
Protonenbestraling

Signalement



A large, stylized logo consisting of a capital letter 'G' and a lowercase letter 'g' intertwined. The 'G' is a bold, serif capital letter, and the 'g' is a lowercase letter with a decorative, curved tail that loops back into the 'G'. The logo is rendered in a dark gray color.



Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : Aanbieding signalement *Protonenbestraling*
Uw kenmerk : -
Ons kenmerk : U 5638/MB/JvK/785-A
Bijlagen : 1
Datum : 14 decemer 2009

Geachte minister,

Hierbij heb ik het genoegen u het Signalement *Protonenbestraling* te mogen aanbieden, dat is opgesteld onder verantwoordelijkheid van de commissie Radiotherapie van de Gezondheidsraad. Bij de totstandkoming ervan is een groep deskundigen met expertise op het terrein van de radiotherapie, klinische oncologie, klinische fysica, epidemiologie en de medische technology assessment betrokken geweest. Op verzoek van deze commissie heeft ook het Dutch Cochrane Centre zich gebogen over de vraag welk wetenschappelijk bewijs voorhanden is om te beoordelen of, en voor welke patiënten met kanker, protonenbestraling een meerwaarde kan betekenen. Deze vraag is van bijzonder belang omdat in het geval van de toepassing van protonen in feite al ervaring van enkele decennia met behandeling van patiënten bestaat, maar het om meerdere redenen nog onvoldoende is gekomen tot een systematische gegevensverzameling en evaluatie van behandelresultaten, waarbij protonenbestraling is vergeleken met al bestaande radiotherapeutische technieken. Wel is duidelijk dat de bijzondere fysische eigenschappen van protonenbundels, zoals uit onderzoek is gebleken, uitzicht kunnen bieden op een zeer efficiënte en nauwkeurige bestraling van de tumor, waarbij – in vergelijking tot bestaande vormen van radiotherapie – een zeer gering deel van de stralingsdosis terecht komt in de omringende gezonde weefsels en organen. Dit houdt de belofte in dat bestraling met protonen kan leiden tot het verminderen of zelfs voorkomen van acute en late bijwerkingen van bestraling, waaronder het optreden van secundaire tumoren ook lang na de behandeling. Met name kinderen en jongvolwassenen kunnen hiervan profiteren.

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
Telefoon (070) 340 56 68
E-mail: mike.bos@gr.nl

Postadres
Postbus 16052
2500 BB Den Haag
Telefax (070) 340 75 23
www.gr.nl



Onderwerp : Aanbieding signalement *Protonenbestraling*
Ons kenmerk : U 5638/MB/JvK/785-A
Pagina : 2
Datum : 14 december 2009

Zoals gezegd, is op dit moment voor een aantal indicaties nog onvoldoende wetenschappelijk bewijs voorhanden om de mogelijkheden en consequenties van een introductie van protonenbestraling voor de behandeling van Nederlandse patiënten met kanker ten behoeve van toekomstig beleid ten volle te kunnen inschatten. Het is juist om deze reden dat de commissie Radiotherapie, op grond van de nu voorliggende verkenning van deze nieuwe behandeltechniek, voorstelt om – wanneer besloten wordt om protonenfaciliteiten in ons land in te richten – vanaf de start de nadruk te leggen op een combinatie van patiëntenzorg en patiëntgebonden onderzoek. Ik deel die analyse en ondersteun de aanbeveling. Al eerder ook heeft de Gezondheidsraad bepleit in die situatie te streven naar concentratie van de kostbare infrastructuur en voorzieningen, met toepassing van de Wet bijzondere medische voorzieningen. Een voorstel dat, getuige het onlangs door u gepubliceerde Planingsbesluit Radiotherapie, door u wordt onderschreven.

Ten slotte vermeld ik dat dit signalement getoetst is door de Beraadsgroep Geneeskunde en door de Commissie Medische Technology Assessment van de Gezondheidsraad.

Met vriendelijke groet,

Prof. dr. J.A. Knottnerus

Protonenbestraling

Signalement

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. 2009/17, Den Haag, 14 december 2009

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids(zorg)onderzoek’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer; Sociale Zaken & Werkgelegenheid, Landbouw, Natuur & Voedselkwaliteit en Onderwijs, Cultuur & Wetenschap. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.



De Gezondheidsraad is lid van het European Science Advisory Network for Health (EuSANH), een Europees netwerk van wetenschappelijke adviesorganen.



INAHTA

De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), een internationaal samenwerkingsverband van organisaties die zich bezig houden met *health technology assessment*.

U kunt het signalement downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Protonenbestraling. Signalement. Den Haag: Gezondheidsraad, 2009; publicatienr. 2009/17.

Preferred citation:
Health Council of the Netherlands. Proton radiotherapy. Horizon scanning report. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2009; publication no. 2009/17.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 978-90-5549-776-8

Inhoud

Samenvatting 13

Executive summary 19

1 Inleiding 25

1.1 Adviesaanvraag inzake radiotherapie 25

1.2 Stand van wetenschap rapport inzake protonenbestraling 27

2 Huidige positie van de radiotherapie 29

2.1 Rol van de radiotherapie 29

2.2 Technologische ontwikkeling 30

2.3 Ontstaan van protonenbestraling 30

3 Werkingsprincipe van protonenbestraling: fysische aspecten 33

3.1 Theoretische voordelen van protonenbestraling 33

3.2 Mogelijke nadelen van protonen 36

4 Mogelijke klinische voordelen van protonenbestraling 39

4.1 Verbetering van de lokale tumorcontrole (werkzaamheid van de behandeling) 39

4.2 Vermindering van bestralings-geïnduceerde bijwerkingen (behandelkwaliteit) 40

4.3 Verminderen van de kans op secundaire tumoren (preventie late risico's) 40

4.4 Toepassing van deze strategieën 41

5	De behoefte aan wetenschappelijk bewijs voor de meerwaarde van protonen	43
5.1	Recente discussie	43
5.2	Waarom zijn er zo weinig RCT's inzake protonenbestraling verricht?	44
5.3	Strategieën voor toepassing protonen	46
5.4	Welke methode is geschikt om de werkzaamheid van protonen te valideren?	49

6	Behandelindicaties en patiëntselectie	57
6.1	Onderzoek naar klinische effectiviteit van protonentherapie	57
6.2	'Standaardindicaties'	59
6.3	'Potentiële' indicaties (gericht op verbeterde werkzaamheid van de behandeling)	67
6.4	Op modellen gebaseerde indicaties (nadruk op verbetering behandelkwaliteit)	71
6.5	Indicaties gericht op het verminderen van secundaire tumoren	76

7	Schatting van het aantal patiënten voor protonenbestraling	79
7.1	'Standaard' indicaties	79
7.2	Potentiële indicaties	79
7.3	Op modellen-gebaseerde indicaties	80
7.4	Verkleining van het risico op secundaire tumoren	80
7.5	Totaal aantal patiënten voor protonenbestraling	81

8	Kosteneffectiviteit en economische analyse van protonenbehandeling	83
8.1	Protonentherapie vergeleken met conventionele radiotherapie	83
8.2	Gegevens inzake kosteneffectiviteit	84
8.3	Conclusies	87

9	Actuele ontwikkeling van protonenbestraling	89
9.1	Voorzieningen voor protonenbehandeling	89
9.2	Methoden voor protonenbestraling	90
9.3	Huidige positie van protonenbestraling in Europa en wereldwijd	93
9.4	Relevante adviesrapporten in Europa	96

10	Voorwaarden voor de klinische introductie van protonenbestraling	101
10.1	Technologische ontwikkeling	101
10.2	Voorwaarden voor de klinische introductie van protonenbestraling	102

11	Conclusies en aanbevelingen	105
11.1	Conclusies	105
11.2	Aanbevelingen	107

Literatuur 109

Bijlagen 123

- A De commissie 125
- B Geraadpleegde deskundigen 127
- C Overzichten recent onderzoek standaardindicaties 129
- D Studies met protonen aangemeld bij prospectieve trialregisters 135
- E Termen en afkortingen 137

Samenvatting

Wat is protonenbestraling?

Behandeling met protonen (deeltjes met een massa en een lading) is een veelbelovende ontwikkeling op het terrein van de moderne radiotherapie. De fysische eigenschappen van protonen maken, in vergelijking met de gangbare fotonen (= hoogenergetische röntgenstraling), een betere fysische dosisverdeling mogelijk. Hierdoor kan de dosis in de normale weefsels minimaal gehouden worden en de frequentie en ernst van acute en late bijwerkingen worden verminderd. Dit kan leiden tot een effectievere en minder schadelijke bestralingstechniek.

Waarom een signalement over protonen?

In 2008 bracht de Gezondheidsraad, op verzoek van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, een advies uit over de toekomstige behoefte aan en planning van radiotherapie.* De adviescommissie die het rapport opstelde, concludeerde ondermeer dat de klinische introductie van protonenbestraling, een opkomende bestralingstechniek die gebruik maakt van geladen zware deeltjes, in de nabije toekomst bijzondere aandacht zal vergen. Dit werd nog eens onderstreept doordat protonenbestraling, in vergelijking met de thans gangbare fotonenbestraling, complexe infrastructurele eisen stelt en bovendien bijzondere

* Gezondheidsraad. *De radiotherapie belicht. Een vooruitblik naar 2015*. Publicatie nr. 2008/27.

expertise en aanzienlijk grotere financiële investeringen vergt, wat leidt tot hogere kosten per behandeling. Nog afgezien van de financiële aspecten, is er ook discussie over de wetenschappelijke validering van nieuwe bestralingstechnieken in het algemeen en van protonetherapie in het bijzonder. Deze discussie spitst zich voornamelijk toe op de rol en uitvoerbaarheid van gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (RCT's) om de klinische meerwaarde van protonenbestraling aan te tonen. Om deze redenen werd een afzonderlijk en meer gedetailleerd signalerend advies over protonenbestraling nuttig geacht.

Mogelijke voordelen van protonenbestraling

De toepassing van protonenbestraling kan resulteren in belangrijke voordelen ten opzichte van de gangbare bestralingstechnieken. Ten eerste kan protonenbestraling, in vergelijking tot fotonenbestraling, resulteren in een substantiële vermindering van de integrale dosis die wordt afgegeven aan weefsels en organen die zowel in de nabijheid als ook op afstand liggen van het doelvolumen. Dit voordeel, dat voortvloeit uit de fysische eigenschappen van een protonenbundel, laat zich mogelijk vertalen als een belangrijke afname van veelvoorkomende en onomkeerbare late stralingschade, en tevens van het risico op lange termijn op het ontstaan van (secundaire) kanker. De lagere blootstelling aan straling van de normale weefsels bij behandeling met protonen is in overeenstemming met het fundamentele beginsel van een veilige stralingsafgifte, ook wel bekend van het ALARA-principe: 'zo laag als redelijkerwijs haalbaar'. Om deze klinische meerwaarde aan te tonen lijkt gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek niet de meest geschikte benadering. In plaats daarvan vormen in de praktijk gevalideerde *normal tissue complication probability* (NTCP) modellen en *dose planning comparative studies* (vergelijkende dosimetrische studies) een meer geschikte benadering.

Ten tweede kan men, in situaties waarin de gangbare bestralingstechnieken niet toelaten een hogere dosis af te geven vanwege een onaanvaardbare toxiciteit, met protonenbestraling – juist vanwege zijn betere dosisverdeling – de gewenste verhoging (escalatie) van de dosis bereiken wat kan leiden tot een betere lokale controle van de tumor en een betere overleving van de patiënt, maar zonder toename van de bijwerkingen. Om dit soort klinische voordelen goed te kunnen beoordelen zal men gebruik moeten maken van gedegen vergelijkend onderzoek, bij voorkeur in een gerandomiseerde gecontroleerde studie (RCT).

Wetenschappelijke validering van protonenbestraling

Evidence-based geneeskunde is de hoeksteen geworden van de introductie in de dagelijkse praktijk van nieuwe behandelstrategieën. In deze context wordt de RCT algemeen gezien als de ‘gouden standaard’ bij het beoordelen van de relatieve meerwaarde van concurrerende behandelingen. Een RCT is zonder meer vereist om het potentieel en de veiligheid en werkzaamheid van een nieuwe bestralingstechniek, zoals protonenbestraling, aan te tonen waar het gaat om verbetering van de lokale tumorcontrole en de patiëntoverleving. Echter, wanneer deze eis van wetenschappelijke robuustheid wordt vertaald naar de validering van nieuwe bestralingstechnieken die voornamelijk tot doel hebben om bijwerkingen en het ontstaan van secundaire tumoren te verminderen, dan ziet men zich geconfronteerd met een aantal methodologische, praktische en ethische problemen. Dit speelt in het bijzonder bij de protonenbestraling. Om die reden vereist een kritische evaluatie van de voordelen van protonenbestraling een andere methodologische benadering, in aanvulling op de toepassing van RCT’s. Ten behoeve van de totstandkoming van dit rapport, heeft de commissie besloten aansluiting te zoeken bij de criteria zoals die worden voorgesteld in een (onlangs verschenen) advies van het College voor Zorgverzekeringen, dat beoogt ‘de huidige stand van wetenschap en praktijk van protonenbestraling’ vast te stellen.*

Huidige en toekomstige indicaties voor protonenbestraling

Uit reeds uitgevoerd prospectief fase I en II onderzoek alsmede observationeel en case-control onderzoek is gebleken dat voor enkele scherp omschreven indicaties de waarde van protonenbestraling zo substantieel is dat protonenbestraling beschouwd kan worden als een ‘geaccepteerde’ therapie, naast de al bestaande behandelopties. En in bepaalde gevallen is zelfs sprake van een meerwaarde boven conventionele (radio)therapie en kan protonenbestraling gezien worden als voorkeursbehandeling. Bij deze ‘standaard’ indicaties gaat het met name om: melanomen van het oog, tumoren van de schedelbasis en paraspinale tumoren (zoals chordomen en chondrosarcomen), alsook sommige kindertumoren. In Nederland betreft het in totaal zo’n 252 patiënten per jaar. Daarnaast is er een relatief omvangrijke en uiteenlopende groep van tumoren, waarbij men protonenbestraling zou kunnen toepassen om dosisescalatie en daarmee betere lokale controle van de tumor te bereiken, wat uiteindelijk resulteert in een effectievere behandeling. Deze categorie omvat ondermeer longkanker en prostaatkanker.

* CVZ rapport *Protonentherapie*. Publicatie nr. 273, 9 maart 2009.

Gedegen RCT's zijn nodig om voor deze indicaties de mogelijke meerwaarde van protonen aan te tonen. Bij deze tumoren kan men spreken van 'potentiële indicaties' voor protonenbestraling.

Weer een andere grote groep indicaties bestaat uit tumoren waarvoor men protonenbestraling zou kunnen toepassen om bij deze patiënten de acute en late schadelijke effecten van straling te beperken (wat kan resulteren in een betere kwaliteit van de behandeling). Deze inschatting is gebaseerd op (met de computer gesimuleerde) geïndividualiseerde vergelijkende studies, waarbij de dosisverdeling en daarmee de kans op bijwerkingen van respectievelijk fotonen en protonen wordt vergeleken. Deze 'op modellen gebaseerde indicaties' omvatten: hoofd-hals tumoren, urologische tumoren, borst- en longkanker, alsook gynaecologische tumoren. Tenslotte is er nog een relatief bescheiden categorie patiënten met kanker, bij wie protonenbestraling naar verwachting het ontstaan van secundaire tumoren kan beperken. Het betreft hier borstkanker, hematologische maligniteiten bij vooral jonge patiënten, en testistumoren (seminoma) bij jonge mannen.

Het geschatte aantal patiënten voor protonenbestraling in Nederland

Op basis van de gegevens over de incidentie van kanker, die beschikbaar komen uit de Nederlandse Kanker Registratie (IKC), als ook gegevens afkomstig uit Australisch* en Zweeds** onderzoek naar het percentage patiënten dat in aanmerking komt voor radiotherapie, kan geschat worden dat in totaal rond 7 000 patiënten met kanker in Nederland voordeel zouden kunnen hebben bij protonenbestraling (gebaseerd op de gegevens uit 2005). Hierbij is uitgegaan van de thans beschikbare *in-silico* studies en het oordeel terzake van deskundigen (*expert opinion*). Aannemende dat een protonenfaciliteit in ons land niet vóór 2015 volledig operationeel zal kunnen zijn, zal dat aantal tegen die tijd kunnen zijn toegenomen tot circa 9 400. De schattingen van het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor bestraling met protonen, zoals genoemd in hoofdstuk 6, betreffen – zo wil de commissie nadrukkelijk stellen – maximum aantallen. Het aantal dat daadwerkelijk met protonen zal worden behandeld, zal waarschijnlijk lager uitvallen, onder meer omdat patiënten niet bereid zijn om hiervoor een grotere afstand te

* Delaney G, Jacob S, Featherstone C, e.a. The role of radiotherapy in cancer treatment – estimating optimal utilization from a review of evidence-based guidelines. Collaboration for Cancer Outcomes Research and Evaluation – CCORE. Cancer 2005; 104: 1129-37.

** Möller TR, Einhorn N, Lindblom C, e.a. Radiotherapy and cancer care in Sweden. Acta Oncologica 2003; 42: 366-75.

reizen. Daarnaast moet rekening worden gehouden met het feit dat, bij ingebruikname van een protonenfaciliteit, de maximumcapaciteit vaak pas na 3 jaar zal worden bereikt. Een klinische introductie zal daarom geleidelijk plaatsvinden.

Huidige en toekomstige faciliteiten voor protonenbestraling in Europa

In totaal zijn er thans acht centra voor deeltjesbestraling (protonen en ionen) in Europa in bedrijf. In deze centra zijn in de afgelopen jaren al meer dan 15 000 patiënten behandeld, en wereldwijd gaat dit aantal de 50 000 reeds te boven. Sommige centra (degenen die beschikken over lage-energie versnellers) hebben zich vooral toegelegd op de behandeling van oogmelanomen, terwijl andere centra behandelingen (met zowel protonen als koolstof-ionen) uitvoeren voor een breder scala van indicaties, daarbij gebruik makend van hoge-energie versnellers. De meeste centra reserveren een belangrijk deel van hun tijd voor onderzoeksactiviteiten, naast de behandeling van patiënten.

Er zijn meer dan tien plannen, in verschillende Europese landen, voor additionele protonen (en ionen)centra, sommige daarvan al in aanbouw, terwijl andere vooralsnog alleen goedkeuring hebben gekregen of nog in een vroege fase van planning verkeren. Additionele centra zijn gepland in Duitsland (5 locaties), Frankrijk (2), Italië (3) en Oostenrijk (1). Volledige uitvoering van deze plannen zal uiteindelijk resulteren in een 8 maal zo grote capaciteit voor behandeling met protonen in Europa. In Nederland zijn er thans plannen in een verkennend stadium voor protonenfaciliteiten in Maastricht, Groningen en een samenwerkend consortium Leiden/Delft/Amsterdam/Rotterdam.

Voorwaarden voor een strak-gereguleerde invoering van protonenbestraling in Nederland

Op basis van bovenstaande overwegingen, en aannemende dat verder valideringsonderzoek succesvol verloopt, kan men concluderen dat een substantieel aantal Nederlandse patiënten met kanker mogelijk baat heeft bij het in de toekomst beschikbaar komen van protonenbestraling, omdat dit kan leiden tot minder klinisch relevante bijwerkingen, betere tumorcontrole en een afname van secundaire tumoren. Goed geplande en tijdige investeringen in protonenbestraling in Nederland zijn nodig om de behandeling van deze patiënten mogelijk te maken en de verwachte behandelwinst te behalen. Een aantal voorwaarden moet wel vervuld worden om dit te realiseren. De belangrijkste zijn:

- De instituten die protonenbestraling gaan toepassen moeten zijn ingebed in een omgeving waar integratie van klinische patiëntenzorg en klinisch wetenschappelijk onderzoek en technologische ontwikkeling vanzelfsprekend zijn.
 - Tijdens de initiële fase zal, naast de behandeling van patiënten met ‘standaard’ indicaties, een belangrijk deel van de activiteiten gericht moeten zijn op het valideren van potentiële en ‘*model-based*’ indicaties voor protonenbestraling, alsmede op de preventie van secundaire tumoren.
 - De beschikbare capaciteit voor protonenbestraling moet voldoende zijn om behandeling mogelijk te maken van zowel patiënten met ‘standaard’ indicaties, als met potentiële en ‘*model-based*’ indicaties, die aan het valideringsonderzoek (zowel observationeel onderzoek als RCT’s) zullen deelnemen. In een scenario dat uitgaat van een geleidelijke en begeleide introductie, zullen de in Nederland beschikbare protonenfaciliteiten – op langere termijn – over de capaciteit gaan beschikken om ongeveer 7 000 patiënten per jaar te behandelen. In de aanloopfase zal de nadruk echter vooral moeten liggen op klinische validering, waarbij er een belangrijke rol is voor prospectief gecontroleerd en observationeel onderzoek, en een belangrijk deel van de patiënten die in aanmerking komen voor protonenbehandeling, zal deelnemen in gerandomiseerd onderzoek waarbij protonen vergeleken worden met fotonen. Om die reden is het realistisch uit te gaan van een groeimodel waarin in de introductiefase uiteindelijk maximaal 4 000 patiënten per jaar met protonen behandeld worden. Het aantal protonenfaciliteiten zal daarop afgestemd moeten worden.
 - In de beginfase van de introductie van protonenbehandeling moet uitzicht bestaan dat de kosten van behandeling van zowel patiënten met ‘standaard’ indicaties, patiënten bij wie men secundaire tumoren wil voorkomen, alsook van patiënten die deelnemen in onderzoek ter validering van ‘potentiële’ en ‘op modellen-gebaseerde’ indicaties, gedekt zijn.
 - In de introductiefase moet sprake zijn van een strakke regie, en concentratie van protonenfaciliteiten in Nederland, zo nodig met toepassing van de Wet bijzondere medische verrichtingen. Daarbij is belangrijk dat sprake is van goede verwijzing van patiënten vanuit de Nederlandse ziekenhuizen om voldoende benutting van de capaciteit en de instroom in het valideringsonderzoek te garanderen.
 - De commissie van de Gezondheidsraad die dit signaleringsrapport heeft samengesteld rekent het niet tot haar taak om een uitspraak te doen over het aantal protonenfaciliteiten dat nodig is, noch doet zij een aanbeveling over specifieke locaties of centra.
-

Executive summary

Health Council of the Netherlands. Proton radiotherapy. Horizon scanning report. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2009; publication no. 2009/17

What is proton radiotherapy?

Treatment with protons (a kind of charged particles) is a promising development in the field of modern radiation oncology. The physical properties of protons allow a better dose distribution as compared to current photon (X-ray) radiotherapy. This has the potential to minimize the dose to normal tissues and significantly reduce acute and late side effects. The result may be a more effective and less toxic radiation technique.

Why a horizon scanning report on protons?

In 2008 the Health Council of the Netherlands published an advisory report on the future need and planning of radiotherapy at the request of the Minister of Health, Welfare and Sports (WVS).^{*} The Advisory Committee that prepared the report, concluded, among others, that the clinical introduction of proton radiotherapy, an emerging radiation delivery technique using heavy charged particles will require special attention in the near future. This was underlined by the fact that, in comparison to the currently used photon radiation, the clinical introduction of proton radiotherapy calls for complex infrastructural requirements with,

^{*} Health Council of the Netherlands. *Searchlight on radiotherapy. A vision for 2015*. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2008; publication no. 2008/27.

in addition, special expertise and far greater financial investments resulting in higher costs per treatment. Apart from the financial aspects, there is also discussion concerning the scientific validation of new radiation delivery technology in general and proton radiotherapy in particular. This debate focuses primarily on the role and feasibility of randomised controlled trials (RCT's) to demonstrate the clinical value of proton radiotherapy. Because of this, it was felt that a separate and more comprehensive advisory report on proton radiotherapy was called for.

Potential benefits of proton radiotherapy

The use of proton radiation may result in significant benefits over current radiation techniques. First, radiotherapy with protons is associated with a substantial reduction of the integral dose deposited in tissues and organs both in the vicinity and at a distance of the primary target volume, as compared to photon radiotherapy. This benefit, based on the physical properties of proton beams, may clinically translate into a significant reduction of serious and frequently irreversible late side effects, and of the long-term risk of induction of (secondary) cancer. The lower radiation exposure to normal tissues with protons complies with the fundamental basis of safe radiation delivery, known as the 'ALARA'-principle ('as low as reasonably achievable'). Randomized controlled trials however may not be the most suitable approach to demonstrate this clinical advantage. Instead, clinically validated 'Normal Tissue Complication Probability' (NTCP) models and 'dose planning comparative studies' offer a more appropriate methodology in this case.

Second, in those cases where current radiation techniques do not achieve the delivery of higher doses due to unacceptable toxicity, proton radiotherapy, by virtue of its superior dose distribution, does permit dose escalation aiming to increase local control rates and improve survival without enhancing side effects. Assessment of this type of clinical advantage requires robust comparative studies, preferably RCT's.

Scientific validation of proton beam therapy

Evidence-based medicine has become the cornerstone in the clinical introduction of new treatment strategies. In this context, RCT's are generally considered the gold standard for assessing differential benefits in clinical outcome between competing therapies. Thus an RCT approach is undoubtedly needed to demonstrate the potential and efficacy of a novel radiation technique, such as proton

therapy, to improve local tumour control and patient survival. However, when translating these requirements to the validation of new radiation technologies that primarily aim to reduce side effects and secondary tumours, one is confronted with certain methodological, practical and ethical problems. This is particularly the case for proton radiotherapy. Therefore, the critical assessment of the clinical benefits of proton radiotherapy requires an alternative methodological approach in addition to RCT's. For the purpose of the current report, the committee decided to use the approach and criteria as proposed in a (recently published) advisory report by the Dutch Health Care Insurance Board (*College voor Zorgverzekeringen - CVZ*), for the purpose of determining "the current status of science and clinical practice of proton therapy".*

Current and future indications for proton radiotherapy

On the basis of prospective phase I and II trials and observational and case-control studies, it has become clear that for some well-defined indications the benefit of proton radiotherapy over conventional photon treatment is substantial enough for proton radiotherapy to be considered an 'accepted' therapy, in addition to currently existing treatment options. And in selected cases there may even be a surplus value over conventional (radio)therapy, which could make proton radiotherapy the treatment of choice. These so called 'standard' indications include: intraocular melanoma, tumours of the skull base and paraspinal tumours (chordoma, chondrosarcoma), and some paediatric tumours. In the Netherlands this group of patients will total around 252 annually.

Next, there is a relatively large and diverse group of tumours, where protons may be used to achieve dose escalation and subsequent improvement of local tumour control, resulting in increased treatment efficacy. This category includes lung cancer and prostate cancer. Proper RCT's should be performed to demonstrate the potential benefit of protons for these indications. These tumours can be indicated as 'potential indications'.

Another large group of indications comprises tumours for which protons can be used with the aim to reduce acute and late side effects of radiation (resulting in improved treatment quality). This consideration is based on (computer-based) individual planning comparative studies, simulating dose distributions of photons versus protons, and estimating and comparing the respective risk of side effects of these techniques. These so called 'model-based' indications include:

* CVZ Report 'Protonentherapie', Publication nr. 273, March 9, 2009.

head and neck tumours, urologic tumours, breast and lung cancer as well as gynaecological cancers.

Finally, there is a relatively small category of cancer patients, for whom proton radiotherapy is expected to reduce the incidence of radiation-induced secondary tumours. These indications include breast cancer and haematological malignancies in young patients, as well as testis tumours (seminoma) in young males.

Estimated total number of patients for proton radiotherapy in the Netherlands

On the basis of the cancer incidence data available from the Dutch Cancer Registry (IKC), and data from Australian* and Swedish studies** on the percentage of cancer patients eligible for radiotherapy, it can be estimated that in total around 7,000 cancer patients in the Netherlands could potentially benefit from receiving proton radiotherapy (based on 2005 figures). This estimate is based on currently available in-silico studies and relevant expert opinion. Assuming that a proton facility in the Netherlands could be operational at the earliest by 2015, this number may have increased by then to around 9,400. The estimated numbers of patients eligible for proton therapy, as presented in chapter 6 of this report, should be interpreted – as is stressed by the committee – as maximum numbers. The actual number to be treated with protons will probably turn out to be less, one of the reasons being that patients are not willing to travel longer distances for obtaining this specific treatment. In addition, it should be considered that, after starting up a proton facility, it will usually take a minimum of 3 years to reach its maximum capacity. The clinical introduction of proton radiotherapy in the Netherlands will therefore be a gradual process.

Current and future facilities for proton radiotherapy in Europe

In all there are now eight operational centres for particle therapy (protons and ions) in Europe. These centres have already treated more than 15,000 patients in the past years, and worldwide this number exceeds 50,000. Some centres (with low-energy accelerators) are dedicated to treatment of eye melanomas only,

* Deleany G, Jacob S, Featherstone C, et al. The role of radiotherapy in cancer treatment – estimating optimal utilization from a review of evidence-based guidelines. Collaboration for Cancer Outcomes Research and Evaluation – CCORE. *Cancer* 2005; 104: 1129-37.

