

Forskningsmuligheter innen protonterapi

Sammendrag

Protonterapi er en type strålebehandling som er mer skånsom enn standard røntgenbehandling og som vil tilbys norske kreftpasienter i løpet av 2024. Protonterapienhetene i Oslo og Bergen vil ha en unik infrastruktur for klinisk og preklinisk forskning og vil, ved full drift, tilby behandling til 850 pasienter hvert år. Det er en målsetning at 75% av pasientene er inkludert i kliniske studier. Dette for å styrke evidensen rundt protonterapi og videreutvikle behandlingstilbudet til nye indikasjoner. De kliniske studiene vil i stor grad gjennomføres som multi-senterstudier, og forutsetter nasjonalt og internasjonalt samarbeid. Et Nasjonalt proton- og stråleterapiregister er under utvikling, og vil være et sentralt supplement til de kliniske studiene. Utarbeidelsen av de kliniske studiene vil være tverrfaglig med involvering av ulike fagpersoner fra klinikk, basalforskning, universitet og høyskoler. Preklinisk forskning vil omfatte translasjonsforskning med eksperimentell kombinasjonsbehandling, matematisk modellering av protontransport og biologisk respons, kunstig intelligens og nye leveringsprinsipper slik som proton-FLASH.

Denne rapporten beskriver mange av forskningsmulighetene innenfor protonterapi. Med protonterapienhetene i Oslo og Bergen vil norske forskere kunne gjøre klinisk og tverrfaglig forskning av høy kvalitet som vil føre til bedre, evidensbasert behandling. Imidlertid er det meget viktig at oppbyggingen av dette nye behandlingstilbudet støttes opp med ressurser til kliniske studier og preklinisk forskning.

Innhold

1 Bakgrunn	2
1.1 Innføring av protonterapi i Norge	2
1.2 Stråleterapi og seneffekter	2
1.3 Protonterapi – prinsipper og anvendelser	3
2 Forskningsproblemstillinger	4
2.1 Klinisk evidens	4
2.2 Tverrfaglig forskning	7
2.3 Nye leveringsprinsipper	9
2.4 Teknologisk utvikling og innovasjon	9
2.5 Kunstig intelligens i protonterapi	10
2.6 Nasjonal infrastruktur og tverrfaglig samarbeid	10
3 Referanser	11

19.05.2022. Rapportskrivningen er koordinert av Eirik Malinen (UiO/OUS) og Åse Bratland (OUS) for Nasjonalt virksomhetsprosjekt - flerregional behandlingstjeneste innen protonterapi, med bidrag fra Thomas Kilvær (UNN/UiT), Kathrine Røe Redalen (NTNU), Signe Danielsen (St Olav/NTNU), Kristian Smeland Ytre-Hauge (UiB), Sara Pilskog (HUS/UiB), Liv Bolstad Hysing (HUS/UiB), Einar Dale (OUS), Taran Paulsen Hellebust (OUS/UiO), Marianne Grønlie Guren (OUS/UiO), Petter Brandal (OUS), Randi Syljuåsen (OUS), Heidi Lyng (OUS/UiO) og Nina Edin (UiO).

1 Bakgrunn

1.1 Innføring av protonterapi i Norge

Stortinget besluttet i 2018 å etablere protonterapi som et behandlingstilbud til norske kreftpasienter, med ett behandlingssenter i Oslo og ett i Bergen [1]. Tilbudet i Norge skal være nasjonalt og alle pasienter skal sikres lik tilgang til protonterapi uavhengig av bosted. I konseptfaserapporten ble det lagt vekt på at det trengs forskning for å få mer kunnskap om behandlingsformen og for å etablere nye indikasjoner for behandling med protonterapi. Det ble bestemt at hovedtyngden av pasientene som behandles med protoner skal inkluderes i kliniske studieprotokoller [2]. I full drift skal de to behandlingssentrene behandle totalt 850 pasienter hvert år.

Protonterapi kan bidra til mer persontilpasset og skånsom strålebehandling enn dagens tradisjonelle behandling med røntgenstråling. I den nasjonale kreftstrategien – Leve med kreft (2018–2022) – er det satt et mål om at forekomsten av bivirkninger og seneffekter etter kreftbehandling skal reduseres [3]. Forventningene til protonterapi er omtalt i denne kreftstrategien. Protonterapi bør tilbys til de fleste barn og unge som skal ha strålebehandling og til de pasientgrupper som forventes å ha størst utbytte av behandlingen. I Norge har vi et stort potensiale for å utøve god forskning innen stråleterapi, siden strålebehandling tilbys på et begrenset antall sykehus. Ved å etablere protonterapi som et nytt behandlingstilbud, inkludert planlagte pasientstudier og prekliniske aktiviteter, forventes det et tverrfaglig løft til det beste for fremtidens kreftpasienter.

Fokus på forskning ved etablering av protonterapi i Norge er tydeliggjort i mandatet for det nasjonale virksomhetsprosjektet. Det er i tillegg satt av egne rom til preklinisk forskning. Et aktivt preklinisk forskningsmiljø er viktig for å fremme innovativ og fremtidsrettet forskning. Samarbeid mellom akademiske forskningsmiljø og kliniske forskningsmiljø ved universitetssykehusene vil stimulere til økt pasientrettet forskning. Oppbygging av et tverrfaglig, nasjonalt forskningsmiljø på protonterapi vil bidra til styrking av stråleterapiforskning og internasjonalt samarbeid. Norges inntreden i dette spennende forskningsområdet skjer i en fase der feltet ekspanderer med mange innovative forskningsmuligheter.

