Indelicato, D. J., Herfarth, K., Magelssen, H., Evensen, M. E., Ugland, M., Nordberg, T., Nystad, T. A., Hægeland, C. & Alsaker, M. D. (2019). Normal tissue complication probability models in plan evaluation of children with brain tumors referred to proton therapy. *Acta Oncologica*, 58(10), 1416-1422. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2019.1643496>
- Thagaard, T. (2018). *Systematikk og innlevelse: en innføring i kvalitativ metode* (5. utg.). Fagbokforlaget Bergen.
- Thariat, J., Hannoun-Levi, J.-M., Sun Myint, A., Vuong, T. & Gérard, J.-P. (2013). Past, present, and future of radiotherapy for the benefit of patients. *Nature reviews Clinical oncology*, 10(1), 52-60. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2012.203>
- The EndNote Team. (2013). *EndNote* (Versjon EndNote 21) [64 bit]. Clarivate.
- Timmermann, B., Alapetite, C., Dieckmann, K., Kortmann, R. D., Lassen-Ramshad, Y., Maduro, J. H., Ramos Albiac, M., Ricardi, U. & Weber, D. C. (2024). ESTRO-SIOPE guideline: Clinical management of radiotherapy in atypical teratoid/rhabdoid tumors (AT/RTs). *Radiother Oncol*, 196, 110227. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2024.110227>
- Tran, S., Lim, P. S., Bojaxhiu, B., Teske, C., Baust, K., Zepter, S., Kliebisch, U., Timmermann, 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. *Pediatr Blood Cancer*, 67(12), e28465. <https://doi.org/10.1002/pbc.28465>
- Tranfield, D., Denyer, D. & Smart, P. (2003). Towards a methodology for developing evidence-informed management knowledge by means of systematic review. *British journal of management*, 14(3), 207-222. <https://doi.org/10.1111/1467-8551.00375>
- Traumebehandling med voksne. (2024). *Den tredelte hjernen*. Regionalt ressurscenter om vold, traumatisk stress og selvmordsforebygging – RVTS Øst, traumebehandling.no. <https://www.traumebehandling.no/behandle/psykoedukasjon/den-tredelte-hjernen>
- Tulsky, D. S., Saklofske, D. H., Chelune, G. J., Heaton, R. K., Ivnik, R. J., Bornstein, R., Prifitera, A. & Ledbetter, M. F. (2003). *Clinical Interpretation of the WAIS-III and*

- WMS-III. Elsevier Science & Technology. <http://ebookcentral.proquest.com/lib/ucsn-ebooks/detail.action?docID=294552>
- Universitetssykehuset Nord-Norge. *Kreft seneffektpoliklinikk*. Universitetssykehuset Nord-Norge. Hentet 29.april fra <https://www.unn.no/avdelinger/kirurgi-kreft-og-kvinnehelseklinikken/kreftavdelingen/kreft-seneffektpoliklinikk-tromso#les-mer-om-kreft-seneffektpoliklinikk-tromso>
- Vanclooster, S., Bilsen, J., Peremans, L., Van Der Werff Ten Bosch, J., Laureys, G., Willems, E., Genin, S., Van Bogaert, P., Paquier, P. & Jansen, A. (2019). Attending school after treatment for a brain tumor: Experiences of children and key figures. *Journal of Health Psychology*, 24(10), 1436-1447. <https://doi.org/10.1177/1359105317733534>
- Varni, J. W., Seid, M. & Kurtin, P. S. (2001). PedsQL™ 4.0: Reliability and Validity of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Version 4.0 Generic Core Scales in Healthy and Patient Populations. *Med Care*, 39(8), 800-812. <https://doi.org/10.1097/00005650-200108000-00006>
- Verwaaijen, E. J., Catsman-Berrevoets, C. E., Maurice-Stam, H., Dessens, A. B., Waslander, R., van den Adel, T. P., Pluijm, S. M., Reddingius, R. E., Michiels, E. & van den Heuvel-Eibrink, M. M. (2021). Determinants of impairments in functioning, fatigue, and participation ability in pediatric brain tumor survivors. *Neuro-Oncology Advances*, 3(1), vdab161. <https://doi.org/10.1093/oaajnl/vdab161>
- Wechsler, D. (2009). *WISC-IV (WECHSLER INTELLIGENCE SCALE FOR CHILDREN)*. <https://www.uv.uio.no/isp/om/oslo-spesialpedagogikk-og-laeringslab/utlan-og-tekniske-tjenester/lan-tester/evneprover/wisc-iv.pdf>
- Woodcock, R. W., McGrew, K. S., Mather, N. & Schrank, F. A. (2003). Woodcock-Johnson III diagnostic supplement to the tests of cognitive abilities. *Itasca, IL: Riverside*, 10, 003435520104400407. <https://citeseerx.ist.psu.edu/document?repid=rep1&type=pdf&doi=bb9fdb3e5f306462fd4e80c078c93d98b05c1eed>
- Zeller, B. & Benchensteen, A. G. (2018). Kreft hos barn: generelle forhold. I E. Schlichting & E. Wist (Red.), *Kreftsykdommer : en basisbok for helsepersonell* (5. utgave. utg., s. 409-419). Gyldendal.
- 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. (2018). Left hippocampal dosimetry correlates with visual and verbal memory outcomes in survivors of pediatric brain tumors. *Cancer*, 124(10), 2238-2245. <https://doi.org/10.1002/cncr.31143>
- Aarsen, F. K., Paquier, P. F., Reddingius, R. E., Streng, I. C., Arts, W. F., Evera-Preesman, M. & Catsman-Berrevoets, C. E. (2006). Functional outcome after low-grade astrocytoma treatment in childhood. *Cancer*, 106(2), 396-402. <https://doi.org/10.1002/cncr.21612>

Vedlegg

Vedlegg 1: Litteraturstudien

illuminating the hidden cost: A Systematic Review of Cognitive Late Effects and Cancer-related Fatigue in Treated Paediatric Brain tumors

Ingrid Vethe Hernes, Amalie Jansdatter, Anita Nordsteien, Mathilde Haraldsen Normann

ABSTRACT

Objective: Globally, in 2022, 30,871 children were diagnosed with CNS-tumors. Many have been treated with radiotherapy, and a significant number suffer from chronic late effects, including fatigue. This study aims to investigate previous research on cognitive late effects that can be related to cancer-related fatigue in patients who have undergone primary brain radiotherapy before the age of 18.

Methods: Conducted under PRISMA-S framework, this systematic review searched MEDLINE ALL (Ovid), EMBASE (Ovid), CINAHL (EBSCO), and PsycINFO (Ovid) for relevant studies. Criteria for inclusion were children under 18 who underwent radiotherapy for primary brain cancer, focusing on late cognitive side effects, published 2000-2023.

Results: From 4,067 records, 10 studies were included, examining Proton Radiation Therapy (n=4), X-ray Radiation Therapy (n=3), and their comparisons (n=3). The studies used various cognitive tests, and late effects that emerge were neurocognitive functions and disorders, intellectual functioning, specific cognitive functions and daily life, social functioning, and performance. These themes can be encompassed by cancer-related fatigue.

Conclusions: The findings underscore critical need for more in-depth research to understand the health perception variations among children post-primary brain radiotherapy.

Furthermore, detailed insights of treatment specifics, disease progression, target volume sizes, and doses to surrounding organs at risk are imperative.

Keywords: Radiation therapy, radiotherapy, pediatric brain cancer, toxicity, late effect, fatigue.

Introduction

Globally in 2022, 275,713 new cases of all types of cancer occurred among children and adolescents aged 0-19 years. Of these, 30,871 emerged in the central nervous system (CNS), including the brain, across all countries for the same age group (1). The treatment of primary brain cancer usually consists of a multimodal regimen. During the period of 2019-2022, 79.6% had surgical interventions, 27.3% had chemotherapy and 23.4% radiotherapy.

Radiotherapy plays an important role in treatment of paediatric brain tumors (2) and the degree of radiotherapy varies based on histological classifications (3, 4).

Children and adolescents in need of radiation treatment are at risk of potential lifelong late effects and need long follow-up (5-8). Almost 80% of children and adolescents who receive a cancer diagnosis become long-term survivors, and over 60% reported having at least one chronic late effect (9). Children who receive radiotherapy for primary brain cancer may be affected by a number of late effects, including hearing loss (10, 11), hair loss (11), brainstem injury or necroses (10, 12, 13), metabolic disorders, endocrine disorders, obesity and high BMI (14), abnormal early puberty (14-16), secondary cancer (10), vision loss (17), hypopituitarism (14, 15, 18), hypothyroidism (11, 16), diabetes insipidus (14, 16), other hormonal disorders (10), including growth hormone (11, 14-16) which results in low height.

Radiotherapy incorporates both Proton Radiotherapy (PRT) and Photon Radiotherapy (XRT). PRT spares healthy tissue and has better accuracy than conventional radiotherapy (13, 19-23) and fewer late effects can be expected compared to XRT irradiation (23, 24). Still, there is little knowledge of late effects as a direct consequence of PRT because of the numerous uncertainties in dose distribution, such as the impact of movement, linear energy transfer (LET) and relative biological effectiveness (RBE) (22). PRT is a relatively new treatment

where the first hospital-based facility was established in 1990 (22). As of February 2024, there are 119 operating facilities worldwide (25).

Cancer as a disease is not just a medical understanding, with clear distinctions between body and mind. Having a biopsychosocial approach is important to understand the individual's vulnerability, social context, and health challenges (26-28).

Cancer-related fatigue (CrF) can be experienced as distressing, and is a persistent, subjective feeling of exhaustion and fatigue, both physical, emotional and/or cognitive. This sensation may be related to cancer, or cancer treatment.

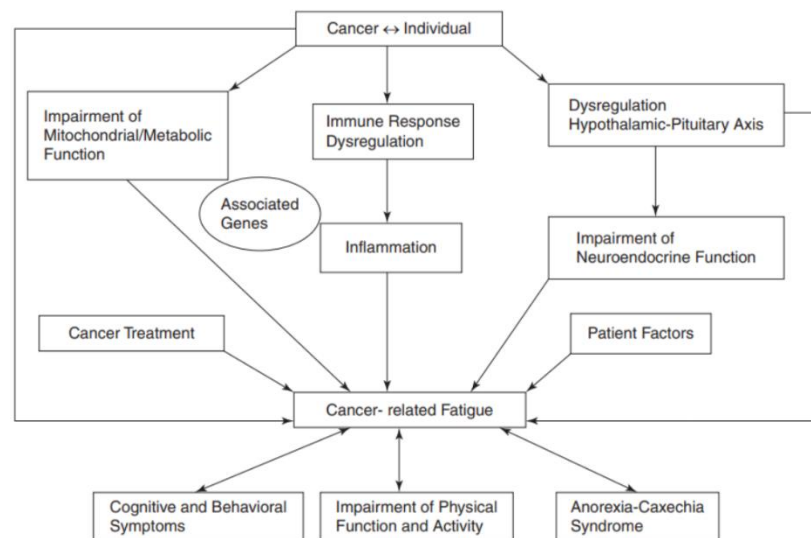


Figure 1 Influencing factors of CrF (29).