** Möller TR, Einhorn N, Lindblom C, et al. Radiotherapy and cancer care in Sweden. *Acta Oncologica* 2003; 42: 366-75.

while others perform treatments (with both protons and carbon-ions) for a wider range of indications, using high energy accelerators. Most centres devote considerable time to research activities, apart from providing clinical treatment.

There are over ten initiatives in European countries today for additional proton/ion centres; some already under construction, others have been approved or are in the early stage of planning. Additional centres are planned in Germany (5), France (2), Italy (3) and Austria (1). Realization of these plans will eventually result in an eight-fold expansion of the capacity for patient treatment in Europe.

In the Netherlands there are at present explorative plans for proton radiotherapy facilities in Maastricht, Groningen and a proposal by a consortium including Leiden/Delft/Amsterdam/Rotterdam.

Prerequisites for a well-controlled introduction of proton therapy in the Netherlands

Based on the above mentioned considerations, and assuming that further validation studies prove successful, it is concluded that a substantial number of Dutch cancer patients could potentially benefit from future treatment with proton radiotherapy, resulting in less clinically relevant side effects, improvement of local tumour control, and prevention of secondary cancers. Well-planned and timely investments in proton radiotherapy in the Netherlands are called for to enable the future treatment of these patients and achieve the potential benefits. A number of prerequisites will have to be fulfilled to let this become a reality. The most important are:

- The centres that will take up proton radiotherapy must be embedded in an environment where clinical care, clinical research and technological development are naturally well-integrated.
 - During the initial investigational phase an important part of activities should be focused on the clinical validation of potential and model-based indications for proton radiotherapy, besides the treatment of patients with 'standard' indications.
 - Future capacity for proton radiotherapy should be sufficient to allow treatment of both patients with 'standard' indications and patients with potential and model-based indications who will participate in validation studies, either observational studies or RCT's. In a scenario favouring gradual and controlled introduction, proton facilities in the Netherlands could – in the longer run – reach a capacity to treat approximately 7,000 patients per year. In the initial phase however, emphasis should be on clinical validation involving prospective controlled and observational studies, where an important part of the
-

patients eligible for proton treatment will take part in RCT's comparing protons with photons. Therefore one can realistically expect that the capacity for proton therapy during this phase will show a gradual increase to finally reach a maximum of 4,000 patients annually at the end of this period.

- From the very start of the introduction of proton radiotherapy there should be reasonable prospects that the treatment cost of both patients with 'standard' indications, patients treated with the intention to prevent secondary tumours, as well as patients enrolled in clinical validation studies of 'potential' and 'model-based' indications, will be covered.
- The introductory phase should see a well-controlled start, with proton therapy facilities in the Netherlands highly concentrated, if necessary on the basis of the Specific Medical Procedures Act. Efficient referral of patients by Dutch hospitals is important to guarantee good utilization of the available capacity and sufficient enrolment in the validation studies.
- The Dutch Health Council committee that has prepared this horizon scanning report does not see pronouncement upon the number of proton facilities needed, or making recommendations on specific locations or centres as part of its assignment.

Inleiding

1.1 Adviesaanvraag inzake radiotherapie

In 2008 vroeg de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de Gezondheidsraad om advies over de vraag of radiotherapie ook in de toekomst zou moeten blijven vallen onder de Wet bijzondere medische verrichtingen (WBMV). Deze wetgeving maakt een nationale planning en centrale regulering van radiotherapie-afdelingen en van bestralingscapaciteit mogelijk. Meer in het bijzonder vroeg de minister voor welke onderdelen van de radiotherapie deze wettelijke regulering krachtens de WBMV voortgezet zou moeten worden en voor welke onderdelen (met name standaard, routine zorg) deze zou kunnen worden opgeheven.

Voor de beantwoording van deze vraag stelde de voorzitter van de Gezondheidsraad een Commissie Radiotherapie in, die was samengesteld uit deskundigen met verschillende achtergrond, teneinde antwoorden en aanbevelingen te formuleren op de gestelde vragen. Tijdens de vergaderingen werd duidelijk dat de klinische introductie van protonenbestraling – een opkomende bestralings-techniek die gebruik maakt van geladen zware deeltjes (protonen) – bijzondere aandacht vraagt. Dit werd nog benadrukt doordat, in vergelijking met fotonenbestraling, de introductie van protonenbehandeling complexe infrastructurele voorzieningen en bijzondere expertise vergt, en bovendien belangrijk grotere investeringen vraagt, wat resulteert in hogere kosten per behandeling. Met name wegens de behoefte aan nader wetenschappelijk bewijs voor de effectiviteit van

protonenbehandeling, maar ook vanwege deze financiële aspecten, is er in de medische literatuur een levendig debat gaande over de wetenschappelijke validering van deeltjesbestraling, en de invoering daarvan op grotere schaal. Deze discussie spitst zich vooral toe op de behoefte aan robuust wetenschappelijk bewijs dat de meerwaarde van protonenbehandeling in de praktijk aantoonst, en op de noodzaak en haalbaarheid daarbij van gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (RCT).¹⁻⁷ Om deze redenen besloot de commissie radiotherapie dat een afzonderlijk uit te brengen en diepgaander signalement inzake protonenbestraling gewenst is.

Evidence-based geneeskunde is gaandeweg de hoeksteen geworden in het proces van klinische introductie van nieuwe behandelstrategieën. Vanuit dit perspectief wordt de RCT algemeen gezien als de ‘gouden standaard’ voor het beoordelen van verschillen in uitkomst tussen concurrerende behandelingen. Echter in het kader van de radiotherapie, en in het bijzonder bij de wetenschappelijke validering van nieuwe bestralingstechnieken, zorgt de vertaling van de eisen die een RCT stelt voor de nodige problemen. Er kan geen twijfel over bestaan dat de RCT benadering de aangewezen methode is om de voordelen van een nieuwe bestralingstechniek te beoordelen, wanneer die zich primair richt op het verbeteren van de lokale tumorcontrole en uitzicht geeft op langere overleving. Aan de andere kant doet zich voor dat, wanneer een nieuwe techniek vooral tot doel heeft de bijwerkingen van bestraling en het ontstaan van secundaire tumoren te verminderen, men zich gesteld ziet voor een reeks methodologische, praktische en ethische vragen en problemen, die het proces van validering van nieuwe radiotherapeutische ontwikkelingen juist zou kunnen belemmeren. Dit speelt vooral bij protonenbestraling. Daarom vraagt een kritische beoordeling van de meerwaarde van protonenbestraling om het verkennen van een andere methodologische benadering, in aanvulling op het verrichten van RCT's.

Deze discussie inzake de methodologie van validering is evenzeer relevant voor de besluitvorming over ziektekostenverzekering en aanspraken op vergoeding in het kader van het Nederlandse zorgverzekeringsstelsel, waarvoor de verantwoordelijkheid ligt bij het College voor Zorgverzekeringen (CVZ). Om deze reden is besloten dat de commissie in haar voorliggende advies over protonen dezelfde set criteria gebruikt, als ook wordt gehanteerd in het onlangs verschenen advies van het CVZ, in overeenstemming met het wettelijk vereiste om ‘de huidige stand van wetenschap en praktijk’ van protonenbehandeling vast te stellen.

1.2 Stand van wetenschap rapport inzake protonenbestraling

Het voorliggende signalement beschrijft de verschillende aspecten van protonenbestraling en zijn rol bij de behandeling van kanker. In hoofdstuk 2 wordt een kort overzicht gegeven van de thans beschikbare technieken voor fotonenbestraling. Hoofdstuk 3 beschrijft de belangrijkste fysische principes van protonenstraling. Hoofdstuk 4 spitst zich toe op de verwachte klinische voordelen van protonenbehandeling, terwijl de methoden om deze meerwaarde te valideren worden besproken in hoofdstuk 5. De huidige en toekomstige indicaties voor behandeling en criteria voor patiëntselectie worden uitvoerig behandeld in hoofdstuk 6, terwijl hoofdstuk 7 de belangrijkste conclusies op dit punt nog eens samenvat. In hoofdstuk 8 worden enige voorlopige gegevens inzake de economische beoordeling en de kosteneffectiviteit van protonenbestraling weergegeven. Hoofdstuk 9 beschrijft in het kort de huidige toepassing van protonenbestraling in een Europese context. Hoofdstuk 10 gaat in op de voorwaarden voor een zorgvuldige invoering en toepassing van protonen radiotherapie in Nederland, en geeft een globale schatting van de huidige en toekomstige vraag naar protonenbestraling in ons land, gebaseerd op de besproken indicaties en de behoefte aan valideringsonderzoek. In hoofdstuk 11, ten slotte, vat de commissie haar belangrijkste conclusies en aanbevelingen nog eens kort samen.

Huidige positie van de radiotherapie

2.1 Rol van de radiotherapie

Zo tussen 40 en 50 procent van alle patiënten met kanker wordt behandeld met radiotherapie, hetzij als enige of primaire behandeling, hetzij als onderdeel van een gecombineerde strategie (samen met chirurgie en/of chemotherapie). In ongeveer de helft van deze patiënten wordt bestraling toegepast met de intentie genezing te bereiken, en draagt deze bij aan een betere overleving. Als gevolg hiervan is er nu een grote en nog groeiende populatie van mensen die hun kanker hebben overleefd, en die daarbij aan ioniserende straling zijn blootgesteld. Sommigen van deze ‘overlevers’ krijgen te maken met de lange-termijn gevolgen van bestraling van hun gezonde weefsels. Dit omvat enerzijds ‘deterministische’ bijwerkingen, zoals een verminderde functie van de organen als gevolg van vaat schade, verbindweefseling (fibrosering), verschrompelen (atrofie) en afsterven (necrose) van weefsel, en anderzijds ‘stochastische’ bijwerkingen zoals bestralings-geïnduceerde secundaire kanker. Deze bijwerkingen kunnen ernstige klachten bij de patiënt veroorzaken en zijn maar al te vaak niet goed behandelbaar.

Vroege en late bijwerkingen na bestralingsbehandeling zijn al onderkend sinds radiotherapie als behandeling zijn intrede deed ruim 100 jaar geleden. Aanvankelijk accepteerde men deze bijwerkingen als iets onvermijdelijks bij de poging om de patiënt te genezen van een op zich fatale ziekte. Ook vandaag nog gaat radiotherapie gepaard met de afgifte van aanzienlijke maar – naar men aanneemt – onvermijdelijke doses straling aan de gezonde weefsels wat resulteert in

een zeker risico op bijwerkingen en secundaire tumoren, dat algemeen wordt geaccepteerd. Echter, met de thans beschikbare nieuwe stralingstechnieken hoeven sommige van deze bijwerkingen niet langer te worden beschouwd als onvermijdelijk of acceptabel.

2.2 Technologische ontwikkeling

De afgelopen vijftig jaar hebben een enorme ontwikkeling te zien gegeven van de technologie en fysica van de bestralingsbehandeling, allemaal gericht op het effectiever doden van kankercellen, met maximale sparing van het gezonde weefsel. De belangrijkste verandering betrof de vervanging van de oude cobalt-60 en orthovolt bestralingsapparaten door de thans gangbare lineaire versnellers, die hoog-energetische fotonen en electronen kunnen opwekken. Deze apparaten vormen nu de standaarduitrusting in de Nederlandse radiotherapie afdelingen, en maken de toepassing mogelijk van technisch-verfijnde bundelafgifte systemen zoals (micro)multileaf collimatoren, intensiteit-gemoduleerde bestraling (IMRT), beeld-gestuurde radiotherapie (IGRT), stereotactische bestraling en tomotherapie.

De voordelen en de huidige stand van de klinische toepassing van deze nieuwe fotonentechnieken zijn al vrij uitvoerig beschreven in het eerder gepubliceerde rapport 'De Radiotherapie belicht' van de commissie radiotherapie van de Gezondheidsraad.* Op grond van recente ervaringen is er de verwachting dat protonenbehandeling een volgende cruciale stap in dit proces van voortgaande verbetering van bestralingstechnieken kan betekenen.

2.3 Ontstaan van protonenbestraling

De mogelijke rol van geladen deeltjes, waaronder protonen en koolstof-ionen, als effectieve behandeling tegen kanker werd voor het eerst geopperd door de natuurkundige Robert Wilson (destijds directeur van het Amerikaanse Fermilaboratorium) in 1946, toen hij betrokken was bij het ontwerp en de bouw van het Harvard Cyclotron Laboratorium in de Verenigde Staten. Hij stelde voor te komen tot een nauwkeuriger vorm van radiotherapie door benutting van de bijzondere fysische eigenschappen van protonen, met name de zogeheten Bragg piek die optreedt bij deeltjesbestraling (resultierend in een lagere dosis vóór en achter een tumor dan met röntgenstraling). Pionierswerk bij de behandeling van patiënten werd verricht met behulp van deeltjesversnellers die feitelijk gebouwd

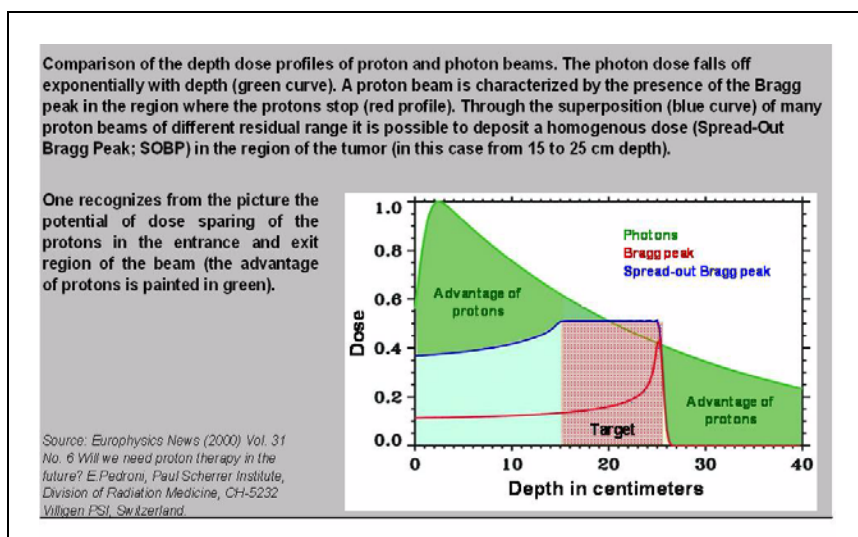
* Gezondheidsraad. Commissie Radiotherapie: De Radiotherapie belicht. Publicatie nr. 2008/27, Den Haag.

waren voor fysisch onderzoek, in het bijzonder in het Berkeley Radiation Laboratory (Californië, VS) in 1954, in Moskou en in Uppsala (Zweden) in 1957. In 1961 ontstond er een klinische samenwerking tussen het Harvard cyclotron centrum en het Massachusetts General Hospital in Boston, die gericht was op protonenbehandeling. Deze samenwerking duurde tot 2002 (toen het oude cyclotron uiteindelijk buiten gebruik werd gesteld), en omvatte ruim 9000 behandelde patiënten. De eerste faciliteit ter wereld voor protonenbehandeling binnen een ziekenhuis werd gerealiseerd in 1990 in het Universitair Medisch Centrum in Loma Linda (Californië), waar tot nu ruim 13 000 patiënten zijn behandeld. In Europa ontstond het eerste centrum voor protonenbestraling in 1984 in het Paul Scherrer Instituut (PSI) in Villigen (Zwitserland), later gevolgd door de centra in Clatterbridge (VK) en Orsay (Frankrijk).

Werkingsprincipe van protonenbestraling: fysische aspecten

3.1 Theoretische voordelen van protonenbestraling

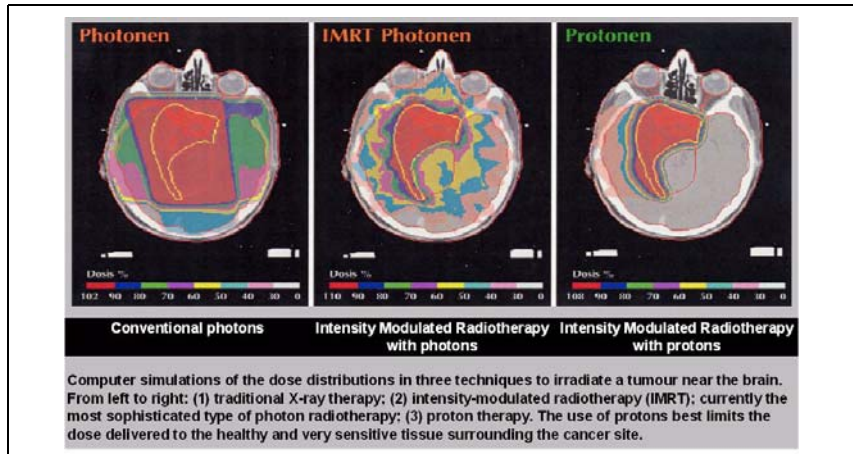
Vanuit een zuiver fysisch gezichtspunt gezien hebben geladen deeltjes, zoals protonen, een evident voordeel boven gamma- en röntgenstralen: ze leveren hun tumorvernietigend vermogen met een veel grotere nauwkeurigheid dan fotonen, wat resulteert in betere sparing van gezonde weefsels. Terwijl röntgenstralen (fotonen) hun maximale dosis aan de oppervlakte (bij intrede) hebben, en die dosis vervolgens verder afneemt naarmate ze dieper in het lichaam doordringen, leveren protonen vrijwel hun gehele stralingsenergie af ter plaatse van de zogeheten Bragg peak (zie figuur 3.1): een nauwkeurig begrensde piek op de plek waar de straling maximaal in het weefsel (te weten: de tumor) doordringt. De precieze diepte van deze Bragg peak hangt af van de energie die aan de protonenbundel wordt meegegeven, en dit zorgt ervoor dat de tumor tot een zeer nauwkeurig doelwit wordt gemaakt. Dit impliceert tevens dat het zogeheten doelgebied met behulp van beeldvormende techniek zeer nauwkeurig moet worden aangegeven. Door de energie van de geladen deeltjes te variëren, kan de Bragg piek verbreed worden zodat deze een scherp omschreven gebied bestrijkt waarbinnen de tumor ligt (*Spread-Out Bragg Peak* ofwel SOBP). Omdat de protonen ter plaatse van de Bragg piek vrijwel geheel worden geabsorbeerd, krijgen de gezonde weefsels die vóór en achter de tumor liggen weinig of geen straling te verduren.



Figuur. 3.1 Vergelijking van de diepte-dosisprofielen van protonen- en fotonenbundels. De fotonen-dosis neemt exponentieel af met de diepte (groene lijn). Een protonenbundel wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van de Bragg piek in het gebied waar de protonen halt houden (rode lijn). Door het over elkaar heen laten vallen (blauwe lijn) van een groot aantal protonenbundels met een verschillend rest-bereik is het mogelijk om een homogene dosis te geven (*Spread-Out Bragg Peak*; SOBP) in het gebied van de tumor (in dit voorbeeld tussen 15 en 25 cm diepte). Deze afbeelding laat zien hoe met protonen een dosisverlaging bereikt kan worden in het ingangs- en uittreegebied van de bundel (het voordeel van protonen wordt weergegeven met het groene vlak).

Dit levert ten eerste de mogelijkheid om het gezonde weefsel beter te beschermen, terwijl de dosis in de tumor naar verwachting dezelfde blijft. Het resultaat zal dan zijn dat de lokale controle van de tumor weliswaar gelijk blijft, maar dat de behandeling beter wordt verdragen en de kwaliteit van leven juist verbeterd als gevolg van een lagere toxiciteit en verminderd optreden van secundaire tumoren. Ten tweede biedt protonentherapie, juist vanwege zijn lagere toxiciteit, ook de mogelijkheid om de lokale tumorcontrole te verbeteren door verhoging (escalatie) van de stralingsdosis, wat uiteindelijk kan leiden tot een toename van zowel de kankerspecifieke als de algemene overleving.

De recent ontwikkelde techniek van bestraling met intensiteitsgemoduleerde fotonenbundels heeft op zich al geleid tot belangrijke verbetering van de dosisconformiteit met de tumor en tot sparing van de gezonde weefsels. Echter, de fysische eigenschappen van de huidige fotonenbundels laten niet veel ruimte meer voor verdere verbetering. *Figuur 3.2* toont het voorbeeld van een patiënt met een complex gevormde tumor in de nabijheid van kwetsbare gezonde struc-

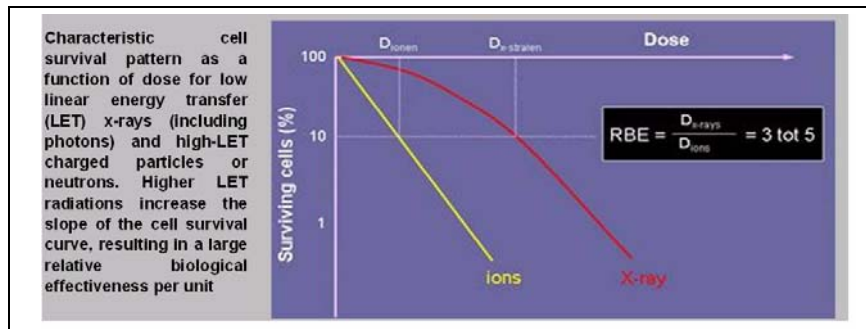


Figuur 3.2 Computersimulatie van de dosisverdelingen met een drietal technieken om een tumor dichtbij de hersenen te bestralen. Van links naar rechts: 1) conventionele röntgentherapie; 2) intensiteit-gemoduleerde radiotherapie (IMRT); op dit moment de meest geavanceerde soort fotonenbestraling; en 3) protonenbestraling. De toepassing van protonen geeft de beste beperking van de dosis die terecht komt in het gezonde en zeer gevoelige weefsel rond om de tumor.
Bron: A.J. Lomax e.a. 1999.

turen (hersensweefsel). Zelfs als men de meest geavanceerde fotonen-bestralingstechnieken (IMRT) zou toepassen, dan nog sluit de ligging van de gezonde structuren dichtbij het doelvolumen een verdere verhoging van de dosis vrijwel uit. Zoals op deze computergesimuleerde dosisverdelingen (figuur 3.2) valt te zien, zou de betreffende patiënt zeer wel kunnen profiteren van protonenbestraling vanwege de beperkte dosis op het gezonde hersensweefsel.

De gebleken nauwkeuriger dosimetrie van protonenbestraling zal nog verder opgevoerd kunnen worden door toepassing van nu nog in ontwikkeling zijnde technieken als *pencil beam scanning* (zie 9.2.2), intensiteit-gemoduleerde protonbundels en beeldgeleide bestraling. Deze technieken zijn gebaat bij voortgaand onderzoek en ontwikkeling door samenwerkende experts op dit terrein.

Behalve verbetering van de fysische dosisverdeling, valt er nog verdere vooruitgang te verwachten door het gebruik van andere soorten geladen deeltjes (partikels). Tot dusver is voornamelijk ervaring opgedaan met protonen, maar in principe kunnen ook andere partikels voor radiotherapie worden toegepast. Mogelijk kan een toename van de therapeutische breedte worden bereikt door de toepassing van *high-LET* bestraling (met bijvoorbeeld koolstof-ionen: ^{12}C). Deze benadering combineert de fysische voordelen van geladen deeltjes met een toename van de 'relatieve biologische effectiviteit' (RBE), die het sterkst tot uiting



Figuur 3.3 Kenmerkend patroon van celoverleving als functie van de dosis, voor low-LET (lage lineaire energie transfer) röntgenstraling (waaronder fotonen) en high-LET geladen deeltjes of neutronen. High-LET straling doet de helling van de cel-overlevingscurve toenemen, wat resulteert in een grote relatieve biologische effectiviteit (RBE) per eenheid.

komt in de Bragg piek (zie figuur 3.3). Koolstof-ionen zijn zwaarder dan protonen en zijn, zo is gebleken, effectiever bij de behandeling van zogeheten ‘stralingsresistente’ tumoren. Aangetoond is dat het verschil in radiosensitiviteit (stralingsgevoeligheid) tussen zuurstofarme (en daardoor meer stralingsresistente) en zuurstofrijke (en dus meer stralingsgevoelige) cellen afneemt door het gebruik van *high-LET* straling.⁸⁻¹⁰ Om deze reden zullen juist tumorlocaties waar sprake is van een tekortschietende zuurstofverzadiging (hypoxie) het meest kunnen profiteren van *high-LET* bestraling, zoals in het geval van *squamous cell* hoofd-halskanker en niet-kleincellige longkanker. Hoewel vele details nog om een oplossing vragen, lijken ¹²C-ionen een veelbelovende kandidaat voor een komende generatie deeltjesbestraling. Nadere bespreking van de voor- en nadelen van deze vorm van behandeling valt echter buiten het bestek van dit signalement en blijft daarom hier achterwege.

3.2 Mogelijke nadelen van protonen

Met protonenbestraling (en in het bijzonder intensiteit-gemoduleerde protonenbestraling - IMPT) heeft men de mogelijkheid om zeer conforme dosisverdelingen te bereiken. Echter, omdat het bereik in de diepte van protonen begrensd is, is de feitelijk geleverde dosisverdeling onderhevig aan bepaalde onzekerheden die samenhangen met de behandeling zelf. Mogelijke foutenbronnen zijn de onzekerheden in de CT-Hounsfield eenheden en de daarop gebaseerde omrekening naar afremkracht, artefacten in het CT-beeld, maar ook veranderingen in de anatomie van de patiënt. Zo bewegen veel tumoren (bijvoorbeeld in de long) mee met de ademhaling van de patiënt, bevinden ze zich dagelijks op een andere plek,

of veranderen ze van vorm tijdens de behandeling. Als met deze bewegelijkheid en vormverandering van de tumor niet correct wordt rekening gehouden, dan zal aan de op zich betere dosisverdeling van protonenbundels onvermijdelijk afbreuk worden gedaan. Om deze versturende effecten te minimaliseren is de ontwikkeling van precisie-beeldgeleidings- en dosisgeleidingstechnieken van het grootste belang bij de toepassing van protonenbestraling.

Een ander nadeel van protonenbestraling is het gegeven dat de technieken die worden toegepast om de protonenbundel zó te spreiden dat de tumor geheel wordt betreden (*passive scattering* en collimatie), onvermijdelijk ook resulteren in blootstelling van de patiënt aan (een lage dosis) secundaire hoog-energetische neutronen. Deze ontstaan door interactie van de opgewekte en versnelde protonen met voorzieningen voor spreiding en collimatie die zich in de bundelbaan bevinden. Hoewel bekend is dat blootstelling aan een lage dosis neutronen mogelijk kankerverwekkend is, is nog niet duidelijk in welke mate dit kan resulteren in secundaire tumoren.¹¹ Duidelijk is wel dat het risico op secundaire kanker (*life-time risk*) voor een jonge patiënt groter is dan voor een oudere patiënt, zodat dit risico zeker bij kinderen en adolescenten vermeden dient te worden. Inmiddels is echter ook gebleken dat dit probleem vrijwel oplosbaar is door het toepassen van geavanceerde *active scanning* technieken (met behulp van *pencil beam* bestraling - zie 9.2.2). Hierdoor komt plaatsing van een collimator in de bundelbaan te vervallen en ligt het energieselectiesysteem (ESS) direct achter de versneller, waardoor de neutronenflux vrijwel nihil is.

De commissie is van mening dat, gelet op het huidige hoge niveau van technologische expertise in de radiotherapie en het zich snel ontwikkelende terrein van de protonenbestraling, de eventuele technische nadelen van deze behandeling in de nabije toekomst ook oplosbaar zullen blijken. Voorwaarde is wel dat bestraling met protonen zal gaan plaatsvinden binnen een klinische en technologische research setting van voldoende omvang. Naar zij meent zal dit de kansen op een succesvolle ontwikkeling en veilige toepassing van beeldgeleidings- en dosisgeleidingstechnieken op het terrein van protonenbestraling vergroten.

Mogelijke klinische voordelen van protonenbestraling

Uitgaande van de fysische principes van protonenbundels, zoals beschreven in het voorgaande hoofdstuk, zijn er drie belangrijke terreinen waarop men – althans op theoretische gronden – mag verwachten dat de gunstiger eigenschappen van protonen in vergelijking tot fotonen, zullen kunnen leiden tot een meerwaarde voor patiënten met kanker. De veronderstelling dat deze voordelen van protonen ook werkelijk benut kunnen worden in klinische behandelstrategieën wordt inmiddels ondersteund door wetenschappelijk bewijs. Deze strategieën worden hier kort geïntroduceerd en zullen in hoofdstuk 5 nader worden verkend.

4.1 Verbetering van de lokale tumorcontrole (werkzaamheid van de behandeling)

Bij patiënten die met fotonen worden behandeld is de toegediende bestralingsdosis helaas lang niet altijd toereikend om de tumor volledig te vernietigen, vooral wanneer die tumor in de nabijheid van kwetsbare organen is gelegen. Echter door protonen toe te passen kan men de hoeveelheid energie die in de tumor wordt afgeleverd optimaliseren, zonder daarbij tevens de dosis in de kwetsbare organen te verhogen. Deze strategie zal met name van nut zijn als men de verwachting heeft dat dosisverhoging (escalatie) de lokale controle van de tumor zal verbeteren, bijvoorbeeld bij niet-kleincellig longcarcinoom^{12,13} en bij prostaatkanker.¹⁴⁻¹⁸ Bij deze indicaties gaat het er in de eerste plaats om de werkzaamheid van de behandeling te verbeteren, zonder dat ook de bijwerkingen verergeren.

