



# Høgskulen på Vestlandet

## Bacheloroppgave

BRA330-O-2022-VÅR-FLOWassign

### Predefinert informasjon

Startdato:	09-05-2022 09:00	Termin:	2022 VÅR
Sluttdato:	16-05-2022 14:00	Vurderingsform:	Norsk 6-trinns skala (A-F)
Eksamensform:	Bacheloroppgave		
Flowkode:	203 BRA330 1 O 2022 VÅR		
Intern sensor:	(Anonymisert)		

### Deltaker

Kandidatnr.:	328
--------------	-----

### Informasjon fra deltaker

Antall ord *:	7066
---------------	------

Egenerklæring \*:  Ja

Jeg bekrefter at jeg har  Ja registrert oppgavetittelen på norsk og engelsk i StudentWeb og vet at denne vil stå på vitnemålet mitt \*:

Jeg godkjenner autalen om publisering av bacheloroppgaven min \*

Ja

Er bacheloroppgaven skrevet som del av et større forskningsprosjekt ved HVL? \*

Nei

Er bacheloroppgaven skrevet ved bedrift/virksomhet i næringsliv eller offentlig sektor? \*

Nei



## **BACHELOROPPGAVE**

Kartlegging av langtidsbivirkninger som kan forekomme hos barn behandlet med protonterapi for ependymom.

Identifying long-term side effects that may occur in children treated with proton therapy for ependymoma.

### **Kandidatnummer: 315 og 328**

Bachelor i radiografi

Fakultet for helse- og sosialvitenskap, Institutt for helse og funksjon

Veileder: Gerda Aarhus

Innleveringsdato: 16. mai 2022

Antall ord: 7066

## Sammendrag

**Hensikt:** Hensikten med denne oppgaven er å kartlegge langtidsbivirkninger som kan forekomme av protonterapi hos barn behandlet for ependymom. Denne behandlingsmetoden skal etableres i Norge i 2023. Dermed er målet med denne oppgaven er å øke kunnskap hos radiografstudenter, radiografer og stråleterapeuter, slik at de kan gi tilstrekkelig med informasjon til pasient og pårørende under behandlingsforløpet.

**Metode:** Vi har valgt en tradisjonell litteraturstudie som metode. Litteratursøk ble utført i Medline (ovid), Scopus og Epistemonikos. Etter inklusjons- og eksklusjonskriterier ble 5 artikler inkludert.

**Resultat:** Våre resultater viser at de vanligste langtidsbivirkningene som forekommer av protonterapi hos barn behandlet med ependymom er veksthormonmangel, redusert hørsel og hørselstap. Vi har også identifisert andre langtidsbivirkninger som har oppstått. Disse innebærer vekstforstyrrelser, reduksjon i intelligens og utvikling av sekundære tumorer.

**Konklusjon:** Denne studien har kartlagt ulike langtidsbivirkninger som kan være nyttig for radiografstudenter, radiografer og stråleterapeuter å ha kunnskap om. Protonterapi er en relativt ny behandlingsmetode, og det er derfor behov for videre forskning om hvordan barn påvirkes på lang sikt.

## Abstract

**Purpose:** The purpose of this study is to identify the long-term side effects that may occur from proton therapy in children treated with ependymoma. This treatment method will be established in Norway in 2023. Therefore, the goal of this study is to increase the knowledge of radiography students, radiographers and radiation therapists, so they can provide sufficient information to patients and relatives during the course of treatment.

**Method:** We have chosen a traditional literature study as a method. Literature searches were performed in Medline (ovid), Scopus and Epistemonikos. According to inclusion and exclusion criteria, 5 research articles were included.

**Results:** Our results show that the common long-term side effects that occur from proton therapy in children treated with ependymoma is growth hormone deficiency, reduced hearing and hearing loss. We have also identified other long-term side effects such as growth disorders, reduction in intelligence and development of secondary tumors.

**Conclusion:** This study has identified various long-term side effects that may be useful and important to have knowledge of for radiography students, radiographers and radiation therapists. Proton therapy is a relatively new treatment method. Therefore, there is a need for further research on how children are affected in the long term.

# Innholdsfortegnelse

<b>1.0 Innledning</b> .....	<b>6</b>
1.1 Radiograffaglig relevans .....	6
1.2 Problemstilling .....	7
1.3 Avgrensninger og begrepsavklaringer.....	7
<b>2.0 Teori</b> .....	<b>8</b>
2.1 Barn med kreft i sentralnervesystemet og strålebehandling.....	8
2.2 Protonterapi .....	9
2.3 Ependymom .....	10
<b>3.0 Metode</b> .....	<b>10</b>
3.1 Valg av metode.....	10
3.2 Inklusjons- og eksklusjonskriterier .....	11
3.3 Innsamling av data.....	11
3.3.1 PICO .....	11
3.3.2 Søkestrategi .....	12
3.3.3 Utvelgelsesprosessen.....	13
3.4 Analyse av innsamlede data .....	13
3.5 Validitet og reliabilitet.....	14
3.6 Ethiske vurderinger .....	14
<b>4.0 Resultater</b> .....	<b>15</b>
4.1 Oversikt over inkluderte artikler .....	15
4.1.1 Flytskjema .....	15
4.1.2 Tabell over inkluderte artikler.....	16
4.2 Kartlegging av langtidsbivirkninger.....	20
4.2.1 Nevrologiske langtidsbivirkninger .....	20
4.2.2 Nevrokognitive langtidsbivirkninger .....	21
4.2.3 Endokrine langtidsbivirkninger.....	21

4.2.4	Auditiv langtidsvirkninger.....	22
4.2.5	Andre langtidsvirkninger.....	22
<b>5.0</b>	<b>Diskusjon.....</b>	<b>24</b>
5.1	Funn av langtidsvirkninger.....	24
5.2	Sekundære tumorer.....	28
5.3	Svakheter i våre funn.....	29
<b>6.0</b>	<b>Metodekritikk.....</b>	<b>30</b>
<b>7.0</b>	<b>Konklusjon.....</b>	<b>31</b>
<b>8.0</b>	<b>Referanseliste.....</b>	<b>32</b>
<b>9.0</b>	<b>Vedlegg.....</b>	<b>37</b>
9.1	Vedlegg 1: Dokumentasjon av litteratursøk.....	37
9.2	Vedlegg 2: Sjekkliste for vurdering av kohortstudie.....	38
9.3	Vedlegg 3: Årsak til ekskludering av artikler lest i fulltekst.....	40

## Tabelliste

Tabell 1:	PICO og aktuelle søkeord.....	12
Tabell 2:	Samleskjema for inkluderte forskningsartikler.....	17

## Figurliste

Figur 1:	Flytskjema for utvelgelsesprosessen.....	16
----------	--	----

## 1.0 Innledning

Tema for denne litteraturstudien er protonterapi og langtidsbivirkninger. Vi ønsker å se nærmere på langtidsbivirkninger som forekommer etter protonterapi hos barn som får stråling mot sentralnervesystemet, hvor vi vil se på kreftsvulsten ependymom. Hensikten med denne oppgaven er å øke kunnskapen hos radiografer og stråleterapeuter om langtidsbivirkninger ved protonterapi slik at de kan gi tilstrekkelig med informasjon til pasient og pårørende under forløpet. Dette kan bidra til å bevare pasientomsorg og sikkerhet. I tillegg vil tilstrekkelig med informasjon om hvordan behandlingen kan påvirke barnet på lang sikt, sikre at pårørende kan gjøre et informert samvalg om barnets behandling.

Protonterapi er en behandlingsmetode som gir mindre stråledose til frisk vev rundt behandlingsområdet, og gir en mer presis strålebehandling i forhold til tradisjonell behandling med fotoner (Degerfält et al., 2008, s. 37). Dette fører til at langtidsbivirkninger reduseres (Helsedirektoratet, 2020a, s. 36). Langtidsbivirkninger eller seneffekter defineres som bivirkning etter kreftbehandling som varer lengre enn ett år, eller skader som oppstår mer enn ett år etter behandling (Helsedirektoratet, 2020b, s. 8). Barn i utvikling er mer strålefølsomme enn voksne og har derfor større risiko for å utvikle skader som følge av stråling. Risiko for langtidsbivirkninger øker jo yngre pasienten er ved behandlingstidspunktet, og barn under 3 år er spesielt utsatt (Helsedirektoratet, 2020a, s. 35). Protonterapi er derfor ofte den foretrukne strålebehandlingsmetoden for barn, og spesielt for de barna med tumorer i eller i nærheten av strålefølsomme organer. Dette gjelder blant annet tumorer i sentralnervesystemet (Helsedirektoratet, 2020a, s. 36).

Ependymom er en kreftsvulst som forekommer i hjernen og spinalkanalen, og utgjør 8-12% av sentralnervetumorer hos barn og unge. Behandling av denne krefttypen innebærer kirurgi, i tillegg til strålebehandling (Helsedirektoratet, 2020a, s. 72-73). Denne krefttypen er vanligere hos yngre barn, og mer enn halvparten av barna som utvikler ependymom er under 5 år. Ifølge helsedirektoratet (2020a, s. 72) anbefales protonbehandling som standard strålebehandling.

### 1.1 Radiograffaglig relevans

I både Oslo og Bergen foregår det nå arbeid med å etablere protonsentre. Disse protonsentrene skal stå ferdig i henholdsvis 2023 og 2024 (Regjeringen, 2018).

Det vil derfor være nyttig for radiografstudenter, radiografer og stråleterapeuter å ha kunnskap om hvilke langtidsbivirkninger som kan forekomme etter behandling med protonterapi.

I følge pasient- og brukerrettighetsloven (1999, §3-2) har pasienten rett til å få nødvendig informasjon om sin helsetilstand og innholdet i helsehjelpen, i tillegg til å få informasjon om bivirkninger og mulige risikoer. Informasjon skal også bli gitt til foreldrene eller andre som har foreldreansvar hvis barnet er under 16 år (Pasient- og brukerrettighetsloven, 1999, §3-4). Stråleterapeuter skal informere pasientene som får strålebehandling om hvilke bivirkninger som kan oppstå. Vi kan også tenke oss at stråleterapeuter som skal gi behandling med protonterapi får en viktig rolle i å informere pasientene og deres pårørende om mulige bivirkninger. Det vil derfor være viktig at radiografstudenter, radiografer og stråleterapeuter har nok kunnskap slik at pasientene får god informasjon under behandlingsforløpet.