It is not proportional to recent activity and will interfere with normal function. CrF is persistent and constant; recurring more than 6 months, it will affect everyday life and not disappear with rest or sleep. We base our understanding of CrF on Gebauer's definition and figure. According to Figure 1, CrF may both be caused by, and be a consequence of, cognitive and behavioural symptoms, impairment of physical function and activity and anorexia-cachexia syndrome (29). These themes are repeated in the various themes found in the literature review.

WHO's definition of health from 1947 is formulated as "Health is a state of complete physical, mental and social well-being and not merely the absence of disease or infirmity" (30). For a person with CrF, or essentially for all individuals, this might be unattainable. The

individual can feel good health even if one does not meet the WHO's definition. Leonardi (31) considers the complexity children with CrF live with and focuses on the autonomous person. Good health includes the ability to react to events both physically and mentally, with a desired emotional or cognitive reaction (31). In a modern definition of the concept of good health, the ability to be part of society in all aspects of life should be included (32). It is Leonardi's and van Druten's understanding of the concept of health, with a personalized focus, on which we base this literature review.

Research has shown that cognitive outcomes following radiotherapy may be associated with fatigue (33-37). Patients experiencing CrF may exhibit reduced cognitive function, leading to challenges in daily living, academic or work performance (36, 38-40). Therefore, it may be relevant to consider fatigue as a potential factor influencing cognitive outcomes post-treatment.

The aim of this study is to investigate previous research on cognitive late effects that may be related to CrF in patients who have undergone primary brain radiotherapy before the age of 18.

Methods

This systematic literature review was conducted based on the use of Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses, PRISMA-S (41). Literature searches were conducted in the databases MEDLINE ALL (Ovid), EMBASE (Ovid), CINAHL (EBSCO) and PsycINFO (Ovid). The search strategy was developed in cooperation with an information specialist and included medical subject headings and text words. The search strategy was similar for all databases. The search history from Ovid MEDLINE is shown in Table 1.

The last search was conducted 3rd September 2023. The search period was limited to 2000-2023 due to implementation of modern treatment techniques such as IMRT, VMAT and PRT, which are considered to have a large impact on radiation doses to normal tissue. This literature review focuses on malignant brain tumors. Inclusion and exclusion criteria are listed in Table 2 and were applied to sift through and exclude articles that were not relevant to our research focus.

Table 1 Search history in Ovid Medline.

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to September 3, 2023>	
1	exp Radiotherapy/
2	(radiotherapy or radiation therapy).tw.
3	1 or 2
4	exp Brain/
5	(intracranial or cranial or brain).tw.
6	4 or 5
7	exp Radiation Injuries/
8	((side or late or adverse) adj2 effect*) or toxicit*).tw.
9	7 or 8
10	(child* or adolescen* or pediater* or paediatr* or youth).tw.
11	adolescent/ or exp child/
12	10 or 11
13	3 and 6 and 9 and 12
14	limit 13 to yr="2000 -Current"

Table 2 Inclusion and exclusion criteria.

	Inclusion Criteria	Exclusion criteria
Types of studies	Primary studies that included multiple variations of the predetermined keywords for children, Radiation therapy, Brain, and late effects	Review, Case report
Time frame	Published year 2000-2023	Treatment carried out before the year 2000
Focus	Studies that focused on children and young people under the age of 18 who undergo/have undergone radiotherapy for primary brain cancer	Studies that focused on chemotherapy or other drug treatment. Focus on Metastases, Secondary brain cancer, sarcomas, acute lymphoblastic leukaemia (ALL), acute myelogenous leukaemia (AML), benign tumor groups. Focus on adults or both children and adults. Focus on side effects such as damage and malformation of blood vessels. Focus on acute side effects
Information	Included information on radiotherapy (protons and photons), cognitive late effects, fatigue	No specified information on the age of the patients. No Information on radiation dose. No information on follow-up

In this literature search, late effects were initially viewed from a broad perspective. It revealed trends related to patient challenges, especially cognitive ones. Few articles on fatigue as a late effect were found, leading to a targeted search with "fatigue" as the keyword. This search resulted in 264 records, which were narrowed down to three relevant articles focusing on CrF from treatment. However, these articles lacked detailed information on radiotherapy, treatment period, technique, and dosage, and were therefore excluded as a part of the main findings. Either way they were included as an additional finding, as they show a connection to the late effects found in the main search and therefor highlight the late effects as a relevance to CrF.

The references from the various databases were collected in an EndNote library (42), where duplicates were removed. The remaining records were transferred to Rayyan QCRI (43), where title and abstract screening was conducted. The authors worked in pairs, in a blinded process, by possessing different skills and knowledge. Conflicts were collectively reviewed to determine inclusion or exclusion. The authors screened the full-text articles in the same blinded process and assessed the quality of the included studies with checklist for cohort studies developed by the Joanna Briggs Institute (JBI) (44). Braun and Clark's thematic analysis was used to summarise and analyse the data (45).

Results

A total of 4067 articles were identified through the database searches, 1806 duplicates were removed, and 2261 articles were screened by title and abstract. In total, 199 articles were reviewed in full text, of which 183 were excluded in the full text screening shown in Figure 2, PRISMA flow chart. Finally, 10 studies were included. The four themes identified from the data were 1) neurocognitive functions and disorders, 2) intellectual functioning, 3) specific cognitive functions and 4) daily life, social functioning, and performance. These four themes can be embraced by the concept of CrF.

According to Gebauer's definition on CrF (29), the findings from this study may be related or connected to CrF. Three studies from the additional search show a direct context between some of the late effects in the main finding, and CrF.

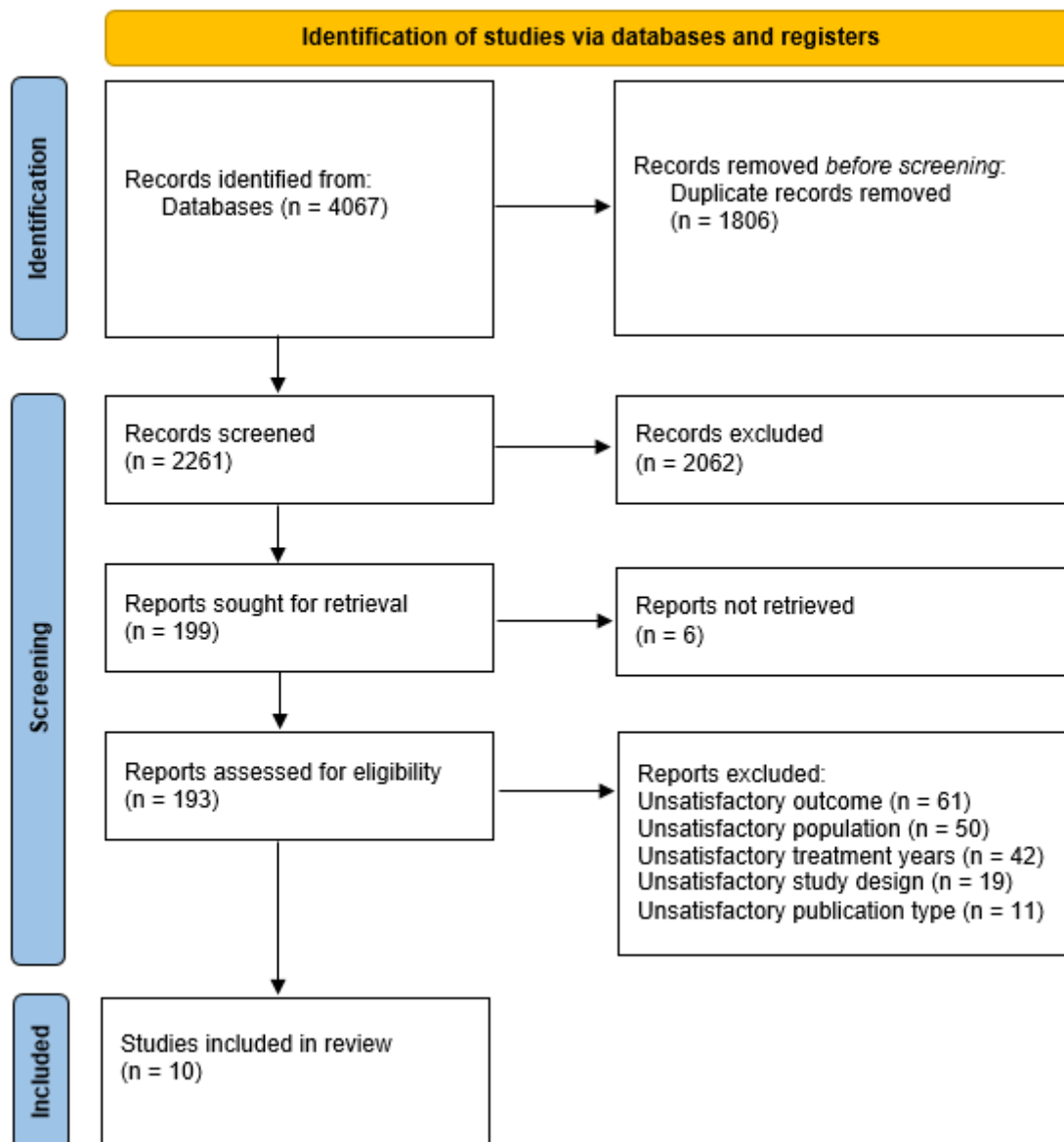


Figure 2 PRISMA flow chart of selection of studies (46).

Characteristics of Included Studies

The literature matrix (Table 3) presents the included studies. All the studies were variants of cohort studies and included dosage information. All studies featured multimodal treatment regimens, encompassing chemotherapy (11, 21, 47-54), with six of the studies incorporating surgical intervention (21, 47-50, 54).

Seven studies were carried out in USA (47-50, 52-54), two in Switzerland (11, 21) and one as a collaboration with Morocco, France and USA (51). Seven studies included patients treated with tumors located infratentorial and supratentorial (11, 21, 47, 50, 52-54) and three located in infratentorial/posterior fossa (48, 49, 51). Three studies investigated patients treated exclusively with XRT (47, 50, 51), four with PRT (11, 21, 48, 54), and three with either XRT or PRT (49, 52, 53) (Table 3).