1.2 Stråleterapi og seneffekter

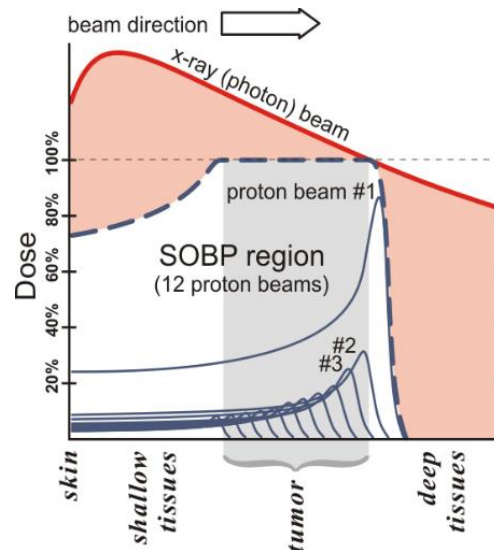
Stråleterapi er en behandlingsform som tilbys som eneste behandling eller som del av multimodal behandling for omtrent 13 000 norske kreftpasienter hvert år, det vil si rundt 45 % av alle kreftpasienter [4]. Konvensjonell stråleterapi benytter i dag høyenergetiske røntgenstråler (fotoner) som genereres i en lineærakselerator. Nyttien av behandlingen er dokumentert for en rekke kreftsykdommer [5], og bruken har vært stabil eller svakt stigende i Norge [6]. Det har vært en økning av andelen langtidsoverlevende etter kreft i Norge fra 50 % til 75 % de siste 30 år [4]. Dette skyldes bedre og tidligere diagnostikk og mer presis behandling. Antall personer i Norge som lever med behandlingsrelaterte bivirkninger vil dermed også være økende.

Man kan skille mellom *akutte* og *sene* bivirkninger [7]. Akutte bivirkninger inntreffer underveis i behandlingsforløpet eller kort tid etter at behandlingen er avsluttet. Akutte bivirkninger er vanlige og kan være alvorlige, men avtar vanligvis i forekomst og alvorlighetsgrad med tid etter behandlingen. Senbivirkninger, eller uønskede seneffekter, er definert som bivirkninger som varer i eller inntreffer mer enn ett år etter avsluttet kreftbehandling. Seneffekter etter strålebehandling avhenger av hva slags behandling som er gitt, hvor mye og hva slags friskvev som er bestrålt og hvor høye stråledoser som er gitt. I tillegg er det individuelle forskjeller i strålesensitivitet. Eksempler på seneffekter er generell

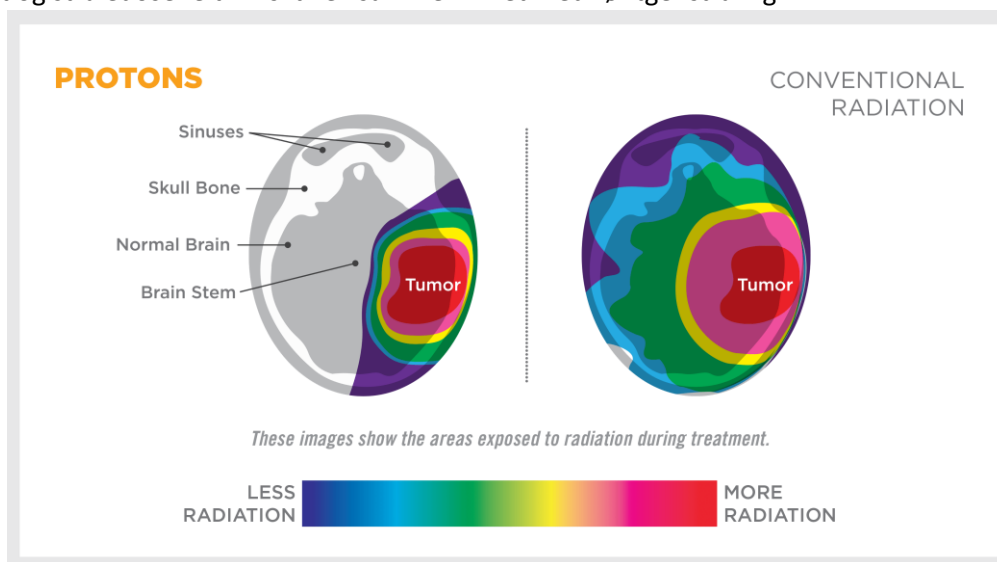
utmattethet (*fatigue*), hjerte-karsykdom og ny kreftsykdom (*sekundærkreft*) [8]. I Norge lever det mer enn 180 000 personer som fikk kreftdiagnosen for 5 eller flere år siden og som kan klassifiseres som langtidsoverlevende [8]. Om lag 25 % av disse lever med betydelige seneffekter, hvor ettervirkningene av behandling har en klar negativ effekt på arbeidsevne og livskvalitet [3]. Det kan videre antas at omtrent 30 % langtidsoverlevende fikk kurativt rettet strålebehandling. Ut fra disse tallene anslås det at ca. 14 000 personer i Norge lever med betydelige seneffekter etter strålebehandling. Hvis bestrålt volum og/eller stråledose til friskt vev kan reduseres er det forventet at dette tallet vil bli betraktelig lavere.

1.3 Protonterapi – prinsipper og anvendelser

I protonterapi sendes høyenergetiske protoner (hydrogenkjerner) mot kreftsvulsten i pasienten. Der en røntgenstråle avtar sakte i intensitet gjennom pasienten, vil en protonstråle gradvis gi høyere dose inn mot svulsten før protonene stopper fullstendig (Figur 1). Dette gir lavere stråledose både i forkant og spesielt i bakkant av svulsten sammenliknet med konvensjonell høyenergetisk røntgenstråling. Protonstrålen kan programmeres med riktig retning og energi slik at stråledosen skreddersys til det aktuelle sykdomsområdet. I bildeeksempelet nedenfor (Figur 2), som viser forventede stråledosefordelinger i en pasient med hjernekreft, fremgår det hvordan protonterapi vil redusere volumet og stråledosene til friskt vev sammenliknet med røntgenstråling.



Figur 1: Stråledose som funksjon av dybde i vev for røntgenstråler (rød) og protoner (stiplet blå). For å dekke hele svulsten med protoner brukes en polyenergetisk stråle slik at det oppnås en SOBP- 'spread-out Bragg peak'. Merk hvordan protoner gir lavere dose i forkant og bakkant av svulsten (oransje).