På bakgrunn av at protonterapi skal bli en behandlingsmetode i Norge, vil dette være et tema som er interessant og relevant for vår bacheloroppgave.

## 1.2 Problemstilling

Problemstilling for denne litteraturstudien som følge av tema er:

«Kartlegging av langtidsbivirkninger som kan forekomme hos barn behandlet med protonterapi for ependymom».

## 1.3 Avgrensninger og begrepsavklaringer

Vi har valgt å avgrense oppgaven til å kun handle om protonterapi, selv om det er ulike typer behandlingsmetoder for kreftsvulster. Årsaken til dette er at vi ville se nærmere på en behandlingsmetode som snart skal settes i gang i Norge (Regjeringen, 2018). Vi har også avgrenset oppgaven til å handle om en bestemt krefttype. Dette fører til at oppgavens omfang begrenses, og fører til nøyaktige søkeresultater.

Etter fylte 16 år, regnes man som helserettslig myndig i Norge. Det er likevel unntak når det gjelder bestemmelse av kreftbehandling (Barneombudet, u.å). Barn defineres som personer mellom 0-18 år i juridisk sammenheng (FN-sambandet, 2022). Av denne grunn har vi valgt å inkludere barn i aldersgruppen 0-18 år i denne litteraturstudien.



Vi har brukt begrepene langtidsbivirkninger og seneffekter om hverandre i denne oppgaven. I denne oppgavens sammenheng har disse begrepene samme betydning.

## 2.0 Teori

I dette kapittelet skal vi presentere relevant teori om barn med kreft i sentralnervesystemet og strålebehandling, protonterapi og ependymom.

### 2.1 Barn med kreft i sentralnervesystemet og strålebehandling

I Norge er det rundt 180-190 barn under 18 år som får kreft hvert år (Helsedirektoratet, 2020a, s. 141). Generelt sett er prognosen til barn bedre enn voksne, og langtidsoverlevelse ligger nå på 80 % (Helsedirektoratet, 2020a, s. 7). Hjernesvulster er en av krefttypene som er vanligst hos barn, og 5 års overlevelse hos barn diagnostisert med en tumor i sentralnervesystemet er estimert til 73,6% (Segal et al., 2016). Samtidig har disse barna større risiko for seneffekter sammenlignet med andre typer kreft (Helsebiblioteket, 2018). Barn i aldersgruppen 16 og 18 år, er i det stadiet hvor de får kreft som er likhet med kreft hos voksne. Når det gjelder svulster i sentralnervesystemet, ser man allikevel som oftest de samme krefttypene som hos yngre barn i denne aldersgruppen (Helsedirektoratet, 2020a, s. 7).

Strålebehandling er en behandlingsmetode for kreftsykdommer, hvor det brukes høyenergetisk stråling. Målet med strålebehandling er å helbrede eller begrense spredning av kreft, ved å påvirke kreftcellene slik at celledeling stopper. I tillegg skal strålebehandling tilpasses slik at minst mulig omkringliggende vev rundt tumor mottar stråledose. (Kreftforeningen, 2022). De vanligste formene for strålebehandling er ekstern stråling og innebærer blant annet behandling med fotoner og elektroner (Degerfält et al., 2008, s. 24). Protonterapi er førstevalget for de fleste barn som har tumorer i sentralnervesystemet, som i tillegg har et kurativt mål (Helsebiblioteket, 2018).

Det er ukjente årsaker til hvorfor barn får kreft (Helsenorge, 2019). Risiko for å få kreft øker hvis barn har fått strålebehandling tidligere og risiko for sekundær kreft øker også ved økende stråledose. Kreftutviklingen skjer i områder av kroppen som var opprinnelig bestrålt (Helsedirektoratet, 2020b, s. 10). Barn har en høyere risiko enn voksne for å utvikle sekundær kreft (Kreftforeningen, u.å). I tillegg vil yngre barn ha en høyere risiko for utvikling av sekundær tumor (Helsedirektoratet, 2020b, s. 10). Grunnen til at barn, og spesielt unge barn,

er mer utsatt enn voksne, er fordi strålebehandlingen er gitt på den tiden hvor organene er under utvikling (Kreftforeningen, u.å).

Stråling mot sentralnervesystemet kan også føre til nevroendokrine langtidsbivirkninger, hørselstap og problemer med utvikling (MacDonald et al., 2008). Andre seneffekter som kan forekomme er vekstforstyrrelser, nerveskader, lærevansker og nedsatt intellektuell kapasitet (Degerfält et al., 2008, s. 262). Om seneffekter etter strålebehandling oppstår, og eventuelt hvordan pasienten blir påvirket, kan avhenge av tumors beliggenhet, strålefeltets størrelse og stråledose. Barnets alder ved strålebehandlingen har også en stor betydning for i hvilken grad pasienten kan bli påvirket (Helsebiblioteket, 2018). Langtidsbivirkninger som følge av strålebehandling mot sentralnervesystemet kan føre til at disse barnas livskvalitet svekkes, og kan føre til at de ikke fungerer normalt i samfunnet (MacDonald et al., 2008).

## 2.2 Protonterapi

Protonterapi er en strålebehandlingsmetode der dybdedosekurven skiller seg fra den i fotonstråling. Energien til protoner øker med økende dybde i pasienten. Dette er kjent som “bragg peak”. Etter toppen av “bragg peak” er nådd vil partiklene bremses helt ned (Olsen et al., 2007). Ved å velge passende energier i protonbehandlingen, kan energiavsetningen justeres etter tumorens dybde (Olsen et al., 2007). Fordelen med protoner er at den har lav inngangsdose, høyere dose i tumorvevet og nær ingen dose i bakkant (Newhauser & Zhang, 2015). Dette fører til en presis strålebehandling, i tillegg til at områder rundt tumor ikke utsettes for høye stråledoser (Degerfält et al., 2008, s. 37).

Ved protonbehandling angis dosen vanligvis som GyRBE. Relativ biologisk effekt (RBE) defineres som forholdet mellom dosen ved fotonstråling og protonstråling som kreves for å gi samme effekt (Mizumoto et al., 2017). Protonterapi har vanligvis RBE på 1,1.

De fleste barn med kreft i sentralnervesystemet som skal ha strålebehandling bør vurderes for behandling med protonstråling (Helsedirektoratet, 2020a, s. 36). Dette er spesielt viktig hos de yngste pasientene, og hos barna som har tumorer i nærheten av strålefølsomme organer. I dag blir barn som skal behandles med protonterapi sendt til utlandet for behandling (Helsebiblioteket, 2018).

## 2.3 Ependymom

Ependymom er en krefttype i sentralnervesystemet som ofte utvikles hos unge barn (Helsedirektoratet, 2020a, s. 72). Denne tumoren antas å gå ut fra ependymcellene. Disse cellene befinner seg i hjernens ventrikkelsystem, i tillegg til i spinalkanalen (Helsedirektoratet, 2020a, s. 72). Vanligvis gir disse tumorene symptomer som kan relateres til økt intrakranielt trykk, som hodepine, brekninger og personlighetsforandringer. Andre symptomer som kan oppstå er apati og irritabilitet (Helsedirektoratet, 2020a, s. 73).

En tredjedel av de intrakranielle tumorene befinner seg i cerebrum og to tredjedeler befinner seg i bakre skallegrop (posterior fossa). De fleste ependymomer er intrakranielle og tumoren ligger ofte tilknyttet til fjerde ventrikkel i bakre skallegrop (Helsedirektoratet, 2020a, s. 72). Tumorer som befinner seg i cerebrum defineres som supratentorielle tumorer, mens tumorer i bakre skallegrop kalles infratentorielle tumorer (MacDonald et al., 2008). I områdene der disse tumorene befinner seg er det mange kritiske strukturer som hjernen, hjernestammen, cochlea og hjernenerver (MacDonald et al., 2008).

Protonterapi er antatt å redusere langtidsbivirkninger sammenlignet med fotonstråling for pasienter behandlet for ependymom (Eaton et al., 2015). Det er likevel en risiko for å utvikle langtidsbivirkninger ved stråling mot sentralnervesystemet hos barn (MacDonald et al., 2008).

## 3.0 Metode

Metode sier noe om hvordan man vil gå frem for å skaffe eller bekrefte kunnskap. Ved å velge metoden som best kan svare på den valgte problemstillingen, fører dette til gode innsamlede data (Dalland, 2012, s. 111). I dette kapittelet vil vi ta for oss og begrunne den valgte metoden. Vi vil også gå gjennom inklusjons-og eksklusjonskriterier, i tillegg til hvordan søkeprosessen har foregått og hvordan vi har analysert det innhentede materialet.

### 3.1 Valg av metode

Vi har valgt en tradisjonell litteraturstudie som metode, ettersom dette egner seg til å besvare vår problemstilling. Ved å innhente tidligere forskning, får vi ny kunnskap om et tema som er ukjent for oss. En litteraturstudie er en oppgave som oftest bygger på innhenting av skriftlig kunnskap, og det er en metode for å utforske eller finne ny forskning som skal kritisk

vrurderes og diskuteres (Dalland, 2012, s. 223). Det benyttes kunnskap som allerede er etablert, ved å analysere tidligere forskning. Vi vil bruke kunnskapsbasert praksis som arbeidsmetode. Kunnskapsbasert praksis vil si at yrkesutøvere bruker ulike kunnskapskilder i praksis, ved å innhente forskningsbasert, erfaringsbasert og brukerkunnskap for å bedre kvaliteten på tjenestene våre (Helsebiblioteket, u.å.).

## 3.2 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Før vi utførte søk i databaser ble det satt inklusjons-og eksklusjonskriterier. Dette fører til at søkene vi gjør, bidrar til funn av relevante forskningsartikler for oppgavens tema.

### Inklusjonskriterier

- Artikler som omhandler langtidsbivirkninger hos barn med ependymom som har blitt behandlet med protonstråling.
- Median oppfølgingstid av pasientene skal være minst 3 år etter behandling.
- Artikler som er publisert i løpet av de siste 10 årene.
- Aldersgruppen er barn fra 0-18 år.
- For å sikre kvaliteten på artiklene og at resultatet er til å stole på, måtte de være publisert i et fagfelleverdert tidsskrift.
- Artikler skrevet på engelsk eller skandinaviske språk.