The radiation doses in the studies vary slightly, and there was little difference between XRT and PRT. Radiotherapy for brain cancer with curative intent follows standardized protocols (55). The period of follow-up varies, both in start-up, length, and interval between follow-ups. The studies used one or more neuropsychological tests designed to assess cognitive functions (Table 3). Two of the tests excelled; WAIS was used in three different studies, and WISC in six. The remaining tests were used once. The studies report various starting points for cognitive testing, some before, others after treatment and some not specified.

Table 3 Literature matrix.

Author Year	Country	Study design	Population Age	Treatment	Treatment period	Location	Follow-up Median (range)	Dosis-Gy (Range)	Tests	Late effects finding	JBI rating
Ares et al 2016 (11)	Switzerland	Retrospective cohort study.	N=50 2.6 y (at RT) (1.1-15.2)	Pencil beam scanning-proton therapy (PBS-PT) and chemotherapy	2004-2013	Infratentorial 36 (72%) Supratentorial 14 (28%)	3.6 y (0.7-9.5)	59.4 Gy (54-60) 1.8-2 fx	MRIs and CTCAE v4.0.	1 (2%) patient had grade 1 concentration problem at follow-up.	Good
Armstrong et al 2016 (47)	USA	Retrospective, longitudinal cohort study.	N=50 2.6 y (at RT) (1.1-15.2)	Photon radiation therapy (XRT), Chemotherapy and surgery	2006-2009	Infratentorial 13 (37%) Supratentorial 22 (63%)	Baseline 3.7m, 1y and 2y	56.7 Gy 1.8 fx	RAVLT_T1-5, and ROCFT, and PictRecHR and PictRecRT.	Verbal-semantic memory declined and was at its lowest measured at one year, but back to baseline at 2-years follow-up. Visual-perceptual memory were double dissociated at baseline and 2 months. Recovery was found 2 years after XRT.	Good
Grewal et al 2019 (48)	USA	Retrospective cohort study.	N=14 3.3 y (at RT) (0.9- 5.2)	Proton therapy, chemotherapy, and surgery	2010-2017	Posterior fossa (100%)	4.5 y (0.3-6.9)	54 Gy 1.8 fx	CTCAE-v.4.0	Some patients had initial decline in performance status, but all returned to baseline within two years after irradiation.	Good
Kahalley et al 2020 (49)	USA	Comparative, longitudinal study design.	N=79 8.6 y (at DG) (3.5-15.3)	Photon radio-therapy (XRT), Proton radiotherapy (PRT), chemotherapy and surgery.	2007-2018	Posterior fossa (100%)	4.3 y (0.1-10.9)	XRT: 55.8 Gy (54.0-59.4) PRT: 54 Gy (51-55.8)	WISC-V or WI- III or SB5	4 years post-RT- PRT patient on average showed stable performance over time in all domains except processing speed. XRT patients exhibited a significant decline in global IQ, working memory and processing speed scores.	Very good
Kahalley et al 2016 (50)	USA	Retrospective cohort study.	N=57 8.3 y (at RT) (1.7-14.6)	Cranial radiation therapy (RT), chemotherapy and surgery	NA	Infratentorial 26 (45.6%) Supratentorial 29 (50.9%) Both 2 (3.5%)	4.3 y (1.0-12.4)	54 Gy (45-60)	WISC-IV and Berry VMI	Surviving patients experience weaker cognitive proficiency than general reasoning ability. Performance on procession speed and working memory was particularly weak.	Good
Khalil et al 2018 (51)	Morocco Franze and USA	Retrospective cohort study.	N= 16 6.8 y (at DG) (4-11)	Radiation therapy (RT) and chemotherapy	2008-2012	Posterior fossa (100%)	4.0 y (3.0-5.0)	54 Gy + boost 1.8 fx	WISC-IV	Significant impairment was found in at last one neurocognitive function; 88% decline in procession speed, 71% working memory, 68% verbal comprehension and 82% perceptual reasoning	Good

Author Year	Country	Study design	Population Age	Treatment	Treatment period	Location	Follow-up	Doses-Gy (range)	Cognitive test	Late effects findings	JB1 rating
Mash et al 2023 (52)	USA	Retrospective cohort study.	N=80 6.9 y (at DG) (0.8-17.9)	Conventional photon radiotherapy (XRT), Proton radiotherapy (PRT) and chemotherapy.	XRT: 2000-2007 PRT: 2007-2013	XRT: Supratentorial 11 (38%) Infratentorial 17 (59%) Both 1 (2%) PRT: Supratentorial 26 (51%) Infratentorial 24 (47%) Both 1 (3%)	>1 y following RT	XRT: 52.8 Gy (30.6-59.4) PRT: 52.2 Gy (45-59.4)	WISC-V, WISC-IV or VAIS-IV.	PTR patients demonstrated superior verbal learning and recall compared to XRT group. PRT group showed higher intellectual and adaptive function, and fewer concerns about day-to-day attention and cognitive regulation.	Good
Mash et al 2023 (53)	USA	Longitudinal, observational study design	N=45 6.5 y (at DG) (0.8-16.1)	Photon radiotherapy (XRT), Proton radiotherapy (PRT) and chemotherapy.	XRT: 2000-2007 PRT: 2007-2013	XRT: Supratentorial 4 (40%) Infratentorial 6 (60%) PRT: Supratentorial 6 (50%) Infratentorial 6 (50%)	>7 y past RT	XRT: 53.3 Gy (45-59.4) PRT: 53.5 Gy (53.5-59.4)	WISC-V, WISC-IV or VAIS-IV and VMI-VI.	XRT group scored significantly lower than PRT group findings across all measures of cognitive and motor functioning, but there was no significant difference PRT and XRT group in any measure.	Good
Tran et al 2020 (21)	Switzerland	Retrospective cohort study.	N=221 4.1 y (at RT) (0.8-18.2)	Pencil beam scanning proton therapy (PBS-PT), chemotherapy and surgery	1999-2017	Supratentorial 108 (49%) Infratentorial 100 (45.2%) Brainstem 13 (5.9%)	4.3 y (0.3-12.0)	54 Gy (18.0-64.8)	CTCAE-v4.0 and PEDQOL.	Cognition and social functioning scores were reported lower than norm at later time points than before PT. Typical late intellectual impairments and deficits in social adaptation.	Good
Zureich et al 2018 (54)	USA	Retrospective cohort study.	N=70 12.1 y (at RT) (5.0-22.5)	Proton radiotherapy (PRT), chemotherapy and surgery	2002-2013	Supratentorial 34 (48.6%) Infratentorial 36 (51.4%)	3.0 y (1.1-11.4)	≤23.4Gy CSI 20 (57.1%), >23.4-Gy CSI 15 (42.9%), IF, involved field 32 (45.7%), Whole ventricle plus IF 3 (4.3%).	CMS and WMS, WISC-IV, WPPSI or VAIS-IV.	Verbal memory were significantly declined at follow-up. But overall, the verbal and visual memory outcomes were within the normal range at follow-up.	Good

Berry VMI (Beery-Buktenica Developmental Test of Visual-Motor Integration). CMS (Children's Memory Scale). CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events). LANSKY (Lansky Play-Performance Scale). PEDQOL (Paediatric Quality of Life Inventory). PictReCHR (Picture Recognition Hit Rate). PictRecRT (Picture Recognition Reaction Time). RAVLT (Rey Auditory Verbal Learning Test). ROCFT (Rey-Osterrieth Complex Figure Test). SB (Stanford-Binet Intelligence Scales). WAIS (Wechsler Adult Intelligence Scales). WISC (Wechsler Intelligence Scales for Children). WJ (Woodcock-Johnson Test of Cognitive Abilities). WMS (Wechsler Memory Scale). WPPSI (Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence). RT (Radiotherapy). PRT/PT (Proton Therapy). XRT (Photon radiation therapy). DG (diagnosis), Fx (fraction), Gy (Gray).

Neurocognitive functions and disorders

It is shown that PRT may be favourable in preserving cognitive function compared to XRT therapy, thus reducing neurocognitive late effects (52). Neurological late effects among cancer survivors are particularly linked to processing and working memory, necessitating targeted interventions (50, 51). Although cognitive benefits of PRT have been shown (52), research shows impaired processing and working memory on quality of life and academic performance in survivors of radiotherapy (50).

Intellectual functioning

Identified key medical risk factors included time since radiotherapy, chemotherapy, tumor location and diagnosis of medulloblastoma. Total tumor dose emerged as a significant factor influencing IQ scores (50). PRT were related to stable IQ, in contrast to significant decline observed in XRT recipients. Despite similar average global IQ scores, the PRT group remained stable since diagnosis, while the XRT group experienced an annual decline (49). Age influence cognitive outcomes and achievements. Younger patients show lower scores on cognitive tests (51).

Specific cognitive functions

The studies in this review, the specific cognitive function results of paediatric brain tumor patients show variation across different treatment modalities. While one study observed minimal concentration problems post-treatment (11), another showed fluctuations in verbal memory over time (47). A correlation was identified between radiation to the left hippocampus and decline in verbal memory, particularly pronounced in women (54). Comparable verbal reasoning abilities were found in both PRT and XRT-group (49), while

superior verbal memory was shown in PRT-group (52). Stable perceptual reasoning were highlighted in the PRT-group (49).

Daily life, social functioning and performance

The findings suggest that paediatric patients may experience temporary declines in performance status following radiotherapy, with most cases returning to baseline within two years (48). Treatment-related factors such as age at radiation and dose are predictors of neurological challenges, especially among medulloblastoma survivors (51). One study notes participants cognitive and social interaction problems after PRT (21), while another reports successful school reintegration for the majority, with only a minority needing special support (48). These results underscore the complex challenges facing paediatric cancer survivors' aftercare, necessitating tailored interventions to address cognitive and socio-emotional needs.

Cancer related Fatigue

Research has shown that CrF can relate to cognitive late effects after cranial irradiation, highlighting a correlation between verbal fluency, sustained attention, working memory, processing speed, concentration, and fatigue (40, 56, 57). The studies showed that the more fatigue individuals experience, the more their cognitive function, such as working memory, is impacted (56, 57). The same is also shown in relation to processing speed, where an increased experience of fatigue leads to decreasing processing speed (56, 57). Also, a correlation between more concentration problems was shown with increasing fatigue, and radiation entails a risk factor for fatigue among other effects (40).

Discussion

This literature review summarises research on cognitive late effects that can be related to CrF for children treated with radiotherapy for primary brain cancer. Due to well-documented cognitive difficulties following radiotherapy (58-60), this study presents a synthesised outcome from multiple studies on the extent of CrF following treatment for primary brain cancer. Previous research demonstrates challenges across various domains including intellectual, neurocognitive, memory, comprehension, concentration, activities of daily living, and academic or occupational performance (40, 56, 61).