Figur 2: Illustrasjon av stråledosefordeling i en pasient med hjernekreft planlagt for protonterapi (venstre) og konvensjonell røntgenbehandling (høyre). Merk hvordan røntgenbehandlingen resulterer i mer stråling til de friske delene av hjernen. <https://www.proton-therapy.org/>

Protonterapi gir altså en like høy og korrekt stråledose til svulsten som røntgenbasert stråleterapi, mens normalvev skånes mer effektivt. Dette gjør at protonterapi er spesielt viktig for barn og unge, fordi man unngår å skade organer hos mennesker med lang forventet levetid. Det er også viktig for voksne med svulster som ligger nær kritiske organer, fordi man kan gi presis kurativ strålebehandling uten å gi alvorlig stråleskade på nærliggende organ. Det er denne vevssparende egenskapen til protoner som er bakgrunnen for at protonterapi skal innføres i Norge. Videre, fordi den «terapeutiske ratioen» øker, kan man med protonterapi også vurdere å gi høyere dose til svulsten uten å øke risikoen for seneffekter, og dermed øke andelen som blir kurert.

2 Forskningsproblemstillinger

2.1 Klinisk evidens

Innføringen av protonterapi i klinikken er basert på at protoner gir reduksjon av stråledoser til friskt vev og dermed potensielt mindre bivirkninger. Det foreligger noen etablerte indikasjoner for behandling med protonterapi, hovedsakelig for barn og unge voksne, samt for utvalgte kreftformer. Utover dette er det begrenset med evidens for hvilke pasientgrupper som vil ha nytte av protonterapi i forhold til strålebehandling med røntgenstråling. Det er sannsynlig at undergrupper av ulike kreftformer vil ha nytte av protonterapi, enten i form av mindre seneffekter, evt. av økt effekt på svulsten, og dette må undersøkes i kliniske studier. Den kliniske innføringen bør dermed støttes av dokumentasjon for at protonterapi reduserer seneffektene, og optimalt bør dette komme fra randomiserte kliniske studier hvor protonterapi og røntgenterapi sammenlignes. Slike studier kan typisk inkludere pasientkohorter på flere hundre individer som må følges opp i minimum 5 år – helst vesentlig mer og kanskje så mye som 25 år - etter behandling for å kunne sammenlikne hyppigheten og alvorlighetsgraden av seneffekter med god statistisk styrke. Studiene bør utføres som nasjonale multisenterstudier for å sikre lik tilgang på behandling for alle pasienter uavhengig av bosted. De bør omfatte både objektive mål på effekt av behandling og forekomst av seneffekter, samt pasientrapporterte utfallsmål om livskvalitet og funksjon.

På tross av mangelfull dokumentasjon er mer enn 100 protonterapisentra i drift, og over 30 under konstruksjon, på verdensbasis [9]. Innføringen av protonterapi er i hovedgrunn basert på kunnskap om dose-effekt-sammenhenger fra kliniske studier som har benyttet røntgenstråling og en forventet reduksjon av strålebelastningen for normalvev. Flere evalueringer, inkludert den norske, har estimert at mellom 10 og 15 % av alle pasientene som mottar stråleterapi i dag vil ha nytte av protonterapi [2]. De to norske protonsentrene vil ha kapasitet til å behandle totalt rundt 850 pasienter per år (ca. 7 %). Fra den nasjonale utredningen er det en nasjonal målsetning om at ca 75% av pasientene som behandles med protonterapi skal inngå i kliniske studier [2]. Dette vil bidra til bedre kunnskap som kan føre til nye evidensbaserte indikasjoner.

2.1.1 Kliniske studier nasjonalt og internasjonalt

I forbindelse med etablering av protonterapi i Norge lages nye nasjonale og lokale behandlingsforløp. Fagmiljøene har en ypperlig mulighet til å integrere registrering og studier i den kliniske virksomheten. Dette er i tråd med Helse- og omsorgsdepartementets Nasjonal handlingsplan for kliniske studier, der visjonen er at klinisk forskning skal være en integrert del av all klinisk praksis [10].

De kliniske forskningsenhetene ved sykehusene som skal tilby protonterapi jobber med å tilrettelegge for forskningsaktivitet, ved blant annet å utarbeide protokollmaler og sjekklister tilpasset

stråleterapistudier. Utarbeidelse av velfunderte kliniske protokoller, inkludert nødvendige søknader og godkjenninger, samt gjennomføring av studier ivaretas av prosjektledere (oftest onkologer) i samarbeid med egne prosjektkoordinatører og annet studiepersonell. Det pågår et større nasjonalt arbeid hvor alle diagnosespesifikke nasjonale tumorgrupper (f.eks Norsk brystkreftgruppe og Norsk lungekreftgruppe) skal bidra. Hver tumorgruppe må identifisere internasjonale kliniske protonstudier hvor det kan være ønskelig at Norge bidrar med pasienter, samt at de skal kartlegge nye problemstillinger som kan egne seg for nasjonale studieprotokoller. I dette er arbeidet vil det også inkluderes ekspertise fra blant annet medisinsk fysikk, statistikk og translasjonell forskning. Det forventes at Norge deltar aktivt i internasjonale studier med pasienter og ekspertise, samt at det etableres nasjonale studier for ulike tumorgrupper. På denne måten vil Norge bidra til at evidensen for protonterapi forbedres. Det kan også være aktuelt med forsker-initierte studier som drives fra Norge.

Ulike typer studier kan være aktuelle:

- 1) Randomiserte studier for pasienter med en gitt diagnose.
- 2) Randomiserte studier der pasienter først selekteres basert på høy forventet nytte av protonterapi.
- 3) Ikke-randomiserte studier der protonterapi anses å være indisert for gitte diagnoser, med prospektiv registrering av effekt og bivirkninger.
- 4) Ikke-randomiserte studier der protonterapi antas å være bedre enn røntgenterapi, sammenlignet med historisk materiale eller egnet kontrollgruppe.