### Eksklusjonskriterier

- Artikler som kun tar for seg overlevelse hos pasienter med ependymom behandlet med protonterapi.
- Artikler skrevet på andre språk enn engelsk eller skandinaviske språk.
- Artikler som er eldre enn 10 år.
- Kort median oppfølgingstid på under 3 år.

## 3.3 Innsamling av data

I dette kapittelet vil vi ta for oss valg av søkeord og databaser, i tillegg til søkeprosessen.

### 3.3.1 PICO

Vi har benyttet PICO-tabellen for å finne egnede søkeord som er relevant til vår problemstilling (se tabell 1). PICO er et hjelpemiddel i litteratursøk, og kan benyttes til å

finne et presist forskningsspørsmål og egnede søkeord. Dette verktøyet bidrar til at søkeprosessen blir strukturert (Helsebiblioteket, 2016a).

Tabell 1: PICO og aktuelle søkeord

	P	I	C	O
	Barn med ependymom	Strålebehandling med protonterapi		Langtidsbivirkninger
Emneord (MeSH)	Pediatrics Ependymoma	Proton therapy Radiotherapy		Long term adverse effects Treatment outcome
Tekstord	Pediatric (s) Paediatric (s)	Proton radio therapy		Late side effects Late toxicity Late toxicities

### 3.3.2 Søkestrategi

Det er benyttet databaser gjennom Høgskulen på Vestlandet sin hjemmeside. Databaser som er tatt i bruk for søk, er scopus, MEDLINE (ovid) og epistemonikos. Disse databasene er tatt i bruk på bakgrunn av at de er relevante for å finne forskning med radiograffaglig fokus. Vi begynte med søk i epistemonikos, for å se om det fantes noen systematiske oversikter som omhandlet problemstillingen. Deretter søkte vi videre i scopus og MEDLINE (ovid).

Vi begynte å søke på søkeord under P og I, i PICO- tabellen. I de søkene vi fikk mange resultater, brukte vi også søkeord under O for å begrense søkene. I PICO -tabellen har vi kategorisert søkeordene i emneord (MeSH) og tekstord. Emneord er forhåndsvalgte ord som brukes for å beskrive innholdet i forskning. Emneordene i MEDLINE heter MeSH, og står for “medical subject headings”. Tekstord er ord som finnes i sammendrag, tittel eller fulltekst. Det er nyttig å bruke en kombinasjon av emneord og tekstord for å gjøre et grundig litteratursøk (Helsebiblioteket, 2016b). Nettsiden “MeSH på norsk” har hjulpet oss å finne gode emneord.

De ulike søkeordene under punktene i PICO-tabellen er kombinert med AND. Grunnen til at denne kombinasjonen ble brukt, er for å finne forskning som inneholdt alle de inkluderte søkeordene. For å finne flere relevante artikler ble synonymer og lignende begreper kombinert med “OR”. Denne kombinasjonen gir treff på begge eller ett av ordene. Vi har brukt trunkering for å utvide søkene. Trunkering vil si å søke på stammen av ord, for å få resultater fra flere varianter av ordet (Helsebiblioteket, 2016c). Vedlegg 9.1 viser dokumentasjon av søk.

### 3.3.3 Utvelgelsesprosessen

Vi har laget et flytskjema for å vise hvordan utvelgelsesprosessen av de inkluderte artiklene har foregått (se figur 1). Flytskjema kan beskrives som en “kart over en arbeidsprosess” (Helsebiblioteket, 2016d). Flytskjema vil derfor i denne oppgaven være et verktøy som gir en generell oversikt over hvordan utvelgelsesprosessen har blitt utført. I starten har vi søkt hver for oss, og ekskludert artikler etter vurdering av titler. Deretter har vi lest abstrakt hver for oss, for så å diskutere sammen om hvilke artikler som skulle inkluderes og ekskluderes.

## 3.4 Analyse av innsamlede data

I denne oppgaven har vi utført en tematisk analyse, og vi har tatt utgangspunkt i Malterud sin analysestrategi. Malteruds analysestrategi handler om å først få et helhetsinntrykk av materialet. I denne delen av analysen kan man sette opp foreløpige temaer eller kategorier som dukker opp underveis (Malterud, 2017, s. 99). Deretter skal materialet som skal studeres organiseres. Det er viktig at forskerne, i dette trinnet av analyseprosessen, sammen diskuterer de foreløpige temaene som er satt opp (Malterud, 2017, s. 100). I dette trinnet av analysen vil vi til slutt bli enige om hvilke kategorier materialet skal deles opp i. Materialets innhold i de ulike kategoriene skal identifiseres, og til slutt sammenfattes (Malterud, 2017, s. 98).

Vi begynte med å utføre kritisk vurdering av artiklene vi valgte å inkludere. Vi tok i bruk sjekklister fra helsebiblioteket (Helsebiblioteket, 2016e). Se vedlegg 9.2 for kritisk vurdering av de inkluderte artiklene. Vurderingen ble først gjort hver for oss, og ved uenigheter diskuterte vi oss frem til enighet.

Vi begynte analyseprosessen med å individuelt lese alle artiklene, for å ikke påvirke hverandres tolkning og meninger. Dette var for å få en generell forståelse over de ulike

artiklene. Etter gjennomgang av de ulike artiklene delte vi langtidsbivirkningene i ulike kategorier. Dette gjorde at analysen ble mer oversiktlig og organisert. Videre diskuterte vi oss til enighet om hvilke kategorier funnene i litteraturen skulle deles opp i. Til slutt gikk vi grundig igjennom artiklene, for å identifisere funn under de ulike temaene hver for oss. Funnene ble notert underveis, og kategoriene ble fargekodet. Dette gjorde det lettere for oss å holde oversikt. For å forstå resultatene, diskuterte vi de ulike funnene vi har identifisert.

### 3.5 Validitet og reliabilitet

Validitet betyr det samme som relevans og gyldighet (Dalland, 2012, s. 52). Dette vil blant annet si at materialet som samles inn i denne litteraturstudien må være relevant for å svare på problemstillingen. For å styrke validiteten i denne oppgaven har vi tatt i bruk sjekklister fra helsebiblioteket (Helsebiblioteket, 2016e). Ved vurdering av sjekklister så vi at artiklene vi har inkludert var relevante. Underveis har vi begrunnet valg som er blitt gjort. Dette styrker også validiteten oppgaven vår.

Reliabilitet sier noe om påliteligheten i en studie, og handler om at målinger skal utføres på en riktig måte og at feilmarginer skal oppgis (Dalland, 2012, s. 52). For å styrke reliabiliteten i denne oppgaven har vi hver for oss lest de artiklene vi valgte å inkludere, for å så diskutere og sammenligne funnene vi hadde gjort underveis.

### 3.6 Etiske vurderinger

Ifølge forskningsetikkloven (2017, §4) skal man under forskning være aktsom, i tillegg til å sikre at forskningen foregår i henhold til anerkjente forskningsetiske normer. I denne litteraturstudien har vi benyttet oss av allerede eksisterende forskning. Det er derfor viktig å bruke og henviser til denne forskningen på en riktig måte. I følge De nasjonale forskningsetiske komiteene (2019) skal forskere følge god henvisningsskikk. Dette skal sikre at materiale kan etterprøves og gir også mulighet for videre forskning (De nasjonale forskningsetiske komiteene, 2019). For å sikre korrekt henvisning av andres verk har vi tatt i bruk referansestilen APA 7th.

## 4.0 Resultater

### 4.1 Oversikt over inkluderte artikler

I dette underkapittelet skal vi presentere flytskjema over utvelgelsesprosessen og oversikt over inkluderte artikler.

#### 4.1.1 Flytskjema

Første rute i flytskjemaet viser hvor mange treff forfatterne fikk etter litteratursøk (figur 1). Forfatterne fikk totalt 181 treff etter organiserte søk. 17 abstrakte ble vurdert, og 7 artikler ble lest i fulltekst. Deretter ble 2 artikler ekskludert etter vurdering av innhold. Vedlegg 9.3 viser begrunnelse for hvorfor disse artiklene ble ekskludert. De 5 inkluderte artiklene ble vurdert etter sjekklister fra helsebiblioteket. Sjekkliste for kohortstudie var den mest egnede sjekklisten for alle de inkluderte artiklene (Helsebiblioteket, 2016e) (vedlegg 9.2). Artiklene som er inkludert i litteraturstudien, ble funnet etter søk i Scopus og Medline (ovid). Ved søk i Epistemonikos fant vi ingen relevante systematiske oversiktsartikler for vår problemstilling.





Figur 1: Flytskjema for utvelgelsesprosessen

#### 4.1.2 Tabell over inkluderte artikler

Tabell 2 viser en oversikt over inkluderte artikler. Utvalgsstørrelsen var svært varierende, med en variasjon fra n=14 til n=386. Median oppfølgingstid varierte fra 43 måneder til 6,5 år og medianalder varierte fra 38 måneder til 14 år.

Tabell 2: Samleskjema for inkluderte forskningsartikler

Forfatter og årstall	Utvalg (n=)	Aldersgruppe	Medianalder	Oppfølgingstid	Forskningsfunn	Median stråledose	Studiedesign
MacDonald et al., 2013	n=70	3 måneder - 20 år	38 måneder	46 måneder	Rapporterer om endokrine, nevrokognitive, auditive og andre langtidsbivirkninger (cervical sublaksasjon og karvernomer) for intrakraniell ependymom  Rapportering av sekundærkreft	55,8 GyRBE (50,4-60)	Retrospektiv kohortstudie
Ares et al., 2016	n=50	1,1-15,2 år	2,6 år	43,4 måneder	Rapporterer om nevrologiske, endokrine, nevrokognitive, auditive langtidsbivirkninger, i tillegg til sekundærkreft for intrakraniell ependymom	59,4 GyRBE (54-60)	Kohortstudie
Patteson et al., 2021	n=150	0,9- 21,9 år	3,6 år	6,5 år	Rapporterer om nevrologiske og	54 GyRBE (50,4-59,4)	Kohortstudie

					andre langtidsbivirkninger (stråleindusert vaskulopati) for intrakraniell og spinalt ependymom  Rapportering av sekundærkreft		
Indelicato et al., 2021	n=386	0,2 - 21,3 år	3,8 år	5 år	Rapporterer om nevrologiske, endokrine, auditive, i tillegg til sekundærkreft for intrakraniell ependymom	Stråledose til alle pasienter 55,8 GyRBE (50,4-59,4)  Stråledose til pasienter under 3 år: 54 GyRBE (50,4-59,4)	Bisentrisk kohortstudie
Indelicato et al., 2022	n=14	1,5-18 år	14 år	6,3 år	Rapporterer om nevrologiske og andre langtidsbivirkninger (muskel- og skjelett toksisitet og swan neck deformitet) for spinalt ependymom	52 Gy (0-53,9)	Retrospektiv bisentrisk kohortstudie

					Rapportering av sekundærkreft		
--	--	--	--	--	-------------------------------	--	--

## 4.2 Kartlegging av langtidsbivirkninger

I dette underkapittelet vil vi presentere langtidsbivirkninger som kan forekomme etter protonterapi for barn behandlet for ependymom. De ulike temaene vi valgte å kategorisere resultatene i er, nevrologiske-, nevrokognitive-, endokrine-, auditive-, og andre langtidsbivirkninger.