This literature review findings reveal variations in cognitive outcomes after radiotherapy, with both PRT and XRT showing distinct effects. While PRT patients show stable performance and superior verbal learning compared to XRT, XRT patients experience significant reductions in global IQ, working memory, and processing speed. Despite these differences, both groups show poorer cognitive ability relative to general reasoning, underscoring the intricate nature of post-treatment cognitive outcomes (11, 21, 47-54).

The findings underscore the significant impact of radiotherapy on individuals' post-treatment. The studies included observation that treatment with PRT may potentially reduce neurocognitive late effects, which emphasizes the importance of treatment choices to minimize long-term cognitive damage (52). Furthermore, two studies points out that cancer survivors experience significant neurological late effects, especially processing speed, verbal memory and working memory (50, 51). These factors are crucial for children's learning and daily function (62). The findings show that children who receive radiotherapy, especially XRT, experience significant decreases in these areas compared to PRT or control groups (50, 53).

Difference between treatment with XRT and PRT is also highlighted by Kahalley at al. (49), where the XRT-group showed significant decrease in global IQ (49). Several studies showed a predominant benefit from PRT in the preservation of verbal memory, working memory and perceptual reasoning (11, 47, 49, 52, 54). This difference in cognitive function between the treatment groups underlines the importance of individualized treatment strategies (63).

Although it appears that PRT can be linked to less cognitive decline (49, 52, 53), it is important to problematize the follow-up with the various treatment methods and access that is variable. The time-period for follow-up may have impacted the results of the studies. Only one study provides a clear description on different test registration times and includes a detailed baseline (47). It is challenging to draw definitive conclusions given the substantial variations present. From a radiotherapeutic perspective, it is difficult to highlight clear treatment-related consequences correlating to radiotherapy and cognitive decline. The studies do not provide clear information on timing of testing and data collection. One can debate whether it is possible to draw a line between cognitive changes, CrF and radiation therapy without pre-treatment tests.

Studies incorporated in this literature review illuminate the significance risk of medical factors linked to cognitive challenges. Kahally at al. (50) highlight the complexity of multimodal treatment, timing, tumor location, specific diagnoses and intellectually outcomes (50). The studies used different test methods, treatment regimens, testing times, and even the specific target group had many variables. This makes it difficult to draw clear and generalised conclusions when comparing different studies (64). Age at diagnosis is an important factor in relation to cognitive outcomes (51). Younger children are particularly vulnerable, regarding the comprehensive learning requirements in kindergarten and school. The social functioning and everyday life of these children can be negatively affected (21, 51), including social

isolation (65) and challenges in school performance (66), which may impact their quality of life. This emphasizes the importance of social support and adaptations in the learning environment to meet every child's unique needs (67, 68).

The results presented in this study emphasize the wide range of cognitive challenges these children face (11, 21, 47-54). This indicates that although some children show signs of improvement in performance status over time, there are clear cognitive and social challenges that affect their ability to function optimally in everyday and social settings. For some, these challenges may be burdensome and exhausting (69).

A reduction in cognitive function may lead to greater mental fatigue in both daily and academic activities (70). A relationship is also shown between CrF, processing speed, working memory and performance (71). This can potentially increase the mental load and the degree of exhaustion, tiredness, and fatigue (72). Although fatigue and CrF are not directly mentioned or discussed in the studies as a late effect, even low degrees of late effects can be indirectly linked to CrF (40, 56, 57). It emphasizes the need for a holistic approach to treatment and rehabilitation. Both the cognitive and socio-emotional are essential to manage CrF effectively.

These findings underscore the need for better understanding and targeted interventions to address the long-term cognitive sequelae in children undergoing radiotherapy. As of today, a randomized controlled trial, PRO-GLIO, investigates fatigue as a late effect after brain tumor PRT. Even though they include patients aged 18-65, this is an important step in the mapping of fatigue after radiotherapy to the brain (73).

During the investigation of existing literature for former paediatric brain tumor patients struggling with fatigue, several studies discussed fatigue as a direct consequence of

radiotherapy, without mentioning either dose or technique (40, 56, 57). Radiation dosage as a factor to understand neurocognitive challenges is crucial (50, 51).

Even though all the included studies give information about the integral dose, just a few provide information about dose per fraction (11, 47, 48, 51). At the same time, only one study gives specific information about organ dose (47). It might have been useful to know e.g., what percentage of the brain received 50% of the maximum dose or what area received 20% of the maximum dose and the dosage given to the organ at risk. Prior studies have shown that patients receiving a dose directly to the hippocampus has a decline in neurocognitive functions after cranial radiotherapy (74, 75). Research showed that essential information when concluding with a side effect as a direct consequence of radiotherapy, includes total doses, fraction doses and volume of the brain irradiated. 100% irradiation of the brain, with the total dose of 18,1Gy, will give a 5% risk of IQ <85 (60).

Strengths and Limitations

The study ensures replicability through adherence to PRISMA-S guidelines. Searches were conducted in multiple medical databases, and a rigorous blinded screening and critical appraisal of the studies were conducted. The explicit presentation inclusion and exclusion criteria of the study, complemented by a detailed explanation of the rationale behind their selection, adds integrity of the study. Our pre-existing practical knowledge of the subject matter and professional terminology is a significant advantage conducting this study.

The included studies vary in terms of population, follow-up, treatment, treatment period, dosage and cognitive tests. These factors will influence the results in this literature review.

The data material includes treatment with both XRT and PRT and varying follow-up which

may be natural considering PRT is a relatively new treatment. The variation in the length, and intervals of the follow-up, may make general comparison difficult.

There were different cognitive tests. Nevertheless, it must be considered that the clinics have chosen the tests they believe are most accurate at the time. It represents a challenge discussing cognitive changes directly to radiotherapy without access to precise information about when the testing was conducted, or whether tests were carried out at all pre-treatments.

Due to the universal use of chemotherapy and surgical interventions, it is challenging to conclusively attribute the cognitive challenges as late effects solely to radiotherapy. One of the exclusion criteria, lack of dose information, was a possible unnecessary limitation regarding the studies' small range in dose. This could have given a larger data base. On the other hand, it is challenging to generalize the effect dose has on children's cognition without dose information. This lack of knowledge should be further researched.

Conclusion

The studies provide crucial insights into previous research on cognitive late effects that can be related to CrF in patients who have undergone primary brain radiotherapy before the age of 18. In our society, we navigate through different social spaces. The lack of opportunity to fully utilize one's abilities can lead to poorer health outcomes. We recognize a necessity for more information about both proton and photon irradiation for these patients. Even if the children have received protons, it transpires turns that there are cases of late effects and exhaustion in these patients as well.

It would be useful to know specific treatment information, disease progression, size of target volumes, and dose to the various surrounding organs at risk. This knowledge is essential to significantly improve outcomes for affected children, emphasizing the importance of addressing and mitigating late side effects like fatigue.

References

1. International Agency for Research on Cancer Global Cancer Observatory: Cancer Today. Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2022. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>.
2. DeNunzio NJ, Yock TI. Modern radiotherapy for pediatric brain tumors. *Cancers*. 2020;12(6):1533. doi: 10.3390/cancers12061533.
3. Kelley K, Knisely J, Symons M, Ruggieri R. Radioresistance of Brain Tumors. *Cancers (Basel)*. 2016;8(4). doi: 10.3390/cancers8040042.
4. Delaney G, Jacob S, Featherstone C, Barton M. The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *Cancer*. 2005;104(6):1129-37. doi: 10.1002/cncr.21324.
5. Alemany M, Velasco R, Simó M, Bruna J. Late effects of cancer treatment: consequences for long-term brain cancer survivors. *Neurooncol Pract*. 2021;8(1):18-30. doi: 10.1093/nop/npaa039.
6. Makale MT, McDonald CR, Hattangadi-Gluth JA, Kesari S. Mechanisms of radiotherapy-associated cognitive disability in patients with brain tumours. *Nature Reviews Neurology*. 2017;13(1):52-64. doi: 10.1038/nrneurol.2016.185.
7. Liu AP, Hastings C, Wu S, Bass JK, Heitzer AM, Ashford J, et al. Treatment burden and long-term health deficits of patients with low-grade gliomas or glioneuronal tumors diagnosed during the first year of life. *Cancer*. 2019;125(7):1163-75. doi: 10.1002/cncr.31918.
8. Ruben JD, Dally M, Bailey M, Smith R, McLean CA, Fedele P. Cerebral radiation necrosis: incidence, outcomes, and risk factors with emphasis on radiation parameters and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(2):499-508. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.12.002.
9. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(15):1572-82. doi: 10.1056/NEJMs060185.
10. Indelicato DJ, Ioakeim-Ioannidou M, Bradley JA, Mailhot-Vega RB, Morris CG, Tarbell NJ, et al. Proton therapy for pediatric ependymoma: mature results from a bicentric study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021;110(3):815-20. doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.01.027.
11. Ares C, Albertini F, Frei-Welte M, Bolsi A, Grotzer MA, Goitein G, Weber DC. Pencil beam scanning proton therapy for pediatric intracranial ependymoma. *J Neurooncol*. 2016;128:137-45. doi: 10.1007/s11060-016-2090-4.
12. Indelicato DJ, Flampouri S, Rotondo RL, Bradley JA, Morris CG, Aldana PR, et al. Incidence and dosimetric parameters of pediatric brainstem toxicity following proton therapy. *Acta oncologica*. 2014;53(10):1298-304. doi: 10.3109/0284186X.2014.957414.
13. Indelicato DJ, Bradley JA, Rotondo RL, Nanda RH, Logie N, Sandler ES, et al. Outcomes following proton therapy for pediatric ependymoma. *Acta Oncologica*. 2018;57(5):644-8. doi: 10.1080/0284186X.2017.1413248.
14. Santos AH, de Mingo Alemany MDC, Macián FM, Cariñena SL, Ballesteros EC, Nieto AC. Endocrinological late effects of oncologic treatment on survivors of medulloblastoma. *Rev Chil Pediatr*. 2019;90(6):598-605. doi: 10.32641/rchped.v90i6.994.
15. Maciel J, Dias D, Cavaco D, Donato S, Pereira M, Simões-Pereira J. Growth hormone deficiency and other endocrinopathies after childhood brain tumors: results from a close follow-up in a cohort of 242 patients. *J Endocrinol Invest*. 2021:1-8. doi: 10.1007/s40618-021-01541-4.