Disse studiene vil strekke seg over minimum 2 års inklusjon, kanskje oftere over 5 år eller mer. Studiene vil hovedsakelig være multisenterstudier av nasjonalt/internasjonalt omfang. I utgangspunktet vil gjennomføring av studiene så langt det lar seg gjøre bli integrert i klinisk drift, men det vil være nødvendig med ekstra personell og ressurser både ved protonenhetene og ved de øvrige stråleterapienhetene for å ivareta krav til registrering og dokumentering i kliniske intervensjonsstudier. Det foreligger gode samarbeid mellom de kliniske fagmiljøene ved de ulike tumorgrupper og andre nordiske og europeiske fagmiljø. En stor andel av de kliniske studiene vil sannsynligvis foregå som del av nordiske/internasjonale multisenterstudier og bidra til internasjonalt forskningssamarbeid [11, 12].

Siden det er planlagt at mesteparten av protonbehandlingen skal foregå i kliniske studier, er det viktig at det er satt av tid og personell til å utarbeide disse kliniske studiene og til å ivareta nødvendige søknader, godkjenninger og avtaler. For pågående studier må det være tid og personell til å informere pasientene, gjennomføre behandling og oppfølging in henhold til protokoll, samt til å dokumentere behandlingen som blir gitt og oppfølgingsdata. Behandlingen er planlagt integrert i ordinær klinisk drift, men det må forventes økt tidsbruk og lengre oppfølgingstid per pasient, sammenlignet med det som har vært standard ved tradisjonell strålebehandling. Multimodal behandling med protonterapi og medikamentell behandling vil kreve økt bruk av sykepleier- og laboratorieressurser for gjennomføring av studiene. Tilsvarende vil økt fokus på translasjonell forskning i de kliniske studiene gi økt behov for kirurgisk og intervensjonsradiologisk bistand til biopsitaking, samt ressurser til biobanking.

2.1.2 Norsk proton- og stråleterapiregister

Norge har et ansvar for å bidra til å skaffe dokumentasjon om pasientutvelgelse og effekt av protonbehandling. Strålebehandling i Norge er lokalisert til relativt få enheter, noe som gir oss en unik mulighet til å registrere opplysninger om sykdom, behandling og oppfølging av den enkelte pasient. Data

knyttet til protonbehandling er planlagt samlet i et nasjonalt samtykkebasert register. Dette skal kobles til et nasjonalt stråleterapiregister med detaljerte data om strålebehandlingen som er gitt. Hensikten er å sikre høy kvalitet på behandlingen, samt gi mulighet til forskning. Pasienter som får protonterapi, vurderes for protonterapi, eller deltar i en klinisk studie der protonterapi inngår, skal forespørres om inklusjon i det nasjonale forskningsregisteret for protonterapi. For de som samtykker vil kliniske data, stråleterapidata (bildegrunnlag, behandlingsplan, dosefordeling mm.), samt effekt og toksisitet i langtidsoppfølgingen bli registrert. Arbeidet med registeret pågår. Et velfungerende register vil gi en mulighet til å forske på sammenheng mellom friskvevsdoser og seneffekter generelt (for både proton- og røntgenstråling), og vil fasilitere dataprosesseringen i forbindelse med alle protonstudier. Tilsvarende registre er i drift i Sverige og Danmark.

2.1.3 *In silico* behandlingsplanlegging

I dag foreligger meget gode kommersielle systemer for digital behandlingsplanlegging som brukes ved alle stråleterapiklinikker i Norge. Disse 'doseplan'-systemene kvantifiserer og visualiserer dosefordelingen i pasienten med god nøyaktighet (illustrasjon i Figur 1), og kan estimere såkalte *dose-volum-markører*. Dette kan for eksempel være gjennomsnittsdosen i et gitt organ, og markørene har vist seg å kunne predikere seneffekter i kliniske strålestudier (se for eksempel meta-analyse i [13]). Ved å bruke doseplansystemer til å simulere nye behandlingsteknikker slik som protonterapi *in silico* kan man dermed beregne graden av vevssparing og estimere seneffekter. Slike studier er også nyttige for å kunne utarbeide nye teknikker og protokoller som sikrer robust avlevering av dose [14]. Imidlertid er det behov for videreutvikling av disse systemene, blant annet med tanke på den underliggende transportberegningen av protoner i vev som benytter forenklet informasjon om vevssammensetningen i pasienten. Videre må det jobbes mer med utviklingen av matematiske modeller basert på slike *in silico* simuleringer som gir bedre prediksjon av behandlingsutfall.

In silico behandlingsplanlegging er ideelt som pilotstudium til forberedelse av kliniske studier. Enkelte vil hevde at doseplanlegging og resulterende dose-volum-markører gir tilstrekkelig evidens til å selektere pasienter direkte til protonterapi, mens andre mener at randomiserte studier må til. Et viktig forskningsspørsmål er om den beregnede gevinsten på seneffekter resulterer i en målbar gevinst hos pasienten. Slike doseplan-studier i kombinasjon med randomiserte kliniske studier der endepunktet er objektive og pasient-rapporterte seneffekter vil gi svært god evidens for beste behandling. En kan gjøre kliniske studier som inkluderer pasienter der sammenlikning av doseplaner for røntgen- og protonterapi viser en klar fordel til sistnevnte. Det gjøres en utvelgelse av pasienter ut fra de prediktive dose-volum-markørene eller størrelser avledet av disse slik som *normal tissue complication probability* (NTCP)[15]. Et eksempel på dette er den kliniske DAHANCA35-studien som gjøres på hode-halskreft pasienter (NCT04607694). I denne studien selekteres pasienter som forventes å ha nytte av protonterapi før de randomiseres mellom proton- og røntgenterapi (jfr. design type 2 under 2.1.1).