### 4.2.1 Nevrologiske langtidsbivirkninger

Ares et al. (2016) rapporterer om en pasient med infratentoriell ependymom som utviklet dødelig nekrose i hjernestammen 7,5 måneder etter start av protonbehandling. Studien fra Indelicato et al. (2021) beskriver at 14 pasienter utviklet symptomatisk grad  $\geq 2$  hjernestammeskade. En prosent av pasientene utviklet grad  $\geq 3$  toksisitet i hjernestammen, og 0,5% utviklet dødelig grad 5 toksisitet (Indelicato et al., 2021). I samme studie blir det rapportert at 86% av pasientene som utviklet hjernestammetoksisitet var under 5 år. Median symptomdebut etter avsluttet protonbehandling for skade og toksisitet i hjernestammen var 4 måneder og varierte fra 3-7 måneder (Indelicato et al., 2021). Indelicato et al. (2021) kom også frem til at 8 pasienter (3,4%) utviklet symptomatisk toksisitet i sentralnervesystemet utenfor hjernestammen. Av disse pasientene var alle under 5 år, og 7 pasienter var under 2 år. 7 av disse tilfellene var vaskulære tilstander, mens en pasient utviklet nekrose i sentralnervesystemet utenfor hjernestammen (Indelicato et al., 2021).

Studien fra Patteson et al. (2021) beskriver at en pasient utviklet grad 3 hjernestammeskade, 4 måneder etter protonbehandling. Denne pasienten hadde vedvarende tap av tale- og funksjoner i cerebellum ved siste oppfølging, over 5 år etter avsluttet protonbehandling.

I studien fra Indelicato et al. (2022) rapporteres det om nevrologiske langtidsbivirkninger som har oppstått etter protonbehandling for spinalt ependymom. En pasient utviklet grad 2 erektil dysfunksjon 14 år etter endt protonbehandling. 2 pasienter utviklet svakhet i underekstremiteter, og en av disse utviklet også parestesi. En pasient utviklet intermitterende nummenhet i foten, og en pasient fikk nummenhet i underekstremiteter (Indelicato et al., 2022).

#### 4.2.2 Nevrokognitive langtidsbivirkninger

I studien fra MacDonald et al. (2013) gjennomgikk en gruppe på 14 pasienter nevrokognitiv testing før og etter protonbehandling. Median tidsintervall mellom testene var 2,05 år. I samme studie gjennomgikk en gruppe på 28 pasienter evaluering av adaptiv og funksjonell selvstendighet (SIB-R) før og etter protonbehandling, der median tidsintervall var 2,21 år (MacDonald et al., 2013). Intelligens ble vurdert etter alderstilpassede tester. Ved vurdering av intelligens ble «Mental Development Index» (MDI) og intelligenskvotient (IQ) benyttet. Adaptiv og funksjonell selvstendighet ble vurdert etter «Scales of Independent Behavior» - Revised» (SIB-R) (MacDonald et al., 2013).

MacDonald et al. (2013) rapporterer at gjennomsnittlig MDI/IQ ved alle målinger var 108,5 ved baseline og 111,3 ved oppfølging. Median SIB-R score var 100,1 ved baseline og 100,8 på oppfølgingstidspunkt. Denne studien har også delt inn pasientene i 2 grupper på over eller under 3 år i rapportering av disse resultatene. Hos pasienter under 3 år var MDI/IQ 104,3 ved baseline og 114,0 ved oppfølging. I samme aldersgruppe var SIB-R 93,3 ved baseline og 96,5 ved oppfølging (MacDonald et al., 2013). Hos pasienter over 3 år var median IQ 111,6 ved baseline og 109,3 ved oppfølging, og SIB-R var 105,2 ved baseline og 104 på oppfølgingstidspunkt (MacDonald et al., 2013). I studien fra Ares et al. 2016 utviklet en pasient grad 1 konsentrasjonsproblemer, som beskrevet av foreldre og lærere. I denne studien ble ikke den kognitive evnen til pasientene testet ved bruk av standardiserte tester.

#### 4.2.3 Endokrine langtidsbivirkninger

I studien fra MacDonald et al. (2013) ble 57 pasienter fulgt opp for å måle forandring i høyde. I starten av behandling ble det registrert høyder med en median oppfølgingstid på 41 måneder. Baseline median høyde var i 54. persentil og median høyde ved oppfølging var i 36. persentil. Gjennomsnittlig forandring i høyde av 57 pasienter var median tap av 2,6 persentiler. Endring i høyden var svært variabel blant pasientene. Etter oppfølging varierte pasientene fra tap av 94 persentiler til økning av 74 persentiler. Videre rapporterer studien om sentral hypotyreose (lavt stoffskifte), hvor 1 av 32 pasienter utviklet denne sykdommen. Median oppfølgingstid av skjoldbruskkjertelhormon var 42 måneder (MacDonald et al., 2013).

Andre endokrine langtidsbivirkninger studien registrerer er GHD (growth hormone deficiency), hvor 2 av 25 pasienter ble diagnostisert med veksthormonmangel. I tillegg hadde

9 pasienter fra gruppen lave nivåer av IGF-1 (insulin- like factor). 2 av pasientene hadde baseline IGF-1 mangel og 2 andre hadde normale verdier av IGF BP-3 (insulin-like growth factor binding protein-3) i oppfølgingen. Median oppfølgingstid av veksthormon var 42 måneder (MacDonald et al., 2013).

Studien fra Ares et al. (2016) rapporterer om endokrine langtidsbivirkninger som GHD og sentral hypotyreose. 3 pasienter (6%) fikk grad 2 GHD og 3 pasienter (6%) utviklet sentral hypotyreose. I tillegg informerer studien fra Indelicato et al. (2021) at 45 (11,7%) pasienter utviklet hormonmangel etter stråling, hvor 38 tilfeller var GHD.

#### 4.2.4 Auditive langtidsbivirkninger

Ifølge MacDonald et al. (2013) utviklet 2 av 23 pasienter med infratentoriell tumor, hørselstap. Disse 2 pasientene hadde fått høyere dose til cochlea, enn gjennomsnittlig median dose. Gjennomsnittlig median dose til høyre cochlea var 7,1 GyRBE, og gjennomsnittlig median dose til venstre cochlea var 6,95 GyRBE (MacDonald et al., 2013). Median oppfølgingstid av de 23 pasientene som gjennomgikk en audiologisk evaluering, var 27 måneder.

Studien fra Ares et al. (2016) registrerte 2 av 50 pasienter med infratentoriell tumor som utviklet permanent hørselstap. Disse pasientene hadde tumorer som infiltrerte i den interne akustiske kanalen. Av denne grunn kunne det ikke gjøres dosebesparende tiltak til ipsilaterale cochlea. Videre i studien rapporteres det om en pasient (2%) som utviklet grad 1 unilateral redusert hørsel (Ares et al., 2016). Studien fra Indelicato et al. (2021) rapporterte også om hørselsbivirkninger. Det ble registrert 21 pasienter (5,4%) som utviklet nytt hørselstap, der 3 barn (0,7%) trengte bilateralt høreapparat. Indelicato et al. (2022) rapporterte om en pasient som fikk delvis hørselstap. Denne pasienten fikk ikke dose til cochlea.

#### 4.2.5 Andre langtidsbivirkninger

Studiene fra MacDonald et al. (2013), Ares et al. (2016) og Indelicato et al. (2022) rapporterte ingen tilfeller av sekundær tumor.

Patteson et al. (2021) sin studie beskriver ett tilfelle av sekundærtumor som var malign. En pasient (2,2%) utviklet stråleindusert glioblastom ni år etter strålebehandling, og døde 11 måneder etter diagnosen.

I tillegg har studien fra Indelicato et al. 2021 rapportert tilfeller av sekundærtumorer. 5 pasienter (1,3%) utviklet sekundærtumor på en mediantid på 8 år etter behandling (fra 4 til 14 år). Alle unntatt en av pasientene som utviklet sekundærtumor var under 5 år på behandlingstidspunktet. 3 av 5 tumorer var maligne. Dette inkluderte 2 tilfeller av høygradig gliomer og et sarkom. Det nevnes at alle sekundærtumorene befant seg innenfor det tidligere høy-dose volumet (Indelicato et al., 2021).

MacDonald et al. (2013) nevner andre typer langtidsbivirkninger som cervical sublaksasjon og kaverner. I studien ble det registrert 2 tilfeller av cervical sublaksasjon. Begge forekom hos pasienter som trengte laminektomi for cervical ekstensjon av infratentoriell tumor. Det ble også notert utvikling av kaverner hos 2 pasienter etter protonterapi (MacDonald et al., 2013).

Patteson et al. (2021) nevner i sin studie at det var 2 tilfeller (1,5%) av grad II+ stråleindusert vaskulopati. Indelicato et al. (2022) rapporterer om en pasient med tumor i spinalkanalen i cervical området, som utviklet "swan neck" deformitet etter operasjon og stråling (Indelicato et al., 2022).



## 5.0 Diskusjon

I dette kapittelet skal vi diskutere resultat av funn i forskningsartikler og relevant teori opp mot problemstillingen vår.