16. González Briceño LG, Kariyawasam D, Samara-Boustani D, Giani E, Beltrand J, Bolle S, et al. High prevalence of early endocrine disorders after childhood brain tumors in a large cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(5):e2156-e66. doi: 10.1210/clinem/dgab893.
17. Greenberger BA, Pulsifer MB, Ebb DH, MacDonald SM, Jones RM, Butler WE, et al. Clinical outcomes and late endocrine, neurocognitive, and visual profiles of proton radiation for pediatric low-grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;89(5):1060-8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.04.053.
18. Fraser O, Crowne E, Tacey M, Cramer R, Cameron A. Correlating measured radiotherapy dose with patterns of endocrinopathy: The importance of minimizing pituitary dose. *Pediatr Blood Cancer.* 2022;69(11):e29847. doi: 10.1002/pbc.29847.
19. Liu H, Chang JY. Proton therapy in clinical practice. *Chin J Cancer.* 2011;30(5):315. doi: 10.5732/cjc.010.10529.
20. Indelicato DJ, Rotondo RL, Uezono H, Sandler ES, Aldana PR, Ranalli NJ, et al. Outcomes following proton therapy for pediatric low-grade glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;104(1):149-56. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.01.078.
21. Tran S, Lim PS, Bojaxhiu B, Teske C, Baust K, Zepter S, et al. Clinical outcomes and quality of life in children and adolescents with primary brain tumors treated with pencil beam scanning proton therapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(12):e28465. doi: 10.1002/pbc.28465.
22. Mohan R, Grosshans D. Proton therapy—present and future. *Adv Drug Deliv Rev.* 2017;109:26-44. doi: 10.1016/j.addr.2016.11.006.
23. Stokkevåg CH, Indelicato DJ, Herfarth K, Magelssen H, Evensen ME, Ugland M, et al. Normal tissue complication probability models in plan evaluation of children with brain tumors referred to proton therapy. *Acta Oncologica.* 2019;58(10):1416-22. doi: 10.1080/0284186X.2019.1643496.
24. Weber DC, Lim PS, Tran S, Walser M, Bolsi A, Kliebsch U, et al. Proton therapy for brain tumours in the area of evidence-based medicine. *Br J Radiol.* 2020;93(1107):20190237. doi: 10.1259/bjr.20190237.
25. Particle Therapy Co-Operative Group. Particle therapy facilities in clinical operation. Information about technical equipment 2024 [updated Feb 2024; cited 2024 24.03]. Available from: <https://www.ptcog.site/index.php/facilities-in-operation-public>.
26. Rodin G, Lo C, Mikulincer M, Donner A, Gagliese L, Zimmermann C. Pathways to distress: the multiple determinants of depression, hopelessness, and the desire for hastened death in metastatic cancer patients. *Soc Sci Med.* 2009;68(3):562-9. doi: 10.1016/j.socscimed.2008.10.037.
27. Rolke HB, Bakke PS, Gallefoss F. Health related quality of life, mood disorders and coping abilities in an unselected sample of patients with primary lung cancer. *Respiratory medicine.* 2008;102(10):1460-7. doi: 10.1016/j.rmed.2008.04.002.
28. Falkum E. Den biopsykososiale modellen. The Norwegian Medical Society. 2008.
29. Gebauer J, Ruffer JU, Brabant G. Cancer-Related Fatigue. *Late Treatment Effects and Cancer Survivor Care in the Young: Springer International Publishing; 2021.* p. 157-65.
30. World Health Organization, Commission I. Minutes of the first session of the Interim Commission held in New York from 19 to 23 July 1946: United Nations, World Health Organization, Interim Commission; 1947.
31. Leonardi F. The Definition of Health: Towards New Perspectives. *Int J Health Serv.* 2018;48(4):735-48. doi: 10.1177/0020731418782653.
32. van Druten VP, Bartels EA, van de Mheen D, de Vries E, Kerckhoffs APM, Naharvan Venrooij LMW. Concepts of health in different contexts: a scoping review. *BMC Health Serv Res.* 2022;22(1):389-. doi: 10.1186/s12913-022-07702-2.

33. Armstrong TS, Cron SG, Bolanos EV, Gilbert MR, Kang DH. Risk factors for fatigue severity in primary brain tumor patients. *Cancer*. 2010;116(11):2707-15. doi: 10.1002/cncr.25018.
34. Gandy K, Chambers T, Raghobar KP, Fatih Okcu M, Chintagumpala M, Taylor O, et al. A prospective evaluation of fatigue in pediatric brain tumor patients treated with radiation therapy. *J Pediatr Hematol Oncol Nurs*. 2022;39(6):358-65. doi: 10.1177/275275302110560011068754.
35. Haldbø-Classen L, Amidi A, Wu LM, Lukacova S, Oettingen Gv, Gottrup H, et al. Long-term cognitive dysfunction after radiation therapy for primary brain tumors. *Acta Oncologica*. 2019;58(5):745-52. doi: 10.1080/0284186X.2018.1557786.
36. Iyizoba-Ebozue Z, Nicklin E, Price J, Prestwich R, Brown S, Hall E, et al. "Why am I still suffering?": Experience of long-term fatigue and neurocognitive changes in oropharyngeal cancer survivors following (chemo) radiotherapy. *Tech Innov Patient Support Radiat Oncol*. 2024;100241. doi: 10.1016/j.tipsro.2024.100241.
37. Pelletier G, Verhoef MJ, Khatri N, Hagen N. Quality of life in brain tumor patients: the relative contributions of depression, fatigue, emotional distress, and existential issues. *J Neurooncol*. 2002;57:41-9. doi: 10.1023/a:1015728825642.
38. Tödt K, Engström M, Ekström M, Efverman A. Fatigue during cancer-related radiotherapy and associations with activities, work ability and quality of life: paying attention to subgroups more likely to experience fatigue. *Integrative Cancer Therapies*. 2022;21:15347354221138576. doi: 10.1177/15347354221138576.
39. Thambiraj J, Kirshbaum MN, Liu X-L, Waheed N, Valery PC. "You feel different in your body": Experiences of fatigue among children undergoing radiotherapy for cancer treatment. *J Pediatr Nurs*. 2022;67:7-14. doi: 10.1016/j.pedn.2022.07.012.
40. Macartney G, VanDenKerkhof E, Harrison MB, Stacey D. Symptom experience and quality of life in pediatric brain tumor survivors: a cross-sectional study. *J Pain Symptom Manage*. 2014;48(5):957-67. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2013.12.243.
41. Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, Koffel JB. PRISMA-S: an extension to the PRISMA statement for reporting literature searches in systematic reviews. *Systematic reviews*. 2021;10:1-19.
42. The EndNote Team. EndNote. In: Philadelphia P, editor. EndNote 21 ed: Clarivate; 2013.
43. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic reviews*. 2016;5:1-10. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4.
44. Joanna Briggs Institute. Critical appraisal tools 2020 [cited 2024 21.03]. Available from: <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>.
45. Braun V, Clarke V. Using thematic analysis in psychology. *Qual Res Psychol*. 2006;3(2):77-101. doi: 10.1191/1478088706qp063oa.
46. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ (Clinical research ed)*. 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
47. Armstrong CL, Fisher MJ, Li Y, Lustig RA, Belasco JB, Minturn JE, et al. Neuroplastic response after radiation therapy for pediatric brain tumors: a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;95(3):991-8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.01.013.
48. Grewal AS, Li Y, Fisher MJ, Minturn J, Paltin I, Belasco J, et al. Tumor bed proton irradiation in young children with localized medulloblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(12):e27972. doi: 10.1002/pbc.27972.

49. Kahalley LS, Peterson R, Ris MD, Janzen L, Okcu MF, Grosshans DR, et al. Superior intellectual outcomes after proton radiotherapy compared with photon radiotherapy for pediatric medulloblastoma. *J Clin Oncol*. 2020;38(5):454. doi: 10.1200/JCO.19.01706.
50. Kahalley LS, Winter-Greenberg A, Stancel H, Ris MD, Gragert M. Utility of the General Ability Index (GAI) and Cognitive Proficiency Index (CPI) with survivors of pediatric brain tumors: Comparison to Full Scale IQ and premorbid IQ estimates. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2016;38(10):1065-76. doi: 10.1080/13803395.2016.1189883.
51. Khalil J, Chaabi S, Oberlin O, Sialiti S, Hessissen L, Benjaafar N. Medulloblastoma in childhood: What effects on neurocognitive functions? *Cancer/Radiotherapie*. 2019;23(5):370-7. doi: 10.1016/j.canrad.2018.11.004.
52. Mash LE, Kahalley LS, Okcu MF, Grosshans DR, Paulino AC, Stancel H, et al. Superior verbal learning and memory in pediatric brain tumor survivors treated with proton versus photon radiotherapy. *Neuropsychology*. 2023;37(2):204. doi: 10.1037/neu0000882.
53. Mash LE, Kahalley LS, Raghubar KP, Goodrich-Hunsaker NJ, Abildskov TJ, De Leon LA, et al. Cognitive Sparing in Proton versus Photon Radiotherapy for Pediatric Brain Tumor Is Associated with White Matter Integrity: An Exploratory Study. *Cancers*. 2023;15(6):1844. doi: 10.3390/cancers15061844.
54. Zureick AH, Evans CL, Niemierko A, Grieco JA, Nichols AJ, Fullerton BC, et al. Left hippocampal dosimetry correlates with visual and verbal memory outcomes in survivors of pediatric brain tumors. *Cancer*. 2018;124(10):2238-45. doi: 10.1002/cncr.31143.
55. Timmermann B, Alapetite C, Dieckmann K, Kortmann RD, Lassen-Ramshad Y, Maduro JH, et al. ESTRO-SIOPE guideline: Clinical management of radiotherapy in atypical teratoid/rhabdoid tumors (AT/RTs). *Radiother Oncol*. 2024;196:110227. doi: 10.1016/j.radonc.2024.110227.
56. Helligsoe ASL, Henriksen LT, Kenborg L, Lassen-Ramshad Y, Wu LM, Winther JF, et al. Neurocognitive function and health-related quality of life in a nationwide cohort of long-term childhood brain tumor survivors. *Neurooncol Pract*. 2023;10(2):140-51. doi: 10.1093/nop/npac085.
57. Levitch CF, Holland AA, Bledsoe J, Kim SY, Barnett M, Ramjan S, Sands SA. Comparison of neuropsychological functioning in pediatric posterior fossa tumor survivors: Medulloblastoma, low-grade astrocytoma, and healthy controls. *Pediatr Blood Cancer*. 2022;69(2):e29491. doi: 10.1002/pbc.29491.
58. Huynh T-TM, Falk RS, Hellebust TP, Dale E, Astrup GL, Hjermsstad MJ, et al. Chronic fatigue in long-term survivors of head and neck cancer treated with radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2024:110231. doi: 10.1016/j.radonc.2024.110231.
59. Butler JM, Rapp SR, Shaw EG. Managing the cognitive effects of brain tumor radiation therapy. *Curr Treat Options Oncol*. 2006;7:517-23. doi: 10.1007/s11864-006-0026-5.
60. Mahajan A, Stavinoha PL, Rongthong W, Brodin NP, McGovern SL, El Naqa I, et al. Neurocognitive effects and necrosis in childhood cancer survivors treated with radiation therapy: a PENTEC comprehensive review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.11.073.
61. Zeltzer LK, Recklitis C, Buchbinder D, Zebrack B, Casillas J, Tsao JC, et al. Psychological status in childhood cancer survivors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2009;27(14):2396. doi: 10.1200/JCO.2008.21.1433.
62. Boman KK, Lindblad F, Hjern A. Long-term outcomes of childhood cancer survivors in Sweden: a population-based study of education, employment, and income. *Cancer*. 2010;116(5):1385-91. doi: 10.1002/cncr.24840.