2.1.4 Kliniske studier – fremtidsutsikter

Det er forventninger om at stråleterapimiljøet i Norge skal starte klassiske randomiserte protonstudier på ulike for diagnosegrupper. Samtidig må fagekspertisen bruke sin kunnskap om protonterapi til å utvikle de mest nyttige studiene. For en gitt diagnose (for eksempel hode-halskreft) er det ikke sikkert at alle pasienter vil ha like stor nytte av protonterapi. Dette skyldes for eksempel at tumor kan behandles med konvensjonell røntgenterapi uten at det friske normalvevet belastes i betydelig grad for en gitt pasient.

Dermed kan store randomiserte studier over *alle* pasienter med en gitt kreftdiagnose både være feil bruk av ressurser *og* gi feil svar med hensyn på nytteverdi. En analogi til dette vil være bruk av målrettet kreftmedisin (se nedenfor) på *alle* pasienter med en gitt diagnose, på tross av at kun en viss undergruppe av pasienter uttrykker 'targets' i kreftcellene som de målrettede antistoffene virker på. Den pågående DAHANCA35-protonstudien nevnt ovenfor er et godt eksempel der pasientseleksjon er et sentralt element i studiedesignen.

Kurativt rettet strålebehandling gis oftest som fraksjonert behandling, der man deler opp stråledosen i eksempelvis 35 fraksjoner som gis daglig over en periode på opptil 7 uker. Dette skyldes blant annet at normalvevet har bedre evne til å reparere stråleskader fra små stråledoser sammenliknet med svulsten. Protonterapi gir en reduksjon i friskvevsdoser i forhold til røntgenbasert strålebehandling, hvilket kan åpne for mer hypofraksjonering (færre fraksjoner) [16]. Dette vil kunne gi gevinster i form av reduserte kostnader (færre pasientoppmøter, mindre bruk av personale osv.) og mindre belastning for pasienten.

Protonterapi kan redusere forekomsten av seneffekter etter stråling på grunn av mindre stråledose mot normalvev. Et viktig eksempel er utvikling av sekundærkreft, hvilket er sentralt når det gjelder barn og unge. Siden latenstid for sekundærkreft kan være 15-20 år, vil slike studier kreve lang oppfølgingstid. Det er relevant å inkludere sekundærkreft som et av flere kliniske endepunkt i ulike studier, og et nasjonalt stråleterapiregister (2.1.1) kan være et godt supplement i denne sammenhengen.

Et annet alternativ med protonterapi er muligheten til å øke stråledosen til kreftsvulsten. Dette kan gi behandlingsgevinst med økt sykdomskontroll og kreftoverlevelse. Der den primære hensikten med innføring protonterapi i Norge er reduksjon av seneffekter, vil man dermed sekundært også kunne vurdere protonterapi for å øke kreftoverlevelsen. Dette er spesielt viktig for stråleresistente krefttyper. En persontilpasset variant av slik doseintensivering er *dose painting* [17], der stråledosen tilpasses svulstens utstrekning og aggressivitetsprofil. For kartlegging av sistnevnte benyttes gjerne avansert magnetisk resonanstomografi (MRI) eller positronemisjonstomografi (PET). Siden protonterapi kan redusere friskvevsdosene med færre bivirkninger vil det være større muligheter for å kombinere protoner med medikamentell kreftbehandling (se også nedenfor). Begge disse strategiene (doseintensivering, kombinasjonsbehandling) vil kunne egne seg for diagnoser der kurasjonsraten er lav, slik som for eksempel bukspyttkjertelkreft. Slike undersøkelser vil mest sannsynlig starte opp som tidlig-fase studier. Dette vil også være en aktuell strategi for å bedre kurasjonsraten ved tilbakefall av kreft i tidligere strålebehandlet område (rebestråling) [18].

2.2 Tverrfaglig forskning

Et område som kan bety mye for videreutviklingen av protonterapi er kombinasjonsbehandling, der protonbestråling kombineres med kjemoterapi, målrettet behandling eller immunterapi (*systemisk behandling*). Det er vist at protoner reduserer risikoen for lymfopeni (lavt antall lymfocytter) [19], hvilket kan bety at pasienten tolererer høyere doser med kjemoterapi. Mange stråleterapipasienter må i dag avbryte eller ta en pause i kjemoterapien, som medfører at risikoen for spredning øker. Protonterapi kan dermed muligens bidra til at færre pasienter får metastaser sammenliknet med røntgenterapi. Dessuten fører enegjavningsmønsteret ved protonstråling til at DNA-skadene i kreftcellene blir mer komplekse og vanskeligere å reparere (særlig mot slutten av protonsporet). Dette kan utnyttes ved å kombinere protonterapi med spesifikke DNA-reparasjonshemmere. For eksempel er det vist i prekliniske modeller at kombinasjonen protonterapi og målrettet behandling i form av PARP-inhibitorer gir økt sykdomskontroll

sammenliknet med røntgen-PARP-kombinasjonsterapi [20]. PARP-inhibitorer blokkerer DNA-reparasjon, og det kan være at energiavsetningsmønsteret til protoner (se nedenfor) gjør at kombinasjonsbehandlingen blir mer effektiv. Kombinasjonsbehandling med proton- og immunterapi er et annet alternativ. Konvensjonell røntgenbehandling, som gir et større bestrålt volum sammenliknet med protonterapi, vil kunne virke immundempende ved at strålingen dreper immunceller i og rundt svulsten. Protonterapi bestråler mindre volum, men samtidig kan energiavsetningsmønsteret bidra til at de bestrålte tumorcellene sender ut et annet spektrum av «dødssignaler» som potensielt kan gjenkjennes av immuncellene [21]. Sammen med immunterapi, som bekjemper svulstens evne til å unngå kroppens eget immunforsvar, kan dette bli en effektiv kombinasjonsbehandling. Det er allerede kliniske studier innen dette området (se for eksempel NCT03765190). Kombinasjonsbehandling med protonterapi og systemisk behandling, virker lovende, men det kreves flere studier før man kan konkludere. Spesielt er det behov for mer preklinisk forskning for å forstå mekanismer og utvikle nye behandlingsregimer.