### 5.1 Funn av langtidsbivirkninger

I følge MacDonald et al. (2008) kan stråling mot sentralnervesystemet føre til nevroendokrine langtidsbivirkninger, hørselstap og sekundær tumor. I tillegg kan andre langtidsbivirkninger som vekstforstyrrelser, nerveskader, lærevansker og nedsatt intellektuell kapasitet forekomme etter stråling mot sentralnervesystemet (Degerfält et al., 2008, s. 262). Dette samsvarer med resultatene som er funnet i denne studien, som har vist at nevrologiske, nevrokognitive, endokrine og auditive bivirkninger er de vanligste formene for langtidsbivirkninger hos barn behandlet med protonterapi for ependymom.

Flere av de inkluderte studiene rapporterer om nevrologiske langtidsbivirkninger som følge av protonbehandling. MacDonald et al. (2013) sin studie rapporterte ikke om noen tilfeller av nevrologiske langtidsbivirkninger. Ares et al. (2016) rapporterte om en pasient som utviklet dødelig nekrose i hjernestammen. Dette oppsto 7,5 måned etter behandling med protonterapi. Ifølge helsedirektoratet (2020b, s. 8) defineres langtidsbivirkninger som bivirkning etter kreftbehandling som varer lengre enn ett år, eller skader som oppstår mer enn ett år etter behandling. Det vil derfor bety at dette tilfellet ikke kan defineres som en langtidsbivirkning.

Yngre barn er mer utsatt for å utvikle langtidsbivirkninger etter strålebehandling enn eldre barn og voksne, og barna under 3 år er spesielt utsatt (Helsedirektoratet, 2020a, s. 35). Studien fra Indelicato et al. (2021) beskriver at 86% av pasientene som fikk hjernestammetoksisitet var under 5 år. Disse resultatene indikerer at barn under 5 år har høyere risiko for utvikling av hjernestammetoksisitet etter protonbehandling. I denne studien utviklet også 8 pasienter toksisitet utenfor hjernestammen, hvor alle pasientene var under 5 år, og 7 pasienter var under 2 år (Indelicato et al., 2021). I likhet med pasientene som utviklet hjernestammetoksisitet var også pasientene som utviklet toksisitet utenfor hjernestammen under 5 år. Dette samsvarer med teorien om at unge barn er spesielt utsatt for å utvikle langtidsbivirkninger etter strålebehandling (Helsedirektoratet, 2020a, s. 35).

Likevel er median symptomdebut etter avsluttet protonbehandling for skade og toksisitet i hjernestammen 4 måneder, og varierte fra 3 til 7 måneder (Indelicato et al., 2021). Selv om symptomene oppsto fra 3 til 7 måneder etter protonbehandling, er det ikke oppgitt hvor lenge disse bivirkningene varte. Det er derfor usikkert om disse tilfellene kan klassifiseres som langtidsbivirkninger. I likhet med studien fra Indelicato et al. (2021) rapporterer Patteson et al. (2021) om en pasient som utviklet grad 3 hjernestammeskade, 4 måneder etter behandling. Det beskrives også at ved siste oppfølging, 5 år etter behandling, hadde denne pasienten vedvarende tap av tale- og funksjoner i cerebellum. På bakgrunn av at symptomene var vedvarende over ett år etter behandling, vil dette tilfellet kunne defineres som en langtidsbivirkning.

Studien fra Indelicato et al. (2022) rapporterer om nevrologiske langtidsbivirkninger som har oppstått etter protonbehandling for spinalt ependymom. I denne studien utviklet 1 pasient grad 2 erektil dysfunksjon 14 år etter endt protonbehandling. I studien rapporteres det også om få tilfeller av svakhet i underekstremiteter, parestesi, nummenhet i foten og underekstremiteter (Indelicato et al. 2022). Denne studien er den eneste inkluderte artikkelen i denne litteraturstudien som kun tar for seg pasienter behandlet med protonstråling for spinalt ependymom. Patteson et al. (2021) har allikevel 5 pasienter behandlet for spinalt ependymom i deres kohort, og har ikke rapportert om nevrologiske langtidsbivirkninger relatert til stråling mot spinalkanalen. Studien har en lang median oppfølgingstid på 6,3 år som er en styrke i denne studien. På den annen side har studien få deltagere. Lav insidens av denne krefttypen kan være en årsak til et lavt deltakerantall (Indelicato et al., 2022). Dette kan likevel negativt påvirke studiens validitet.

2 av studiene rapporterer om nevrokognitive langtidsbivirkninger etter behandling med protonstråling. MacDonald et al. (2013) rapporterer at gjennomsnittlig MDI/IQ ved alle målinger var 108,5 ved baseline og 111,3 ved oppfølging. Dette viser at det har vært en økning i MDI/IQ blant alle pasientene. Dette kan bety at protonterapi ikke nødvendigvis har en påvirkning av MDI/IQ. Pasientene ble også delt inn i grupper basert på alder. Hos pasientene under 3 år forbedret målene på intelligens seg over tid, mens hos pasientene over 3 år var det en reduksjon i intelligens ved oppfølging. Disse resultatene motsier teorien fra Helsedirektoratet (2020a, s. 35), som sier at barn under 3 år er spesielt utsatt for langtidsbivirkninger etter strålebehandling. Samtidig nevner Degerfält et al. (2008, s. 262) at strålebehandling kan gi nedsatt intellektuell kapasitet hos barn. I samme studie blir adaptive

ferdigheter og selvstendighet vurdert ved bruk av SIB-R. Disse resultatene har likheter med MDI/IQ, og viser at målingene hos pasienter under 3 år forbedret seg over tid. Hos pasientene over 3 år var det en reduksjon av adaptive ferdigheter og selvstendighet.

I studien fra Ares et al. (2016) nevnes det at en pasient utviklet grad 1 konsentrasjonsproblemer, men dette var noe som kun var beskrevet av foreldre og lærere. Studien hadde ikke nevrokognitiv oppfølging med standardiserte tester hos alle pasientene. Det er derfor ingen medisinsk oppfølging hos denne pasienten, og det er ikke oppgitt når bivirkningen utviklet seg og hvor lenge det varte. Vi kan derfor ikke si med sikkerhet at dette tilfellet kan defineres som en langtidsbivirkning.

Endokrine bivirkninger er også en av de vanligste langtidsbivirkningene vi har funnet i denne oppgaven. En studie rapporterte om forandring av høyde i en kohort på 57 pasienter. MacDonald et al. (2013) sin studie beskriver en baseline median høyde i 54. persentil og median høyde ved oppfølging var i 36. persentil. I tillegg rapporteres det at gjennomsnittlig forandring i høyde var et median tap av 2,6 persentiler. Dette kan indikere at vekstreduksjon kan være en følge av protonterapi. Pasientene varierte fra tap av 94 persentiler til økning av 74 persentiler. Dette vil si at vekst etter protonterapi er svært variabel blant pasientene i kohorten, og kan gjøre det utfordrende å bekrefte om protonterapi er en årsak til denne langtidsbivirkningen. I følge Degerfält et al. (2008, s. 262) kan allikevel strålebehandling mot hjernen gi vekstforstyrrelser. Dette kan tyde på at det gjennomsnittlige tapet av høyde hos pasientene i denne studien, skyldes protonbehandling.

Veksthormonmangel (GHD) ble rapportert i 3 studier. MacDonald et al. (2013) rapporterte om kun 2 pasienter som fikk veksthormonmangel, men allikevel nevner studien om 9 pasienter som fikk lave verdier av IGF-1. Dette kan være en indikasjon på en vekstforstyrrelse. I likhet rapporterer studien fra Ares et al. (2016) om 3 pasienter som utviklet veksthormonmangel. I tillegg utviklet 38 pasienter i Indelicato et al. (2021) sin studie veksthormonmangel. Disse resultatene viser at veksthormonmangel kan være en vanlig langtidsbivirkning etter protonterapi.

En annen langtidsbivirkning som blir beskrevet er sentral hypotyreose. En pasient fra MacDonald et al. (2013) sin studie, og 3 pasienter fra Ares et al. (2016) sin studie utviklet sentral hypotyreose. Protonbehandling er gitt på tiden der hjernen og de kritiske strukturene i

dette området er under utvikling (Kreftforeningen, u.å). Dette kan det være en årsak til hvorfor disse pasientene har fått denne sykdommen. På den annen side var det få pasienter som fikk denne sykdommen, og det kan derfor tenkes at sentral hypotyreose er en mindre vanlig langtidsbivirkning etter protonbehandling.

3 av de inkluderte studiene rapporterer om auditive langtidsbivirkninger som forekom av protonstråling. Dette kan tyde på at denne langtidsbivirkningen er vanlig etter behandling med protonterapi for ependymom. Studien fra MacDonald et al. (2013) rapporterer om 2 pasienter som utviklet hørselstap, der median oppfølgingstid hos denne kohorten var 27 måneder. Vi kan derfor ikke si med sikkerhet om flere pasienter utviklet hørselstap i senere tid. I tillegg nevnes det at kun 23 pasienter gjennomgikk en audiologisk evaluering. De resterende 47 pasientene gjennomgikk ikke denne evalueringen og det er ikke oppgitt noen årsak til hvorfor disse pasientene ikke ble vurdert for auditive bivirkninger. Dette kan føre til at tilfeller av hørselsbivirkninger ikke fanges opp, og kan være en svakhet i denne studien.

Ares et al. (2016) hadde 2 pasienter i sin kohort som utviklet permanent hørselstap. Hos disse pasientene kunne det ikke gjøres dosebesparende tiltak til cochlea på samme side som protonbehandlingen ble gitt, fordi pasientene hadde tumorer som infiltrerte i den interne akustiske kanalen. I likhet hadde pasientene som utviklet hørselstap i studien fra MacDonald et al. (2013) høyere gjennomsnittlig median dose til cochlea. Dette kan vise at høy dose til cochlea kan være en årsak til hørselstap. De 4 pasientene i studien fra Ares et al. (2016) og MacDonald et al. (2013) som utviklet hørselstap hadde infratentorielle tumorer. Disse resultatene indikerer at tumorens plassering også kan ha en betydning for utvikling av hørselstap.