4.2 Vermindering van bestralings-geïnduceerde bijwerkingen (behandelkwaliteit)

De behandeling van patiënten met fotonen-radiotherapie draagt het risico in zich dat ook schade aan de gezonde weefsels ontstaat, met als gevolg stralings-geïnduceerde complicaties. Deze bijwerkingen kan men onderverdelen in acute en late bijwerkingen. Voor praktisch alle kwetsbare organen of gezonde weefsels geldt, dat de kans dat zich stralings-geïnduceerde bijwerkingen zullen voordoen, afhankelijk is van de verdeling van de stralingsdosis en van het relatieve volume weefsel dat een bepaalde dosis krijgt. Acute en met name late bijwerkingen kunnen belangrijke negatieve gevolgen hebben voor de kwaliteit van leven, zoals door patiënten¹⁹⁻²² is gemeld, en leiden dan tot een toename van de zorgvraag en tot additionele kosten (bijvoorbeeld door verminderde arbeidsparticipatie). Protonenbestraling kan in deze situatie, vanwege zijn optimale dosisverdeling, worden toegepast om de dosis in de kwetsbare organen te verminderen, wat vooral gunstig is voor patiënten bij wie het optreden van bijwerkingen grote gevolgen heeft (zoals bij hoofd-halskanker).

4.3 Verminderen van de kans op secundaire tumoren (preventie late risico's)

Hoewel radiotherapie bij kanker wordt toegepast met het doel genezing of palliatie te bereiken, kleeft aan bestraling zelf ook een risico op het veroorzaken van secundaire kwaadaardige tumoren. Vooral jonge patiënten lopen een niet onbelangrijk risico om na hun bestralingsbehandeling secundaire tumoren te krijgen (circa 5-10% *life-time* risico voor een 15-jarige). Diverse onderzoeken hebben laten zien dat de kans op het optreden van bestralings-geïnduceerde secundaire kanker toeneemt naarmate de totale dosis in de gezonde weefsels hoger is,^{23,24} vooral in weefsels die vóór en achter de tumor zijn gelegen. Recente technologische ontwikkelingen zoals IMRT hebben weliswaar bijgedragen aan het verminderen van de dosis in de kwetsbare organen, maar deze dosis en ook die in de rest van het lichaam van de patiënt, is zeker niet verwaarloosbaar. Vanuit een theoretisch gezichtspunt valt, na een bestraling met protonen, een reductie van het aantal secundaire tumoren te verwachten.

4.4 Toepassing van deze strategieën

In het volgende hoofdstuk onderzoekt de commissie in hoeverre er al wetenschappelijk bewijs voorhanden is voor de geclaimde of verwachte meerwaarde van protonetherapie, die er op gericht is de bovenbeschreven voordelen in de praktijk te bereiken. Voorts bespreekt zij de methodologische benadering om de klinische waarde van deze strategieën te valideren.

De behoefte aan wetenschappelijk bewijs voor de meerwaarde van protonen

5.1 Recente discussie

In de afgelopen jaren is onder radiotherapeuten een diepgaande discussie ontbrand over de vraag of protonenbestraling er aan toe is te worden geïntroduceerd als nieuwe Behandlungsstandaard, ook zonder dat nog dit formeel is bevestigd door degelijk gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (RCT's).^{2,4,5,25-27} Het is immers een gegeven dat de uitgangspunten van *evidence-based* geneeskunde voorschrijven dat nieuwe technologieën die claimen een betere werkzaamheid en kwaliteit te bezitten dan reeds bestaande modaliteiten, dit dienen te onderbouwen en bewijzen aan de hand van wetenschappelijk bewijs verkregen door degelijk vergelijkend onderzoek.

In het debat inzake protonenbehandeling hebben sommige critici – terecht – opgemerkt dat het gebruik van protonen voor de behandeling van kanker vooralsnog niet voldoende is geëvalueerd in RCT onderzoek, in de mate waarin dat heden ten dage gewenst of zelfs vereist is. Dit punt wordt benadrukt in vele kritische beschouwingen en recente overzichten van de wetenschappelijke literatuur.²⁸⁻³⁰ Samengevat komen de auteurs van deze beschouwingen tot de slotsom dat:

het wetenschappelijk bewijs voor de klinische effectiviteit, afgemeten aan de gebruikelijke criteria voor technology assessment in de gezondheidszorg, nog erg mager is, en dat de beschikbare onderzoeksgegevens een besluit om deze behandeling breed in te zetten als een belangrijke nieuwe behandeloptie nog onvoldoende ondersteunen, behoudens voor bepaalde zeldzame tumoren.

Op grond van deze conclusie doen zij geen aanbeveling om protonenbehandeling nu al breder toe te passen.

De voorstanders van protonetherapie daarentegen hebben betoogd dat, dankzij de bijzondere bundeleigenschappen van protonen, de daarmee bereikte dosisverdelingen vrijwel altijd gunstiger zijn dan wat met fotonen mogelijk is, zowel met als zonder toepassing van intensiteitmodulatie (een techniek die zowel bij fotonen als bij protonen kan worden toegepast).⁵ Dit is juist van belang wanneer de nieuwe techniek er vooral op gericht is om de dosis in de kwetsbare organen, maar ook de integrale dosis in de gezonde weefsels te verminderen, om zo acute en (zeer) late bijwerkingen te voorkomen. Ze wijzen er bovendien op dat ook recent nog nieuwe technieken zoals IMRT zijn ingevoerd: niet op basis van voorafgaand gecontroleerd klinisch onderzoek, maar voornamelijk op grond van hun veronderstelde fysische voordelen. De klinische bevestiging van de meerwaarde van deze techniek boven de destijds gebruikelijke behandeling kwam in feite pas enkele jaren later, met name voor borstkanker, prostaatkanker en hoofd-halskanker.³¹⁻³⁸ Het belang hiervan wordt treffend geïllustreerd door het feit dat onlangs ook patiënten zelf zich in de discussie hebben gemengd⁷, door hun behandelaar te vragen de laagst mogelijke bestralingsdosis in de kwetsbare organen toe te passen, en daarbij het belang van een zorgvuldige afweging van alle argumenten voor en tegen te benadrukken.³⁹

Om de vraag te kunnen beantwoorden waarom er, in het geval van de protonenbestraling, zo'n opvallend tekort aan wetenschappelijk bewijs afkomstig van RCT's bestaat, en voorts, of dit de klinische introductie van deze nieuwe behandelmodaliteit in de weg staat, gaat de commissie hier nader in op de redenen voor deze situatie.

5.2 Waaroner zijn er zo weinig RCT's inzake protonenbestraling verricht?

Men kan een aantal redenen aanvoeren die kunnen verklaren waarom RCT's naar de toegevoegde waarde van protonenbestraling vrijwel ontbreken.⁴¹ De belangrijkste argumenten zijn de volgende:

- 1 Tot voor kort werden vrijwel alle behandelingen met protonen (en koolstofionen) uitgevoerd in instituten die in feite bedoeld en gebouwd waren voor natuurkundig onderzoek, wat vaak ten koste ging van de beschikbare tijd voor klinische behandeling en wat de toepassing van technieken voor bundelmodulatie sterk beperkte. De meeste vormen van kanker laten zich het best behandelen met meervoudige bestralingsfracties gedurende meerdere weken, maar dit kon op deze locaties onmogelijk bereikt worden. Alleen in de Ver-

enigde Staten hebben enkele centra zich de afgelopen twintig jaar specifiek toegelegd op protonenbestraling bij patiënten, maar de meeste andere behandelcentra zijn pas onlangs gestart, of moeten nog beginnen.

- 2 De bestralingsapparatuur die werd gebruikt was – technisch gezien – slechts geschikt voor een paar tumorlocaties. Mogelijkheden voor bestraling van velden van voldoende afmeting, geschikte bestralingstafels of voorzieningen voor het uitvoeren van *scanning*-techniek waren gewoonlijk niet beschikbaar. De geometrische voordelen van protonen konden daardoor niet volledig worden benut. Als er al onderzoek zou zijn gedaan, en als er al over gerapporteerd zou worden, dan zou het in feite zijn gegaan om al verouderde techniek terwijl de ontwikkelingen snel voortschreden.
 - 3 Structuur en management van de instellingen, vaak geprivatiseerd of buiten het gewone gezondheidszorgsysteem opererend, en hun ligging vaak ver verwijderd van een ziekenhuis, hebben de mogelijkheden om klinische trials te verrichten ernstig beperkt.
 - 4 Het aantal patiënten met een bepaalde vorm van kanker was meestal onvoldoende om op één locatie goed onderzoek te doen, en om voldoende statistische bewijskracht te verkrijgen voor een klinische trial had men samenwerking tot stand moeten brengen tussen ver uiteengelegen ziekenhuizen met een zeer verschillend zorgsysteem en sociale omgeving. Echter tot dusverre is deze samenwerking in het onderzoek naar protonenbehandeling nog niet van de grond gekomen. Zelfs binnen de opzet van de EORTC (Europese Organisatie voor Onderzoek en Behandeling van Kanker) zou zo'n fase III onderzoek bij deelname van ongeveer 15 tot 20 centra in verschillende landen toch ten minste 5 jaar vergen om voldoende statistische bewijskracht te bereiken. Tot nu toe was een dergelijk aantal volledig operationele centra niet beschikbaar. Uit deze getallen wordt wel duidelijk dat RCT's die tot doel hebben de meerwaarde van protonenbestraling vast te stellen, alleen haalbaar zijn als er voldoende behandelafaciliteiten operationeel zijn, bij voorkeur in een omgeving gericht op klinisch onderzoek. Een verdere voorwaarde is dat deze centra samenwerken binnen internationale onderzoeksconsortia. Om dit te realiseren is meer tijd nodig.
 - 5 Ten slotte is het zo dat de meerkosten van protonenbestraling, die ruwweg het dubbele bedragen van fotonenbehandeling, in de meeste landen nog niet (volledig) vergoed worden door de zorgverzekering. Dit levert vrijwel onoverkomelijke problemen op voor klinische onderzoekers, aangezien de aanbieders van protonenfaciliteiten gering in getal zijn, en niet in staat om de financiële middelen te fourneren die nodig zijn om grootschalig multicenter klinisch onderzoek te verrichten op internationale schaal.
-

Ondanks de hierboven aangegeven praktische problemen, is de commissie van mening dat óók ten aanzien van protonentherapie, zoals bij elke andere nieuwe medische technologie, door middel van degelijk vergelijkend en gecontroleerd onderzoek moet worden aangetoond dat deze aan patiënten voordelen biedt boven conventionele behandeling, voordat er sprake kan zijn van brede toepassing in de gezondheidszorg. Het is echter wel legitiem om de vraag te stellen – zoals een aantal auteurs ook heeft gedaan – of een RCT in alle omstandigheden de beste en juiste methode is om de meerwaarde van nieuwe bestralingstechnieken te valideren, in het bijzonder waar het protonentherapie betreft. Als blijkt dat dit niet het geval is, dan rijst vervolgens de vraag welke methode wel geëigend is om de actuele en toekomstige indicaties voor protonenbehandeling vast te stellen. Om deze vragen te beantwoorden, is het essentieel om een onderscheid te maken tussen de verschillende strategieën waarlangs de – in theorie – gunstiger bundeleigenschappen van protonen vertaald kunnen worden in klinische voordelen, zoals al eerder in het vorige hoofdstuk uiteengezet.

5.3 Strategieën voor toepassing protonen

Men kan verschillende strategieën toepassen om de – in vergelijking met fotonen – betere fysische bundeleigenschappen van protonen te vertalen in behandelwinst. Zoals al kort aangegeven in hoofdstuk 4 gaat het om de volgende strategieën: 1) verbeteren van de lokale tumorcontrole; 2) verminderen van de stralings-geïnduceerde bijwerkingen, en 3) verkleinen van het risico op secundaire tumoren. In de nu volgende paragraaf worden deze strategieën, evenals gepaste methoden om ze te valideren, nader besproken.

5.3.1 *Verbetering van de lokale tumorcontrole (werkzaamheid behandeling)*

Aangetoond is dat als patiënten met conventionele fotonenbestraling worden behandeld, de afgeleverde stralingsdosis nogal eens tekortschiet om de tumor geheel te vernietigen. De fysische eigenschappen van fotonen maken dat vooral wanneer de tumor dichtbij kwetsbare organen is gelegen, dit de toe te passen dosis beperkt. Als men in plaats daarvan protonen zou gebruiken, dan kan de dosis energie die in de tumor wordt afgeleverd geoptimaliseerd worden, zonder dat daarmee ook de dosis op de kwetsbare organen toeneemt, of zelfs met vermindering van de dosis in het omliggende gezonde weefsel. Deze strategie is met name nuttig voor indicaties waarbij lokale controle van de tumor nu lastig te bereiken is, waarbij met dosisescalatie deze tumorcontrole waarschijnlijk te verbeteren valt, of in gevallen waarbij dosisescalatie in de tumor zou resulteren in

een onacceptabele kans op bijwerkingen, zoals bijvoorbeeld bij niet-kleincellige longkanker en bij prostaatkanker. Voor deze indicaties mag men de aanname doen dat protonenbehandeling beter is dan fotonenbestraling, omdat met protonen de stralingsdosis in de tumor hoger kan worden opgevoerd, terwijl toch de stralingsdosis in het omliggende weefsel gelijk kan blijven. Met andere woorden, het primaire doel hierbij is de werkzaamheid van de behandeling te verbeteren.

Er is op zich praktisch geen verschil in tumorrespons per dosiseenheid tussen protonen (met voor behandeling geschikte energie) en fotonen, en de potentiële meerwaarde van protonen in termen van lokale controle en daaruit voortvloeiende algehele overleving is dan ook vooral het resultaat van fysische dosis escalatie. Er kan overigens geen twijfel over bestaan dat, om de waarde van protonen ter verbetering van de lokale tumorcontrole vast te stellen, de RCT nog steeds de meest geschikte en betrouwbare methode vormt.

5.3.2 *Verminderen van stralings-geïnduceerde bijwerkingen (behandelkwaliteit)*

Zoals al eerder werd gesteld, lopen patiënten die worden behandeld met fotonenstraling met als doel de kanker te genezen (curatieve opzet) – te onderscheiden van gevallen waarbij men radiotherapie primair toepast om de kanker onder controle te brengen of de symptomen te verminderen (palliatieve opzet) – een zeker risico dat er aan het gezonde weefsel schade ontstaat en er daardoor stralings-geïnduceerde bijwerkingen optreden. Stralings-geïnduceerde bijwerkingen omvatten zowel acute als (zeer) late bijwerkingen. Acute bijwerkingen ontstaan tijdens of onmiddellijk na de stralingsbehandeling en zijn klinisch van belang omdat ze de dosis die kan worden toegediend beperken. In sommige gevallen ontwikkelt een acute complicatie zich tot late schade (consequentiële late bijwerkingen). Late bijwerkingen kunnen soms ook pas maanden, jaren of zelfs decennia na de afronding van de bestralingsbehandeling voor het eerst optreden, en blijken dan onomkeerbaar te zijn en zelfs nog metertijd te verergeren, zoals bijvoorbeeld cardiovasculaire complicaties na bestraling van de borstkas. In het algemeen gesproken stijgt de kans op het ontstaan van bijwerkingen naarmate de totale dosis in de kwetsbare organen en het volume dat werd bestraald toenemen. Hoewel deze bijwerkingen vaak gezien worden als een onvermijdelijk gevolg van radiotherapie, is er steeds meer bewijs dat acute en in het bijzonder late effecten een zeer nadelige invloed hebben op de gezondheid-gerelateerde kwaliteit van leven van patiënten, zoals door hen zelf wordt gerapporteerd.¹⁹⁻²² Het gevolg is dat straling-geïnduceerde bijwerkingen leiden tot een groter beroep op

zorg en dus tot hogere uitgaven (bijvoorbeeld additionele kosten voor medische zorg en maatschappelijke kosten door verlies van arbeidsvermogen).

De gunstiger bundeleigenschappen van protonen, in vergelijking tot fotonen, kunnen in deze benadering worden benut om de dosis in de kwetsbare organen te verminderen zonder noodzaak om ook de feitelijke dosis in de tumor te verhogen. Dit is vooral waardevol in geval van een indicatie waarbij niet te verwachten valt dat dosisescalatie de tumorcontrole zal verbeteren, maar juist het verminderen of voorkómen van bijwerkingen voor de patiënt erg belangrijk is (zoals in het geval van kleincellige longkanker en hoofd-hals tumoren). Met deze benadering kan men dus bereiken dat de bijwerkingen nog verder afnemen ten opzichte van IMRT.

5.3.3 *Reductie van de kans op secundaire tumoren*

Hoewel radiotherapie in opzet bedoeld is om kanker te genezen of op zijn minst te verlichten (palliatie), kan bestraling zelf ook de veroorzaker zijn van secundaire kwaadaardige tumoren. Vooral jonge patiënten lopen een relatief grote kans op het ontstaan van secundaire tumoren na bestralingsbehandeling, omdat de incidentie van secundaire kanker beduidend toeneemt naarmate radiotherapie op een jongere leeftijd is gegeven en daarbij ook nog stijgt naarmate de patiënt langer overleeft.

Diverse rapporten maken melding van late effecten na bestraling, waaronder het ontstaan van secundaire tumoren.⁴¹⁻⁴³ Al het weefsel in de nabijheid van, en in het bijzonder voor en achter het doelgebied (de tumor) staat bloot aan ongewenste straling waardoor daar secundaire tumoren kunnen optreden.⁴³ Dit is aangetoond in bijvoorbeeld de overlevenden van de atoombommen op Hiroshima en Nagasaki.⁴⁴ Recente technologische innovatie zoals IMRT heeft weliswaar bijgedragen aan een verdere vermindering van de dosis in de kwetsbare organen, maar deze dosis en die in de rest van het lichaam van de patiënt zijn zeker niet verwaarloosbaar. Vanuit een theoretisch gezichtspunt mag men nu van protonenbestraling verwachten dat de kans op secundaire tumoren na bestraling zal afnemen, omdat de bundeleigenschappen van protonen zorgen voor een lagere dosis in de kwetsbare organen voor en achterna de tumor, alsmede voor een lagere integrale dosis.

Een recent onderzoek heeft inderdaad laten zien, dat de kans op een secundaire tumor na protonenbehandeling belangrijk geringer is dan na fotonenbestraling.⁴⁵

5.4 Welke methode is geschikt om de werkzaamheid van protonen te valideren?

Diverse auteurs hebben opgemerkt dat het uitvoeren van een RCT ter evaluatie van een nieuwe bestralingstechniek die primair gericht is op het verminderen van bijwerkingen (met inbegrip van secundaire tumoren), in feite uitgaat van het verkeerde paradigma.^{2,5,46} Zij wijzen er op dat de ‘regels inzake wetenschappelijk bewijs’ (zoals formuleerd door de prominente klinisch epidemioloog David Sackett) oorspronkelijk vooral bedoeld waren voor het evalueren van onderzoek dat een verschil in uitkomst tussen therapeutische interventies liet zien. Anders gezegd: een verschil in *werkzaamheid* van de behandeling (in het geval van radiotherapie bijvoorbeeld verbetering van de lokale tumorcontrole). Deze regels lijken echter minder geschikt om uitkomsten te evalueren waarbij het vooral gaat om de risico’s van blootstelling aan potentieel vermijdbare schade, zoals ioniserende straling (anders gezegd: beoordeling van een verschil in behandelkwaliteit). In zo’n geval verdient een andere benadering de voorkeur. Die begint met de observatie dat voor vrijwel alle kwetsbare organen of gezonde weefsels geldt dat de kans op stralings-geïnduceerde bijwerkingen afhangt van de stralingsdosisverdeling en het relatieve volume dat een bepaalde dosis ontvangt. Deze dosis-volume-effect relaties kan men vervolgens mathematisch weergeven in zogeheten *Normal Tissue Complication Probability* (NTCP) modellen (zie figuur 5.1). De voorspellende waarde van deze dosis-volume parameters bleek consistent in een groot aantal prospectieve cohortonderzoeken, en is voor enkele bijwerkingen ook bevestigd aan de hand van systematische reviews (waarbij niveau I bewijs voor deze prognostische factoren kon worden verkregen).⁴⁷⁻⁴⁹

Deze achtergrondkennis ten aanzien van dosis-volume-effect relaties, zoals nu ook toegepast in NTCP-modellen, wordt reeds algemeen benut in de dagelijkse praktijk van de bestralingsgeneeskunde. Radiotherapeuten en ook patiënten zullen altijd voor die bestralingstechniek kiezen (indien beschikbaar) die een gelijkwaardige dosis in het doelvolume geeft met de laagste dosis op de kwetsbare organen, als duidelijk is dat die lagere dosis op de kwetsbare organen leidt tot een duidelijke afname van de klinisch relevante stralings-geïnduceerde bijwerkingen. In het geval van protonenbestraling zou het volgen van de standaard RCT-methodologie betekenen dat patiënten *at random* worden toegewezen aan twee verschillende bestralingstechnieken die eenzelfde dosisverdeling in de tumor geven, maar waarbij één techniek een significant ongunstige verschuiving te zien zou geven in het dosis-volume histogram voor de kwetsbare organen. Dit is niet verenigbaar met het principe van *equipoise* (evenwicht in onzekerheid).²

Hierdoor lopen RCT's die de meerwaarde van protonen willen vergelijken met fotonen teneinde een vermindering van bijwerkingen vast te stellen, het risico om in ethisch opzicht tekort te schieten. Dit verklaart wellicht ten dele waarom we thans voor protonenbehandeling niet beschikken over gegevens afkomstig van RCT's.

Uitgaande van het gegeven dat RCT's op dit moment niet beschikbaar zijn, en – belangrijker – niet de meest geschikte methode vormen voor het valideren van protonenbestraling als die met name gericht is op het reduceren van bijwerkingen, rijst de vraag welke methode men dan moet volgen om de mogelijke voordelen van een nieuwe bestralingstechniek zoals protonen vast te stellen. Ten behoeve van dit rapport heeft de commissie de literatuur beoordeeld aan de hand van de onderstaande 3-stappen methode (een methode die thans is overgenomen door het College voor Zorgverzekeringen – CVZ). Deze benadering kent twee opeenvolgende fasen: een fase α (bestaande uit 3 stappen) die gericht is op het definiëren van groepen patiënten die baat zouden kunnen hebben bij protonen, en waarbij je een combinatie van NTCP-modellen en vergelijkende planningstudies toepast; en een fase β die als doel heeft deze op modellen-gebaseerde indicaties in de klinische praktijk te valideren, hetzij in een RCT, hetzij in prospectief observationeel cohortonderzoek met gebruik van historische controles.

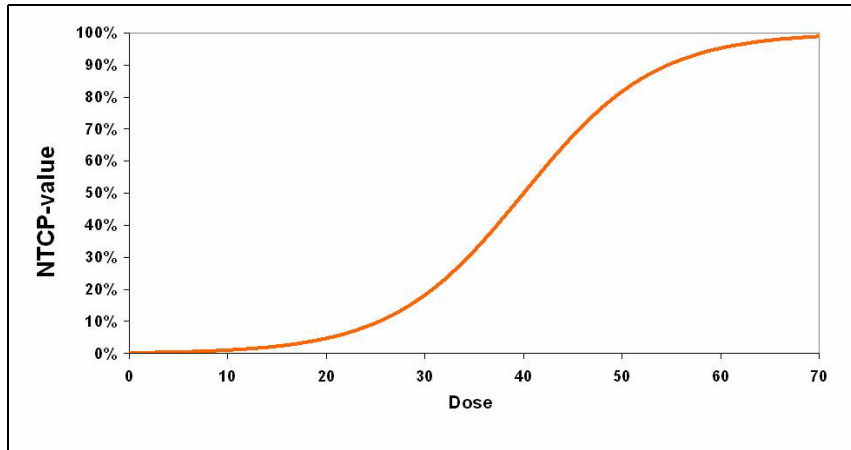
5.4.1 *Fase α : Op modellen-gebaseerde indicaties*

Stap 1: Normal Tissue Complication Probability (NTCP)

Het onderliggende principe bij de ontwikkeling van nieuwe bestralingstechnieken is het feit dat er een bewezen samenhang bestaat tussen de dosisverdeling in de kwetsbare organen en de waarschijnlijkheid dat stralings-geïnduceerde bijwerkingen zullen optreden (ofwel: de *Normal Tissue Complication Probability* - NTCP). Over het algemeen zal de NTCP-waarde toenemen naarmate de dosis toeneemt alsmede het volume weefsel dat een bepaalde dosis ontvangt (zie figuur 5.1).

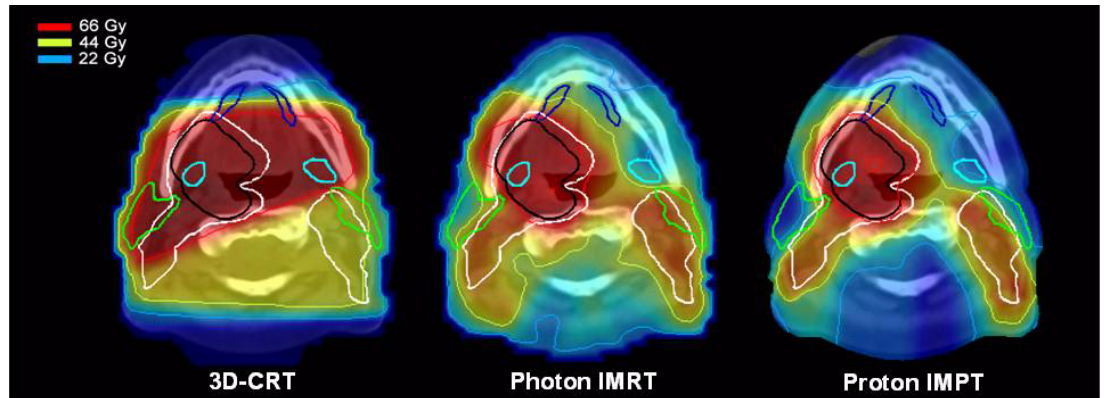
Stap 2: Planning comparative studies (in-silico onderzoek)

Waar het gaat om de vermindering van bijwerkingen, is het potentiële voordeel van protonenbestraling voornamelijk gebaseerd op de aanname dat deze nieuwe techniek resulteert in een geoptimaliseerde dosisverdeling. Dit houdt in: een dosis in het doelvolumen die ten minste gelijkwaardig is (aan die met fotonen) bij een lagere stralingsdosis op de kwetsbare organen. Voor tumoren waarbij bestra-



Figuur 5.1 Voorbeeld van een NTCP-curve (*Normal Tissue Complication Probability*) die de waarschijnlijkheid van het optreden van een complicatie weergeeft als functie van de dosis in een kwetsbaar orgaan. De NTCP-waarde neemt toe met het verhogen van de dosis.

ling onderdeel is van de curatieve behandeling, is het aannemelijk dat behandeling met protonen voor een bepaald deel van de patiënten gunstiger uitvalt. Deze subgroepen moet men identificeren met behulp van computersimulatie-onderzoek, waarbij de dosisverdelingen die met de nieuwe techniek bereikt kunnen worden, in hetzelfde patiëntencohort vergeleken worden met de huidige standaard. Dit type onderzoek wordt aangeduid als '*planning comparative studies*' (vergelijkend planningsonderzoek) of ook als '*in-silico* onderzoek' (zie figuur 5.2). Benadrukt moet worden dat conclusies uit *in-silico* onderzoek met betrekking tot de meerwaarde van protonen alleen gerechtvaardigd zijn als er sprake is van rechtstreekse vergelijking met fotonen. Dit houdt in dat de referentietechniek ten minste moet bestaan uit de meest geavanceerde thans beschikbare fotonentechnieken, zoals intensiteit-gemoduleerde bestraling of tomotherapie. Een tweede belangrijke voorwaarde bij het opzetten van degelijk *in-silico* onderzoek vormt het definiëren van geschikte eindpunten, dat wil zeggen (in dit geval) de meest relevante dosis-volume parameters volgens het NTCP modelleringsonderzoek, en het gebruik van deze parameters met zorgvuldig gekozen dosisbeperkingen bij het optimaliseren van de planning voor alle technieken die in de analyse worden toegepast. Alleen op deze wijze kan men de resultaten van *in-silico* onderzoek gebruiken om de relatieve voordelen van een dosisverdeling met protonen, vergeleken met fotonen, te vertalen in een klinisch voordeel.