For både kombinasjonsbehandling og ren protonterapi, der man utnytter forskjellene i strålebiologisk respons sammenliknet med røntgenterapi, kan det være et behov for *prediktive biomarkører* til å velge ut de pasientene som forventes ha mest nytte av behandlingen. Der man ved konvensjonell protonterapi kan bruke dose-volum-relasjoner fra *in silico* beregninger til å identifisere pasienter som har størst grad av friskvevssparing (2.1.3), vil man i disse ikke-konvensjonelle studiene ha behov for analyser av biopsimateriale og blodprøve. Medisinsk avbildning med MR eller PET kan gi bildebaserte markører til bruk i både utvelgelse av pasienter, men også evaluering av behandlingseffekter og mulig endring (adapsjon) av behandling underveis.

Protoner har et energiavsetningsmønster som medfører at protonene er biologisk mer effektive i å forårsake vevsskader sammenliknet med røntgenstråling [22]. Det er imidlertid vanskelig å fastslå hvor betydelig denne forskjellen i relativ biologisk effektivitet (RBE) er fordi den mest sannsynlig er avhengig av mange ulike parametere inkludert endepunkt, fraksjonsdose, protonenergi m.m. Det er derfor vanskelig å implementere og utnyttes denne effekten klinisk og i dag brukes derfor en enkel RBE-faktor på 1.1 for å justere dosen for den økte effektiviteten til proton. Denne ble innført som et konservativt estimat for å unngå underdosering av tumor. Nyere data fra celle- og dyreforsøk tyder på at protoner vil være mer effektive enn dette i den distale delen av strålen [23], men det foreligger lite data av høy kvalitet. Siden strålesensitivitet er ulik i friske celler og kreftceller, og også innad blant ulike kreftceller, er det nødvendig å bygge opp kunnskapsgrunnlaget med studier i relevante eksperimentelle modeller. Prekliniske data kan gi mer kunnskap som kan benyttes til å utarbeide kliniske studier. I tillegg er mange av studiene som beregner RBE for protoner i dag basert på at man har gjort strålestudier med andre typer partikler (for eksempel karbonioner). Ekstrapolasjonene til protoner har vist seg å være usikre. Dette viser at det er et stort behov for å utføre grunnleggende studier i relevante eksperimentelle modeller med protoner. Videre har tidligere kliniske protonstudier ikke kartlagt energiavsetningsmønsteret og har dermed ikke tilstrekkelig med informasjon til å gjøre en robust og pålitelig estimering av RBE. Det finnes i dag gode matematiske modeller av transporten av protoner gjennom vev. Disse transportmodellene (Monte Carlo simuleringer) utvikles og benyttes av fysikere, og er til stor nytte i evalueringen av RBE [24]. Selskaper som lager systemer for digital behandlingsplanlegging har forsøkt å inkorporere 'transporteffektene' i sine siste software-versjoner, men disse er ennå ikke i klinisk bruk. Protonregisteret (2.1.2) vil videre kunne bidra til kliniske og digitale data som kan benyttes i denne forskningen. For å konkludere rundt RBE, så trengs mer data fra prekliniske og kliniske studier, der man sammenholder biologiske og kliniske effekter med den strålefysiske modelleringen. Fra dette kan man utvikle metoder for å ta i bruk denne kunnskapen i doseplanlegging, såkalt biologisk optimering. Sammen med aktivitetene

i de prekliniske forskningsrommene (se nedenfor) kan denne forskningen føre til bedre biologisk presisjon i doseavleveringen og dermed bedre kliniske resultater.

2.3 Nye leveringsprinsipper

FLASH er en stråleterapiteknikk der stråledosen leveres ekstremt raskt til svulsten, typisk en faktor 100 raskere enn ved konvensjonell behandling [25]. FLASH utnytter at det friske normalvevet synes å bedre tolerere en slik rask dosedeponering, mens svulstvevet reagerer slik som for normal strålebehandling. FLASH kan leveres med enten elektroner eller protoner, og dette er et aktivt forskningsfelt i stor vekst [26]. En klinisk fase-1 studiestudie med protoner er allerede startet i USA (NCT04592887) med bruk av samme type utstyr som også vil leveres til de to senterne i Norge. Det kan forventes mye preklinisk og klinisk forskning rundt FLASH i årene som kommer.

Et annet leveringsprinsipp er GRID, eller romlig fraksjonert strålebehandling [27]. Her gis strålingen til svulsten i et 'av-på-sjakkemønster' slik at deler av svulsten får høy dose mens andre deler får liten eller ingen dose. GRID har vært brukt til 'debulking' av store svulster, eller som smertelindring i forkant av konvensjonell strålebehandling. I dag har GRID fått fornyet interesse siden man sparer deler av svulst- og normalvev, og dermed også en viss mengde immunceller. Kombinasjonsbehandling med GRID og immunterapi kan være interessant. GRID kan gis med både røntgen og protoner, men protoner kan gi skarpere dosegradienter og dermed et renere 'av-på-mønster'. Så langt er det gjennomført ett proton-GRID studium klinisk [28], og ett er pågående (NCT05121545).

2.4 Teknologisk utvikling og innovasjon

I tillegg til nye leveringsteknikker slik som FLASH og GRID utvikles det stadig teknologi som vil ha betydning for protonterapi. Stråleterapi er et fagområde hvor teknologisk og medisinsk utvikling går «hånd-i-hånd». Ved adaptiv stråleterapi tilpasses behandlingen til anatomiske endringer man ser i pasienten underveis i en flere ukers behandlingsperiode. Her har konvensjonell røntgenbehandling ligget et hestehode foran protonbehandling. I noen tilfeller vil adaptiv stråleterapi med røntgen kunne gi bedre behandlingsutfall enn ikke-adaptiv protonterapi. Samtidig er det en fordel at protonterapien kan høste frukter av det som er gjort tidligere innen standard strålebehandling. Protonterapisystemet som kommer til Norge vil muliggjøre skanning av pasienten i behandlingsleie ved hjelp av cone beam CT (CBCT) og dermed fasilitere adaptiv protonterapi. *Proton arc therapy*, en høykonformal form for protonterapi, er et konsept som også utvikles på bakgrunn av erfaring med avansert røntgenbehandling [29]. Det utvikles også andre prinsipper slik som *prompt gamma imaging* til å validere at riktig område i pasienten strålebehandles [30]. Dette prinsippet utnytter at protonene forårsaker en svak, men målbar, utsending av gammastråling i det bestrålte området i pasienten. Dette vil gi ytterligere informasjon om hvor protonene stopper i kroppen og kan muliggjøre mindre behandlingsmarginer. Videre utvikles *proton CT* som en løsning for å ha et bedre bilde av protontransporten gjennom pasienten [31]. Dette vil kunne føre til at presisjonen i avleveringen av protoner i pasienten øker. Et alternativ som er lettere tilgjengelig enn de overnevnte er bruken av dual-energy CT som også vil gi et bedret estimat på protonrekkevidden sammenlignet med konvensjonell CT [32].