Det ble rapportert delvis hørselstap eller redusert hørsel i studiene fra Ares et al. (2016) og Indelicato et al. (2022). En pasient fra studien Ares et al. (2016) utviklet grad 1 unilateral redusert hørsel. Det er ikke oppgitt hvor tumoren hos denne pasienten var lokalisert eller hvor mye stråledose pasienten fikk til cochlea. Indelicato et al. (2022) rapporterte om en pasient som fikk delvis hørselstap, men denne pasienten fikk allikevel ikke dose til cochlea. Protonterapi er derfor ikke årsaken til denne langtidsbivirkningen.

Studien fra Indelicato et al. (2021) registrerte 21 pasienter som utviklet nytt hørselstap. Allikevel trengte kun 3 barn bilateralt høreapparat, og det er derfor usikkerhet rundt graden av hørselstap hos de resterende pasientene.

I tillegg rapporterer flere av de inkluderte studiene om langtidsbivirkninger som ikke kan kategoriseres som nevrologiske-, nevrokognitive-, endokrine- eller auditive langtidsbivirkninger. En pasient i studien fra Indelicato et al. (2022) hadde tumor i cervical området i spinalkanalen, og utviklet “swan neck” deformitet. Studien nevner at denne bivirkningen kan knyttes til både operasjon og protonbehandling, men ikke i hvilken grad denne bivirkningen kan skyldes protonstrålingen. Allikevel kan det tenke seg til at protonbehandling er en delvis årsak, grunnet at barn har en større risiko for å utvikle skader som følge av strålebehandling (Helsedirektoratet, 2020a, s. 35).

MacDonald et al. (2013) registrerte 2 tilfeller av cervical sublaksasjon. Begge forekom hos pasienter som trengte laminektomi for cervical ekstensjon av infratentoriell tumor. Dette tyder på at protonterapi ikke var årsak til disse tilfellene. I tillegg rapporterte studien om en stråleindusert langtidsbivirkning som forekom etter protonbehandling, der 2 pasienter utviklet kavernomer (MacDonald et al., 2013). I likhet med studien fra MacDonald et al. (2013) rapporterer også Patteson et al. (2021) om langtidsbivirkning relatert til blodåresystemet. I denne kohorten utviklet 2 pasienter stråleindusert vaskulopati.

## 5.2 Sekundære tumorer

Alle de inkluderte artiklene informerer om noen av pasientene i deres kohort utviklet sekundær tumor etter protonbehandling. Risiko for å få sekundær tumor er høyere hos unge barn (Helsedirektoratet, 2020b, s. 10). I studien fra Patteson et al. (2021) fikk en pasient stråleindusert glioblastom ni år etter protonbehandling, og i studien fra Indelicato et al. (2021) fikk 5 pasienter sekundær tumor etter behandling med protonterapi. Patteson et al. (2021) nevner ikke hvor gammel deres pasient var ved behandling. Medianalder for hele kohorten er allikevel på 3,6 år. Indelicato et al. (2021) nevner at 4 av pasientene som fikk sekundær tumor var under 5 år ved behandling. Dette styrker teorien om at risikoen for å utvikle sekundær tumor er høyere jo yngre pasienten er ved strålebehandling.

Risiko for sekundær kreft øker også ved økende stråledose (Helsedirektoratet, 2020b, s. 10). Det er noe variasjon i median stråledose som pasientene i de ulike studiene har fått. I studien fra Patteson et al. (2021) fikk pasientene en median stråledose på 54 GyRBE, mens i studien fra Indelicato et al. (2021) fikk pasientene en median stråledose på 55,8 GyRBE. Noe høyere median stråledose kan derfor være en årsak til flere rapporterte tilfeller av sekundære tumorer. Indelicato et al. (2021) har i tillegg separert median stråledose for pasientene i kohorten som var under 3 år. For pasienter i denne aldersgruppen var median stråledose 54 GyRBE. Med tanke på at 4 av pasientene som fikk sekundær tumor i denne studien var under 5 år, kan dette tyde på at pasientene under 5 år i denne studien har mottatt en lavere stråledose sammenlignet med gjennomsnittet for hele kohorten. Studiene fra MacDonald et al. (2013), Ares et al. (2016) og Indelicato et al. (2022) hadde ingen tilfeller av sekundær tumor i deres kohorter.

I Ares et al. (2016) sin studie var mediandosen 59,4 GyRBE. Dette er den høyeste median dosen hos alle de inkluderte studiene. Denne studien hadde allikevel færre deltakere enn flere av de andre studiene, med 50 pasienter. Det kan også tenkes at dette kan være en årsak til variasjon i rapportering av sekundære tumorer. Studien fra Indelicato et al. (2022) hadde kun 14 deltakere i deres kohort, mens studien fra MacDonald et al. (2013) hadde 70 deltakere. Disse 3 studiene har færre deltakere enn studiene fra Patteson et al. (2021) og Indelicato et al. (2021) som rapporterte om tilfeller av sekundære tumorer i deres kohort. Dette kan styrke mistanken om at årsak til variasjon i denne rapporteringen kan skyldes antall deltagere i studien. Dette tyder på at det kan være en fordel å ha flere deltagere, for å få mer presise data om sekundær tumor.

### 5.3 Svakheter i våre funn

3 av forskningsartiklene inkluderte pasienter over 18 år. MacDonald et al. (2013) inkluderte pasienter opp til 20 år, Patteson et al. (2021) hadde pasienter opp til 22 år i deres kohort, mens Indelicato et al. (2021) inkluderte pasienter opp til 21 år. Det er ikke opplyst om eventuelt hvilke langtidsbivirkninger pasientene over 18 år utviklet. Selv om alle studiene hadde en lav medianalder i behandlingstiden, er dette en svakhet i og med at målgruppen i denne litteraturstudien er barn.

Studien fra Indelicato et al. (2022) inkluderte kun 14 pasienter i sin studie. Dette var den eneste inkluderte studien som omhandlet langtidsbivirkninger etter protonbehandling for

spinalt ependymom. Vi har derfor ikke nok grunnlag for å kunne sikkert vurdere hvilke langtidsbivirkninger som kan forekomme hos pasienter med denne krefttypen. Dette vil derfor være aktuelt for videre forskning.

Som nevnt i diskusjonen, har noen av studiene mangel på opplysninger om tid til utvikling av noen av bivirkningene. Vi kan derfor ikke si med sikkerhet, om disse bivirkningene kan klassifiseres som seneffekter etter protonbehandling.

En annen svakhet vi fant, er at flere langtidsbivirkninger ikke har sammenligningsgrunnlag i de ulike studiene, da flere av studiene har målt ulike typer langtidsbivirkninger. Det er derfor ikke nok grunnlag for å trekke en klar konklusjon på noen av seneffektene som presenteres. På bakgrunn av dette, vil temaet for denne bacheloroppgaven være aktuelt for videre forskning.

## 6.0 Metodekritikk

Vi har kun benyttet oss av databaser vi har tilgang til gjennom Høgskulen på Vestlandet. Det kan derfor være andre databaser som kan inneholde egnet forskning som omhandler temaet. I tillegg har søk blitt utført individuelt, og ekskludering av titler er derfor basert på kun en persons mening.

Forskningsartiklene som er inkludert er på engelsk. Dette kan være en utfordring ved oversettelse. Avanserte begreper kan misforstås og tolkes annerledes, ved oversettelse fra engelsk til norsk. Noen av artiklene har brukt begreper som har vært vanskelige å forstå. Ved analysing av artiklene kan dette påvirke vår forståelse av forskningen, og føre til feiltolkning.

Temaet som ble valgt er spesifisert. Søkeord spiller derfor en viktig rolle, for å finne gode forskningsartikler. Det kunne blitt benyttet flere relevante søkeord og synonymer, for å få søk med mer presise resultater som omhandlet vår problemstilling.

Når det ble utført kritisk vurdering av de inkluderte forskningsartiklene, ble det benyttet sjekkliste fra helsebiblioteket. Vi vurderte noen punkter for «uklart» etter vurdering av

sjekkliste. Vi har likevel valgt å inkludere artiklene ettersom de var relevante for problemstillingen.

## 7.0 Konklusjon

Formålet med denne oppgaven var å kartlegge langtidsbivirkninger som kan forekomme hos barn behandlet med protonterapi for ependymom, og dermed øke kunnskapen hos radiografstudenter, radiografer og stråleterapeuter. For å svare på denne problemstillingen valgte vi å bruke litteraturstudie som forskningsmetode. Det vil være hensiktsmessig for radiografer og stråleterapeuter å ha kunnskap om vanlige langtidsbivirkninger som kan forekomme av protonbehandling, slik at de kan være med på å gi informasjon til pasienten. Dette vil bidra til god pasientomsorg, og at pasienten og pårørende føler seg ivaretatt under behandlingsforløpet. Vi synes dermed at denne litteraturstudien vil være nyttig for radiografstudenter, radiografer og stråleterapeuter.

Barn har høyere risiko for å utvikle langtidsbivirkninger som følge av strålebehandling. Protonterapi er behandlingsmetoden som er foretrukket hos barn, på grunn av dens egenskaper til å redusere dose til områder i nærheten av tumor. Protonbehandling anbefales som standard behandlingsmetode for barn med ependymom (Helsedirektoratet, 2020a, s. 72). Samtidig vil det være en risiko for å utvikle langtidsbivirkninger hos barn som får strålebehandling mot sentralnervesystemet (MacDonald et al., 2008).

Funnene fra forskningsartiklene viser at det er noen vanlige langtidsbivirkninger som går igjen. I denne oppgaven har disse blitt kategorisert i nevrologiske-, nevrokognitive-, endokrine-, auditive langtidsbivirkninger. Vi har kommet frem til at veksthormonmangel, redusert hørsel og hørselstap er de vanligste langtidsbivirkningene som har oppstått. I tillegg har vi kartlagt andre langtidsbivirkninger som har oppstått etter protonbehandling for barn behandlet for ependymom. Disse innebærer vekstforstyrrelser, reduksjon i intelligens, konsentrasjonsproblemer, kavernomer, vaskulopati og sentral hypotyreose.

Vi har også kommet frem til at det er en viss risiko for å utvikle sekundær tumor etter protonterapi. Blant alle de inkluderte artiklene ble det rapportert om totalt 6 pasienter som fikk sekundære tumorer. Det er kjent at 4 av disse pasientene var under 5 år når de ble



behandlet. Dette viser at unge barn har en høyere risiko for å utvikle tumorer som følge av protonbehandling.