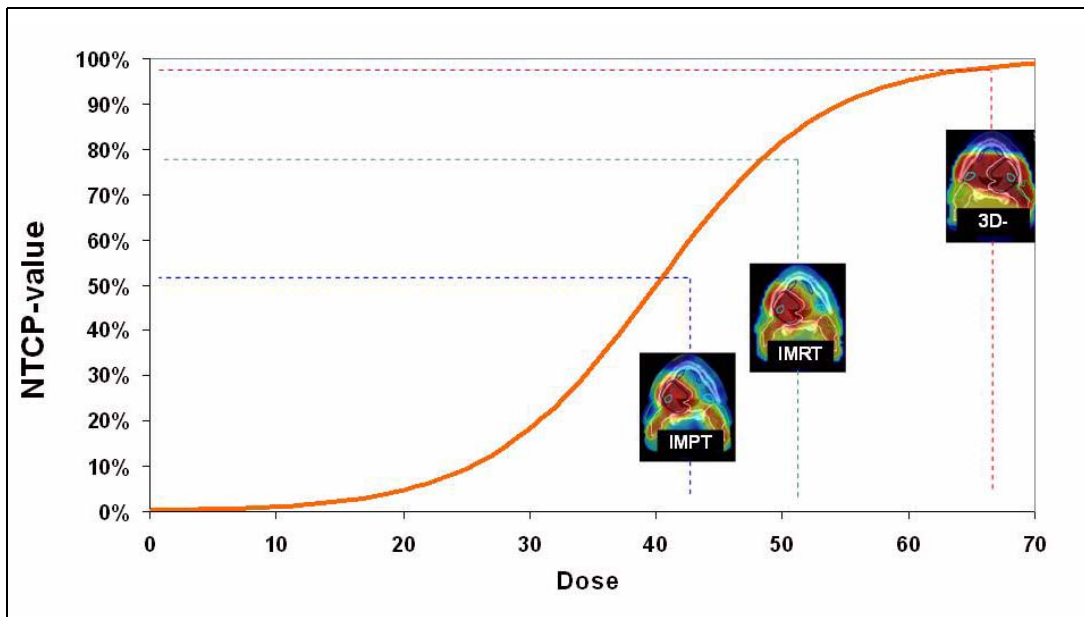
Figuur 5.2 Voorbeeld van een 'vergelijkend planning onderzoek' of 'in-silico' onderzoek, waarin 3D-conformal radiotherapie (fotonen) wordt vergeleken met intensiteit-gemoduleerde radiotherapie met zowel fotonen (IMRT) als met protonen (IMPT). Weergegeven is een patiënt met een tumor in de mond/keelholte (donker gebied). Het rode gebied krijgt een hoge dosis. De licht-groene structuren aan weerszijden zijn de speekselklieren. Deze structuren moeten zoveel mogelijk gespaard worden om een levenslange klacht van 'droge mond' (xerostomie) te voorkomen. Met 3D-CRT krijgen de oorspeekselklieren de hoogste dosis. Een aanzienlijke vermindering wordt bereikt met fotonen IMRT (de huidige standaard). Het blauwe gebied geeft de laagste stralingsdosis weer. Verdere reductie kan bereikt worden met protonen IMPT.

Bron: A.J. Lomax e.a. 2008.

Stap 3: *Model-based studies* (Op modellen gebaseerd onderzoek)

De uiteindelijke stap is om te bepalen in hoeverre de geoptimaliseerde fysische dosisverdeling zich laat vertalen in een voor de patiënt relevant gunstig effect, waarbij men de gegevens van bestaande NTCP-modellen en *planning comparative studies* combineert (zoals in figuur 5.3 is weergegeven).

Deze methode, die deze bestaande NTCP-modellen combineert met de resultaten van gepubliceerde gegevens uit *planning comparative studies* (*in-silico* onderzoek), stelt ons in staat om per indicatie een schatting te maken van dat deel van de patiënten dat baat zal hebben bij protonenbestraling. Deze indicaties worden hier aangeduid als *model-based* indicaties. In hoofdstuk 6 zullen enkele voorbeelden van op modellen gebaseerde indicaties in meer detail worden besproken, waaronder hoofd-hals tumoren, longkanker, prostaatkanker, borstkanker en meningiomen.

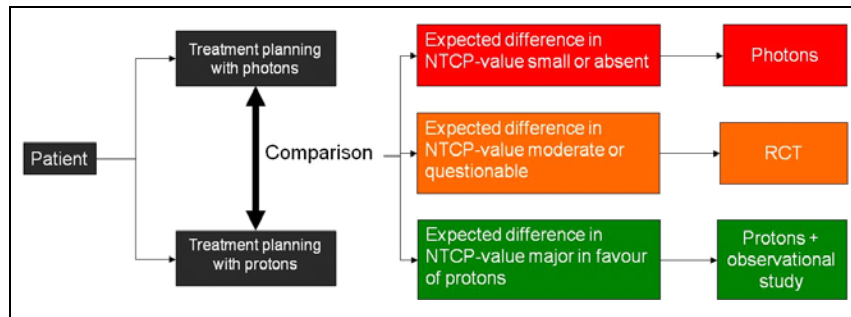


Figuur 5.3 Vertaling van de verschillen in dosisverdeling naar klinische meerwaarde in termen van de kans op het optreden van complicaties. De dosisvermindering in de oorspeekselklieren met IMRT (fotonen), vergeleken met 3D-CRT fotonenbestraling, resulteert in een verlaging van de NTCP-waarde van 97 naar 77%. Verdere verlaging van de NTCP-waarde (tot 50%) is mogelijk door toepassing van protonen IMPT.

5.4.2 Fase β : klinische validering

Als een behandelcentrum beschikt over faciliteiten voor protonenbestraling, zou de hierboven beschreven benadering ook gebruikt kunnen worden *op individuele basis*: als middel om vast te stellen of een bepaalde patiënt naar verwachting baat zal hebben bij protonenradiotherapie, waarbij deze uitkomst vergeleken wordt met de beschikbare fotonen-bestralingstechniek. Op basis hiervan kan de patiënt geselecteerd worden voor één van drie mogelijke behandelstrategieën (zie figuur 5.4.)

Wanneer de individuele vergelijkende planningstudie aangeeft dat van protonenbehandeling geen meerwaarde boven fotonenbestraling – in termen van kans op complicaties (NTCP-waarde) – mag worden verwacht, dan is er logischerwijze ook geen goede reden om deze patiënt voor protonenbehandeling door te verwijzen. In dat geval dient de beste beschikbare fotonentechniek te worden aangeboden (rode traject in figuur 5.4). Benadrukt moet worden dat deze patiënten dan ook niet zullen deelnemen in RCT's die fotonen met protonen vergelijken.



Figuur 5.4 Om individuele patiënten op een juiste wijze voor protontherapie te selecteren, kan de zelfde methode gebruikt worden als voor het vaststellen van indicaties voor de gehele patiëntenpopulatie. Voor elke patiënt die mogelijk voordeel heeft van protonenbestraling, wordt een bestralingsplanning volgens de beste beschikbare fotonentechniek vergeleken met de beste beschikbare protonentechniek. In geval een individueel behandelplan geen verschil in te verwachten NTCP-waarden (kans op bijwerkingen) laat zien, dan is er geen reden voor protonenbehandeling (rode traject). Als het verschil in NTCP-waarde groot is, of als het verschil in NTCP-waarde relatief gering is maar de mogelijke bijwerking grote invloed heeft op de kwaliteit van leven (bijvoorbeeld ruggenmergschade), dan is protonenbestraling aangewezen, en dient de patiënt bij voorkeur deel te nemen aan prospectief observationeel onderzoek (groene traject). In geval van een bescheiden verschil in NTCP-waarde of als onduidelijk blijft of het verschil in dosisverdeling tussen fotonen en protonen zal resulteren in een klinisch relevant behandelvoordeel, dan is aangewezen dat patiënten worden opgenomen in een RCT (oranje traject).

Als daarentegen de individuele vergelijkende planningstudie aangeeft dat er een significant verschil in NTCP-waarde te verwachten valt, dan zijn er twee mogelijkheden, namelijk: 1) de patiënten laten deelnemen in een RCT, of 2) protonenbestraling aanbieden in het kader van een prospectief observationeel onderzoek. De volgende overwegingen moeten meegenomen worden bij selectie van patiënten voor één van beide strategieën:

- a Sommige late stralings-geïnduceerde bijwerkingen kennen een zeer lange latentietijd; zo duurt het gewoonlijk ten minste 5 jaar voordat zich cardiovasculaire complicaties voordoen, en de incidentie daarvan blijft nog toenemen tot zo'n twintig jaar na de initiële behandeling. In zo'n situatie zou een RCT-onderzoek ten minste 15 tot 20 jaar moeten duren voordat bruikbare informatie beschikbaar komt over het primaire eindpunt. In deze context moet ook benadrukt worden dat protonenbestraling een zich nog snel ontwikkelende technologie is, waarbij binnen relatief korte tijd verdere verbeteringen te verwachten zijn. Als daarom, op grond van de uitkomst in stap 3 van fase α , voorspeld wordt dat protonenbestraling het risico op complicaties belangrijk kan reduceren, dan zal deze patiënt ook met protonen behandeld dienen te worden als deze faciliteit beschikbaar is, vooropgesteld dat deze toestemt in deelname aan prospectief observationeel onderzoek. Hetzelfde geldt voor

patiënten bij wie protonenbestraling is geïndiceerd met als doel secundaire tumoren te vermijden, aangezien ook deze pas na een relatief lange latentietijd optreden.

- b Bij sommige patiënten kan een individuele vergelijkende planningstudie een groot verschil tussen fotonen en protonen in de voorspelde NTCP-waarde voor een bepaalde bijwerking te zien geven, bijvoorbeeld een verschil in het optreden van slikproblemen na bestraling van het hoofd-halsgebied. Zo'n patiënt vervolgens laten deelnemen aan een RCT zou niet stroken met het algemene ethische principe van '*equipoise*' (evenwicht in onzekerheid)², met name als de verwachte bijwerking een belangrijke invloed zou hebben op de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven. Indien beschikbaar, zou aan deze patiënten protonenbestraling moeten worden aangeboden in het kader van een prospectief observationeel onderzoek. Dit geldt ook wanneer de waargenomen verschillen in NTCP-waarden weliswaar relatief klein zijn, maar de bijwerking in kwestie naar verwachting een grote negatieve uitwerking op de kwaliteit van leven heeft, bijvoorbeeld: door straling veroorzaakte aantasting van het ruggenmerg met totale verlamming, of een netvliesaan-doening gepaard gaande met ernstige visuele beperking of totale blindheid.
- c Voor sommige stralings-geïnduceerde bijwerkingen is de precieze samenhang tussen de dosis-volume parameters niet zo duidelijk, en zal de vertaling van de waargenomen verschillen in dosisverdeling tussen protonen en fotonen in een klinische meerwaarde nog nader bepaald moeten worden. In dergelijke gevallen vormt het uitvoeren van een RCT waarschijnlijk de beste benadering om de klinische voordelen van protonen boven fotonen vast te stellen. Hetzelfde geldt wanneer sprake is van relatief milde bijwerkingen, waardoor andere facetten, zoals de kosteneffectiviteit, zwaarder zullen gaan wegen.

5.4.3 *Prospectief observationeel onderzoek*

Zoals in de voorgaande paragraaf al aangegeven, is observationeel onderzoek voor de klinische validering van sommige '*model-based*' indicaties een meer geschikte benadering. Maar om tot een betrouwbare (historische) vergelijking van fotonen met protonen te komen, is het wel van belang dat de primaire en secundaire eindpunten steeds op een consistente en gestandaardiseerde manier worden geëvalueerd. Dit betekent onder meer: een prospectieve beoordeling van uitgangsggegevens (met inbegrip van mogelijk versturende factoren – *confounders* – zoals demografische gegevens en tumorstaging), van behandelingsgerelateerde variabelen, follow-up gegevens over acute en late stralings-

geïnduceerde ziekte en tumoren, en zo mogelijk gegevens over de kwaliteit van leven van patiënten die thans met fotonen worden behandeld. En dit alles op een gestandaardiseerde manier. Om de introductie van nieuwe ontwikkelingen zoals protonenbestraling in de Nederlandse radiotherapie-afdelingen goed te laten verlopen, zullen zij aangespoord moeten worden om het verzamelen van bovenstaande gestandaardiseerde follow-up gegevens reeds nu te starten of uit te breiden.

Behandelindicaties en patiëntenselectie

6.1 Onderzoek naar klinische effectiviteit van protonentherapie

Zoals hiervoor al is aangegeven, maakt protonenbestraling op grond van zijn fysische eigenschappen in theorie een betere dosisverdeling mogelijk, met als resultaat een belangrijk lagere stralingsdosis in de kwetsbare structuren en omringende gezonde weefsels, bij vergelijking met de meest geavanceerde, thans gebruikte fotonenbehandelingstechnieken. Vergelijkende dosimetrische studies laten zien dat dit voordeel naar verwachting resulteert in een lagere toxiciteit en een afname van schadelijke bijwerkingen, wat bijdraagt aan een betere kwaliteit van leven. Voor sommige patiënten kan dit dosimetrisch voordeel ook worden vertaald in een verhoging van de stralingsdosis in de tumor, wat overlevingswinst binnen bereik brengt. Maar tot op heden is het aantal onderzoeken, waarin dit therapievoordeel in de klinische praktijk systematisch is onderzocht – in een gerandomiseerde, gecontroleerde, prospectieve of retrospectieve opzet – echter nog beperkt in aantal. Ook op de kwaliteit van een deel van dit onderzoek (met name de methodologische opzet, en de wijze van rapporteren) valt het nodige af te dingen.

In 2007 publiceerden Lodge en medewerkers het – tot nu toe – meest volledige en gedegen systematisch literatuuroverzicht met betrekking tot de klinische effectiviteit en kosteneffectiviteit van protonenbehandeling (waarbij zij ook de therapie met lichte en zware ionen betrokken).²⁹ In dit overzicht werden in totaal

Tabel 6.1 Resultaten literatuuroverzicht: effectiviteit protonenbehandeling in vergelijking tot conventionele therapie, gegroepeerd naar tumorlocatie (Lodge 2007).

tumorlocatie	aantal onderzoeken	aantal patiënten	resultaten
hoofd-hals	2	62	Geen eenduidige conclusies
prostaat	3	1 751	Protonen gelijk aan fotonen
oog	10	7 708	Protonen beter dan fotonen
maag-darm	5	369	Geen eenduidige conclusies
long	3	839	Geen eenduidige conclusies
centraal zenuwstelsel (CNS)	10	839	Protonen gelijk aan fotonen
chordomen van de schedelbasis	3	302	Protonen beter dan fotonen
sarcomen	1	47	Geen eenduidige conclusies
bekken	3	80	Geen eenduidige conclusies

773 (uit een totaal van 7209) artikelen opgenomen die voldeden aan de zoek- en kwaliteitscriteria (onder meer: onderzoeken met tenminste 20 patiënten en een follow-up van tenminste 2 jaar). De resultaten zijn hier kort weergegeven in tabel 6.1.

Om een actueel inzicht te krijgen in de meest recente ontwikkeling van protonen-therapie, heeft de commissie – in aanvulling op de systematische review van Lodge – en met ondersteuning van het Dutch Cochrane Centre (DCC), een inventarisatie gemaakt van de sinds 2006 verschenen onderzoeksgegevens, en nagegaan in hoeverre deze het oordeel van bovengenoemde auteurs over de klinische effectiviteit van protonen mogelijk ondersteunen of wijzigen. In de hierna volgende paragrafen zijn die gegevens en oordelen gerangschikt in vier grote categorieën: a) standaardindicaties; b) potentiële indicaties; c) op modellen-gebaseerde indicaties, en d) indicaties waarbij de behandeling gericht is op de preventie van secundaire tumoren. Per categorie wordt een overzicht gegeven van de recente onderzoeksliteratuur en een onderbouwing van het daaruit voortvloeiende oordeel. Een gedetailleerd overzicht van de gevonden literatuur en van de uitkomsten van dit onderzoek is te vinden in de bijlage C1-C3 bij dit rapport.

Ten aanzien van de in dit hoofdstuk en in bijbehorende tabellen genoemde percentages en aantallen patiënten die mogelijk in aanmerking komen voor protonentherapie geldt het volgende: het betreft hier steeds maximale aantallen welke zijn gebaseerd op de beschikbare vergelijkende *in-silico* studies en op het geraadpleegde oordeel van experts in het veld van de radiotherapie. Patiënten

met metastasen en specifieke groepen die a priori niet voor protonenbestraling in aanmerking komen, zijn in deze analyse niet meegenomen.

6.2 ‘Standaardindicaties’

Voor een beperkt aantal gevallen (indicaties) is het voordeel van een behandeling met protonen zo substantieel – zoals reeds naar voren kwam uit het vergelijkend dosimetrisch onderzoek, maar inmiddels ook is aangetoond in prospectief fase I/II onderzoek en in observationeel klinisch onderzoek – dat er onder radiotherapeuten/oncologen een zekere consensus bestaat dat protonenbestraling voor die indicaties als een ‘geaccepteerde’ vorm van zorg kan worden beschouwd, naast andere reeds gangbare vormen van behandeling. Dit betekent echter nog niet dat in alle gevallen patiënten met deze indicatie met protonen moeten worden behandeld, maar dat opties beschikbaar zijn.

In bepaalde gevallen kan ook blijken (bijvoorbeeld op grond van een gunstiger risicoprofiel bij gelijke effectiviteit) dat protonenbestraling als de optimale therapie kan worden gezien, en daarmee de behandeling van eerste keus kan zijn. In die situaties kan gesproken worden van een ‘standaard’ indicatie. Deze ‘standaard’ indicaties worden hierna besproken en als volgt gegroepeerd: melanomen (en enkele andere aandoeningen) van het oog, tumoren van de schedelbasis en paraspinaal tumoren, en bepaalde tumoren bij kinderen. Het gaat in alle gevallen om vrij zeldzaam voorkomende tumoren: naar verwachting zullen in Nederland jaarlijks zo’n 252 patiënten met deze ‘standaard’ indicaties in aanmerking komen voor protonenbestraling (zie tabel 6.2).

6.2.1 *Intra-oculair melanoom*

Jaarlijks wordt bij ongeveer 120 patiënten in Nederland de indicatie ‘intra-oculair melanoom’ gesteld (omvat uvea-melanoom, en melanoom van de choroidea en het corpus ciliare).⁵⁰ De behandeling hangt onder meer af van de afmeting en de ligging van de tumor, en kan bestaan uit: enucleatie (volledige verwijdering van het oog), lasercoagulatie (transpupillaire thermotherapie), plaque-brachytherapie waarbij schildjes radioactief materiaal (¹²⁵Jodium, ¹⁰⁶Ruthenium of Palladium) operatief worden vastgezet aan de basis van de tumor, of protonenbestraling. Verwijdering van het oog blijkt meestal noodzakelijk als er sprake is van metastasen. Brachytherapie is effectief bij melanomen tot een diameter van 15 mm en een dikte van 5 mm. Vooral bij grotere tumoren (diameter > 15 mm en dikte > 8 mm), en wanneer deze dichtbij de iris of bij de blinde vlek en de oogze-

Tabel 6.2 Geschat percentage en aantal patiënten voor wie protonenbestraling als 'standaard' mag worden beschouwd.

Tumorlocatie	Aantal patiënten behandeld met radiotherapie in NL (2005)				
	Aantal patiënten met kanker in NL 2005 ^a	Percentage patiënten behandeld met RT ^b	Aantal patiënten behandeld met RT ^c	Geschatte percentage standaard indicaties ^d	Geschatte aantal standaard indicaties ^e
<i>Intracranieële tumoren</i>					
Intra-oculaire melanomen	120	47%	56	80%	45
Schedelbasis/paraspinale tumoren	70	90%	63	100%	63
<i>Kindertumoren</i>					
Medulloblastoom	60	50%	30	80%	24
Overige hersentumoren	300	50%	150	80%	120
<i>Totaal</i>	550		299		252

^a Totaal aantal patiënten per jaar met bepaalde tumor in Nederland, afkomstig uit Nederlandse Kanker registratie 2005.*

^b Geschat percentage patiënten met een bepaalde tumor die behandeld worden met radiotherapie, gebaseerd op CCORE rapport** en aangepast in NVRO rapport.***

^c Geschat aantal patiënten met een bepaalde tumor die behandeld worden met radiotherapie, gebaseerd op CCORE rapport en aangepast in NVRO rapport = totaal aantal patiënten met kanker in NL 2005 x % patiënten behandeld met RT.

^d Geschat percentage patiënten met een bepaalde tumor met een standaard-indicatie voor protonenbestraling, gebaseerd op beschikbare vergelijkende *in-silico* studies en deskundigenoordeel.

^e Geschat aantal patiënten met een bepaalde tumor met een standaard-indicatie voor protonenbestraling; maximale aantallen gebaseerd op beschikbare *in-silico* studies en deskundigenoordeel.

nuw liggen, vormt protonenbestraling een aantrekkelijk – oogsparend – alternatief omdat de enige andere effectieve behandeling in die situatie bestaat uit verwijdering van het oog.

Protonenbestraling bij de behandeling van oogmelanomen wordt al toegepast sinds 1975, maar het aantal onderzoeken gericht op evaluatie van de effectiviteit en veiligheid van de behandeling is nog gering. Daarbij gaat het meestal om observationeel onderzoek, en in veel gevallen zonder aanwezigheid van een controlegroep. Het voordeel van protonenbestraling, vergeleken met fotonenbestraling, is vooral de zeer plaatselijke en uniforme dosisverdeling van de bestraling, die samenhangt met de fysische eigenschappen van protonen. Dit maakt het mogelijk tumoren te bestralen die zeer dicht bij de macula (gele vlek op het hoornvlies) en de oogzenuw liggen, waardoor het gezichtsvermogen beter intact

* Integraal Kanker Centrum (IKC). De Nederlandse kanker Registratie: incidentiecijfers voor 2005.

** Delaney G, Jacob S, Featherstone C, e.a. The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based guidelines. Collaboration for Cancer Outcomes research and Evaluation - CCORE. Cancer 2005; 104: 1129-37.

*** Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO). Rapport 'Groeit met kwaliteit in de radiotherapie. Een vooruitblik tot 2015. NVRO, Utrecht, juni 2007.

blijft. Voor de beoordeling van de effectiviteit van protonenbehandeling bij oogmelanoom zijn vooral uitkomsten als: functioneren van het oog (gezichtscherpte), behoud van het oog (voorkómen enucleatie) en incidentie van bijwerkingen relevant, meer nog dan overleving. Er bestaat al ruime klinische ervaring met enkele duizenden van deze patiënten die in verschillende centra over de wereld behandeld zijn, en er wordt melding gemaakt van goede lokale tumorcontrole en behoud van het oog.⁵¹⁻⁵⁴ Op zich bestaat er behoefte aan gedegen gecontroleerd – en zo mogelijk gerandomiseerd – onderzoek, waarin de thans beschikbare behandelmodaliteiten (brachytherapie, geavanceerde fotonenbestraling en protonentherapie) direct met elkaar worden vergeleken, maar de kans dat een dergelijke studie alsnog van de grond komt is gering, gezien de resultaten die nu reeds met protonen worden bereikt.⁵⁵

Naar schatting komen zo'n 40-50 patiënten per jaar met een intra-oculair melanoom in Nederland in aanmerking voor protonenbehandeling.

6.2.2 *Recent onderzoek naar toepassing protonen bij oogtumoren*

Sinds de analyse van onderzoeksgegevens, zoals beschreven in de hierboven aangehaalde systematische review van Lodge e.a. uit 2007, is een aantal publicaties verschenen, waarin zowel nieuw onderzoek als de uitkomsten op langere termijn van eerder behandelde groepen patiënten worden gepresenteerd. In 2009 verscheen bovendien een uitvoerige systematische review inzake toepassing van protonen bij oogaandoeningen.⁵⁶ In het algemeen blijkt daaruit dat protonenbestraling effectief is en vaak de voorkeur geniet bij patiënten met oogtumoren en aandoeningen met een hoog risico. Behandeling met protonen geeft een goede lokale tumorcontrole en maakt in veel gevallen een betere oogsparring en behoud van de gezichtsscherpte – ook op langere termijn – mogelijk. De tabel C1 in bijlage C geeft deze publicaties en de resultaten kort weer.

6.2.3 *Overige indicaties van het oog*

Behalve ter behandeling van melanoom wordt protonenbestraling ook toegepast bij enkele andere aandoeningen van het oog, onder andere: choroidea hemangioom en *choroidal neovascular membranes* (CNVM) tengevolge van leeftijdsgerelateerde maculadegeneratie (AMD). De behandeling bleek in het algemeen effectief, maar de resultaten met protonen waren niet significant beter dan met fotonenbestraling of brachytherapie.

Complicaties na protonenbestraling bij oogtumoren

Als belangrijkste bijwerkingen na bestraling met protonen worden genoemd: glaucoom, *optic disk* neuropathie, symptomatisch droge ogen, cataract, netvliesloslating, rubeosis (vorming nieuwe bloedvaatjes) en maculopathie (in maximaal 66% van de gevallen).⁵⁶ Het optreden van glaucoom kan reden zijn voor secundaire enucleatie. Sclerale necrose na bestraling is een zeldzame bijwerking en vormt geen bedreiging voor het oog (geen behandeling nodig). De frequentie van deze bijwerkingen is in het algemeen wel lager dan bij fotonentherapie.

6.2.4 Schedelbasistumoren en paraspinale chordomen en chondrosarcomen

Het gaat hierbij om een groep van zeldzame tumoren. Chirurgische verwijdering vormt de eerstaangewezen vorm van behandeling, maar radicale resectie is gewoonlijk niet goed mogelijk, en hoge bestralingsdoses zijn dan nodig om lokale controle van de tumor te bereiken bij de niet-radicaal geopereerde patiënt. Vanwege de nabijheid van de medulla oblongata (verlengde hersenmerg), de hersenstam, het ruggenmerg en andere dosislimiterende structuren (zoals de gezichtsenuw, optische chiasma (kruising van de gezichtsnerven aan de hersenbasis), en hypofyse), zijn de mogelijkheden voor radiotherapie met fotonen meestal beperkt. De gunstiger dosisverdeling met protonen maakt het mogelijk om toch hogere stralingsdoses toe te passen, wat kan resulteren in een goede lokale controle met een lage toxiciteit, zoals in een aantal patiëntenseries werd gerapporteerd.⁵⁷⁻⁶⁰ Postoperatieve bestraling met protonen na maximale chirurgische resectie lijkt zich recent te ontwikkelen als de voorkeursbehandeling voor chordomen en chondrosarcomen.⁶¹ Algemeen wordt een goede lokale tumorcontrole gerapporteerd, terwijl ook de combinatiebehandeling van fotonen (IMRT) met protonen tot betere resultaten leidt. De tabel C2 in bijlage C geeft een overzicht van de resultaten van recent onderzoek (gepubliceerd vanaf 2006).

Naar schatting komen in Nederland ongeveer 60-65 patiënten per jaar met tumoren van de schedelbasis en met paraspinale chordomen en (chondro)sarcomen mogelijk in aanmerking voor protonenbestraling.

Complicaties na protonenbestraling bij schedelbasistumoren

De meest gerapporteerde bijwerkingen na protonenbehandeling van schedelbasistumoren zijn hersenzenuwuitval, bestralingsnecrose en dysfunctie van de hypofyse. Behandeling met protonen resulteerde in het algemeen in minimale

symptomatische schade aan de hersenen. Evaluatie met MRI liet weliswaar een hogere incidentie van stralings-geïnduceerde veranderingen in de hersenen (*radiation-induced brain changes* - RIBC) zien, maar meestal zonder merkbare klinische verschijnselen.⁶² Bij enkele patiënten is beschadiging van de temporale hersenkwabben, resulterend in epilepsie, als late bijwerking gerapporteerd.⁶³

6.2.5 Overige intracraniële en spinale/paraspinale tumoren

Naast chordomen van de schedelbasis komen ook andere intracraniële tumoren in aanmerking voor radiotherapie en mogelijk voor protonenbestraling, waaronder het meningeoom (goedaardige maar lokaal destructieve tumor in de hersenvliezen). Tabel C3 in bijlage C geeft een overzicht van recent onderzoek naar de toepassing van protonenbehandeling bij deze groep van tumoren. Dit onderzoek laat zien dat deze tumoren met protonen effectief behandeld kunnen worden, en met uitkomsten die vergelijkbaar of beter zijn dan met conventionele radiotherapie.