Et annet viktig område innenfor protonterapi er måling av stråledoser – dosimetri. Siden protoner har et annet energiavsetningsmønster enn røntgenstråling utvikles det materialer og teknologi som er bedre tilpasset stråledosemålinger for denne strålingstypen. Innen proton-FLASH er det et stort behov for nye dosimetermaterialer som ikke går i metning på grunn av den høye strålingsintensiteten [33]. Videre

Ønsker man å ha en bedre kartlegging av energisetninger på mikroskopisk nivå – mikrodosimetri. Dette kan både gjøres med eksperimentelle metoder og/eller Monte Carlo simuleringer [34], men det finnes ennå ingen standarder for dette. Det forventes at nano- og mikrodosimetri blant annet kan bidra til bedre evaluering av biologiske og kliniske effekter av protonterapi [35].

Utenlandske foretak gjør mye innovasjonsarbeid innen protonterapi. Det er ikke like sterke tradisjoner for teknologiutvikling innen stråleterapi Norge, men man ser at innføringen av protonterapi har gitt økt interesse og minst ett nystartet norsk selskap er i dag aktivt.

2.5 Kunstig intelligens i protonterapi

Kunstig intelligens (artificial intelligence; AI) og maskinlæring er computeralgoritmer som kan lære av erfaringer på liknende måte som mennesker. Slike metoder kan være avhengige av store datamengder for å kunne trenes opp til å ha tilstrekkelig prediktiv styrke. Ved bruk av AI kan man kombinere pasientfaktorer, diagnostisk informasjon (biologisk og radiologisk informasjon) og kunnskap om behandlingen for å individualisere kreftbehandlingen. Kunstig intelligens kan bidra til å effektivisere informasjonsbearbeidelse og beslutningsprosessen for den enkelte pasient. Et eksempel på bruk av kunstig intelligens er dyp læring for automatisk inntegning av svulster [36], hvilket har betydning for både røntgen- og protonterapi. Videre kan AI for eksempel benyttes til å forbedre beregningene av protontransport i vev ved hjelp av CBCT-bilder tatt av pasienten i behandlingsleie [37].

Det planlagte proton- og stråleterapiregisteret (2.1.2) vil være en god mulighet for å utvikle og trene AI-løsninger. Registeret vil kunne gi større datasett som dels kompenserer for mangelen på studier, som er veldig relevant for Norge med få pasienter. Det er også muligheter innen *physics-informed models* der man blant annet kan ta inn repetert avbildning, biopsimarkører og doseplaner i modell for å predikere sykdomsutvikling, behandlingsrespons og toksisitet [38].

2.6 Nasjonal infrastruktur og tverrfaglig samarbeid

De kliniske studiene vil være nasjonalt forankret i de ulike tumorgruppene, og deltakelse i multinasjonale studier er svært aktuelt. Behandlingsrommene skal i all hovedsak fylles av pasienter i kliniske protokoller. Som det fremgår er protonterapi et viktig nasjonalt forskningsfelt i årene som kommer. I tillegg til helsepersonell og forskere på sykehusene, vil det være aktuelt med et tett samarbeid med universitet, høyskoler og farmasøytisk industri for å gjennomføre studiene. Ved å kombinere kliniske studier av høy kvalitet med tverrfaglig forskning innen medisinsk fysikk, strålebiologi, radiologi/radiografi med mer vil man forvente betydelige synergier. Det vil føre til nasjonal styrking av stråleterapiforskning, og gi forskningsresultater på høyt internasjonalt nivå. Samlet sett vil det bidra til evidens for bedre pasientbehandling.

Protonsenterne i Oslo og Bergen vil ha en tilrettelagt infrastruktur for preklinisk forskning i form av et bestrålingsrom med tilliggende rom og laboratorier. Selve bestrålingsrommet, som er identisk med de kliniske behandlingsrommene, vil benyttes til forskning på celler og dyr og til testing og utprøving av nye detektorer og bestrålingsmetoder. Det kan også bli muligheter for utprøving av proton-FLASH, men dette avhenger av avtaler med leverandøren av protonutstyret. Forskningsinfrastrukturene er tenkt organisert som kjernefasiliteter (eller tilsvarende) som skal bistå forskerne med hjelp til eksperimentell design og gjennomføring. Kjernefasilitetene i Oslo og Bergen skal være tilgjengelige for forskere fra hele landet og skal koordineres via et nasjonalt fagråd. Kjernefasilitetene vil dermed være gode utgangspunkt for nasjonalt samarbeid.

Forskningsmulighetene sammen med styrking av den nasjonale infrastrukturen gjør at vi forventer at innføringen av protonterapi gir de norske fagmiljøene innen kreftbehandling et stort løft. Et kritisk element er imidlertid finansiering og tilstrekkelig bemanning til å utføre merarbeidet ved klinisk forskning og preklinisk forskning, og det er viktig å sikre dette hvis vi skal oppnå målsettingen som ligger i mandatet for protonterapi.