63. Park JH, de Lomana ALG, Marzese DM, Juarez T, Feroze A, Hothi P, et al. A systems approach to brain tumor treatment. *Cancers*. 2021;13(13):3152. doi: 10.3390/cancers13133152.
64. Murray J, Farrington DP, Eisner MP. Drawing conclusions about causes from systematic reviews of risk factors: The Cambridge Quality Checklists. *J Exp Criminol*. 2009;5:1-23. doi: 10.1007/s11292-008-9066-0.
65. Willard VW, Gordon ML, Means B, Brennan RC, Conklin HM, Merchant TE, et al. Social-emotional functioning in preschool-aged children with cancer: Comparisons between children with brain and non-CNS solid tumors. *J Pediatr Psychol*. 2021;46(7):790-800. doi: 10.1093/jpepsy/jsab018.
66. Mabbott DJ, Spiegler BJ, Greenberg ML, Rutka JT, Hyder DJ, Bouffet E. Serial evaluation of academic and behavioral outcome after treatment with cranial radiation in childhood. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2256-63. doi: 10.1200/JCO.2005.01.158.
67. Diamond A, Lee K. Interventions shown to aid executive function development in children 4 to 12 years old. *Science*. 2011;333(6045):959-64. doi: 10.1126/science.1204529.
68. Ventura LM, Grieco JA, Evans CL, Kuhlthau KA, MacDonald SM, Tarbell NJ, et al. Executive functioning, academic skills, and quality of life in pediatric patients with brain tumors post-proton radiation therapy. *J Neurooncol*. 2018;137:119-26. doi: 10.1007/s11060-017-2703-6.
69. Lidington E, Vlooswijk C, Stallard K, Travis E, Younger E, Edwards P, et al. 'This is not part of my life plan': A qualitative study on the psychosocial experiences and practical challenges in young adults with cancer age 25 to 39 years at diagnosis. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2021;30(5):e13458. doi: 10.1111/ecc.13458.
70. Curt GA, Breitbart W, Cella D, Groopman JE, Horning SJ, Itri LM, et al. Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. *Oncologist*. 2000;5(5):353-60. doi: 10.1634/theoncologist.5-5-353.
71. Irestorm E, Ora I, Linge H, Tonning Olsson I. Cognitive Fatigue and Processing Speed in Children Treated for Brain Tumours. *J Int Neuropsychol Soc*. 2021;27(9):865-74. doi: 10.1017/s1355617720001332.
72. Weber D, O'Brien K. Cancer and Cancer-Related Fatigue and the Interrelationships With Depression, Stress, and Inflammation. *J Evid Based Complementary Altern Med*. 2017;22(3):502-12. doi: 10.1177/2156587216676122.
73. Heggebø LC, Borgen IMH, Rylander H, Kiserud C, Nordenmark TH, Hellebust TP, et al. Investigating survival, quality of life and cognition in PROton versus photon therapy for IDH-mutated diffuse grade 2 and 3 GLIomas (PRO-GLIO): a randomised controlled trial in Norway and Sweden. *BMJ open*. 2023;13(3):e070071. doi: 10.1136/bmjopen-2022-070071.
74. Kazda T, Jancalek R, Pospisil P, Sevela O, Prochazka T, Vrzal M, et al. Why and how to spare the hippocampus during brain radiotherapy: the developing role of hippocampal avoidance in cranial radiotherapy. *Radiat Oncol*. 2014;9:1-10. doi: 10.1186/1748-717X-9-139.
75. Abayomi OK. Pathogenesis of irradiation-induced cognitive dysfunction. *Acta Oncol*. 1996;35(6):659-63. doi: 10.3109/02841869609083995.

Vedlegg 2: Litteratormatrise

Vi har utformet en matrise med informasjon om de ti ulike studiene.

Author Year	Country	Study design	Population Age	Treatment	Treatment period	Location	Follow-up Median (range)	Dosis-Gy (Range)		Late effects finding	JBI rating
(Ares et al., 2016)	Switzerland	Retrospective cohort study.	N=50 2.6 y (at RT) (1.1-15.2)	Pencil beam scanning-proton therapy (PBS-PT) and chemotherapy	2004-2013	Infratentorial 36 (72%) Supratentorial 14 (28%)	3.6 y (0.7-9.5)	59.4 Gy (54-60) 1.8-2 fx	MRIs and CTCAE v4.0.	1 (2%) patient had grade 1 concentration problem at follow-up.	Good
(Armstrong et al., 2016)	USA	Retrospective, longitudinal cohort study.	N=50 2.6 y (at RT) (1.1-15.2)	Photon radiation therapy (XRT), Chemotherapy and surgery	2006-2009	Infratentorial 13 (37%) Supratentorial 22 (63%)	Baseline 3.7m, 1y and 2y	56.7 Gy 1.8 fx	RAVLT_T11-5, and ROCFT, and PictRecHR and PictRecRT.	Verbal-semantic memory declined and was at its lowest measured at one year, but back to baseline at 2-years follow-up. Visual-perceptual memory were double dissociated at baseline and 2 months. Recovery was found 2 years after XRT.	Good
(Grewal et al., 2019)	USA	Retrospective cohort study.	N=14 3.3 y (at RT) (0.9- 5.2)	Proton therapy, chemotherapy and surgery	2010-2017	Posterior fossa (100%)	4.5 y (0.3-6.9)	54 Gy 1.8 fx	CTCAE-v.4.0	Some patients had initial decline in performance status, but all returned to baseline within two years after irradiation.	Good
(Kahalley et al., 2020)	USA	Comparative, longitudinal study design.	N=79 8.6 y (at DG) (3.5-15.3)	Photon radiotherapy (XRT), Proton radiotherapy (PRT), chemotherapy and surgery.	2007-2018	Posterior fossa (100%)	4.3 y (0.1-10.9)	XRT: 55.8 Gy (54.0-59.4) PRT: 54 Gy (51-55.8)	WISC-V or WIJ- III or SB5	4 years post-RT- PRT patient on average showed stable performance over time in all domains except processing speed. XRT patients exhibited a significant decline in global IQ, working memory and processing speed scores.	Very good
(Kahalley et al., 2016)	USA	Retrospective cohort study.	N=57 8.3 y (at RT) (1.7-14.6)	Cranial radiation therapy (RT), chemotherapy and surgery	NA	Infratentorial 26 (45.6%) Supratentorial 29 (50.9%) Both 2 (3.5%)	4.3 y (1.0-12.4)	54 Gy (45-60)	WISC-IV and Berry VMI	Surviving patients experience weaker cognitive proficiency than general reasoning ability. Performance on procession speed and working memory was particularly weak.	Good
(Khalil et al., 2019)	Morocco, France and USA	Retrospective cohort study.	N= 16 6.8 y (at DG) (4-11)	Radiation therapy (RT) and chemotherapy	2008-2012	Posterior fossa (100%)	4.0 y (3.0-5.0)	54 Gy + boost 1.8 fx	WISC-IV	Significant impairment was found in at last one neurocognitive function; 88% decline in procession speed, 71% working memory, 68% verbal comprehension and 82% perceptual reasoning.	Good

Author Year	Country	Study design	Population Age	Treatment	Treatment period	Location	Follow-up	Doses-Gy (range)	Cognitive test	Late effects findings	JBI rating
(Mash, Kahalley, Okcu, et al., 2023)	USA	Retrospective cohort study.	N=80 6.9 y (at DG) (0.8-17.9)	Conventional photon radiotherapy (XRT), Proton radiotherapy (PRT) and chemotherapy.	<u>XRT:</u> 2000- 2007 <u>PRT:</u> 2007- 2013	<u>XRT:</u> Supratentorial 11 (38%) Infratentorial 17 (59%) Both 1 (2%) <u>PRT:</u> Supratentorial 26 (51%) Infratentorial 24 (47%) Both 1 (3%)	>1 y following RT	<u>XRT:</u> 52.8 Gy (30.6-59.4) <u>PRT:</u> 52.2 Gy (45-59.4)	WISC-V, WISC-IV or VAIS-IV.	PTR patients demonstrated superior verbal learning and recall compared to XRT group. PRT group showed higher intellectual and adaptive function, and less concerns about day-to-day attention and cognitive regulation.	Good
(Mash, Kahalley, Raghubar, et al., 2023)	USA	Longitudinal, observational study design	N=45 6.5 y (at DG) (0.8-16.1)	Photon radiotherapy (XRT), Proton radiotherapy (PRT) and chemotherapy.	<u>XRT:</u> 2000-2007 <u>PRT:</u> 2007-2013	<u>XRT:</u> Supratentorial 4 (40%) Infratentorial 6 (60%) <u>PRT:</u> Supratentorial 6 (50%) Infratentorial 6 (50%)	>7 y past RT	<u>XRT:</u> 53.3 Gy (45-59.4) <u>PRT:</u> 53.5 Gy (53.5-59.4)	WISC-V, WISC-IV or VAIS-IV and VMI-VI.	XRT group scored significantly lower than PRT group findings across all measures of cognitive and motor functioning, but there was no significant difference PRT and XRT group in any measure.	Good
(Tran et al., 2020)	Switzerland	Retrospective cohort study.	N=221 4.1 y (at RT) (0.8-18.2)	Pencil beam scanning proton therapy (PBS-PT), chemotherapy and surgery	1999-2017	Supratentorial 108 (49%) Infratentorial 100 (45.2%) Brainstem 13 (5.9%)	4.3 y (0.3-12.0)	54 Gy (18.0-64.8)	CTCAE-v4.0 and PEDQOL.	Cognition and social functioning scores were reported lower than norm at later time points than before PT. Typical late intellectual impairments and deficits in social adaptation.	Good
(Zareick et al., 2018)	USA	Retrospective cohort study.	N=70 12.1 y (at RT) (5.0-22.5)	Proton radiotherapy (PRT), chemotherapy and surgery	2002-2013	Supratentorial 34 (48.6%) Infratentorial 36 (51.4%)	3.0 y (1.1-11.4)	≤23.4Gy CSI 20 (57.1%), >23.4-Gy CSI 15 (42.9%), IF, involved field 32 (45.7%), Whole ventricle plus IF 3 (4.3%).	CMS and WMS, WISC-IV, WPPSI or VAIS-IV.	Verbal memory were significantly declined at follow-up. But overall, the verbal and visual memory outcomes were within the normal range at follow-up.	Good