Complicaties na protonenbestraling van overige intracraniële tumoren

Er zijn enkele ernstige bijwerkingen na bestraling van intracraniële tumoren met protonen gerapporteerd: bij meningeomen kan soms late schade aan de oogzenuw, leidend tot blindheid, optreden⁶⁴; ook werd in één geval het ontstaan van een anaplastisch glioom 13 jaar na gecombineerde protonen-fotonenbestraling bij een patiënt met chondrosaroom gemeld.⁶⁵

6.2.6 Tumoren bij kinderen en adolescenten

Bij rond 500 kinderen per jaar in Nederland wordt de diagnose kanker gesteld. Leukemieën, lymfomen, kanker van het centraal zenuwstelsel, en sarcomen van bot en weke delen komen het meest voor (volgens de SKION Registratie*). De overleving bij kanker op de kinderleeftijd heeft de laatste decennia een belangrijke toename te zien gegeven en de huidige genezingskans bedraagt 60-70%. Als gevolg hiervan worden echter ook vaker late complicaties van de behandeling gezien. Amerikaans onderzoek (*Childhood Cancer Survivor Study*) heeft laten zien dat na behandeling op de kinderleeftijd in latere jaren ernstige chronische en zelfs levensbedreigende aandoeningen kunnen optreden bij een aanzienlijk deel van de patiënten.^{66,67} Een beoordeling van de negatieve uitkomsten voor

* SKION - Stichting Kinderoncologie Nederland.

de gezondheid bij een cohort van ruim 1 300 Nederlandse patiënten die hun kanker op de kinderleeftijd langdurig hebben overleefd, geeft aan dat op een gemiddelde leeftijd van 24 jaar bij 55% van de overlevers die eerder radiotherapie kregen, sprake was van een zware of ernstige ziektelast door bijwerkingen.⁶⁸ Deze late gevolgen na bestraling omvatten groeistoornissen, cognitieve stoornissen, gehoorklachten, stoornissen van de endocriene functies, de nier en de geslachtsklieren, en ook door straling veroorzaakte secundaire tumoren.⁶⁹ Duidelijk is wel dat het risico op dit soort gevolgen wordt beïnvloed door het totale volume gezond weefsel dat is blootgesteld aan bestraling en door de hoogte van de dosis die daarbij is toegediend.

Dosimetrische vergelijkingen hebben laten zien dat protonenbestraling in het algemeen resulteert in een belangrijk lagere integrale dosis (dat wil zeggen: de gemiddelde dosis in het gehele lichaam, wat van belang is voor het risico op secundaire tumoren), en in betere sparing van gezond weefsel en kwetsbare structuren.^{70,71} Onderkend wordt dat dit een belangrijk voordeel oplevert voor kinderen die bestraald moeten worden vanwege tumoren van het centraal zenuwstelsel⁷², intracranieële tumoren (zoals medulloblastoom, ependymoom)^{70,73}, (rhabdomyo)sarcoom⁷⁴⁻⁷⁶, retinoblastoom en lymfomen. Een recente analyse van het risico op secundaire kanker bij patiëntjes die in het Harvard Medisch Centrum met protonen waren behandeld en waarbij een vergelijking werd gemaakt met conventionele fotontherapie, laat zien dat het gebruik van protonenbestraling een zelfde goede werkzaamheid bezit, maar een significant lagere kans op secundaire kanker geeft.⁴⁵ In een soortgelijk vergelijkend onderzoek, waarbij in een simulatiemodel een craniospinale bestralingstechniek werd nagebootst, met achtereenvolgens conventionele radiotherapie, fotonen IMRT en protonenbestraling (met zowel *passive scattering* als *spotscanning* techniek), bleek dat de kans op het ontstaan van secundaire kanker met fotontherapie (conventionele RT en IMRT) respectievelijk 6 en 11 keer groter was dan met protonenbestraling (*passive scattering* techniek). Als echter de *scanned beam* techniek werd toegepast, dan nam het voordeel van protonenbestraling nog verder toe.⁷⁷ Dit verschil in risico is vooral van belang voor hen die kanker op de kinderleeftijd overleven en vervolgens geconfronteerd worden met het vooruitzicht dat secundaire tumoren op latere leeftijd kunnen optreden, met mogelijk ernstige en bedreigende fysieke en psychologische gevolgen.⁷⁸

Om bovenstaande redenen zijn bij de behandeling van kanker bij kinderen de inspanningen er vooral op gericht om strategieën te ontwikkelen die de blootstelling van gezonde weefsels en kwetsbare organen aan straling verminderen. Een

denkbare benadering zou zijn om voor elk kind dat wegens kanker in aanmerking komt voor radiotherapie, een behandeling met protonen mede in overweging te nemen (indien deze modaliteit beschikbaar is). Een individuele afweging (op basis van gesimuleerde behandelplannen) kan dan uitwijzen of van protonenbestraling ook belangrijk voordeel mag worden verwacht. Uiteraard zullen hierbij ook de kosten van deze behandeling in de afweging betrokken moeten worden. Op dit moment is naar de kosteneffectiviteit van protonenbehandeling nog nauwelijks onderzoek gedaan. Wel maakten Lundkvist en medewerkers een kostenbatenanalyse van protonenbehandeling bij patiënten met medulloblastoom (tumor in de kleine hersenen). De uitkomst van deze analyse liet zien dat protonenbestraling kostenbesparend kan zijn in vergelijking tot fotontherapie, voornamelijk als gevolg van de reductie van het optreden van late bijwerkingen.⁷⁹ Nader onderzoek zal moeten uitwijzen of dit ook opgaat voor andere vormen van kanker.

6.2.7 Kindertumoren die in aanmerking komen voor radiotherapie

Bij kanker op de kinderleeftijd kunnen een aantal groepen van (zeldzame) tumoren onderscheiden worden, die in aanmerking komen voor radiotherapie en mogelijk ook voor protonenbehandeling.⁸⁰

- bottumoren: laaggradige sarcomen van de schedelbasis, snelgroeiende benigne chondrosarcomen, Ewing sarcoom van de schedel
- weke delen sarcoom: waaronder rhabdomyosarcoom (kanker van het spierweefsel)
- hoofd/halstumoren, waaronder craniofaryngioom (hypofyse tumor) en orbita (oogkas) rhabdomyosarcoom
- laaggradig glioom, waaronder opticus glioom (glioom van de visuele banen)
- meningeoom (goedaardige/kwaadaardige tumor in de hersenvliezen)
- overige hersentumoren: medulloblastoom, ependymoom, laaggradig astrocytoom
- extracraniële tumoren, met name neuroblastoom
- oogtumoren, waaronder melanoom, retinoblastoom.

In totaal komen naar schatting in Nederland jaarlijks 140-150 kinderen met een hiervoor genoemde vorm van kanker en op grond van bovenstaande overwegingen, in aanmerking voor protonenbestraling. Tabel C4 in bijlage C geeft een overzicht van de resultaten van recent onderzoek naar de klinische effectiviteit van protonenbestraling, alsmede de uitkomsten van dosimetrische vergelijking van protonen versus conventionele radiotherapie bij kindertumoren. Hieruit

blijkt dat protonenbestraling een belangrijke aanvulling vormt op de bestaande behandelmodaliteiten voor deze uiteenlopende groep van tumoren. Voor een aantal van deze tumoren dient protonenbestraling zich aan als voorkeursbehandeling, vooral vanwege zijn weefsel- en orgaansparende mogelijkheden. Hierdoor zullen, naar verwachting, in latere jaren minder klachten optreden en zal de kans op secundaire tumoren afnemen.

Complicaties na protonenbestraling van kindertumoren

In het algemeen zijn de acute stralingsgerelateerde bijwerkingen van de bestraling bij kinderen gelijk aan die bij volwassenen (onder meer: huidreacties, vermoeidheidsklachten).⁸¹ Het zijn juist de complicaties van radiotherapie op langere termijn die voor bijzondere problemen zorgen. Deze bijwerkingen betreffen: groei- en ontwikkelingsstoornissen (geremde botuitgroei), hypothyreoïdie (vertraagde werking schildklier), verminderde longfunctie, aandoeningen van de hersenen, en neuropsychologische stoornissen (leerachterstand). Met name belangrijk bij kinderen is de kans op het ontstaan van secundaire kwaadaardige tumoren; dit met het oog op de langdurige overleving en de verdere levensloop van kinderen met tumoren. De incidentie van behandelingsgerelateerde secundaire kanker bij kinderen is circa 14% na 10 jaar, waarvan 90% is geïnduceerd door radiotherapie.⁸² De ontwikkeling van geavanceerde bestralingstechnieken (zoals 3D-CRT, IMRT) is er mede op gericht deze lange-termijn risico's te verminderen.

Protonenbestraling blijkt, vooral bij de behandeling van kinderen, een veelbelovende ontwikkeling vanwege zijn buitengewone fysische eigenschappen, zoals de gunstige dosisverdeling. Er zijn goede aanwijzingen dat protonenbestraling het optreden van lange-termijn bijwerkingen belangrijk kan verminderen. Anderzijds bestaat bij protonenbestraling (met de gebruikelijke passieve *scattering* techniek) een klein risico op neutronencontaminatie gedurende de opwekking van de protonen; dit zou kunnen leiden tot stralingsblootstelling van bijvoorbeeld de hersenen en mogelijk het ontstaan van stralingsgeïnduceerde secundaire tumoren en andere late bijwerkingen.^{77,83-85} De ontwikkeling en toepassing van zogeheten *spotscanning* protonentechniek lijkt echter een adequate oplossing voor dit probleem (zie hoofdstuk 9).

6.3 'Potentiële' indicaties (gericht op verbeterde werkzaamheid van de behandeling)

Deze 'potentiële' indicaties omvatten gevallen waarbij protonen specifiek toegepast kunnen worden om de lokale tumorcontrole te verbeteren (zie tabel 6.3). Twee belangrijke groepen zijn te onderscheiden.

De eerste categorie omvat patiënten bij wie de gangbare 'standaard' bestralingsdosis niet gegeven kan worden zonder dat een hoeveelheid straling terecht komt in de kwetsbare organen, wat een onacceptabel risico op stralings-geïnduceerde bijwerkingen met zich brengt. Sommige bijwerkingen worden beschouwd als onaanvaardbaar omdat ze een desastreuze uitwerking hebben op de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (zoals verlamming of volledige blindheid), of zelfs tot de dood kunnen leiden (bijvoorbeeld door ernstige bestralingspneumonitis – acute ontsteking van longweefsel). In deze gevallen is het algemeen geaccepteerd dat de stralingsdosis in de kwetsbare organen wordt beperkt om deze bijwerkingen te voorkómen, maar de prijs hiervoor is wel een lagere dosis in het doelvolumen (de tumor) en dus een geringere kans op lokale controle. Deze indicaties worden aangeduid als '*individueel*' in tabel 6.3.

De tweede categorie omvat indicaties waarvoor RCT's noodzakelijk zullen zijn om het mogelijke voordeel van protonen bij dosisescalatie en – als mogelijk gevolg daarvan – verbeterde lokale controle te onderzoeken. Het totaal aantal patiënten (in de tabel) is daarom door twee gedeeld, onder de aanname dat een twee-armige RCT zal worden uitgevoerd. Deze indicaties zijn in tabel 6.3 aangegeven als 'RCT', en worden nader besproken in de paragrafen 6.2.1 (longkanker) en 6.2.2 (prostaatcancer). Naar verwachting zullen in Nederland jaarlijks ongeveer 1200-1250 patiënten met 'potentiële indicaties' in aanmerking komen voor protonenbestraling (zie tabel 6.3). In deze tabel is het geschatte aantal patiënten dat in 2005 voor een bepaalde indicatie behandeld werd met radiotherapie berekend aan de hand van een rekenwijze zoals gepresenteerd in het recente NPRO rapport van juni 2007 (*Groei met kwaliteit in de Radiotherapie. Een vooruitblik tot 2015.*) Het percentage patiënten dat in aanmerking komt voor protonenbestraling is geschat op basis van de beschikbare literatuur.

Tabel 6.3 Percentage en aantal patiënten in Nederland dat in aanmerking komt om deel te nemen aan RCT-onderzoek naar de rol van protonenbestraling met dosis-escalatie om de lokale tumorcontrole te verbeteren.

Tumorlocatie	Aantal patiënten behandeld met RT in Nederland 2005			Deelname onderzoek ^d	Geschat percentage 'potentiële indicaties' ^e	Geschat aantal 'potentiële indicaties' ^f
	Aantal patiënten met kanker in NL 2005 ^a	Percentage patiënten met RT ^b	Aantal patiënten met RT ^c			
<i>Intracranieële tumoren</i>						
Maligne hersentumoren	1 022	92%	940	RCT	25%	235 (118)
Herbestraling	200	100%	200	individueel	25%	50
<i>Hoofd/hals tumoren</i>						
Paranasale sinustumoren (neusbijholten)	147	100%	147	individueel	25%	37
Nasofarynx tumoren (neus-keelholte)	120	100%	120	individueel	10%	12
Speekselkliertumoren	129	87%	112	individueel	10%	11
Herbestraling	150	100%	150	individueel	25%	38
<i>Urologische tumoren</i>						
Prostaat	8 773	60%	5 264	RCT	10%	526 (263)
Blaas	2 616	58%	1 517	RCT	10%	152 (76)
<i>Intrathoracale tumoren</i>						
Niet-kleincellige longkanker	7 848	76%	5 964	RCT	20%	1 192 (596)
<i>Sarcomen</i>						
Retroperitoneale sarcomen	56	100%	56	individueel	25%	14
Totaal	21 061		14 471			2 267
Totaal, uitgaande van een deelname van 50% van patiënten in RCT onderzoek						1 215

^a Jaarlijks aantal patiënten met specifieke vorm van kanker in Nederland, volgens Nederlandse Kanker Registratie 2005.

^b Geschat percentage patiënten met specifieke vorm van kanker dat radiotherapie krijgt, gebaseerd op CCORE rapport en aangepast in NVRO rapport.

^c Geschat aantal patiënten met specifieke vorm van kanker dat radiotherapie krijgt, gebaseerd op CCORE rapport en aangepast in NVRO rapport (=aantal patiënten met kanker x % patiënten behandeld met RT).

^d RCT = patiënten die in aanmerking komen voor RCT-onderzoek (aantal gedeeld door 2, uitgaande van 2-armige RCT); Individueel = patiënten die in aanmerking komen voor protonenbestraling op individuele criteria (dosisescalatie zonder verhoogd risico op bijwerkingen).

^e Geschat percentage patiënten met specifieke vorm van kanker met een 'potentiële indicatie' voor protonenbestraling, gebaseerd op beschikbare vergelijkende *in-silico* studies en deskundigenoordeel.

^f Geschat aantal patiënten met specifieke vorm van kanker met een 'potentiële indicatie' voor protonenbestraling. Getallen tussen haakjes zijn patiënten die deelnemen aan RCT-onderzoek en die daadwerkelijk met protonen worden bestraald. Het betreft maximale aantallen gebaseerd op beschikbare *in-silico* studies en deskundigenoordeel.

6.3.1 Longkanker

De diagnose 'longkanker' wordt bij de meeste patiënten pas gesteld wanneer de ziekte al in een vergevorderd stadium is, en ze daardoor niet langer baat hebben bij een chirurgische ingreep (resectie). Radiotherapie met fotonen heeft een belangrijke rol in de behandeling van niet-kleincellige longkanker (NSCLC), bij voorkeur in combinatie met gelijktijdige chemotherapie. De toepassing ervan in een vroeg stadium van de ziekte is eveneens uitvoerig gedocumenteerd, omdat veel patiënten niet in aanmerking komen voor een chirurgische aanpak vanwege bijkomende ziekten. Bij deze patiënten geeft behandeling met hoge doses fotonen met gebruikmaking van stereotactische technieken een even goede lokale controle als wanneer chirurgisch wordt ingegrepen,^{31,86,87} en gaat dit gepaard met weinig bijwerkingen doordat het bestraalde volume relatief klein is.

Een drietal onderzoeken⁸⁸⁻⁹⁰ heeft laten zien dat er bij longkanker in stadium IA-B een vergelijkbaar goede lokale controle kan worden bereikt door protonen toe te dienen in een behandelingschema met hypofractionering, en met een geringe toxiciteit. Vanuit dit gezichtspunt, en gelet op de nu al gunstige therapeutische mogelijkheden met stereotactische fotonenbestraling, lijkt de conclusie gerechtvaardigd dat de toegevoegde waarde van protonenbestraling in een vroeg stadium van niet-kleincellige longkanker waarschijnlijk nogal beperkt is. Dit zou echter anders kunnen liggen voor longkanker in een lokaal vergevorderd stadium. De met fotonen bereikte loco-regionale controle in die gevallen is beperkt, en de uitkomsten van zowel gerandomiseerd als niet-gerandomiseerd onderzoek laten zien dat verhoging van de bestralingsdosis (dosisescalatie) bij NSCLC kan leiden tot een betere lokale controle van de tumor.^{12,13} Het is echter wel zo, dat de mogelijkheden van dosisescalatie beperkt worden door de stralingsdosis die terecht komt in kwetsbare organen als de longen zelf, de slokdarm, het hart en het ruggenmerg. Voor wat betreft deze organen is het bestaan van een dosis-volume-effect relatie vast komen te staan in meerdere retrospectieve en prospectieve cohort-onderzoeken.^{91,92} Met het oog hierop is het bereiken van verbeterde dosisconformiteit, dat willen zeggen de toediening van een hogere dosis in het doelvolume onder gelijktijdige vermindering van de dosis in de kwetsbare organen, uit behandelingsoogpunt erg relevant.

In-silico onderzoek heeft inderdaad bevestigd dat de dosis in de kwetsbare organen door toepassing van protonen belangrijk verminderd kan worden in vergelijking met geavanceerde fotonentechnieken (IMRT). Dit maakt dosisescalatie in de tumor mogelijk, zonder toename van het risico op ontoelaatbare toxiciteit, waarbij tevens de kans op ernstige bijwerkingen afneemt.^{93,94} In een onderzoek

van Chang en medewerkers werd bij 15 patiënten met stadium III longkanker een optimaal behandelplan opgesteld met respectievelijk fotonen (3D CRT of IMRT), en protonen.⁹⁴ In alle gevallen was de stralingsdosis in de longen, het ruggenmerg, het hart en de slokdarm, maar ook de integrale dosis lager met protonenbestraling, zelfs indien dit werd vergeleken met fotonen IMRT. En ook wanneer dosisescalatie op het doelvolumen werd toegepast, kon met protonenbestraling een aanzienlijke vermindering van de dosis in het gezonde longweefsel, de slokdarm, het ruggenmerg en het hart worden bereikt. Daarbij werd met protonenbehandeling een absolute vermindering van de integrale dosis buiten het doelvolumen met 33-61% bereikt. Daaruit mag geconcludeerd worden dat protonenbestraling met dosisescalatie bij NSCLC kan leiden tot een betere lokale controle en overleving, terwijl de bijwerkingen gelijk blijven, of zelfs afnemen. Op dit moment lopen er verschillende fase I/II onderzoeken om de therapeutische werkzaamheid en toxiciteit van protonenbestraling bij patiënten met inoperabel niet-kleincellige longkanker in stadium II/III/A/B, te beoordelen. (zie archief klinische trials NCT00495170, NTC00614484, en NCT00495040)

Diverse onderzoeken richten zich ook op de fysische en technische problemen die samenhangen met protonenbestraling bij longkanker.⁹⁵⁻⁹⁹ Variaties in de (weefsel)dichtheid veroorzaakt door de ademhaling van de patiënt, geven aanleiding tot veranderingen in de dracht van de protonen en hebben mogelijk afwijkingen in de geometrie tot gevolg. Door de beperkte dieptewerking van protonen heeft dit effect grotere gevolgen bij bestraling met protonen dan met fotonen. Door toepassing van 4D-CT planning en technieken als ‘smearing’ (zie bijlage E) en reconstructie van ‘gemiddelde doelvolumes’ kunnen deze problemen overwonnen worden.

Samenvattend mag men stellen dat de resultaten van *in-silico* onderzoek bij lokaal vergevorderde longkanker laten zien dat verdere dosisverhoging in principe mogelijk is door protonen in plaats van fotonen toe te passen, en zonder dat de dosis in de kwetsbare organen daarbij eveneens toeneemt. Aangezien de uitkomsten van een reeks onderzoeken laten zien dat bij NSCLC de loco-regionale tumorcontrole eveneens verbeterd kan worden door de dosis te verhogen, heeft men met protonenbestraling de mogelijkheid om de therapeutische breedte (en daarmee de genezingskans) te verbeteren. Tot op heden zijn er echter slechts weinig gegevens voorhanden over de toepassing van protonen in de klinische praktijk, die de resultaten van deze vergelijkende planningsonderzoeken ondersteunen.⁹⁹ Zorgvuldig opgezet prospectief klinisch onderzoek (RCT's) is nodig om de voordelen van protonenbehandeling, ten opzichte van andere geavanceerde bestralingstechnieken, te beoordelen en te bevestigen. Hierbij

moet wel terdege rekening gehouden worden met de bijzondere technische vereisten van protonenbestraling bij longkanker.

6.3.2 Prostaatkanker

Dat een verhoogde stralingsdosis een gunstig effect heeft op het onder controle krijgen van prostaatkanker valt reeds af te leiden uit enkele gerandomiseerde onderzoeken, waarin 3D-CRT en IMRT met fotonen werden toegepast, en uit een onderzoek waarin fotonen en protonen juist werden gecombineerd.¹⁰⁰ De voorste wand van het rectum (endeldarm), dat aan de rugkant is gelegen en in direct contact staat met de prostaat, is het meest kwetsbare orgaan dat bij deze vorm van kanker bepalend is voor de hoogte van de toe te dienen dosis. Onderzoek naar dosisplanning alsmede klinische ervaring opgedaan in het Massachusetts General Hospital in Boston, geven aan dat met protonenbestraling een zelfde hoge stralingsdosis (als met fotonen) op de prostaat kan worden gegeven, en dat daarmee de tumor effectief vernietigd kan worden maar zonder gelijktijdige flinke toename van de complicaties. Ook blijkt het mogelijk met protonenbehandeling de totale hoeveelheid bekkenweefsel dat een lagere stralingsdosis krijgt te verminderen.¹⁰¹ Het is echter nog niet duidelijk of dit voordeel zich ook vertaalt in een wezenlijk verschil in behandeluitkomst. Dit zal in klinisch onderzoek verder uitgezocht moeten worden, waarbij tumorcontrole centraal staat, maar ook – wat misschien nog belangrijker is – het verminderen van bijwerkingen en behoud van kwaliteit van leven.¹⁰² Benadrukt moet ook worden dat brachytherapie voor veel patiënten met prostaatkanker een goed alternatief vormt voor externe bestralingsbehandeling met fotonen of protonen. Echter bij patiënten bij wie brachytherapie niet goed uitvoerbaar is of om andere redenen wordt uitgesloten (bijvoorbeeld vanwege de eigen voorkeur van de patiënt), zou protonenbestraling toegepast kunnen worden om een hogere dosis te kunnen geven zonder dat ook de dosis in de kwetsbare organen toeneemt. Gegeven de huidige beschikbaarheid van andere effectieve behandelopties bij prostaatkanker, schat de commissie dat hooguit 10% van alle patiënten met prostaatkanker die nu met radiotherapie worden behandeld, in aanmerking komen voor een onderzoek met protonen (zie tabel 6.3).

6.4 Op modellen gebaseerde indicaties (nadruk op verbetering behandelkwaliteit)

Onder de ‘op modellen gebaseerde indicaties’ (*model-based indications*) vallen die patiënten bij wie protonenbestraling eerst en vooral wordt toegepast om het

optreden van bijwerkingen van de bestraling te verminderen. Als individueel vergelijkend planningonderzoek uitwijst dat het risico van bijwerkingen belangrijk verminderd kan worden door protonen in plaats van fotonen toe te passen, dan zal men bij zo'n patiënt in feite steeds de voorkeur willen geven aan protonenbehandeling, wanneer die modaliteit beschikbaar is. Deze strategie zal klinisch gevalideerd moeten worden op basis van prospectief cohortonderzoek met historische controles. De inschatting is dat in Nederland zo'n 5 000 patiënten in aanmerking zouden kunnen komen voor protonenbestraling uitgaande van deze 'op modellen gebaseerde indicaties' (zie tabel 6.4). Ook dit getal is afgeleid van de aantallen patiënten die in 2005 met radiotherapie werden behandeld, volgens de rekenwijze van het eerder genoemde NPRO rapport. In de nu volgende paragrafen worden de meest voorkomende diagnoses nader uitgewerkt. Hierbij zijn de gemetastaseerde patiënten niet in aanmerking genomen.

6.4.1 Longkanker

De belangrijkste bijwerkingen van bestraling bij longkanker zijn: 1) slikklachten die het gevolg zijn van beschadiging van de slokdarm (stralings-esofagitis), wat zich op termijn kan ontwikkelen tot blijvende slikproblemen (dysfagie), 2) stralings-pneumonitis (ontsteking van de longblaasjes), en 3) longfibrose (bindweefselvorming in de long) wat op den duur leidt tot blijvend verlies van longfunctie. Deze bijwerkingen komen veel voor en blijken een negatieve invloed te hebben op de gezondheids-gerelateerde kwaliteit van leven.^{19,103,104} De kans op deze bijwerkingen hangt in hoge mate samen met de stralingsdosis in respectievelijk de slokdarm¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ en de longen.^{91,108-110}

Het aantal *in-silico* onderzoeken waarin de thans gebruikte fotonentechnieken worden vergeleken met protonen is nog erg beperkt. Deze onderzoeken laten echter wel zien dat in de praktijk de stralingsdosis in de kwetsbare organen, zoals de long en de slokdarm, meestal belangrijk verminderd kan worden door protonen toe te passen.¹¹¹⁻¹¹³ Zo laten de eerste resultaten van klinisch onderzoek (in het Amerikaanse MD Anderson Kankercentrum in Houston) waarbij protonenbestraling werd vergeleken met fotonen IMRT bij niet-kleincellige longkanker, inderdaad zien dat de kans op bestralings-pneumonitis en esofagitis met protonen aanzienlijk afnam.¹¹² Bovendien bleek het ondergaan van gelijktijdige chemotherapie voor patiënten beter uitvoerbaar en makkelijker te verdragen, doordat de hematologische toxiciteit van de behandeling verminderde, wat zich liet verklaren door een lagere stralingsdosis in het beenmerg.

Een voorlopige conclusie is dat bestraling met protonen weinig extra voordeel zal bieden bij de vroege stadia van longkanker (stadium I), gezien het feit

dat de lokale controle met stereotactische radiotherapie daar al zeer goed is en de bijwerkingen op korte en langere termijn verwaarloosbaar. Op basis van eerdergenoemde literatuur wordt het grootste voordeel verwacht bij de uitgebreidere stadia die in aanmerking komen voor chemoradiatie bij zowel kleincellig (*limited disease*) als niet-kleincellig longcarcinoom (stadia II en III), en dan met name in verband met een reductie van bijwerkingen. De geschatte aantallen in tabel 6.4 hebben derhalve geen betrekking op gemetastaseerde (NSCLC) of *extensive disease* (SCLC) patiënten.

Tabel 6.4 Geschatte percentages en aantallen Nederlandse patiënten die voor protonenbestraling in aanmerking komen, met als doel de kans op bijwerkingen te verminderen.

Tumorlocatie	Aantal patiënten behandeld met radiotherapie in Nederland (IKC 2005)			Geschat percentage 'model-based' indicaties ^d	Geschat aantal 'model-based' indicaties ^e
	Aantal patiënten met kanker in NL 2005 ^a	Percentage patiënten behandeld met RT ^b	Aantal patiënten behandeld met RT ^c		
<i>Intracranieële tumoren</i>					
meningeoom	300	50%	150	50%	75
herbestraling	200	100%	200	25%	50
<i>Hoofd-hals kanker</i>					
paranasale sinustumoren (neusbijholten)	147	100%	147	50%	74
nasofarynxcarcinoom (neus-keelholte)	120	100%	120	65%	78
mondholte kanker	904	78%	705	25%	176
farynxkanker (keelholte)	415	100%	415	70%	291
larynxkanker (strottenhoofd)	751	100%	751	50%	376
herbestraling	150	100%	150	50%	75
<i>Urologische tumoren</i>					
prostaat	8 773	60%	5 264	10%	526
blaas	2 616	58%	1 517	10%	152
<i>Intrathoracale tumoren</i>					
niet-kleincellige longkanker	7 848	76%	5 964	15%	895
kleincellige longkanker	1 962	76%	1 491	15%	223
<i>Borstkanker</i>					
borstkanker	12 171	83%	10 102	5%	505
<i>Gynaecologische tumoren</i>					
vulva/vagina	319	71%	226	10%	23
cervix uteri (baarmoederhals)	687	58%	398	25%	100
corpus uteri (baarmoeder)	1 848	46%	850	25%	213
<i>Gastro-intestinale tumoren</i>					
slokdarmkanker	1 546	80%	1 237	25%	309
maagkanker	1 987	20%	397	25%	99
rectumkanker	3 872	61%	2 362	10%	236

alveeskliekkanker	1 777	20%	355	10%	36
<i>Haematol. maligniteit</i>					
Hodgkin	393	65%	255	10%	26
Non-Hodgkin	2 713	30%	814	10%	81
<i>Sarcoom</i>					
retroperitoneaal sarcoom	56	100%	56	75%	42
sarcoom in arm/been	650	100%	650	25%	163
<i>Totaal</i>	52 795		34 697		4 824

- ^a Aantal patiënten per jaar met specifieke vorm van kanker in Nederland, op grond van de Nederlandse Kanker Registratie 2005.
- ^b Geschat percentage patiënten met specifieke vorm van kanker dat in aanmerking komt voor behandeling met radiotherapie, op basis van CCORE rapport en aangepast in het NVRO rapport.
- ^c Geschat aantal patiënten met specifieke vorm van kanker dat in aanmerking komt voor behandeling met radiotherapie, op basis van CCORE rapport en aangepast in het NVRO rapport (= totaal aantal patiënten met kanker x % patiënten dat RT krijgt).
- ^d Geschat percentage patiënten met specifieke vorm van kanker met een 'model-based' indicatie voor protonenbestraling, gebaseerd op beschikbare vergelijkende *in-silico* studies en deskundigenoordeel.
- ^e Geschat aantal patiënten met specifieke vorm van kanker met een 'model-based' indicatie voor protonenbestraling; maximale aantallen gebaseerd op beschikbare *in-silico* studies en deskundigenoordeel..