Etter gjennomføring av denne litteraturstudien, ser vi at det er behov for videre forskning om langtidsbivirkninger som forekommer etter protonbehandling for krefttypen ependymom, grunnet relativt lite forskning som omhandler dette tema. Dette er et tema som er spesielt viktig når pasienter i fremtiden skal behandles med protonterapi i Norge.

## 8.0 Referanseliste

Ares, C., Albertini, F., Frei-Welte, M., Bolsi, A., Grotzer, M. A., Gotein, G & Weber, D. C. (2016). Pencil beam scanning proton therapy for pediatric intracranial ependymoma. *Journal of Neuro-Oncology*, 128, 137-145. <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2090-4>

Barneombudet. (u.å.). *Helse*.

<https://www.barneombudet.no/for-barn-og-unge/dine-rettigheter/helse>

Dalland, O. (2012). *Metode og oppgaveskriving for studenter* (5. utg.). Gyldendal akademisk.

Degerfält, J., Moegelin, I. & Sharp, L. (2008). *Strålbehandling* (2.utg.). Studentlitteratur.

De nasjonale forskningsetiske komiteene. (2019, 10. februar). *Generelle forskningsetiske retningslinjer*. Forskningsetikk.

<https://www.forskningsetikk.no/retningslinjer/generelle/>

Eaton, B. R., Chowdhry, V., Weaver, K., Liu, L., Ebb, D., MacDonald, S. M., Tarbell, N. J. & Yock, T. I. (2015). Use of proton therapy for re-irradiation in pediatric intracranial ependymoma. *Radiotherapy and Oncology*, 116(2), 301-308.

<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.07.023>

FN-sambandet. (2022, 4. februar). *Barnekonvensjonen*. FN.

<https://www.fn.no/om-fn/avtaler/menneskerettigheter/barnekonvensjonen>

- Forskningsetikkloven. (2017). *Lov om organisering av forskningsetisk arbeid* (LOV-2017-04-28-23). Lovdata. <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2017-04-28-23?q=forskningsetikkloven>
- Helsebiblioteket. (2016a, 3. juni). *PICO*.  
<https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/sporsmalsformulering/pico>
- Helsebiblioteket. (2016b, 6. juni). *Søkeord*. <https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/litteratursok/sokeord>
- Helsebiblioteket. (2016c, 6. juni). *Søketeknikker*.  
<https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/litteratursok/soketeknikker>
- Helsebiblioteket. (2016d, 6. juni). *Flytskjema*.  
<https://www.helsebiblioteket.no/kvalitetsforbedring/metoder-og-verktoy/flytskjema>
- Helsebiblioteket. (2016e, 3. juni). *Sjekklist*.  
<https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/kritisk-vurdering/sjekklist>
- Helsebiblioteket. (2018). *Svulster i sentralnervesystemet*.  
<https://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?key=144603&menuitemkeylev1=5962&menuitemkeylev2=5971>
- Helsebiblioteket. (u.å.). *Kunnskapsbasert praksis*.  
<https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis>
- Helsedirektoratet. (2020a, mai). *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn* (IS 2925).  
[https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/kreft-hos-barn-handlingsprogram/Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppfolging%20av%20kreft%20hos%20barn.pdf/\\_attachment/inline/bb5802ba-8f82-494f-aeb8-0abf0e59382d:51e8734dfed4f99153c96b98fb775d6f2d59341/Nasjonalt%20handling](https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/kreft-hos-barn-handlingsprogram/Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppfolging%20av%20kreft%20hos%20barn.pdf/_attachment/inline/bb5802ba-8f82-494f-aeb8-0abf0e59382d:51e8734dfed4f99153c96b98fb775d6f2d59341/Nasjonalt%20handling)

[sprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppfølging%20av%20kreft%20hos%20barn.pdf](#)

Helsedirektoratet. (2020b, 21. april). *Seneffekter etter kreftbehandling* (IS 2872).

[https://www.helsedirektoratet.no/rapporter/seneffekter-etter-kreftbehandling/Seneffekter%20etter%20kreftbehandling.pdf/\\_attachment/inline/3d984c2a-7926-4d1a-a5f0-06d48fe7c95f:f3e498d059734ff34b013c1c206877e488e95600/Seneffekter%20etter%20kreftbehandling.pdf](https://www.helsedirektoratet.no/rapporter/seneffekter-etter-kreftbehandling/Seneffekter%20etter%20kreftbehandling.pdf/_attachment/inline/3d984c2a-7926-4d1a-a5f0-06d48fe7c95f:f3e498d059734ff34b013c1c206877e488e95600/Seneffekter%20etter%20kreftbehandling.pdf)

Helsenorge. (2019, 30. Juli). *Kreft hos barn*.

<https://www.helsenorge.no/sykdom/kreft/barnekreft/kreft-hos-barn/#årsak-til-kreft-%09hos-barn>

Indelicato, D. J., Ioakeim-Ioannidou, M., Bradley, J. A., Vega, R. B. M., Morris, C. G., Tarbell, N. J., Yock, T. & MacDonald, S. M. (2021). Proton Therapy or Pediatric Ependymoma: Mature Results From a Bicentric Study. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 110 (3), 815-820.

<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.01.027>

Indelicato, D. J., Ioakeim-Ioannidou, M., Grippin, A. J., Bradley, J. A., Vega, R. B. M., Viviers, E., Tarbell, N. J., Yock, T. I. & MacDonald, S. M. (2022). Bicentric Treatment Outcomes After Proton Therapy for Nonmyxopapillary High- Grade Spinal Cord Ependymoma in Children. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 112(2), 335-341. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.09.030>

Kreftforeningen. (2022, 31. januar). *Strålebehandling*. <https://kreftforeningen.no/om-kreft/behandling/stralebehandling/>

Kreftforeningen. (u.å). *Sensskader etter kreftbehandling hos barn og unge*.

<https://kreftforeningen.no/om-kreft/sensskader-etter-kreftbehandling-hos-barn-og-unge/>

- MacDonald, S. M., Safai, S., Trofimov, A., Wolfgang, J., Fullerton, B., Yeap, B. Y., Bortfeld, T., Tarbell, N. J. & Yock, T. (2008). Proton Radiotherapy for Childhood Ependymoma: Initial Clinical Outcomes and Dose Comparisons. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 71(4), 979-986.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.11.065>
- MacDonald, S. M., Sethi, R., Lavally, B., Yeap, B. Y., Marcus, K. J., Caruso, P., Pulsifer, M., Huang, M., Ebb, D., Tarbell, N. J. & Yock, T. I. (2013). Proton radiotherapy for pediatric central nervous system ependymoma: clinical outcomes for 70 patients. *Neuro-Oncology*, 15 (11), 1552-1559. <https://doi.org/10.1093/neuonc/not121>
- Malterud, K. (2017). *Kvalitative forskningsmetoder for medisin og helsefag* (4. utg). Universitetsforlaget.
- Mizumoto, M., Oshiro, Y., Yamamoto, T., Kohzuki, H. & Sakurai, H. (2017). Proton Beam Therapy for Pediatric Brain Tumor. *Neurologia medico-chirurgica*, 57(7), 343-355.  
<https://doi.org/10.2176/nmc.ra.2017-0003>
- Newhauser, W., Zhang, R. (2015). The physics of proton therapy. *The International Journal of Biomedical Physics and Engineering*, 60(8), 155-209.  
<https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/8/R155>
- Olsen, D. R., Bruland, Ø. S., Frykholm, G. & Norderhaug, I. N. (2007). Proton therapy - A systematic review of clinical effectiveness. *Radiotherapy and Oncology*, 83(2), 123-132. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2007.03.001>
- Pasient- og brukerrettighetsloven. (1999). *Lov om pasient- og brukerrettigheter* (LOV-1999-07-02-63). Lovdata.  
[https://lovdata.no/dokument/NL/lov/1999-07-02-63#KAPITTEL\\_3](https://lovdata.no/dokument/NL/lov/1999-07-02-63#KAPITTEL_3)

Patteson, B. E., Baliga, S., Bajaj, B. V. M., Macdonald, S. M., Yeap, B. Y., Gallotto, S. L., Giblin, M. J., Weyman, E. A., Ebb, D. H., Huang, M. S., Jones, R. M., Tarbell, N. J & Yock, T. I. (2021). Clinical outcomes in a large pediatric cohort of patients with ependymoma treated with proton radiotherapy. *Neuro-Oncology*, 23(1), 156-166.  
<https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa139>

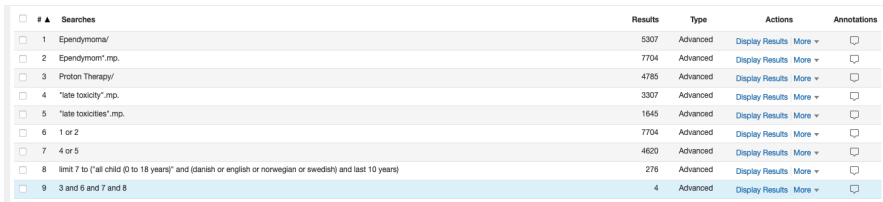
Regjeringen. (2018, 15. mai). *Etablering av protonsentre i Bergen og Oslo*.  
<https://www.regjeringen.no/no/dokumentarkiv/regjeringen-solberg/aktuelt-regjeringen-solberg/hod/pressemeldinger/2018pm/etablering-av-protonsentre-i-bergen-og-oslo/id2601206/>

Segal, D. & Karajannis, M. A. (2016). Pediatric Brain Tumors: An Update. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, 46(7), 242-250.  
<https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2016.04.004>