3 Referanser

1. *Prop. 85 S (2017 – 2018). Tilleggsbevilgninger og omprioriteringer i statsbudsjettet 2018.* 2017.
2. *Sykehusbygg HF. Konseptfase - Etablering av protonbehandling. Sluttrapport.* 2016.
3. *Leve med kreft. Nasjonal kreftstrategi (2018–2022).* 2108.
4. *Kreftregisteret. Kreft i Norge.* 2021.
5. Hanna, T.P., et al., *The population benefit of evidence-based radiotherapy: 5-Year local control and overall survival benefits.* *Radiother Oncol*, 2018. **126**.
6. Heikkilä, R., et al., *Oppfølging av stråleterapikapasiteten i Helse Sør-Øst - ny regional vurdering.* 2019.
7. De Ruysscher, D., et al., *Radiotherapy toxicity.* *Nature Reviews Disease Primers*, 2019. **5**.
8. *Helsedirektoratet, Seneffekter etter kreftbehandling.* 2020.
9. *Particle Therapy Co-Operative Group.* Available from: <https://www.ptcog.ch/>.
10. *Helse- og omsorgsdepartementet. Nasjonal handlingsplan for kliniske studier.* 2020.
11. Nystrom, P.W., et al., *Ongoing and future clinical trials in particle therapy in the Nordic countries.* *Acta Oncologica*, 2020. **59**.
12. Brandal, P., et al., *A Nordic-Baltic perspective on indications for proton therapy with strategies for identification of proper patients.* *Acta Oncologica*, 2020. **59**.
13. Holyoake, D.L.P., et al., *Systematic review and meta-analysis of small bowel dose-volume and acute toxicity in conventionally-fractionated rectal cancer radiotherapy.* *Radiother Oncol*, 2019. **138**.
14. Pilskog, S., et al., *Plan Selection in Proton Therapy of Locally Advanced Prostate Cancer with Simultaneous Treatment of Multiple Targets.* *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2020. **106**.
15. Langendijk, J.A., et al., *National Protocol for Model-Based Selection for Proton Therapy in Head and Neck Cancer.* *International Journal of Particle Therapy*, 2021. **8**.
16. Santos, A., et al., *The Role of Hypofractionation in Proton Therapy.* *Cancers (Basel)*, 2022. **14**.
17. Hakansson, K., et al., *Radiation dose-painting with protons vs. photons for head-and-neck cancer.* *Acta Oncol*, 2020. **59**.
18. Koroulakis, A., et al., *Reirradiation for Rectal Cancer Using Pencil Beam Scanning Proton Therapy: A Single Institutional Experience.* *Advances in Radiation Oncology*, 2021. **6**.
19. Mohan, R., et al., *Proton therapy reduces the likelihood of high-grade radiation-induced lymphopenia in glioblastoma patients: phase II randomized study of protons vs photons.* *Neuro Oncol*, 2021. **23**.
20. Waissi, W., et al., *Radiosensitizing Pancreatic Cancer with PARP Inhibitor and Gemcitabine: An In Vivo and a Whole-Transcriptome Analysis after Proton or Photon Irradiation.* *Cancers*, 2021. **13**.
21. Lee, H.J., Jr., et al., *Proton beam therapy and immunotherapy: an emerging partnership for immune activation in non-small cell lung cancer.* *Transl Lung Cancer Res*, 2018. **7**.
22. Paganetti, H., *Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. Variations as a function of biological endpoint, dose, and linear energy transfer.* *Physics in Medicine and Biology*, 2014. **59**.
23. Saager, M., et al., *Determination of the proton RBE in the rat spinal cord: Is there an increase towards the end of the spread-out Bragg peak?* *Radiotherapy and Oncology*, 2018. **128**.
24. Rorvik, E., et al., *Exploration and application of phenomenological RBE models for proton therapy.* *Physics in Medicine and Biology*, 2018. **63**.
25. Esplen, N., et al., *Physics and biology of ultrahigh dose-rate (FLASH) radiotherapy: a topical review.* *Physics in Medicine and Biology*, 2020. **65**.
26. Hughes, J.R., et al., *FLASH Radiotherapy: Current Knowledge and Future Insights Using Proton-Beam Therapy.* *International Journal of Molecular Sciences*, 2020. **21**.

27. Billena, C., et al., *A Current Review of Spatial Fractionation: Back to the Future?* International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2019. **104**.
28. Mohiuddin, M., et al., *Early clinical results of proton spatially fractionated GRID radiation therapy (SFGRT)*. British Journal of Radiology, 2020. **93**.
29. Ding, X.F., et al., *Spot-Scanning Proton Arc (SPArc) Therapy: The First Robust and Delivery-Efficient Spot-Scanning Proton Arc Therapy*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2016. **96**.
30. Draeger, E., et al., *3D prompt gamma imaging for proton beam range verification*. Physics in Medicine and Biology, 2018. **63**.
31. Alme, J., et al., *A High-Granularity Digital Tracking Calorimeter Optimized for Proton CT*. Frontiers in Physics, 2020. **8**.
32. Bar, E., et al., *The potential of dual-energy CT to reduce proton beam range uncertainties*. Medical Physics, 2017. **44**.
33. Ashraf, M.R., et al., *Dosimetry for FLASH Radiotherapy: A Review of Tools and the Role of Radioluminescence and Cherenkov Emission*. Frontiers in Physics, 2020. **8**.
34. Samnoy, A.T., et al., *Microdosimetry with a 3D silicon on insulator (SOI) detector in a low energy proton beamline*. Radiation Physics and Chemistry, 2020. **176**.
35. Palmans, H., et al., *Future development of biologically relevant dosimetry*. British Journal of Radiology, 2015. **88**.
36. Moe, Y.M., et al., *Deep learning-based auto-delineation of gross tumour volumes and involved nodes in PET/CT images of head and neck cancer patients*. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2021. **48**.
37. Kurz, C., et al., *CBCT correction using a cycle-consistent generative adversarial network and unpaired training to enable photon and proton dose calculation*. Physics in Medicine and Biology, 2019. **64**.
38. Field, M., et al., *Machine learning applications in radiation oncology*. Physics & Imaging in Radiation Oncology, 2021. **19**.