6.4.2 Hoofd-hals kanker

De patiëntoverleving bij hoofd-halskanker wordt voornamelijk bepaald door de mate waarin loco-regionale tumorcontrole wordt bereikt, waarvoor een hoge dosis straling in de tumor is vereist. Daarbij komt dat de meeste tumoren in het hoofd-hals gebied een hoog risico op occulte uitzaaiingen in de regionale lymfeklieren kennen, waarvoor electieve bestraling van beide zijden van de hals wordt gegeven. Het uiteindelijk gevolg is dat bij veel patiënten een hoge dosis straling in een groot volume gezond weefsel terecht komt, wat aanleiding is tot een reeks van bijwerkingen, zoals een droge mond, slikklachten, tandcariës, en hoorproblemen. Sommige van deze bijwerkingen beschouwt men als onaanvaardbaar omdat ze een desastreuze uitwerking hebben op de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (in een enkel geval leidend tot verlamming of blindheid)¹⁸ of in uitzonderlijke gevallen, en meestal als gevolg van een 'calculated risk', de dood tot gevolg kunnen hebben (door het afsterven van hersenweefsel). Onder radiotherapeuten is het algemeen geaccepteerde uitgangspunt dat de stralingsdosis op deze kwetsbare organen beneden een zekere drempel moet blijven, ook al betekent dat een lagere dosis in het doelvolume en dus een grotere kans op een lokale terugkeer van de kanker.

Een recente analyse van gegevens inzake kwaliteitsbewaking bij bestraling, verzameld in het kader van een RCT inzake hoofd-halstumoren, liet inderdaad zien dat een suboptimale bestraling – het gevolg van te lage dosering in het

tumorgebied – leidde tot een sterk verminderde lokale controle en overleving (zie L. Peters, abstract EHNS-ESTRO 2009). De kans op tal van bijwerkingen na bestraling in het hoofd-halsgebied, hangt samen met de stralingsdosis en het bestraalde volume van bepaalde kwetsbare organen. Het risico van bijvoorbeeld xerostomie (een permanent droge mond) neemt sterk toe naarmate de gemiddelde dosis op de speekselklieren^{30,91,114-116} wordt verhoogd, en de kans op slikklachten stijgt als men de stralingsdosis op de slikspieren van de keel verhoogt.^{117,118} Vanwege deze samenhang is aannemelijk, dat vermindering van de dosis op deze structuren het ontstaan van deze bijwerkingen juist kan voorkomen.

Een aantal *in-silico* onderzoeken doet verslag van de mogelijkheden die protonen, in vergelijking met fotonen, bieden om tot vermindering van de dosis op de kwetsbare organen te komen, en laat zien dat met protonen deze dosis flink gereduceerd kan worden. Dit geldt in het bijzonder voor tumoren die ontstaan in de farynx (slokdarmhoofd)¹¹⁹⁻¹²² en de paranasale sinussen (neusbijholten)¹²³⁻¹²⁶, en die voorkomen bij patiënten met hoofd-halstumoren die aan beide zijden van de hals zijn bestraald, wat bij de meerderheid van hen het geval is.¹¹⁹ Sommige onderzoeken lieten zien dat een belangrijke vermindering van de kans op bijwerkingen, zoals vooraf geschat op basis van bestaande en gevalideerde NTCP-modellen, in de praktijk daadwerkelijk bij ongeveer 70% van de patiënten optrad.^{119,121}

6.4.3 Borstkanker

Patiënten met een tumor in de linkerborst blijken een hoger risico op late hartklachten te hebben dan patiënten met kanker in de rechterborst (16% tegen 11,6%).^{127,128} Dit risico neemt nog verder toe als systemische antikankermedicatie wordt toegepast en wanneer het om jongere patiënten gaat.¹²⁹ Omdat de incidentie van borstkanker bij jongere vrouwen op zich al stijgt met zo'n 2% per jaar¹³⁰, en de overgrote meerderheid van deze patiënten inderdaad adjuvante systemische behandeling krijgt, is dit reden tot groeiende bezorgdheid. Daar komt bij, dat patiënten met borstkanker in een plaatselijk vergevorderd stadium, of die behandeld zijn met lokale bestraling, ook een verhoogde kans hebben op stralingsgeïnduceerde schade aan de longen.

De uitkomsten van *in-silico* onderzoek hebben laten zien dat de toepassing van protonen er toe leidt dat een geringere dosis terecht komt in de gezonde weefsels buiten het doelvolumen, zoals het hart en de longen, zowel bij (gedeeltelijke) bestraling van de borst¹³¹⁻¹³³ als bij algemene plaatselijke bestraling¹³⁴, dit in vergelijking met 3D-CRT en IMRT. In theorie zou zich dat moeten vertalen in

minder hartklachten en sterfte bij deze patiënten op de langere termijn, en zou dit ook vaker kunnen resulteren in een betere levensverwachting. Verder onderzoek is zeker nodig om met meer nauwkeurigheid vast te stellen welke patiënten hiervan het meest kunnen profiteren. Omdat er echter een relatief lange periode zit tussen de behandeling en het daadwerkelijk optreden van late bijwerkingen, zal het naar verwachting nog meerdere jaren duren voordat de resultaten van dit onderzoek bekend zijn. Nu actuele klinische gegevens ontbreken, kan een kosten-batenanalyse misschien enig inzicht geven in de mogelijke voordelen voor deze omvangrijke groep patiënten. Onderzoeksgegevens uit Zweden en de Verenigde Staten geven aanwijzingen dat de behandeling met protonen kosteneffectief zou kunnen zijn voor geselecteerde patiënten met kanker in de linkerborst.³⁰⁻³²

6.4.4 Prostaatkanker

Zoals al is beschreven in paragraaf 6.2.2, neemt de kans op controle van prostaatkanker toe wanneer men de stralingsdosis verhoogt. Dit gaat echter tevens gepaard met het vaker optreden van vooral darmklachten en klachten van de urinewegen en genitalia.^{29,135,136} Door de toepassing van moderne fotonenbestralingstechnieken kan men dit risico beperken.²⁹ Met protonenbestraling kan men in theorie eenzelfde dosisverdeling bereiken rond de prostaat, maar wel met een lagere dosis in het gezonde weefsel buiten het doelgebied.¹³⁷⁻¹⁴¹ En hoewel de resultaten van *in-silico* onderzoek erop wijzen dat die lagere dosis in de gezonde weefsels inderdaad gerealiseerd wordt, blijft de rol van protonenbestraling bij prostaatkanker voorlopig op zijn minst controversieel¹⁴², omdat de klinische betekenis van zo'n dosisvermindering op dit moment nog onduidelijk is en – liefst in een RCT – om opheldering vraagt.

Bij prostaatkanker in meer gevorderde stadia worden de lymfeklieren in het bekken gewoonlijk mee bestraald. Dit zorgt voor een flinke toename van de stralingsdosis op de ingewanden (dikke en dunne darm). Omdat het optreden van bijwerkingen direct samenhangt met het bestraalde volume, mag men verwachten dat protonenbehandeling het aantal klachten verder kan doen afnemen.

6.5 Indicaties gericht op het verminderen van secundaire tumoren

Ondanks zijn gunstige effect op het bereiken van lokale tumorcontrole, kleeft aan bestraling tegelijkertijd ook het risico op het veroorzaken van secundaire kanker. Vooral jongere patiënten hebben een verhoogde kans om na een bestralingsbehandeling secundaire tumoren te krijgen, omdat het ontstaan van deze tumoren

met name wordt bevorderd naarmate de radiotherapie op jongere leeftijd wordt gegeven.^{43,143,144} De verhoogde kans op een secundaire maligniteit komt zo'n 5 tot 10 jaar na de bestralingsbehandeling tot uiting en blijft ten minste 30 tot 35 jaar bestaan.^{42,144,145} Gegevens over Japanse overlevenden van de atoombom in de Tweede Wereldoorlog laten zien dat het verhoogde risico dat zij door hun bestraling hebben opgelopen een leven lang aanwezig blijft. Deze informatie is met name relevant voor patiënten die in hun jeugd of adolescentie wegens een maligniteit met radiotherapie zijn behandeld: eenmaal genezen is hun levensverwachting uitstekend, maar deze wordt mogelijk bedreigd door de toegenomen kans op secundaire kanker.^{145,146}

Diverse onderzoeken, waaronder enkele Nederlandse, hebben gerapporteerd over de late bijwerkingen van bestraling, waaronder het ontstaan van secundaire tumoren.^{41-43,147,148} Deze onderzoeken hebben laten zien dat het risico op stralingsgeïnduceerde secundaire kanker toeneemt met de totale stralingsdosis in de gezonde weefsels.^{143,147,1149,150} Het bestaan van een lineaire dosis-responsrelatie tussen de stralingsdosis en de kans op secundaire kanker is duidelijk aangetoond voor borstkanker^{143,147,150}, longkanker^{149,151}, maagkanker¹⁵² en voor sarcomen.^{153,154} Alle weefsels die zich bevinden in de nabijheid van, en met name voor en achter het doelgebied (de tumor), staan bloot aan ongewenste straling en lopen daardoor een risico op het ontstaan van secundaire tumoren.⁴³ En hoewel sommige weefsels en organen meer gevoelig zijn voor het ontstaan van stralingsgeïnduceerde tumoren dan andere, is geen enkel weefsel volledig resistent. Nacontrole van de overlevenden van de atoombommen op Hiroshima en Nagasaki heeft geleerd dat zelfs een zeer geringe acute stralingsdosis (integrale dosis) al secundaire tumoren kan veroorzaken.⁴⁴ En hoewel IMRT nu een belangrijke bijdrage levert aan het beperken van de dosis op de kwetsbare organen, is de dosis in deze organen en in de rest van het lichaam zeker niet verwaarloosbaar. Het is zelfs mogelijk dat met IMRT deze dosis in de gezonde weefsels die verder weg liggen van het doelgebied juist hoger is dan met conventionele fotonenbestraling. Anders gezegd: door toepassing van IMRT krijgt uiteindelijk een groter volume gezond weefsel een relatief lage dosis straling. Enkele onderzoeken hebben laten zien dat wanneer men dezelfde dosis radiotherapie geeft met maar met een groter bestraald volume, dit een groter risico op secundaire tumoren oplevert.^{155,156}

Vanuit die theorie geredeneerd zou men mogen verwachten dat er na bestraling met protonen minder secundaire tumoren optreden aangezien de bundeleigenschappen van protonen het mogelijk maken een lagere dosis te bereiken in de kwetsbare organen voor en achter de tumor, en tevens een lagere integrale dosis. Onlangs is een analyse gemaakt van de kans op secundaire kanker, waarbij 503

patiënten – die tussen 1974 en 2001 in het Harvard Cyclotron Instituut in Boston behandeld waren met protonenbestraling – vergeleken werden met 1591 gematchte patiënten afkomstig uit de Amerikaanse SEER kankerregistratie die conventionele fotonenbehandeling hadden ondergaan. Deze analyse liet zien dat de kans op secundaire kanker na protonenbestraling belangrijk kleiner was in vergelijking tot het risico na fotonenbestraling.^{45,157} Tabel 6.5 toont het geschatte aantal patiënten dat jaarlijks in Nederland in aanmerking zou kunnen komen voor protonenbestraling met als doel het verminderen of voorkómen van secundaire tumoren.

Tabel 6.5 Geschatte percentage en aantal patiënten in Nederland dat in aanmerking komt voor protonenbehandeling om secundaire tumoren te voorkómen.

Tumorlocatie	Aantal patiënten behandeld met RT in Nederland in 2005			Geschatte percentage van de standaard indicaties ^d	Geschatte aantal van de standaard indicaties ^e
	Totaal aantal patiënten met kanker in NL in 2005 ^a	Percentage patiënten dat RT krijgt ^b	Aantal patiënten dat RT krijgt ^c		
Borstkanker	12 171	83%	10 102	6%	606
Hematologische maligniteit					
- Hodgkin	393	65%	255	10%	26
- Non-Hodgkin	2 713	30%	814	10%	81
Testis	590	20%	118	80%	94
<i>Totaal</i>	15 867		11 289		807

^a Jaarlijks aantal patiënten met specifieke vorm van kanker in Nederland, volgens Nederlandse Kanker Registratie 2005.

^b Geschat percentage patiënten met specifieke vorm van kanker dat in aanmerking komt voor radiotherapie, gebaseerd op CCORE rapport en aangepast in NVRO rapport 'Groei met kwaliteit in de radiotherapie. Een vooruitblik tot 2015' uit 2007.

^c Geschat aantal patiënten met specifieke vorm van kanker dat radiotherapie krijgt, gebaseerd op CCORE rapport en aangepast in NVRO rapport (=aantal patiënten met kanker in Nederland x% patiënten te behandelen met radiotherapie).

^d Geschat percentage patiënten met specifieke vorm van kanker met indicatie voor protonenbestraling ter voorkoming van secundaire tumoren, gebaseerd op beschikbare vergelijkende *in-silico* studies en deskundigenoordeel.

^e Geschat aantal patiënten met specifieke vorm van kanker met indicatie voor protonenbestraling ter voorkoming van secundaire tumoren; maximale aantallen gebaseerd op beschikbare *in-silico* studies en deskundigenoordeel.

Schatting van het aantal patiënten voor protonenbestraling

Dit hoofdstuk vat de hiervoor beschreven indicaties voor protonenbestraling nog eens samen en geeft een globale schatting van het jaarlijks aantal patiënten dat in Nederland mogelijk in aanmerking komt voor behandeling met protonen (zie tabel 7.1). Deze schattingen zijn gebaseerd op de tabellen in het vorige hoofdstuk, en moeten beschouwd worden als maximale schattingen.

7.1 'Standaard' indicaties

Uitgaande van de gegevens in het CCORE rapport*, komt het geschatte aantal Nederlandse patiënten voor wie protonenbestraling beschouwd kan worden als de 'standaardbehandeling' uit op 252 per jaar (dat is: ongeveer 0,6% van het totaal aantal patiënten dat in aanmerking komt voor radiotherapie).

7.2 Potentiële indicaties

Het geschatte aantal patiënten dat mogelijk baat heeft van behandeling met protonen, met als doel onder meer de lokale tumorcontrole te verbeteren, komt uit

* CCORE. Delaney G, Jacob S, Featherstone C e.a. The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based guidelines. Collaboration for Cancer Outcomes Research and Evaluation. Cancer 2005; 104: 1129-37.

op 1 215 (dat is: ongeveer 3% van het totaal aantal patiënten dat in aanmerking komt voor radiotherapie).

7.3 Op modellen-gebaseerde indicaties

De omvangrijkste groep patiënten die in aanmerking zou kunnen komen voor protonenbestraling, is die met zogeheten ‘*model-based*’ indicaties, gericht op het verminderen en voorkómen van bijwerkingen, te weten 4 824 (dat is: ongeveer 12,1% van het totaal aantal patiënten dat in aanmerking komt voor radiotherapie).

7.4 Verkleining van het risico op secundaire tumoren

Het geschatte aantal patiënten dat behandeld kan worden met protonenbestraling, met als doel het verkleinen van de kans op secundaire tumoren, is 807 (dat is: ongeveer 2% van het totaal aantal patiënten dat in aanmerking komt voor radiotherapie).

Tabel 7.1 Schatting van het totaal aantal patiënten in Nederland dat mogelijk in aanmerking komt voor protonenbestraling.

Indicatie	Aantal patiënten met kanker in Nederland 2005 ^a	Aantal patiënten dat behandeld wordt met RT ^b	Geschat aantal patiënten dat in aanmerking komt voor protonenbestraling ^c
‘Standaard’ indicaties	550	299	252
Mogelijke indicaties	21 061	14 471	1 215
‘Model-based’ indicaties	52 795	34 697	4 824
Voorkomen secundaire tumoren	15 277	11 171	807
<i>Totaal</i>			7 098

- ^a Jaarlijks aantal patiënten met specifieke vorm van kanker in Nederland, volgens Nederlandse Kanker Registratie 2005.
^b Geschat aantal patiënten met specifieke vorm van kanker dat behandeld wordt met radiotherapie, gebaseerd op CCORE rapport en aangepast in NVRO rapport.
^c Geschat aantal patiënten met specifieke vorm van kanker dat in aanmerking komt voor protonenbestraling, gebaseerd op beschikbare *in-silico* studies en deskundigenoordeel.

7.5 Totaal aantal patiënten voor protonenbestraling

De bovenstaande schattingen komen uit op een totaal van ruim 7 000 patiënten per jaar in Nederland, uitgaande van de totale kankerincidentie voor 2005. In aanmerking genomen dat het tenminste 4 tot 7 jaar zal duren voordat in ons land een protonenfaciliteit volledig operationeel kan zijn, is het daarom zinvol om tevens een extrapolatie te maken voor het aantal mogelijke kandidaten voor protonenbestraling voor de jaren 2010 en 2015, uitgaande van een jaarlijkse groei van het aantal patiënten met kanker van 3%. Dit resulteert in een schatting van respectievelijk 8 100 en 9 400 Nederlandse patiënten, die de komende jaren mogelijk in aanmerking kunnen komen voor protonenbestraling.

Men kan deze prospectieve getallen, die gebaseerd zijn op de Nederlandse Kanker Registratie, vervolgens ook vergelijken met schattingen zoals onlangs gepresenteerd in een tweetal buitenlandse rapporten.^{144,158,159} Op grond van de uitgangspunten in die rapporten, zou het aantal patiënten dat in Nederland kandidaat zou zijn voor protonenbestraling, voor het jaar 2005 uitkomen op een getal tussen 6 000 en 11 500.

Kosteneffectiviteit en economische analyse van protonenbehandeling

Waar de literatuur inzake het klinische bewijs voor de (meer)waarde van protonenbestraling op zich al beperkt is, ontbreken onderzoeksgegevens over de kosteneffectiviteit en economische aspecten van deze behandelmodaliteit vrijwel geheel. De paar thans beschikbare onderzoeken zijn echter niet of nauwelijks uitgevoerd in overeenstemming met de 'standaard' criteria voor evaluatie van medische technologie en dientengevolge zijn de uitkomsten niet goed vergelijkbaar.¹⁶⁰ De meest relevante uitkomsten worden hierna samengevat.

8.1 Protonentherapie vergeleken met conventionele radiotherapie

Goitein en medewerkers vergeleken de kosten van protonenbehandeling met die van geavanceerde fotonenradiotherapie (IMRT).¹⁶¹ Hun bevinding was dat de kosten van protonenbehandeling ongeveer 2,4 keer hoger lagen dan van fotonenbestraling (€1 025 tegen €425 per fractie, ofwel €25 600 tegen €10 600 per behandeling). In dit onderzoek werden zowel de investeringskosten als de operationele kosten onder de loep genomen. Kapitaallasten (voor de bouw van de faciliteit) vormen de belangrijkste factor die verantwoordelijk is voor dit verschil in kosten, maar het gemiddelde aantal patiënten dat jaarlijks wordt behandeld, het aantal behandelruimten, en het aantal beschikbare *gantries* (roterende bestralingsinrichting) hebben eveneens grote invloed. De auteurs verwachten dat deze kosten met 25% naar beneden zouden kunnen als het centrum een voltijds behandelingschema heeft van 14 uur per dag, over drie operationele *gantries* beschikt, en

wanneer eenmaal meer ervaring is opgedaan met het onderhoud van de apparatuur en het uitvoeren van bestralingen. In een ander onderzoek wordt geschat dat de kosten van behandeling met ionen ten minste 3 keer hoger zullen uitvallen dan die van protonen en ongeveer 8 maal hoger dan die van fotonen.²⁵

8.2 Gegevens inzake kosteneffectiviteit

Lodge en medewerkers deden een systematisch onderzoek van de literatuur en vonden daarbij 14 publicaties die handelden over de economische evaluatie van protonenbehandeling, en daarvan gingen er 4 nader in op de kosteneffectiviteit.²⁶ Ze beoordeelden de kwaliteit van deze onderzoeken als nogal wisselend en de uitkomsten als moeilijk te vergelijken. De meest relevante en gedetailleerde gegevens staan hieronder weergegeven.

Lundkvist en medewerkers onderzochten de kosteneffectiviteit van protonenbestraling bij de behandeling van medulloblastoom (gezwel in de kleine hersenen) op de kinderleeftijd, waarbij ze gebruik maakten van een Markov-simulatiemodel om de uitkomsten van radiotherapie voor deze groep patiënten te kunnen beoordelen.⁷⁹ Een groep kinderen van 5 jaar met medulloblastoom werd gedurende hun behandeling gevolgd. Deze patiënten kennen een hoog risico op een reeks bijwerkingen, waarvan de meeste veroorzaakt worden door de straling zelf (zoals gehoorverlies, verstoring van de groei en de cognitieve ontwikkeling, osteoporose (verzwakking van het bot), hartaandoening, en secundaire tumoren). Het risico op deze bijwerkingen voor een groep kinderen die fotonenbestraling onderging (IMRT) werd berekend op basis van bestaand onderzoek (analyse van referentie-gevallen). Een vermindering van dit risico met protonenbestraling werd vervolgens gesimuleerd, door gebruik te maken van dosisplanning-modellen. Daarna werden de kosten en utiliteiten berekend voor zowel de met IMRT behandelde, als de met protonen bestraalde groep. De totale bestralingskosten kwamen uit op € 239 voor conventionele bestraling, en op €10 218 voor protonentherapie. Tevens werd echter geschat dat protonenbehandeling zo'n €3 600 aan kosten zou kunnen besparen door betere preventie van bijwerkingen. Behandeling met protonen resulteerde verder in een netto winst van 0,68 QALY's (voor kwaliteit-gecorrigeerde levensjaren), in vergelijking met conventionele bestraling. De uiteindelijke conclusie uit dit onderzoek luidde dat protonenbestraling kosteneffectief en kostenbesparend kan zijn voor deze specifieke groep patiënten, in vergelijking met conventionele radiotherapie, mits zij zorgvuldig op risicoprofiel zouden worden geselecteerd.

Dezelfde auteurs onderzochten ook de kosteneffectiviteit van protonen bij enkele andere groepen patiënten, daarbij gebruik makend van hetzelfde Markov cohort-simulatiemodel (het ging hierbij om patiënten met prostaatkanker, linkszijdige borstkanker, en hoofd-halstumoren).¹⁶² De uitkomsten van de verschillende bestralingsmodaliteiten werden gesimuleerd voor vrouwen van 55 jaar met kanker in de linkerborst; kosten en QALY's waren daarbij de primaire uitkomstmaten. De kosten per gewonnen QALY kwamen uit op €67 000 voor een gemiddelde patiënt met linkszijdige borstkanker die behandeld werd met protonenbestraling. De conclusie werd getrokken dat dit bedrag nog aanzienlijk naar beneden bijgesteld kon worden als men uitsluitend patiënten met een hoog risico op hartziekte zou selecteren.

Konski en medewerkers vergeleken in 2007 protonenbestraling met de gangbare *state-of-the-art* radiotherapie bij de behandeling van prostaatkanker (adenocarcinoom).¹⁶³ Ook hier werd een Markov-model gebruikt, waarin kostengegevens, ziektevrije-overleving (*freedom from biochemical failure* – FFBF), en utiliteitsgegevens verkregen uit literatuuronderzoek en uit interviews met patiënten, werden samengebracht. De vergelijking spitte zich toe op de behandeling met protonen (een dosis van 91,8 cobalt Gray equivalent – CGE) tegen IMRT met fotonen (met een dosis van 81 CGE). Dit model werd gesimuleerd voor de volgende gegevens: tijdsduur na behandeling, leeftijd van de patiënt, waarschijnlijkheid van 5 jaar ziekte-vrije overleving na zowel protonen- als fotonenbestraling, utiliteit voor de patiënt, en behandelkosten. Een nadere analyse van de situatie 15 jaar na de behandeling, voor patiënten in de leeftijd van 60-70 jaar, resulteerde in verwachte gemiddelde kosten van protonenbehandeling ten bedrage van US\$63 511 (winst in QALY's 8,54 tot 9,91) tegenover US\$36 808 voor behandeling met IMRT (winst in QALY's 8,12 tot 9,45). Toegespitst op protonenbehandeling, werd de incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) voor een 70-jarige man becijferd op US\$63 578 per QALY, en voor een 60-jarige op US\$55 726 per QALY. Hieruit trok men de conclusie dat, zelfs onder de aanname dat met protonenbestraling een dosisescalatie in de prostaat van 10Gy – ten opzichte van IMRT – mogelijk zou zijn, protonenbehandeling toch niet kosteneffectief is voor het merendeel van de patiënten met prostaatkanker. Jongere mannen die lijden aan prostaatkanker met een middelmatig risico zouden echter wel baat kunnen hebben bij protonenbehandeling, omdat zij een langere levensverwachting hebben en de tijdshorizon waarin bij hen de tumor kan terugkeren en zij een ultieme behandeling (*salvage*) moeten ondergaan navenant verlengd is. Voor deze groep patiënten is protonenbehandeling dan ook mogelijk kosteneffectief. Op basis van de voorgaande analyse concludeerden de auteurs dat het aantal protonenbehande-

lingen bij prostaatkanker in de Verenigde Staten voorlopig, hangende een nadere uitvoerige evaluatie, niet verder zou hoeven toenemen. Een punt van kritiek op dit onderzoek was dat de drempel voor kosteneffectiviteit tamelijk willekeurig was gelegd bij US\$50 000 per QALY.

In een recent onderzoek (2008) door het Amerikaanse Institute for Clinical and Economic Review (ICER) naar de behandeling van laag-risico prostaatkanker, waarbij brachytherapie, IMRT en protonenbestraling vergeleken werden, kwamen Ollendorf en medewerkers tot hun conclusies op basis van een meta-analyse van bestaande klinische gegevens.¹⁶⁴ Ze selecteerden 159 artikelen (uit een totaal van 755): 136 over brachytherapie, 6 over protonenbehandeling, 4 over IMRT, en nog eens 13 inzake actieve controle na behandeling. Alle artikelen over protontherapie waren gebaseerd op cohort- en case-control onderzoek dan wel op niet-gecontroleerde patiëntenseries. Met elkaar vergeleken werden de klinische effectiviteit van de drie behandelmodaliteiten, het toxiciteitsprofiel, en de verwachte kosten samengebracht in een economisch model uitgaande van een levensverwachting voor een 65-jarige man van 17 jaar na zijn initiële behandeling. Deze analyse liet voor alle modaliteiten een vrijwel gelijke klinische effectiviteit zien, een min of meer gelijke toxiciteit, en – als gevolg daarvan – slechts kleine verschillen in de totale voor kwaliteit gecorrigeerde levensverwachting. Aan de andere kant zag men grote verschillen in de kosten van behandeling zoals over de gehele levensduur berekend, waarbij de totale kosten van brachytherapie zo'n 30% lager uitvielen dan van IMRT en 60% lager dan van protonenbestraling. Tabel 8.1 laat zowel de kosten als de QALY's zien.

Tabel 8.1 Kosten over de gehele levensduur, en voor kwaliteit gecorrigeerde levensverwachting, per type behandeling.

Behandeling	kosten	QALY's
Brachytherapie	\$29 575	13,90
IMRT	\$41 591	13,81
Protonenbestraling	\$72 789	13,70

Bron: ICER 2008

Bij een vrijwel gelijke klinische effectiviteit voor alle behandelmodaliteiten, springt brachytherapie (zowel acute als uitgestelde behandeling) er uit als de minst kostbare en meest effectieve strategie. Zelfs bij een gewijzigd scenario (als men de toxiciteit en toxiciteit-gerelateerde utiliteit laat variëren) blijven de incrementele kosten-effectiviteitsratio's voor zowel IMRT en protonenbehandeling zeer hoog (> US\$ 1 miljoen per QALY), als gevolg van de zeer kleine verschillen in QALY's en de grote kostenverschillen tussen de behandelmodaliteiten. Men

moet echter wel benadrukken, dat de uitkomst van deze analyse is gebaseerd op de veronderstelling dat er geen reële verschillen bestaan in overleving of terugkeer van de ziekte tussen de drie behandelmodaliteiten, iets wat leidt tot de geringe verschillen in QALY's die in het model tot uiting komen. In werkelijkheid zijn klinische gegevens inzake toxiciteit nogal schaars en laten deze een grote variatie zien, vooral voor IMRT en protonenbestraling. Dit aspect verdient het om nader onderzocht te worden in een prospectief vergelijkende opzet.

De commissie wil ten aanzien van bovenstaande berekeningen wel opmerken dat genoemde kosten gebaseerd zijn op gangbare behandelarieven in de VS, en niet op de werkelijke kosten (die vermoedelijk aanzienlijk lager liggen). Een zinvolle vertaling van deze kostenvergelijking naar de Nederlandse situatie is daarom moeilijk te maken.