Vedlegg 3: Kognitive tester

Kognitiv test	Beskrivelse av testene
Berry VMI	Beery-Buktenica Developmental Test of Visual-Motor Integration måler visuell-motorisk integrasjon hos barn og voksne. Evnen til å koordinere det man ser med bevegelsene man utfører (Beery, 2004; McCrimmon et al., 2012).
CMS	Children's Memory Scale er en test som egner seg for barn mellom 5-16 år og fokuserer spesielt på hukommelseskapasitet både umiddelbart minne og det forsinkede (etter 30 min). Testen ser på læring og minnefunksjoner for det auditive/verbale, det visuelle/nonverbale, oppmerksomhet/konsentrasjon og arbeidsminne (Cohen, 1998).
CTCAEv 4.0	Common Terminology Criteria for Adverse Events er et standardisert system som brukes til rapportering, dokumentering og vurdering av uønskede hendelser hvor en graderer intensiteten og alvorlighetsgraden (National Cancer Institute (U.S.), 2009).
LANSKY	Lansky Play-Performance Scale (LPPS). a performance test for children with cancer before, during and after treatment. The test is used to measure performance and look at the ability to carry out daily activities (Lansky et al., 1985).
PEDQOL	The Pediatric Quality of Life Inventory er et verktøy for å måle helse-relatert livskvalitet (HRQOL) hos barn over 2 år. Dette verktøyet sier noe om barnets og foreldrenes oppfatning av barnets fysiske, emosjonelle, sosiale og skolefungerende livskvalitet. Helse handler ikke bare om fravær av sykdom, men også omfatter velvære og fungering i dagliglivet (Varni et al., 2001).
PictRecHR	Picture Recognition Hit Rate. Bildegjenkjenning. Det ble Presenterer et standardisert sett med bilder for å undersøke forskjeller og likheter i bruken av bilder og ord (Snodgrass & Vanderwart, 1980).
PictRecRT	Picture Recognition reaction time. En test som måler hvor raskt en person kan gjenkjenne og reagere på noe visuelt, som bilder. Denne testen sier noe om visuell oppmerksomhet, hukommelse og prosesseringshastighet (Armstrong et al., 2012).
RAVLT_T1-5, RAVLT_T6, RAVLT_Del	Rey Auditory Verbal Learning Test tester komponenter i minnet, blant annet evne til koding og evnen til å lære nye ord, til å gjenkjenne og hente frem tidligere lært informasjon. Testen vurderer både korttidshukommelse og langtidshukommelse (Boake, 2000; Fard et al., 2016).
ROCFT	Rey-Osterrieth Complex Figure Test går ut på å kopiere en kompleks geometrisk figur, tegne figuren ut ifra hukommelsen både kort til og etter lang tid. Testen vurderer visuospatiale ferdigheter, visuell korttidshukommelse og visuell langtidshukommelse (Pinilla et al., 2022, s. 456).
SB5	The Stanford-Binet Intelligence Scales, Fifth Edition er en intelligens/kognitiv test som passer for de mellom 2 og 85 år og ser på flytende resonnering, kunnskap, kvantitative resonnement, evnen til visuelle vurderinger og arbeidsminne (Madaus et al., 2008).

WAIS-IV	Wechsler Adult Intelligence Scale-Fourth Edition psykologisk test designet for å måle kognitiv evne hos voksne og eldre tenåringer. Testene måler både verbal og non-verbal forståelseevne, arbeidsminne og hastighet på mental og motorisk prosessering (Lichtenberger & Kaufman, 2013, s. 8-9)
WISC-IV	Wechsler Intelligence Scale For Children er en individuell test for vurdering av kognitive evner hos barn og unge mellom 6-16 år. Testen fokuserer på verbalforståelse, perseptuell resonnering, arbeidsminne og prosesseringshastighet (Cohen et al., 2006; Wechsler, 2009).
WISC-V	Wechsler Intelligence Scale for Children-Fifth Edition er den nyeste utgaven og er ilikhet med tidligere versjoner designet for barn og unge i alderen 6 til 16 år og fokuserer på verbalforståelse, perseptuell resonnering, arbeidsminne og prosesseringshastighet. Denne nye versjonen har sammensatte poengsummer og registreringsskjema skal være mer organisert (Raiford, 2017, s. 27).
WJ- III	Woodcock-Johnson Tests of Cognitive Abilities kan benyttes på mennesker mellom 2 og 90 år og ser på langtidshukommelse, korttidshukommelse, auditiv prosessering, flytende resonnering, prosesseringshastighet, visuell tenkning, forståelse for kunnskap, lese-skrive og kvantitativ kunnskap (Abu-Hamour et al., 2012, s. 666; Woodcock et al., 2003).
WMS	Wechsler Memory Scale-Third Edition (WMS-III) er en omfattende psykologisk test designet for å vurdere forskjellige aspekter av hukommelse og læring hos voksne og eldre tenåringer. WMS-III evaluerer hukommelsen både verbal og visuell og den ser på arbeidsminne og umiddelbar versus forsinket hukommelse (Tulsky et al., 2003, s. 107).
WPPSI III	Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence er spesielt designet for barn i alderen 2 år og 6 måneder til 7 år og 7 måneder. WPPSI måler ulike aspekter av barnets intellektuelle fungering, inkludert verbale og ikke-verbale evner og identifisere styrker og svakheter i barnets kognitive utvikling (Raiford & Coalson, 2014, s. 6).

Vedlegg 4: Prisma-S sjekkliste

PRISMA-S: An Extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews (Rethlefsen et al., 2021).

Section/topic	#	Checklist item	Location Reported
INFORMATION SOURCES AND METHODS			
Database name	1	Name each individual database searched, stating the platform for each.	
Multi-database searching	2	If databases were searched simultaneously on a single platform, state the name of the platform, listing all of the databases searched.	
Study registries	3	List any study registries searched.	
Online resources and browsing	4	Describe any online or print source purposefully searched or browsed (e.g., tables of contents, print conference proceedings, web sites), and how this was done.	
Citation searching	5	Indicate whether cited references or citing references were examined, and describe any methods used for locating cited/citing references (e.g., browsing reference lists, using a citation index, setting up email alerts for references citing included studies).	
Contacts	6	Indicate whether additional studies or data were sought by contacting authors, experts, manufacturers, or others.	
Other methods	7	Describe any additional information sources or search methods used.	
SEARCH STRATEGIES			
Full search strategies	8	Include the search strategies for each database and information source, copied and pasted exactly as run.	
Limits and restrictions	9	Specify that no limits were used, or describe any limits or restrictions applied to a search (e.g., date or time period, language, study design) and provide justification for their use.	
Search filters	10	Indicate whether published search filters were used (as originally designed or modified), and if so, cite the filter(s) used.	
Prior work	11	Indicate when search strategies from other literature reviews were adapted or reused for a substantive part or all of the search, citing the previous review(s).	
Updates	12	Report the methods used to update the search(es) (e.g., rerunning searches, email alerts).	
Dates of searches	13	For each search strategy, provide the date when the last search occurred.	
PEER REVIEW			
Peer review	14	Describe any search peer review process.	
MANAGING RECORDS			
Total Records	15	Document the total number of records identified from each database and other information sources.	
Deduplication	16	Describe the processes and any software used to deduplicate records from multiple database searches and other information sources.	

Vedlegg 5: Søkestrategi

APA PsycInfo <1806 to September 03, 2023>	
#	Searches
1	Radiation therapy/
2	(radiotherapy or radiation therapy).tw.
3	1 or 2
4	exp Brain/
5	(intracranial or cranial or brain).tw.
6	4 or 5
7	(((side or late or adverse) adj2 effect*) or toxicit*).tw.
8	(child* or adolescen* or pediater* or paediatric* or youth).tw.
9	3 and 6 and 7 and 8
10	limit 9 to yr="2000 -Current"

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to September 03, 2023>	
#	Searches
1	exp Radiotherapy/
2	(radiotherapy or radiation therapy).tw.
3	1 or 2
4	exp Brain/
5	(intracranial or cranial or brain).tw.
6	4 or 5
7	exp Radiation Injuries/
8	(((side or late or adverse) adj2 effect*) or toxicit*).tw.
9	7 or 8
10	(child* or adolescen* or pediater* or paediatric* or youth).tw.
11	adolescent/ or exp child/
12	10 or 11
13	3 and 6 and 9 and 12
14	limit 13 to yr="2000 -Current"

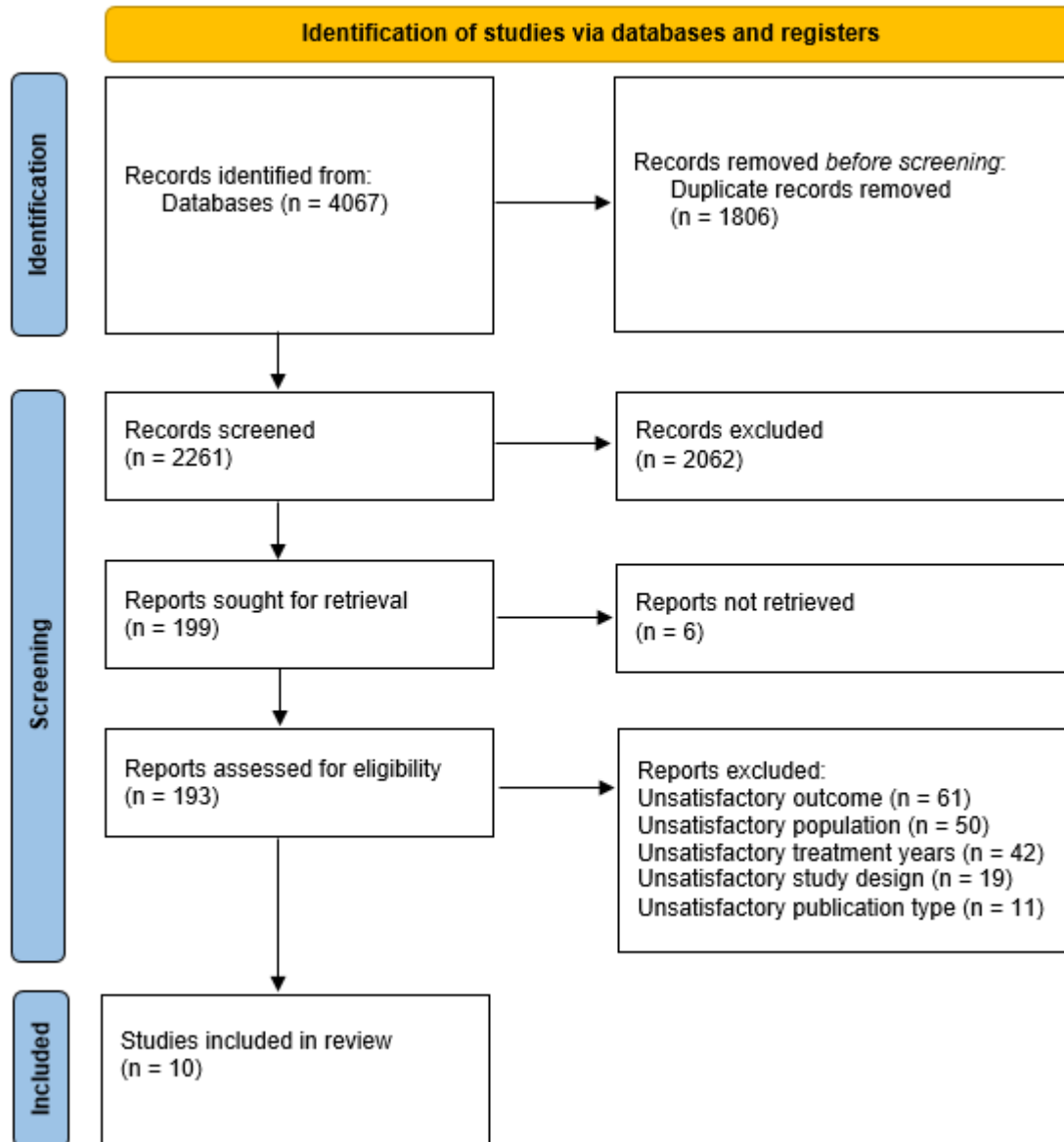
Embase Classic+Embase <1947 to September 03, 2023>