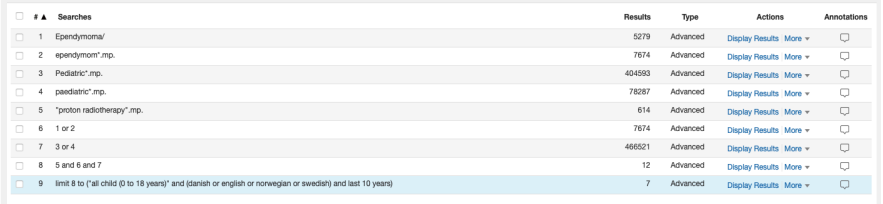
## 9.0 Vedlegg

### 9.1 Vedlegg 1: Dokumentasjon av litteratursøk

#### Søk 1

Database	MEDLINE ovid																																																												
Dato for søk	18.01.2022																																																												
Forskningsartikkel	Pencil beam scanning proton therapy for pediatric intracranial ependymoma (Ares et al., 2016)																																																												
Søkeord	Ependymoma OR ependymom* AND proton therapy AND late toxicity OR late toxicities																																																												
Antall treff	4																																																												
Treff nummer	3																																																												
Skjerm bilde av søk	 <table border="1"> <thead> <tr> <th>#</th> <th>Searches</th> <th>Results</th> <th>Type</th> <th>Actions</th> <th>Annotations</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Ependymoma/</td> <td>5307</td> <td>Advanced</td> <td>Display Results More ▾</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Ependymom*.mp.</td> <td>7704</td> <td>Advanced</td> <td>Display Results More ▾</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Proton Therapy/</td> <td>4785</td> <td>Advanced</td> <td>Display Results More ▾</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>"late toxicity".mp.</td> <td>3307</td> <td>Advanced</td> <td>Display Results More ▾</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>"late toxicities".mp.</td> <td>1645</td> <td>Advanced</td> <td>Display Results More ▾</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>1 or 2</td> <td>7704</td> <td>Advanced</td> <td>Display Results More ▾</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>4 or 5</td> <td>4620</td> <td>Advanced</td> <td>Display Results More ▾</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>limit 7 to ("all child (0 to 18 years)" and (danish or english or norwegian or swedish) and last 10 years)</td> <td>276</td> <td>Advanced</td> <td>Display Results More ▾</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>9</td> <td>3 and 6 and 7 and 8</td> <td>4</td> <td>Advanced</td> <td>Display Results More ▾</td> <td>☐</td> </tr> </tbody> </table>	#	Searches	Results	Type	Actions	Annotations	1	Ependymoma/	5307	Advanced	Display Results More ▾	☐	2	Ependymom*.mp.	7704	Advanced	Display Results More ▾	☐	3	Proton Therapy/	4785	Advanced	Display Results More ▾	☐	4	"late toxicity".mp.	3307	Advanced	Display Results More ▾	☐	5	"late toxicities".mp.	1645	Advanced	Display Results More ▾	☐	6	1 or 2	7704	Advanced	Display Results More ▾	☐	7	4 or 5	4620	Advanced	Display Results More ▾	☐	8	limit 7 to ("all child (0 to 18 years)" and (danish or english or norwegian or swedish) and last 10 years)	276	Advanced	Display Results More ▾	☐	9	3 and 6 and 7 and 8	4	Advanced	Display Results More ▾	☐
#	Searches	Results	Type	Actions	Annotations																																																								
1	Ependymoma/	5307	Advanced	Display Results More ▾	☐																																																								
2	Ependymom*.mp.	7704	Advanced	Display Results More ▾	☐																																																								
3	Proton Therapy/	4785	Advanced	Display Results More ▾	☐																																																								
4	"late toxicity".mp.	3307	Advanced	Display Results More ▾	☐																																																								
5	"late toxicities".mp.	1645	Advanced	Display Results More ▾	☐																																																								
6	1 or 2	7704	Advanced	Display Results More ▾	☐																																																								
7	4 or 5	4620	Advanced	Display Results More ▾	☐																																																								
8	limit 7 to ("all child (0 to 18 years)" and (danish or english or norwegian or swedish) and last 10 years)	276	Advanced	Display Results More ▾	☐																																																								
9	3 and 6 and 7 and 8	4	Advanced	Display Results More ▾	☐																																																								

#### Søk 2

Database	MEDLINE ovid																																																												
Dato for søk	19.01.22																																																												
Forskningsartikkel	Clinical outcomes in a large pediatric cohort of patients with ependymoma treated with proton radiotherapy (Patteson et al., 2021)																																																												
Søkeord	ependymoma OR ependymom* AND pediatric* OR paediatric* AND proton radiotherapy																																																												
Antall treff	7																																																												
Treff nummer	1																																																												
Skjerm bilde av søk	 <table border="1"> <thead> <tr> <th>#</th> <th>Searches</th> <th>Results</th> <th>Type</th> <th>Actions</th> <th>Annotations</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Ependymoma/</td> <td>5279</td> <td>Advanced</td> <td>Display Results More ▾</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>ependymom*.mp.</td> <td>7674</td> <td>Advanced</td> <td>Display Results More ▾</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Pediatric*.mp.</td> <td>404993</td> <td>Advanced</td> <td>Display Results More ▾</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>paediatric*.mp.</td> <td>78287</td> <td>Advanced</td> <td>Display Results More ▾</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>"proton radiotherapy".mp.</td> <td>614</td> <td>Advanced</td> <td>Display Results More ▾</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>1 or 2</td> <td>7674</td> <td>Advanced</td> <td>Display Results More ▾</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>3 or 4</td> <td>466921</td> <td>Advanced</td> <td>Display Results More ▾</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>5 and 6 and 7</td> <td>12</td> <td>Advanced</td> <td>Display Results More ▾</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>9</td> <td>limit 8 to ("all child (0 to 18 years)" and (danish or english or norwegian or swedish) and last 10 years)</td> <td>7</td> <td>Advanced</td> <td>Display Results More ▾</td> <td>☐</td> </tr> </tbody> </table>	#	Searches	Results	Type	Actions	Annotations	1	Ependymoma/	5279	Advanced	Display Results More ▾	☐	2	ependymom*.mp.	7674	Advanced	Display Results More ▾	☐	3	Pediatric*.mp.	404993	Advanced	Display Results More ▾	☐	4	paediatric*.mp.	78287	Advanced	Display Results More ▾	☐	5	"proton radiotherapy".mp.	614	Advanced	Display Results More ▾	☐	6	1 or 2	7674	Advanced	Display Results More ▾	☐	7	3 or 4	466921	Advanced	Display Results More ▾	☐	8	5 and 6 and 7	12	Advanced	Display Results More ▾	☐	9	limit 8 to ("all child (0 to 18 years)" and (danish or english or norwegian or swedish) and last 10 years)	7	Advanced	Display Results More ▾	☐
#	Searches	Results	Type	Actions	Annotations																																																								
1	Ependymoma/	5279	Advanced	Display Results More ▾	☐																																																								
2	ependymom*.mp.	7674	Advanced	Display Results More ▾	☐																																																								
3	Pediatric*.mp.	404993	Advanced	Display Results More ▾	☐																																																								
4	paediatric*.mp.	78287	Advanced	Display Results More ▾	☐																																																								
5	"proton radiotherapy".mp.	614	Advanced	Display Results More ▾	☐																																																								
6	1 or 2	7674	Advanced	Display Results More ▾	☐																																																								
7	3 or 4	466921	Advanced	Display Results More ▾	☐																																																								
8	5 and 6 and 7	12	Advanced	Display Results More ▾	☐																																																								
9	limit 8 to ("all child (0 to 18 years)" and (danish or english or norwegian or swedish) and last 10 years)	7	Advanced	Display Results More ▾	☐																																																								

#### Søk 3

Database	Scopus
----------	--------

Dato for søk	25.02.2022
Forskningsartikler	Bicentric Treatment Outcomes After Proton Therapy for Nonmyxopapillary High-Grade Spinal Cord Ependymoma in Children (Indelicato et al., 2022)  Proton Therapy for Pediatric Ependymoma: Mature Results From a Bicentric Study (Indelicato et al., 2021)  Proton radiotherapy for pediatric central nervous system ependymoma: clinical outcomes for 70 patients (MacDonald et al., 2013)
Søkeord	Proton Therapy AND Ependymom*
Antall treff	170
Treff nummer	Indelicato et al., 2022 - treff 1 Indelicato et al., 2021 - treff 14 MacDonald et al., 2013 - treff 156
Skjermbilde av søk	(TITLE-ABS-KEY("proton therapy") AND TITLE-ABS-KEY(ependymom*)) AND (LIMIT-TO(PUBYEAR, 2022) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2021) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2019) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2018) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2017) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2016) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2015) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2013) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2012)) AND (LIMIT-TO(LANGUAGE, "English"))

## 9.2 Vedlegg 2: Sjekkliste for vurdering av kohortstudie

Spørsmål:

1	Er formålet med studien klart presentert?
2	Ble personene rekruttert til kohorten på en tilfredsstillende måte?
3	Ble eksponeringen presist målt?
4	Ble utfallet presist målt?
5a	Har forfatterne identifisert alle viktige forvekslingsfaktorer?
5b	Har forfatterne tatt hensyn til kjente, mulige forvekslingsfaktorer i design og/eller analyse
6a	Ble mange nok av personene i kohorten fulgt opp?
6b	Ble personene fulgt lenge nok opp?

7	Basert på svarene dine på punkt 1-6, mener du at resultatene fra denne studien er til å stole på?
8	Viser resultatene i studien til relevante funn?
9	Er resultatene og risikoestimatet presise?
10	Tror du på resultatene?
11	Kan resultatene overføres til praksis?
12	Sammenfaller resultatene i denne studien med resultatene fra annen forskning?

Kvalitetsvurdering:

Studie	Spørsmål													
	1	2	3	4	5a	5b	6a	6b	7	8	9	10	11	12
MacDonald et al., 2013	+	+	+	+	+	/	/	+	+	+	/	+	+	+
Ares et al., 2016	+	+	+	+	+	/	+	+	+	+	/	+	+	+
Indelicato et al., 2021	+	+	+	/	+	/	+	+	+	+	/	+	+	+
Patteson et al., 2021	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	/	+	+	+
Indelicato et al., 2022	+	+	+	/	+	/	+	+	+	+	/	+	/	+

+ = ja

/ = uklart / delvis

- = nei



### 9.3 Vedlegg 3: Årsak til ekskludering av artikler lest i fulltekst

Artikler lest i fulltekst	Årsak til ekskludering
Incidence and dosimetric parameters of pediatric brainstem toxicity following proton therapy	Kort median oppfølgingstid på under 3 år
Cognitive and Adaptive Outcomes After Proton Radiation for Pediatric Patients With Brain Tumors	Rapporterer om flere ulike krefttyper og disse blir ikke separert i rapportering av kognitive og adaptive utfall.