8.3 Conclusies

Vanwege de hoge investeringskosten die ermee gemoeid zijn, is protonenbehandeling nog altijd aanzienlijk duurder dan fotonenbestraling. Het maakt protonenbestraling een factor 1,5-2 duurder, afhankelijk van het feit of de initiële kapitaalsinvestering al of niet wordt meegenomen, en van de capaciteit en werkbelasting van een centrum. De huidige wetenschappelijke literatuur bevat slechts weinig harde gegevens over de kosteneffectiviteit van protonentherapie in vergelijking tot andere bestralingsmodaliteiten. Een realistische beoordeling van de kosteneffectiviteit of economische analyse zal ook rekening moeten houden met wat er inmiddels beschikbaar is aan bewijs voor de klinisch relevante voordelen van protonentherapie ten opzichte van de meerkosten.^{165,166} Dit soort gegevens zal in de komende jaren op tafel moeten komen en gevalideerd worden. Enkele economische evaluaties van protonentherapie die thans beschikbaar zijn (zoals voor borstkanker, hoofd-hals tumoren, kanker op de kinderleeftijd, medulloblastoom en sarcoom) laten zien dat deze behandeling inderdaad kosteneffectief kan zijn voor goedgeselecteerde patiëntenpopulaties, bij wie de vermindering van bijwerkingen en sterfte die protonen kunnen bieden zich laat vertalen in een significante kostenbesparing en in winst in voor kwaliteit gecorrigeerde levensjaren.

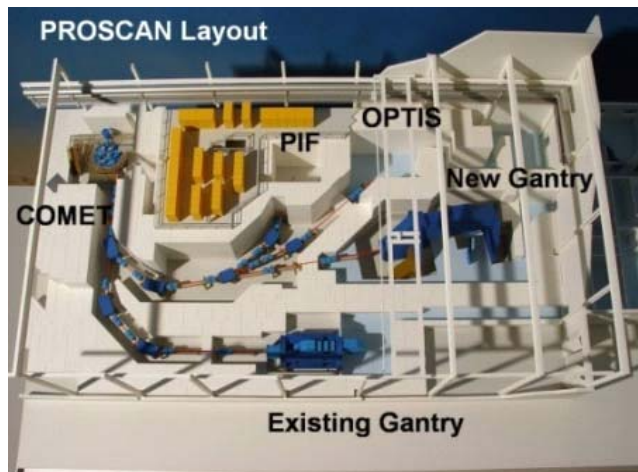
Actuele ontwikkeling van protonenbestraling

9.1 Voorzieningen voor protonenbehandeling

De huidige centra voor protonenbestraling omvatten gewoonlijk een cyclotron of synchrotron, een deeltjesversneller en een bundelgeleidingssysteem om de protonen naar de behandelruimten te brengen. Diverse componenten zijn geïntegreerd in het bundelgeleidingssysteem, zoals energieverzwakkers en afbuigingsmagneten, die tot doel hebben de bundel de juiste fysische eigenschappen te geven. Geavanceerde bundel-monitoringsystemen worden toegepast om deze eigenschappen zeker te stellen.

Protonen worden gewoonlijk versneld met behulp van een cyclotron of synchrotron. Een belangrijk voordeel van een cyclotron is dat deze een bundel met zeer stabiele intensiteit levert. Het voordeel van een synchrotron is zijn vermogen om een scala van verschillende (zware) deeltjes te versnellen. Met één versneller kunnen protonenbundels geleverd worden aan meerdere behandelruimten voor zowel klinische als researchdoeleinden. Protonen kunnen op de tumor worden gericht met zowel een gefixeerde bundel als met behulp van een roterende bestralingsinrichting (*gantry*). Een roterende *gantry* maakt het mogelijk om te bestralen vanuit alle mogelijke richtingen en biedt maximale flexibiliteit. Vandaag de dag zijn in de meeste protonencentra beide opties beschikbaar: een vaste horizontale bundel om te gebruiken voor bestralingen met één enkele bundel (en uit één richting) voor bijvoorbeeld oogmelanomen, en één of meer *gantries* voor complexe bestralingsplannen vanuit meerdere richtingen. Beeldvormende voor-

zieningen in de behandelruimte zijn nodig om de juiste positie van de patiënt en juiste locatie van de tumor zeker te stellen met het oog op de geplande dosisverdeling. Een protonencentrum heeft gebruikelijk drie behandelruimten en kan jaarlijks ongeveer 1 000-1 500 patiënten behandelen. Figuur 9.1 toont een gebruikelijke opzet van een centrum voor protonenbestraling.



Figuur 9.1 Opzet van het protonencentrum in Villigen (Zwitserland). Links het cyclotron (Comet) met bundelgeleidingssystemen naar een vaste bestralinsopstelling (optis) en naar twee roterende gantries.

9.2 Methoden voor protonenbestraling

De afmeting van de proton Bragg piek is kleiner (smaller) dan de afmeting van de meeste tumoren. Om die reden zijn er thans twee technieken beschikbaar om de dosis van een protonenbundel effectief te spreiden zodat deze het volume van een tumor volledig dekt, te weten: *passive scattering* (passieve strooiing) en *pencil beam scanning* (actieve dosisstrooiing door middel van een bewegende potloodbundel). Op deze wijze kan de maximale dosis (hot spot) in drie dimensies in het doelvolume worden gelokaliseerd (*spot scanning*). Hieronder worden deze technieken nader toegelicht.

9.2.1 *Passive scattering*

De klassieke methode om een protonenbundel in de breedte te spreiden is met behulp van de zogeheten ‘*scattering*’ techniek. Bij deze techniek wordt met behulp van een dunne folie in de baan van de bundel de relatief smalle bundel die

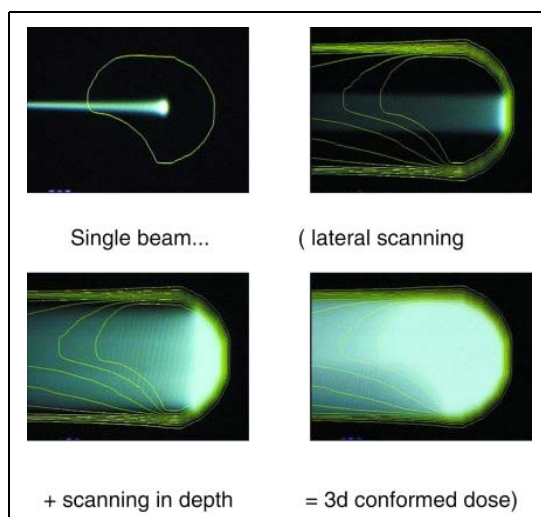
van de versneller komt verbreed. Echter, als de aldus gespreide bundel te breed is, kan er schade optreden aan het gezonde weefsel rond de tumor. Om deze reden wordt de gespreide bundel vervolgens weer versmald met behulp van een collimator waarvan de opening overeenkomt met de vorm van de tumor, gezien vanuit de richting van de bundel.

In de diepterichting wordt de Bragg piek gespreid door middel van een draaibaar modulair wiel (wig) van variabele dikte dat in de bundel wordt geplaatst (*path modulator*). Deze draaiende schijf produceert de zogeheten *Spread-Out Bragg Peak* (SOBP): een in de diepte vlakke dosisverdeling. Een compensatievoorziening (*range compensator*) wordt toegepast om er voor te zorgen dat de dosisverdeling overeenkomt met de verafgelegen (distale) of nabijgelegen (proximale) contour van de tumor.

Hoewel de *passive scattering* techniek tegenwoordig in de meeste protonenbehandelcentra nog routinematig wordt toegepast, heeft deze toch verschillende nadelen. In de eerste plaats is de dosisverdeling niet optimaal. In de diepterichting wordt de dosisverdeling gewoonlijk aangepast aan de distale begrenzing van de tumor. Als de dosis nu overeenkomt met die distale begrenzing, dan heeft de proximale begrenzing van de dosisverdeling ongeveer dezelfde vorm als de distale begrenzing. Dit heeft tot gevolg dat gezond weefsel dat vóór het dunnere gedeelte van de tumor ligt dezelfde dosis krijgt als de tumor zelf. Een tweede belangrijk nadeel is dat de compensatievoorziening en de collimator aangepast moeten worden aan elke individuele patiënt en voor de specifiek te bestralen velden. Bovendien zorgt elk voorwerp waar de protonenbundel doorheen gaat voor strooiing van (mogelijk schadelijke) neutronen.

9.2.2 *Pencil beam scanning*

Een moderne methode om de bundel overeen te laten komen met de vorm van de tumor is de toepassing van *pencil beam scanning* (potloodbundel scanning). Met behulp van deze techniek kan de Bragg piek van een protonenbundel in de breedte-richting verplaatst worden door magnetische afbuiging, en in de diepte door de energie van de protonenbundel te wijzigen (zie figuur 9.2). Door de stralingsduur van elke individuele potloodbundel te optimaliseren, kan men een betere conformiteit bereiken dan met *passive scattering*. Een bijkomend voordeel is dat er geen aan de individuele patiënt en aan de specifieke velden aangepaste materialen nodig zijn. Een nadeel daarentegen van *pencil beam scanning* is de grotere gevoeligheid voor de beweging van organen gedurende de afgifte van de dosis. Beweging die ingaat tegen de scanning (bundelverplaatsing) zou kunnen leiden tot onder- of overdosering van de tumor en het omringende gezonde weef-



Figuur 9.2 Methode van *pencil beam* scanning. Het basisprincipe van ‘potloodbundel’ scanning met protonen. Door het toedienen van afzonderlijke protonen potloodbundels kan de dosisverdeling in drie dimensies worden vorm gegeven.

Bron: E. Pedroni, PSI, Villigen, Switzerland.

sel. Herhaalde scanning verkleint dit risico. Een belangrijk voordeel van *scanned beam* methode is dat het risico op schadelijke neutronenstrooiing sterk wordt gereduceerd.

9.2.3 Nieuwe systemen

Naast de thans commercieel verkrijgbare en operationele grootschalige faciliteiten voor protonenbestraling, waarbij gebruikt gemaakt wordt van een cyclotron of synchrotron, omvangrijke *gantries* en deflectiemagneten die nodig zijn om de bundel te richten en naar de patiënt te sturen, zijn er ook ontwikkelingen gaande om een compact protonenbestralingssysteem te ontwikkelen dat geplaatst kan worden in een kleinere bestralingsbunker en waarvoor geen omvangrijk cyclotron benodigd is. Het gaat dan om een lineaire versneller met een zeer hoge veldsterkte (100 MV/m), voorzien van een zogeheten *dielectric wall accelerator* – DWA). Deze ontwikkeling bevindt zich thans echter nog in de fase dat het zijn werkzaamheid moet bewijzen (*proof of concept*) en een klinisch prototype is nog niet beschikbaar.

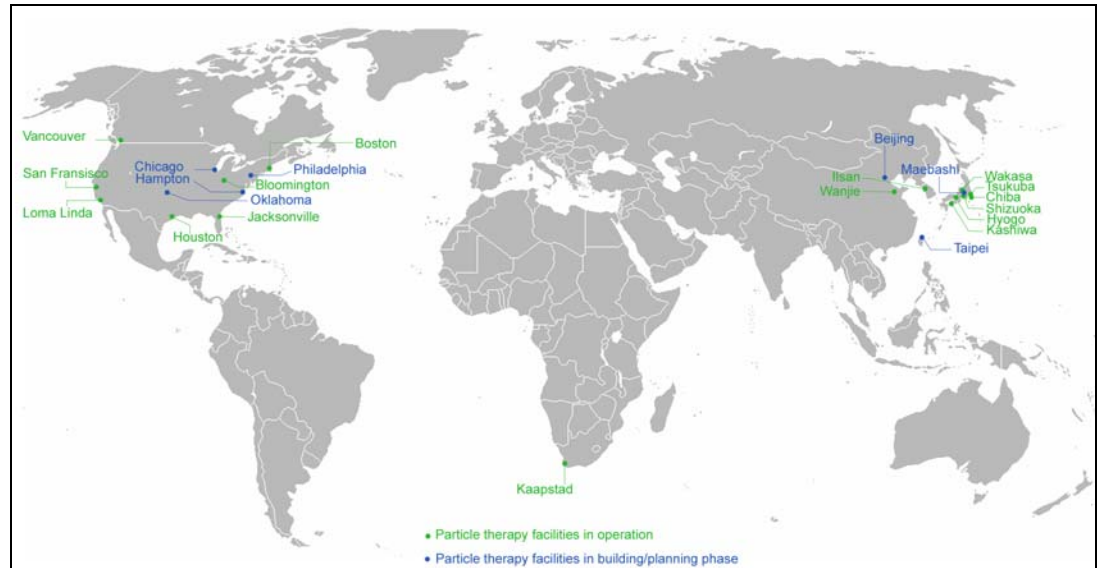
Een ander systeem dat sinds kort op de markt is, is het zogeheten *Still River* systeem. Ook dit betreft een geïntegreerd systeem met een behandelunit minicyclotron op de *gantry*. Men verwacht de eerste patiënten te kunnen behandelen tegen eind 2010. Het grootste nadeel van dit systeem is dat het alleen voorziet in protonenbestraling met behulp van de *scattering* techniek, en niet door middel van *spot scanning*, hetgeen betekent dat de belangrijkste voordelen van protonen (vermindering van de dosis proximaal van de tumor en mogelijkheid tot intensiteit-gemoduleerde radiotherapie) niet kunnen worden benut. Een andere beperking betreft de noodzaak tot individuele hardware aanpassingen (*brass beam shaping device, range compensator*) per patiënt en per veld, wat de behandeling kostbaar, tijdrovend en weinig flexibel maakt.

Een klassieke protonenfaciliteit bestaat doorgaans uit 3 of meer behandelunits per cyclotron omdat dit het meest kosteneffectief is. Er is immers maar één cyclotron, versneller en transportbundel nodig voor meerdere behandelunits. Als voordeel van de DWA en het *Still River* systeem wordt genoemd dat één geïntegreerd systeem kan worden gekocht, hetgeen de investeringskosten lager maakt. Van belang is echter te noemen dat de kostprijs per behandeling wordt bepaald door meerdere factoren waaronder de investeringskosten, maar ook de tijd die nodig is per bestralingsbehandeling, en voorts de afschrijvingstermijn, de kosten voor onderhoud en zo meer. In het algemeen zijn de investeringskosten voor de apparatuur van de klassieke protonenfaciliteit hoger (circa €45M voor 3 behandelunits) dan voor de single-unit systemen (circa €20M voor één unit), maar de afschrijvingsduur is veel langer voor klassieke faciliteiten (25 tegen 10 jaar).

Omdat veel van deze factoren nog onzeker zijn voor deze nieuwe systemen, is het op dit moment niet mogelijk de verschillende systemen kostentechnisch (per behandeling) te vergelijken en de eventuele verschillen in kosten effectiviteit aan te geven.

9.3 Huidige positie van protonenbestraling in Europa en wereldwijd

De figuren 9.3 en 9.4 tonen de huidige locaties waar centra voor protonentherapie zijn gevestigd en tevens waar deze worden gepland, in zowel Europa als elders in de wereld. Deze paragraaf beschrijft verder met name de actuele situatie en ontwikkeling van centra in Europa.

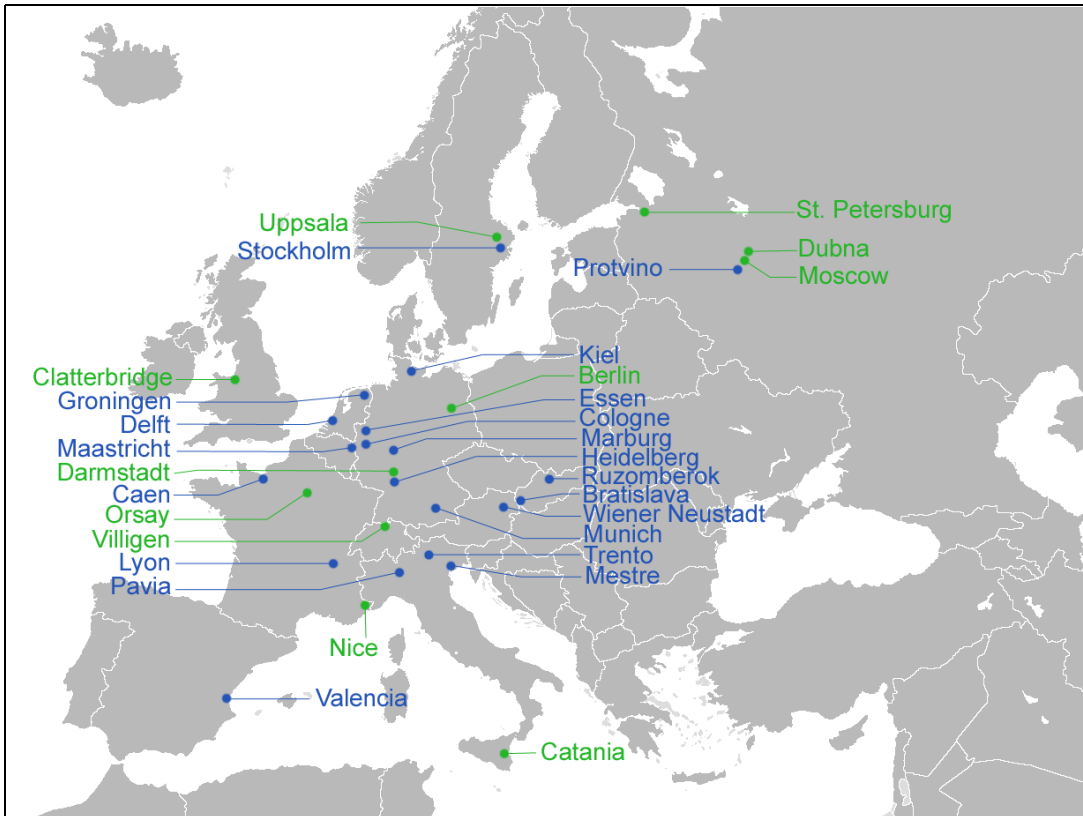


Figuur 9.3 Centra voor protonenbehandeling wereldwijd (buiten Europa).

9.3.1 Operationele centra in Europa

In Europa zijn er momenteel acht centra operationeel die deeltjesbestraling (waaronder protonenbehandeling) uitvoeren. Tot op heden zijn in deze centra in totaal meer dan 15 000 patiënten behandeld (wereldwijd komt het aantal behandelde patiënten op ongeveer 50 000). Vier van deze centra (Berlijn, Catania, Clatterbridge en Nice) zijn uitsluitend ingericht op de behandeling van oogtumoren, aangezien zij beschikken over een versneller die alleen lage klinische energie kan leveren (60-72 MeV). Van deze vier is alleen Nice volledig gericht op klinische behandeling. De andere lage-energie centra besteden tevens een aanzienlijk deel van hun tijd aan onderzoek.

In Frankrijk is het centrum in Orsay al een aantal jaren operationeel. Onlangs is het aantal behandelruimten uitgebreid en is de technische uitrusting gemoderniseerd. Er zijn nog twee andere initiatieven in Frankrijk die in de planningsfase verkeren: in Caen (koolstof-ionen faciliteit) en Lyon (faciliteit voor zowel koolstof-ionen als protonen). Uppsala (Zweden) en Villigen (Zwitserland) zijn locaties waar protonencentra zijn gevestigd met versnellers die een hogere energie kunnen leveren. De onlangs in bedrijf genomen faciliteit in Darmstadt (Duits-



Figuur 9.4 Huidige locaties van bestaande en geplande centra voor protonenbehandeling in Europa (in groen = de thans operationele centra; in blauw = de geplande centra).

land) is nu het enige operationele centrum voor behandeling met koolstof-ionen in Europa. De centra in Orsay, Uppsala en Villigen (dat gebruik maakt van de *scanning beam* techniek) zijn thans doende hun activiteiten aanzienlijk uit te breiden. Het centrum in Villigen breidt zijn capaciteit uit van twee naar 3 behandelruimten met 2 roterende *gantries*. De klinische activiteiten (patiëntenbehandeling) in het centrum in Darmstadt zullen in de nabije toekomst beëindigd worden en de patiënten zullen worden verwezen naar het nieuwe centrum in Heidelberg.

9.3.2 Geplande centra in Europa

Een aantal nieuwe centra in Europa is thans in aanbouw of heeft reeds goedkeuring voor de bouw verkregen. Vier van deze centra zullen zich voornamelijk concentreren op behandeling met protonen: Essen en München in Duitsland, en

Trento en Mestre in Italië. Zes andere centra zullen zich tevens richten op behandeling met koolstof-ionen: Heidelberg (in samenwerking met Darmstadt), Pavia, Lyon, Caen, Wenen en Kiel. Daarnaast plant het Karolinska Instituut in Stockholm de installatie van een tweede-generatie voorziening voor bestraling met ionen. Wanneer deze nieuwe centra gereed zullen komen en mét de uitbreiding van de al bestaande centra, zal de totaal beschikbare capaciteit voor de behandeling van patiënten met deeltjesbestraling over zes jaar ruim het achtvoudige van de huidige capaciteit bedragen. Er zijn voorstellen en plannen in een vroeg stadium voor nog veel meer centra over heel Europa, maar aangezien de aanbestedingsprocedures voor de bouw daarvan nog niet zijn gestart, is nog onzeker of ze ook gerealiseerd zullen worden. De meeste van de voorgestelde centra zouden in Duitsland moeten komen (onder meer: Marburg, Berlijn, Keulen, Aachen, Dresden en Erlangen).

In Nederland zijn er thans een drietal initiatieven in een vroeg stadium van verkenning en voorbereiding: Maastricht, Groningen en Leiden/Delft/Amsterdam/Rotterdam.

9.4 Relevante adviesrapporten in Europa

De commissie wil hier graag nader ingaan op een tweetal recente adviesrapporten, die de introductie van voorzieningen voor protonenbehandeling in onze buurlanden tot onderwerp hebben, te weten het Verenigd Koninkrijk en België.

9.4.1 Een voorstel voor protonenbestraling in het VK

In april 2006 bracht de *National Radiotherapy Advisory Group* (NRAG) van het Engelse ministerie van volksgezondheid een uitvoerig rapport uit, waarin de kwaliteit en de omvang van de radiotherapeutische voorzieningen werden beschreven die nodig zouden zijn om het landelijke tekort aan radiotherapeuten en klinisch fysici, en de ontoereikende capaciteit aan lineaire versnellers in Britse ziekenhuizen op te heffen, mede gelet op de verouderende bevolking waarin kanker in toenemende mate voorkomt.¹⁶⁷⁻¹⁷⁰ Dit rapport betrok in de overwegingen ook de mogelijkheden van deeltjesbestraling (zowel behandeling met protonen als koolstof-ionen), en deed een verkenning van de voordelen van deeltjesbestraling voor patiënten met een breed scala van vormen van kanker. Op dit moment beschikt het Verenigd Koninkrijk over slechts één faciliteit voor deeltjesversneling, in het Clatterbridge ziekenhuis in Wirral. Hoewel het in feite gaat om de eerste, aan een ziekenhuis verbonden behandelafaciliteit met protonen ter wereld, betreft het een inmiddels verouderde installatie met een vaste bundel van nogal

beperkte energie (62MeV), waarmee uitsluitend oogtumoren kunnen worden behandeld. Gedurende twee decennia heeft deze faciliteit met succes gefunctioneerd als nationaal verwijscentrum voor oogmelanomen (100-130 patiënten per jaar). Op dit moment wordt dit centrum echter als ongeschikt beschouwd om patiënten met andere vormen van kanker te behandelen, zowel vanwege zijn bescheiden bundelenergie als de beperkte infrastructuur. Om deze redenen worden thans jaarlijks zo'n 15-20 patiënten met andere vormen van kanker voor een protonenbehandeling naar het buitenland verwezen (vanuit NHS ziekenhuizen, plus een onbekend aantal particulier verzekerde patiënten). Het NRAG rapport constateert dat er tegenwoordig brede steun bestaat onder Britse radiotherapeuten voor het verder ontwikkelen van protonenbehandeling in het Verenigd Koninkrijk, in het bijzonder als mogelijkheden worden geschapen om de meerwaarde van deze therapie op een degelijke wijze te evalueren in de context van een breder onderzoeksprogramma. In het rapport wordt een onderscheid gemaakt tussen twee categorieën behandelindicaties. Ten eerste: indicaties 'met een hoge prioriteit' (voornamelijk intra-oculair melanoom, chondrosaroom van de schedelbasis, en tumoren op de kinderleeftijd), die beschouwd worden als reeds gevalideerde en breed geaccepteerde indicaties voor protonenbestraling (rond 500 patiënten per jaar in de VK). En ten tweede: zogenoemde 'sterke indicaties' (waaronder meningeoom, acusticus neuroom, en patiënten met kanker met gecompliceerde anatomie of met een eerdere maligniteit), waarvoor een verwijzing voor protonenbehandeling gezien wordt als de voorkeursbehandeling (nog eens 900 patiënten per jaar in het VK). Verdere indicaties komen uit de literatuur naar voren als 'geschikt voor protonenbestraling' maar zijn nog niet gevalideerd. Ten aanzien van die aandoeningen worden met grote interesse de resultaten afgewacht van klinische trials (waaronder prostaatkanker, (linkszijdige) borstkanker, slokdarmkanker, leverkanker en gynecologische tumoren), en de verwachting is dat deze uitkomsten de vraag naar protonenbehandeling fors zullen doen toenemen.

Het rapport geeft als aanbeveling dat er, in de startfase, twee modern uitgeruste protonenfaciliteiten in Engeland worden opgericht die tevens zullen dienen als nationale verwijscentra. Het aantal patiënten met geaccepteerde indicaties rechtvaardigt, aldus de NRAG, deze stap. Daarnaast zal er ook capaciteit beschikbaar moeten zijn voor klinisch onderzoek. Een tweede aanbeveling is, dat er in de interimperiode alsmede tijdens de introductiefase van protonenbehandeling, een commissie van experts dient te zijn die helderheid kan verschaffen inzake de indicaties en die kan garanderen dat patiënten gelijke toegang krijgen tot de voorziening. Deze groep experts heeft ook tot taak criteria en procedures vast te

stellen voor de selectie van patiënten, in het bijzonder voor patiënten die voor protonenbestraling zullen worden verwezen naar buitenlandse centra. De NRAG doet verder het voorstel dat (op de kortst mogelijke termijn) contacten worden gelegd met één of meer protonen/partikelcentra in het buitenland, om te komen tot praktische afspraken en criteria voor verwijzing.

9.4.2 *Advies inzake hadrontherapie in België*

In 2006 nam de Belgische Senaat een resolutie aan waarin werd gevraagd om een onderzoek naar de toegankelijkheid van hadrontherapie (= deeltjestherapie waar- onder bestraling met protonen en koolstof-ionen) voor patiënten met kanker in België. Het betreffende onderzoeksrapport werd in 2007 gepubliceerd door het Belgische Federaal Kenniscentrum voor Gezondheidszorg - KCE) en was gebaseerd op een uitgebreide literatuurstudie en bestudering van operationele centra elders in de wereld.¹⁷¹ De belangrijkste vragen die moesten worden beantwoord waren: ‘Moet hadrontherapie in België worden geïntroduceerd en verder ontwikkeld? Voor welke groepen patiënten; op welke schaal, en welke kosten zijn hiermee gemoeid?’ Op basis van de bestaande wetenschappelijke literatuur (tot aan 2006) concludeerden de auteurs dat ‘er geen overtuigend bewijs op tafel ligt dat hadrontherapie (waaronder protonenbehandeling) voor enige indicatie leidt tot een verbetering van de lokale tumorcontrole, een toename van de ziektevrije overleving of tot een betere algemene patiëntoverleving’. Het KCE-rapport gaat verder: ‘Er zijn echter enige aanwijzingen dat er voor een zeer beperkte groep van zeldzame tumoren sprake zou kunnen zijn van een verbetering van de lokale tumorcontrole, te weten: oogmelanomen, chordomen en chondrosarcomen van de schedelbasis en de ruggengraat, adenocarcinomen in een plaatselijk vergevorderd stadium, en enkele zeldzame tumoren bij kinderen.’ Het totale aantal patiënten in België met deze indicaties werd geschat op 50-100 per jaar. Dit gegeven, afgezet tegen de aanzienlijke investeringskosten voor een hadrontherapiecentrum in België (geschat op €160 miljoen), bracht de auteurs tot de slotsom dat deze kosten de oprichting van zo’n centrum in België niet kunnen rechtvaardigen. De optie die overwogen zou moeten worden, aldus het KCE-rapport, is het verwijzen van geselecteerde patiënten naar behandelcentra in naburige landen (zoals Zwitserland en Duitsland), en het uitonderhandelen van contracten met deze centra over een maximum aantal patiënten dat kan worden opgenomen. Het rapport besluit echter wel met de opmerking dat ‘hoewel het wetenschappelijk bewijs de investering in een hadroncentrum dat bekostigd zou moeten worden uit het federale ziektekostenstelsel, niet rechtvaardigt, er toch ook andere redenen zouden kunnen zijn om het investeren in een dergelijk centrum te overwegen,

zoals bijvoorbeeld het stimuleren van biomedisch onderzoek, innovatie en ondersteuning van de technologische industrie. Het benodigde kapitaal zou dan wel uit andere bronnen dan het gezondheidszorgsysteem moeten komen.’