#	Searches
1	radiotherapy/
2	(radiotherapy or radiation therapy).tw.
3	1 or 2
4	exp brain/
5	(intracranial or cranial or brain).tw.
6	4 or 5
7	(((side or late or adverse) adj2 effect*) or toxicit*).tw.
8	(child* or adolescen* or pediater* or paediatr* or youth).tw.
9	3 and 6 and 7 and 8
10	limit 9 to yr="2000 - Current"

Database - CINAHL Complete Interface - EBSCOhost Research Databases

#	Query
S1	(MH "Radiotherapy+")
S2	AB (radiotherapy or radiation therapy) OR TI (radiotherapy or radiation therapy)
S3	S1 OR S2
S4	(MH "Brain+")
S5	TI (intracranial or cranial or brain) OR AB (intracranial or cranial or brain)
S6	S4 OR S5
S7	(MH "Radiation Injuries+")
S8	TI ((((side or late or adverse) N2 effect*) or toxicit*)) OR AB ((((side or late or adverse) N2 effect*) or toxicit*))
S9	S7 OR S8
S10	TI (child* or adolescen* or pediater* or paediatr* or youth) OR AB (child* or adolescen* or pediater* or paediatr* or youth)
S11	S3 AND S6 AND S9 AND S10
S12	S3 AND S6 AND S9 AND S10 Limiters - Publication Date: 20000101-20230903; Research Article

Vedlegg 6: Prisma flytskjema



Prisma flytskjema (Page et al., 2021)

Vedlegg 7: Sjekkliste for Cohort studier



JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies

Reviewer _____ Date _____

Author _____ Year _____ Record Number _____

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the two groups similar and recruited from the same population?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were confounding factors identified?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were strategies to deal with confounding factors stated?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Were strategies to address incomplete follow up utilized?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)

(Joanna Briggs Institute, 2020)

SJEKKLISTE FOR VURDERING AV KOHORTSTUDIER

Spørsmål:

1. Were the two groups similar and recruited from the same population?
2. Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?
4. Were confounding factors identified?
5. Were strategies to deal with confounding factors stated?
6. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?
8. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?
9. Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?
10. Were strategies to address incomplete follow up utilized?
11. Was appropriate statistical analysis used?

Author	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
(Ares et al., 2016)	NA	NA	Y	U	N	U	Y	Y	Y	Y	Y
(Armstrong et al., 2016)	NA	NA	Y	U	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y
(Grewal et al., 2019)	NA	NA	Y	U	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y
(Kahalley et al., 2020)	Y	Y	Y	U	U	Y	Y	Y	Y	Y	Y
(Kahalley et al., 2016)	NA	NA	Y	U	N	Y	Y	Y	Y	U	Y
(Khalil et al., 2019)	U	U	Y	U	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y
(Mash, Kahalley, Okcu, et al., 2023)	N	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	NA	Y
(Mash, Kahalley, Raghobar, et al., 2023)	N	N	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	NA	Y
(Tran et al., 2020)	NA	NA	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	NA	Y
(Zureick et al., 2018)	NA	NA	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	NA	Y

Y=Yes, N=No, U=Unclear, NA=Not Applicable

Vedlegg 8: Redaksjonelle retningslinjer i valgt tidsskrift

De redaksjonelle retningslinjene til *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior* ligger ikke tilgjengelig i PDF. Vi har derfor valgt å legge ved utklipp for det som er relevant for publisering av en systematisk litteraturstudie. Den fulle og hele retningslinje ligger på tidsskriftets hjemmeside (*Fatigue: Biomedicine Health & Behavior*, 2024).

Instructions for authors

Preparing Your Paper

Reviews

- Should be written with the following elements in the following order: See below
- Should be no more than 6,000 words, inclusive of:
 - Abstract
 - Tables
 - References
 - Figure or table captions
 - Endnotes
- A **statement** of the type of review that is being done, how studies were selected, and a table of all studies reviewed are required.
- A structured abstract (200 Words), including the following sections: **Background** (optional), **Objective, Methods, Results, Conclusions**.
- Should contain between 3 and 6 **keywords**. Read [making your article more discoverable](#), including information on choosing a title and search engine optimization.
- Maximum of **5** tables and figures (total).
- Up to **80** references.

Systematic reviews, meta-analyses, and narrative reviews of the literature are intended to bring together important information on a topic of general interest in fatigue science or practice

Style Guidelines

Font

Use Times New Roman font in size 12 with double-line spacing.

Margins

Margins should be at least 2.5cm (1 inch).

Title

Use bold for your article title, with an initial capital letter for any proper nouns.

Abstract

Indicate the abstract paragraph with a heading or by reducing the font size.

The instructions for authors for each journal will give specific guidelines on what's required here, including whether it should be a structured abstract or graphical abstract, and any word limits.

Keywords

Keywords help readers find your article, so are vital for discoverability. If the journal instructions for authors don't give a set number of keywords to provide, aim for five or six.

Headings

This will show you the different levels of the heading section in your article:

- ① First-level headings (e.g. Introduction, Conclusion) should be in bold, with an initial capital letter for any proper nouns.
- ② Second-level headings should be in bold italics, with an initial capital letter for any proper nouns.
- ③ Third-level headings should be in italics, with an initial capital letter for any proper nouns.
- ④ Fourth-level headings should be in bold italics, at the beginning of a paragraph. The text follows immediately after a full stop (full point) or other punctuation mark.
- ⑤ Fifth-level headings should be in italics, at the beginning of a paragraph. The text follows immediately after a full stop (full point) or other punctuation mark.

Tables and figures

Show clearly in your article text where the tables and figures should appear, for example, by writing [Table 1 near here].

Check the instructions for authors to see how you should supply tables and figures, whether at the end of the text or in separate files, and follow any guidance given on the submission system.

References

Please use this [T&F standard NLM reference style](#) when preparing your paper. An [EndNote output style](#) is also available to assist you.

Vedlegg 9: CASP

Egenvurdering av kvalitet på litteraturstudien (Clinical Appraisal Skills Programme, u.å).

CASP- question		Comments
Are the results of the review valid?		
1. Did the review address a clearly focused question?	Yes	
2. Did the authors look for the right type of papers?	Yes	
Is it worth continuing?		
3. Do you think all the important, relevant studies were included?	No	Fire relevante databaser er benyttet. Det er ikke kontaktet eksperter, gjort tilleggssøk i litteraturlister eller benyttet upublisert materiale.
4. Did the review's authors do enough to assess quality of the included studies?	Yes	Retningslinjene for PRISMA-S er benyttet for å sikre god kvalitet.
5. If the results of the review have been combined, was it reasonable to do so?	Yes	
What are the results?		
6. What are the overall results of the review?		De fire temaene funnene består av, viser å kunne ha en sammenheng med CrF. Det er manglende informasjon i datamaterialet som vanskeliggjør direkte kobling mellom CrF og primær hjernebestråling for barn og unge under 18.
7. How precise are the results?		Det er ikke oppgitt konfidensintervall.
Will the results help locally?		
8. Can the results be applied to the local population?	No	Store deler av datamaterialet baserer seg på data fra amerikanske barn, det kan derfor være vanskelig å si noe helt klart om generaliserbarheten til Norge.
9. Were all important outcomes considered?	Can't Tell	På grunn av inklusjonskriteriene er det usikkert om litteraturstudien legger frem all tilgjengelig informasjon.
10. Are the benefits worth the harms and costs?	Yes	

Vedlegg 10: Vancouver-konvensjonen

Fra retningslinjene USN; Punkt 5; «*En publiseringsplan som beskriver planlagt medforfatterskap i henhold til Vancouver-konvensjonen.*»

Vancouver-konvensjonen gir retningslinjer for manuskripter levert til publikasjonene. Selv om de ikke har noen formell eller rettslig status har Vancouver-reglene stor autorativ kraft i forskermiljøene.

Vancouver-reglene stiller fire viktige kriterier for medforfatterskap. Alle fire kriteriene skal være oppfylt:

1. Man skal ha hatt et vesentlig bidrag i planlegging og design av prosjektet, eller deltatt i datainnsamlingen, eller deltatt i analyse eller tolking av data
2. Man skal ha kommet med vesentlige bidrag da manuskriptet ble skrevet eller revidert.
3. Man skal være med og godkjenne det ferdige arbeidet som ble sendt til publisering.
4. Det skal være enighet om å være ansvarlig for alle deler av arbeidet for å sikre at spørsmål knyttet til presisjon eller integritet til noen del av arbeidet er hensiktsmessig undersøkt og løst.

Bidragstere som ikke tilfredsstill disse kriteriene skal listes i en fotnote.

Dette er krav de fleste medisinske tidsskrift bruker ved publisering av vitenskapelige artikler. Konvensjonen gir både praktiske og etiske retningslinjer for forfattere.

Selv om kravene gjelder medisinske tidsskrift, vil de fleste forskere ha nytte av å sette seg inn i konvensjonens innhold i forbindelse med publisering av forskningsresultater. Les om Vancouver-konvensjonen [HER](#).