Tot op heden zijn er nog geen grensoverschrijdende overeenkomsten tot stand gekomen tussen de Belgische federale ziektekostenverzekering (RIZIV/INAMI) en buitenlandse centra om de verwijzing van patiënten mogelijk te maken. Er zijn wel enkele patiënten naar buitenlandse centra verwezen op individuele basis, en dit is bekostigd door de Nationale Kanker Stichting en het Gezondheidszorg Solidariteitsfonds, aangezien bestraling met protonen of koolstof-ionen nog niet was opgenomen in de lijst van te vergoeden verrichtingen van het federale verzekeringsstelsel.

In 2008 is een nieuw Nationaal Kanker Plan uitgebracht door de Belgische federale minister van volksgezondheid.¹⁷² Dit plan breekt een lans voor de oprichting van (tenminste) één nationaal centrum voor hadrontherapie in België, dat zich moet gaan richten op zowel klinische behandeling als wetenschappelijk en technologisch onderzoek. De start van een haalbaarheidsonderzoek voor zo'n centrum werd in het plan aangekondigd. Bovendien werd aangekondigd dat de vergoeding voor hadrontherapie die Belgische patiënten in het buitenland ondergaan, en die ten laste komt van het nationale zorgverzekeringsstelsel, zal worden uitgebreid. Inmiddels heeft het RIZIV een budget vrijgemaakt zodat geselecteerde patiënten die in aanmerking komen voor protonenbestraling, in het buitenland een behandeling kunnen ondergaan. Een interessant aspect is nog het feit dat het Belgische bedrijf IBA (Ion Beam Application SA) thans één van de wereldleiders is op het terrein van ontwikkeling en productie van deeltjesversnellerapparatuur ten behoeve van de behandeling van kanker.

Voorwaarden voor de klinische introductie van protonenbestraling

10.1 Technologische ontwikkeling

Radiotherapie met fotonen (röntgenstralen) is, zoals hiervoor al betoogd, één van de meest effectieve behandelmodaliteiten in de moderne oncologie en draagt bij meer dan de helft van alle patiënten met kanker bij aan hun genezing. Gedurende de afgelopen decennia is deze behandeling geëvolueerd van een eenvoudige en relatief onnauwkeurige methode tot een buitengewoon geavanceerde en accurate techniek die het toedienen van hoge stralingsdoses met grote precisie mogelijk maakt (intensiteit-gemoduleerde en beeld-geleide radiotherapie). Ondanks deze technologische ontwikkelingen blijft de belangrijkste dosisbeperkende factor bij de huidige bestralingsbehandeling toch de schade die mogelijk aan het gezonde weefsel wordt toegebracht, variërend van orgaandysfunctie tot stralingsgeïnduceerde secundaire kanker. Radiotherapie met protonen benut de specifieke fysische en radiobiologische eigenschappen van deze geladen deeltjes en maakt de afgifte van straling met een sterk verbeterde dosisverdeling mogelijk. Dit geeft de mogelijkheid om de dosis op de gezonde weefsels te verminderen en, zo nodig, ook de dosis in de tumor te verhogen, wat kan leiden tot een verbeterde therapeutische ratio (= het curatief effect van de behandeling). Protonenbestraling houdt de belofte in van een logische volgende stap in de ontwikkeling van de radiotherapie tot een curatieve behandelmodaliteit zonder noemenswaardige bijwerkingen.

10.2 Voorwaarden voor de klinische introductie van protonenbestraling

De commissie beschouwt de hierna volgende aspecten als noodzakelijke voorwaarden voor een zorgvuldige en succesvolle introductie van protonentherapie in Nederland.

a Klinische introductie: een benadering in twee stappen

De klinische introductie van protonenbestraling in Nederland zou bij voorkeur op een zorgvuldige, stapsgewijze manier moeten verlopen. Omdat protonenbestraling nog steeds valt te beschouwen als een bestralingstechniek in ontwikkeling, is het van cruciaal belang dat de eerste introductie plaats vindt in een omgeving waar patiëntenzorg van zeer hoge kwaliteit wordt geleverd en waar klinisch en technologisch onderzoek en ontwikkeling op een aantoonbare wijze goed geïntegreerd zijn. Gedurende deze initiële fase dienen de activiteiten vooral gericht te zijn op de klinische validering van *model-based* en potentiële indicaties en op de verdere technologische ontwikkeling, met als doel de mogelijkheden in de volle breedte te benutten. De informatie die vanuit deze initiële fase naar boven komt, zal uiteindelijk gebruikt moeten worden om de definitieve indicaties te kunnen vaststellen, en om een schatting te maken van het aantal patiënten dat werkelijk baat kan hebben bij protonenbestraling. En vervolgens, om een schatting te kunnen maken van de voor de toekomst benodigde behandelcapaciteit voor de tweede fase, waarin sprake zal zijn van routinematige toepassing.

De commissie wil nog eens benadrukken dat protonenbestraling als technologie nog zeker niet volledig tot ontwikkeling is gekomen, wat onder meer blijkt uit het feit dat bij de meeste met protonen behandelde patiënten nog *scattered beams* (statische gespreide bundels) zijn toegepast in plaats van *fast scanning beams* (dynamische bewegende bundels). Verdere ontwikkeling en onderzoek naar deze technische aspecten zijn nodig, zoals bijvoorbeeld aanpassingen bij bewegende doelvolumes en het belang van de *spot size* (oppervlak dat een pootloodbundel bestrijkt). Om dat te verwezenlijken, zullen nieuwe protonenfaciliteiten bij voorkeur een nauwe samenwerking moeten aangaan met instituten die bijzondere kennis en ervaring hebben op het terrein van atoomfysica.

b Capaciteit in de aanloopfase

Bij de aanvang van de introductie van protonenbestraling zou de beschikbare behandelcapaciteit in ieder geval afgestemd moeten zijn op de behandeling van

patiënten met ‘standaard’ indicaties als ook op een voldoende aantal patiënten met ‘*model-based*’ indicaties, en voorts op patiënten die zullen deelnemen aan RCT’s (gerandomiseerd onderzoek). Anderzijds vergt het feit dat er nog de onvermijdelijke onzekerheden kleven aan de schatting van het aantal in aanmerking komende patiënten, afgewogen tegen de benodigde hoge kapitaalinvesteringen en bijgevolg de financiële risico’s, dat er de nodige terughoudendheid moet worden betracht. Bovendien valt niet te verwachten dat alle geschikte patiënten ook daadwerkelijk verwezen en behandeld zullen worden met de beperkte klinische capaciteit die in de aanloopfase beschikbaar zal komen, ondermeer doordat indicaties niet worden herkend, patiënten de behandeling weigeren of om andere redenen. Vanuit dit gezichtspunt lijkt het redelijk om te veronderstellen dat voor maximaal de helft van het geschatte aantal patiënten dat in principe in aanmerking komt voor protonenbehandeling, ook daadwerkelijk die faciliteit en capaciteit beschikbaar moeten zijn. Daarbij moet ook bedacht worden dat het, na de realisering van een protonenfaciliteit, enkele jaren kan duren voordat deze voorziening in technisch en logistiek opzicht volledig benut kan worden.

Uitgaande van de bevindingen van dit rapport, concludeert de commissie daarom dat er voor de introductiefase van de protonentherapie in ons land uitgegaan moet worden van een realistisch groeimodel, waarbij het aantal te behandelen patiënten uiteindelijk maximaal 4 000 per jaar zal kunnen bedragen en het aantal protonenfaciliteiten daar op afgestemd zal zijn.

c Stafvorming

De staf van een protonencentrum moet bestaan uit toegewijde en goed opgeleide specialisten (radiotherapeuten, fysici, bestralingstechnici, ondersteunende technische staf en – niet op de laatste plaats – wetenschappelijk onderzoekers). Een gezamenlijk en permanent uitgevoerd onderwijs- en trainingsprogramma moet garanderen dat het benodigde hoge niveau van specifieke kennis en ervaring wordt bereikt en onderhouden. Naast het leveren van patiëntenzorg, dient een protonencentrum ook voorop te lopen bij innovatief onderzoek en het initiëren van geïntegreerde onderzoeksprojecten (ondermeer op het terrein van deeltjesfysica, radiobiologie, software-ontwikkeling en beeldvormende technieken).

d Methodologie en gegevensverzameling

Een cruciaal aspect bij de introductie van protonenbehandeling betreft de methodologie die nodig is om de klinische meerwaarde van protonenbestraling ten opzichte van bestaande technieken aan te tonen. Om deze klinische voordelen

met betrekking tot verbetering van werkzaamheid (betere lokale tumorcontrole en patiëntoverleving) te kunnen vaststellen, is een RCT benadering het meest geschikt. Echter, zoals al in hoofdstuk 5 is besproken, is het aantonen van een aanzienlijke vermindering van de kans op late schade en bijwerkingen bij de patiënt aan de hand van prospectief gerandomiseerd onderzoek, in ethisch opzicht moeilijk te rechtvaardigen. Het uitvoeren van een RCT als methode om een reductie van (zeer) late behandelingsgerelateerde bijwerkingen en secundaire kanker aan te tonen, is bovendien nogal onpraktisch, vooral omdat de echte eindpunten van het onderzoek pas ver in de toekomst liggen (lange latentietijd). Om deze redenen biedt de toepassing van gevalideerde voorspellende NTCP-modellen, in combinatie met *in-silico* vergelijkende dosisplanning studies, een geschikt alternatief: de zogeheten ‘model-based’ benadering. Een protonencentrum dient met het oog hierop een uitgebreide en prospectieve gegevensregistratie van patiënt- en behandeldata bij te houden, met als doel het aantal *in-silico* onderzoeken te kunnen uitbreiden en het moet zich tevens richten op gedegen klinisch observationeel onderzoek om die uitkomsten te kunnen bevestigen. Deze prospectieve gegevensverzameling moet al aanvangen vóór de feitelijke klinische introductie van protonenbehandeling, met als doel de resultaten inzake bijwerkingen, kwaliteit van leven en andere eindpunten die met de huidige bestralingstechnieken worden bereikt, als uitgangswaarden vast te leggen. Samenwerking met andere (nationale en internationale) protonencentra is cruciaal en maakt de noodzakelijke uitwisseling van expertise en wetenschappelijke gegevens mogelijk. Alleen op deze manier kan met de nodige zekerheid worden vastgesteld voor welke patiënten protonenbestraling een werkelijke meerwaarde biedt.

e Samenwerking en verwijzing

Al in de introductiefase moet gestreefd worden naar nauwe samenwerking met verwijzers in Nederlandse ziekenhuizen zodat de toegang van patiënten tot protonenbehandeling is verzekerd. Voor dat doel zullen protocollen moeten worden opgesteld. Dit is ook nodig in het kader van het te initiëren onderzoek.

Conclusies en aanbevelingen

Hieronder vat de commissie de belangrijkste conclusies en aanbevelingen betreffende de huidige stand van wetenschap inzake protonenbestraling, en zijn mogelijke introductie in de Nederlandse gezondheidszorg samen.

11.1 Conclusies

- 1 Protonenbestraling is een in ontwikkeling zijnde behandelmodaliteit bij kanker die een belofte inhoudt van meerwaarde boven conventionele radiotherapie. De gunstige fysische eigenschappen – een minimale dosis op de gezonde weefsels wat leidt tot vermindering van de acute en late bijwerkingen – bieden voor geselecteerde indicatiegroepen uitzicht op een betere en veiliger bestralingstechniek.
 - 2 Ondanks zo'n 30 jaar klinische ervaring en behandeling bij meer dan 50 000 patiënten, steunt het bewijs voor de klinische effectiviteit van protonenbestraling in hoge mate op ongecontroleerd onderzoek, waardoor het niveau van de wetenschappelijke bewijsvoering laag is, volgens de standaarden die bij technologische evaluatie van zorg en volgens de criteria van evidence-based geneeskunde gebruikelijk zijn. Om deze redenen is er een dringende behoefte aan robuust klinisch bewijs om de betere effectiviteit en reductie van bijwerkingen die protonentherapie claimt, te staven. Het uitvoeren van dit onderzoek dient als voorwaarde gesteld te worden voor de invoering van protonenbestraling in Nederland.
-

- 3 Op grond van vergelijkend onderzoek van behandelplannen (*in-silico* onderzoek) bij patiënten, is aangetoond dat protonenbestraling de mogelijkheid biedt om een betere conformiteit en dosisverdeling te bereiken, in vergelijking tot conventionele – *state-of-the-art* – bestralingstechnieken. Dit kan leiden tot een vermindering van bijwerkingen en/of tot een betere lokale tumorcontrole, maar zonder bijkomende toename van late schade aan gezond weefsel of organen. Ook kan het resulteren in een verminderde kans op door de behandeling geïnduceerde kanker.
 - 4 Systematische beoordeling van gepubliceerde onderzoeksresultaten en van gerapporteerde casuïstiek ondersteunt de conclusie dat protonenbestraling nu al een betere behandeling biedt aan patiënten met oogtumoren, intracranieële tumoren, en aan kinderen met kanker, en voor een deel van deze indicaties zelfs als de ‘standaard’ behandeloptie mag worden gezien.
 - 5 Een aantal andere indicaties kan mogelijk eveneens in aanmerking komen voor protonenbestraling, maar een gedegen wetenschappelijke onderbouwing ontbreekt in deze gevallen nog, en dit vereist robuust aanvullend onderzoek. Gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (RCT) wordt gewoonlijk gezien wordt als de gouden standaard voor het evalueren van verschillen in uitkomst tussen concurrerende behandelingen (zoals bijvoorbeeld het aantonen van een verbeterde behandel-effectiviteit van protonen versus fotonen). Deze methode lijkt echter minder geschikt om een significante vermindering van late bijwerkingen en van de kans op secundaire tumoren aan te tonen, waar het bij innovatieve technologie als protonenbestraling juist om draait. Andere benaderingen, zoals de combinatie van gevalideerde *normal tissue complication probability* (NTCP) modellen en vergelijkend dosisplanning onderzoek bieden een voor dit doel meer geschikte methodologie. RCT onderzoek blijft echter onverkort nodig om aan te tonen dat protonenbestraling kan leiden tot een betere lokale tumorcontrole en patiëntoverleving.
 - 6 Om protonenbestraling, mede in het kader van valideringsonderzoek, mogelijk te maken, zal al in de introductiefase uitzicht moeten worden geboden op financiering van de behandelkosten van zowel patiënten met ‘standaardindicaties’ als met ‘potentiële’ en ‘model-based’ indicaties.
 - 7 De gegevens die beschikbaar zijn uit de Nederlandse Kanker registratie, gecombineerd met de gegevens uit Australisch en Zweeds onderzoek naar het percentage patiënten met kanker dat in aanmerking komt voor radiotherapie, leiden tot een voorlopige schatting van het aantal patiënten dat in Nederland voordeel kan hebben bij protonenbestraling. Uitgaande van de getallen voor 2005, zou dit aantal kunnen uitkomen op 7 000, oplopend naar 9 400 in 2015. Omdat echter om uiteenlopende redenen (waaronder de behoefte aan
-

gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek), niet valt aan te nemen dat alle in aanmerking komende patiënten ook daadwerkelijk voor protonenbestraling worden verwezen, zal het feitelijke aantal patiënten dat naar verwachting met protonen wordt bestraald in de introductiefase maximaal 4 000 bedragen.

11.2 Aanbevelingen

- 1 Een aanzienlijk aantal patiënten met kanker in Nederland zal mogelijk baat kunnen hebben bij bestraling met protonen, en dit rechtvaardigt de realisatie van een beperkt aantal voorzieningen voor protonenbestraling in ons land in de komende jaren. De commissie ziet het echter niet als haar taak om een uitspraak te doen over het gewenste aantal faciliteiten, noch om een aanbeveling te doen over bepaalde locaties.
- 2 De beschikbare capaciteit voor protonenbestraling zal afgestemd moeten zijn op de behandeling van zowel patiënten met ‘standaardindicaties’, als patiënten met ‘potentiële’ en op ‘modellen-gebaseerde’ indicaties die gaan deelnemen in het valideringsonderzoek, waaraan zo grote behoefte bestaat. Bij de introductie van protonetherapie moet gestreefd worden naar een groeimodel, waarin uiteindelijk jaarlijks maximaal 4 000 patiënten verwezen en behandeld kunnen worden.
- 3 Faciliteiten voor protonenbestraling zullen ondergebracht moeten worden in instellingen die in staat zijn klinische behandeling, wetenschappelijk onderzoek en technologische expertise en potentieel optimaal te combineren.

Literatuur

-
- 1 Bentzen SM, Wasserman TH. Balancing on a knife's edge: evidence-based medicine and the marketing of health technology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 12-4.
 - 2 Bentzen SM: Randomized controlled trials in health technology assessment: Overkill or overdue? *Radiother Oncol* 2008; 86: 142-7.
 - 3 Glatstein E, Glick J, Kaiser L e.a. Should randomized clinical trials be required for proton radiotherapy? An alternative view. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2438-9.
 - 4 Goitein M. Magical protons? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 3: 654-6.
 - 5 Goitein M, Cox JD: Should randomized clinical trials be required for proton radiotherapy? *J Clin Oncol* 2008; 26: 175-6.
 - 6 Brada M, De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M. Evidence for Proton Therapy. *J Clin Oncol* 2008.
 - 7 Morgan JP. A patient's perspective on randomized clinical trials for proton radiotherapy. *J Clin Oncol* 2008; 15: 2592-3.
 - 8 Suzuki M, Kase Y, Kanai T e.a. Correlation between cell killing and residual chromatin breaks measured by PCC in six human cell lines irradiated with different radiation types. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 9: 1189-96.
 - 9 Suzuki M, Kase Y, Kanai T e.a. Change in radiosensitivity with fractionated-dose irradiation of carbon-ion beams in five different human cell lines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 251-8.
 - 10 Suzuki M, Kase Y, Yamaguchi H e.a. Relative biological effectiveness for cell-killing effect on various human cell lines irradiated with heavy-ion medical accelerator in Chiba (HIMAC) carbon-ion beams. *Int J Radiat Biol Phys* 2000; 48: 241-50.
 - 11 Brenner DJ, Hall EJ. Secondary neutrons in clinical proton radiotherapy: A charged issue. *Radiother Oncol* 2008; 86: 165-70.
-

- 12 Bradley J. A review of radiation dose escalation trials for non-small-cell lung cancer within the
Radiation Therapy Oncology Group. *Semin Oncol* 2005; 32: S111-S113.
- 13 Belderbos JS, Heemsbergen WD, De Jaeger K e.a. Final results of a Phase I/II dose escalation trial in
non-small-cell lung cancer using three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol
Phys* 2006; 66: 126-34.
- 14 Dearnaley DP, Hall E, Lawrence D e.a. Phase III pilot study of dose escalation using conformal
radiotherapy in prostate cancer: PSA control and side effects. *Br J Cancer* 2005; 92: 488-98.
- 15 D'Ambrosio DJ, Pollack A, Harris EE e.a. Assessment of external beam radiation technology for
dose escalation and normal tissue protection in the treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol
Biol Phys* 2008; 70: 671-7.
- 16 Pollack A, Zagars GK, Starkschall G e.a. Prostate cancer radiation dose response: results of the M.D.
Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 1097-105.
- 17 Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC e.a. Dose-response in radiotherapy for localized prostate
cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy
with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1990-6.
- 18 Shipley WU, Verhey LJ, Munzenrider JE, Suit HD, Urie MM, McManus PL e.a. Advanced prostate
cancer: the results of a randomized comparative trial of high dose irradiation boosting with conformal
protons compared with conventional dose irradiation using photons alone. *Int J Radiat Oncol Biol
Phys* 1995; 32: 3-12.
- 19 Langendijk JA, Doornaert P, Verdonck-de Leeuw IM, Leemans CR, Aaronson NK, Slotman BJ.
Impact of late treatment-related toxicity on quality of life among patients with head and neck cancer
treated with radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2008; 26(22): 3770-6.
- 20 Mrozek E, Shapiro CL. Survivorship and complications of treatment in breast cancer. *Clin Adv
Hematol Oncol* 2005; 3: 211-22, 238.
- 21 Egawa S, Shimura S, Irie A e.a. Toxicity and health-related quality of life during and after high dose
brachytherapy followed by external beam radiotherapy for prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2001;
31: 541-7.
- 22 Murata A, Brown CJ, Raval M e.a. Impact of short-course radiotherapy and low anterior resection on
quality of life and bowel function in primary rectal cancer. *Am J Surg* 2008; 195: 611-5.
- 23 Leeuwen FE van, Klokman WJ, Veer MB e.a. Long-term risk of second malignancy in survivors of
Hodgkin's disease treated during adolescence or young adulthood. *J Clin Oncol* 2000; 18: 487-97.
- 24 Muirhead CR. Studies on the Hiroshima and Nagasaki survivors, and their use in estimating radiation
risks. *Radiat Prot Dosimetry* 2003; 104: 331 -5.
- 25 Brada M, De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M. Evidence for Proton Therapy. *J Clin Oncol* 2008.
- 26 Schulz RJ, Kagan AR. Should proton-beam therapy be widely adopted? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*
2008; 72: 1307-9.
- 27 Brada M, Pijls-Johannesma M, De Ruyscher D. Proton therapy in clinical practice: current clinical
evidence. *J Clin Oncol* 2007; 25: 965-70.
-

- 28 Turesson I, Johansson KA, Mattson S. The potential of proton and light ion beams in radiotherapy. *Acta Oncol* 2003; 42: 107-14.
- 29 Lodge M, Pijls-Johannesma M, Stirk L e.a. A systematic literature review of the clinical and cost-effectiveness of hadron therapy in cancer. *Radiother Oncol* 2007; 83: 110-22.
- 30 Olsen DR, Bruland OS, Frykholm G e.a. Proton therapy - A systematic review of clinical effectiveness. *Radiother Oncol* 2007; 83: 123-32.
- 31 Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Smit EF e.a. Outcomes of risk-adapted fractionated stereotactic radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 70: 685-92.
- 32 Al Mangami A, Heembergen WD, Peeters ST e.a. Role of intensity-modulated radiotherapy in reducing toxicity in dose escalation for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 685-91.
- 33 Dijkema T, Terhaard CH, Roesink JM e.a. Large cohort dose-volume response analysis of parotid gland function after radiotherapy: intensity-modulated versus conventional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 1101-9.
- 34 McDonald MW, Godette KD, Butker EK e.a. Long-term outcomes of IMRT for breast cancer: a single-institution cohort analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 1031-40.
- 35 Pignol JP, Olivetto I, Rakovitch E e.a. A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2085-92.
- 36 Kam MK, Leung SF, Zee B e.a. Prospective randomized study of intensity-modulated radiotherapy on salivary gland function in early stage nasopharyngeal carcinoma patients. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4873-9.
- 37 Donovan E, Bleakley N, Denholm E e.a. Randomized trial of standard 2D radiotherapy (RT) versus intensity modulated radiotherapy (IMRT) in patients prescribed with breast radiotherapy. *Radiother Oncol* 2007; 82: 254-64.
- 38 Pow EH, Kwong DL, McMillan AS e.a. Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: initial report on a randomized controlled clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 98-1091.
- 39 Suit H, Kooy H, Trofimov A e.a. Should positive phase III clinical trial data be required before proton beam therapy is more widely adopted? No. *Radiother Oncol* 2008; 86: 148-53.
- 40 Glimelius B, Montelius A. Proton beam therapy – do we need the randomised trials and can we do them? *Radiother Oncol* 2007; 83:105-9.
- 41 Borger JH, Hooning MJ, Boersma LJ e.a. Cardiotoxic effects of tangential breast irradiation in early breast cancer patients: the role of irradiated heart volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 1131-8.
- 42 Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, Klokman WJ e.a. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3431 -9.
- 43 Leeuwen FE van, Klokman WJ, Veer MB e.a. Long-term risk of second malignancy in survivors of Hodgkin's disease treated during adolescence or young adulthood. *J Clin Oncol* 2000; 18: 487-97.
-

- 44 Muirhead CR. Studies on the Hiroshima and Nagasaki survivors, and their use in estimating radiation risk. *Radiat Prot Dosimetry* 2003; 104: 331-5.
- 45 Chung CS, Keating N, Yock T e.a. Comparative analysis of second malignancy risk in patients treated with proton therapy versus conventional photon therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: S8.
- 46 Mackillop WJ. Killing time: the consequences of delays in radiotherapy. *Radiother Oncol* 2007; 84: 1-4.
- 47 Tsougos I, Mavroidis P, Theodorou K e.a. Clinical validation of the LKB model and parameter sets for predicting radiation-induced pneumonitis from breast cancer radiotherapy. *Phys Med Biol* 2006; 51: L1-9.
- 48 Seppenwolde Y e.a. Comparing different NTCP models that predict the incidence of radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 724-35.
- 49 Semenenko VA, Li XA. Lyman-Kutcher-Burman NTCP model parameters for radiation pneumonitis and xerostomia based on combined analysis of published clinical data. *Phys Med Biol* 2008; 53: 737-55.
- 50 Keunen JEE, Bleeker JC. Oogsparende behandeling van het uveamelanoom. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1997; 141: 2002-9.
- 51 Courdi A, Caujolle JP, Grange JD e.a. Results of proton therapy of uveal melanomas treated in Nice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 5-11.
- 52 Damato B, Kacperek A, Chopra M e.a. Proton beam radiotherapy of choroidal melanoma: the Liverpool-Clatterbridge experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 1405-11.
- 53 Dendale R, Lumbroso-Le Rouic L, Noël G e.a. Proton beam radiotherapy for uveal melanoma: results of Curie Institut-Orsay proton therapy center (ICPO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 780-7.
- 54 Gragoudas E, Li W, Goitein M e.a. Evidence-based estimates of outcome in patients irradiated for intraocular melanoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 1665-71.
- 55 Bornfeld N. Proton treatment of uveal melanomas. *Strahlenther Onkol* 2007; 183: 1-2.
- 56 Bekkering GE, Rutjes AW, Vlassov VV e.a. The effectiveness and safety of proton radiation therapy for indications of the eye: a systematic review. *Strahlenther Onkol* 2009; 185: 211-21.
- 57 Munzenrider JE, Liebsch NJ. Proton therapy for tumors of the skull base. *Strahlenther Onkol* 1999; 175 Suppl 2:57-63.
- 58 Noël G, Feuvret L, Calugaru V e.a. Chordomas of the base of the skull and upper cervical spine. One hundred patients irradiated by a 3D conformal technique combining photon and proton beams. *Acta Oncol* 2005; 44: 700-8.
- 59 Rosenberg AE, Nielsen GP, Keel SB e.a. Chondrosarcoma of the base of the skull: a clinicopathologic study of 200 cases with emphasis on its distinction from chordoma. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 1370-8.
-

- 60 Weber DC, Rutz HP, Pedroni ES e.a. Results of spot-scanning proton radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma of the skull base: the Paul Scherrer Institut experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 401-9.
- 61 Amichetti M, Lombardi A, Algranati C e.a. Proton radiation therapy in oncology: review of present clinical indications. *Cancer Therapy* 2006; 4: 231-40.
- 62 Miyawaki D, Murakami M, Demizu Y e.a. Brain injury after proton therapy or carbon ion therapy for head-and-neck cancer and skull base tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 378-84.
- 63 Roda RH, Gallia GL, Eberhart CG e.a. Epilepsy and temporal lobe injury after skull base proton beam therapy. *J Clin Neuroscience* 2009; 16: 1220-21.
- 64 Chacko JG, Schatz NJ, Glaser JS. Delayed optic nerve complications after proton beam irradiation. *Ann Ophthalmol* 2008; 40: 166-70.
- 65 Ehsani S, Hodaie M, Liebsch NJ e.a. Anaplastic glioma after high-dose proton-photon radiation treatment for low-grade skull base chorndrosarcoma. *J Neurooncol* 2008; 88: 231-6.
- 66 The Childhood Cancer Survivor Study: an overview. National Cancer Institute, National Institutes of Health, 2009.
- 67 Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA e.a. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Eng J Med* 2006; 355: 1572-82.
- 68 Geenen MM, Cardous-Ubbink MC, Kremer LC e.a. Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. *JAMA* 2007; 297: 2705-15.
- 69 Paulino A, Simon JH, Zhen W e.a. Long-term results in children treated with radiotherapy for head and neck rhabdomyosarcoma. *Radiat Oncol* 2000; 48: 1489-95.
- 70 St Clair WH, Adams JA, Bues M e.a. Advantage of protons compared to conventional X-ray or IMRT in the treatment of a pediatric patient with medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 727-34.
- 71 Lee CT, Bilton SD, Famiglietti RM e.a. Treatment planning with protons for pediatric retinoblastoma, medulloblastoma, and pelvic sarcoma: how do protons compare with other conformal techniques? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 362-72.
- 72 Fogliata A, Yartsev S, Nicolini G e.a. On the performance of Intensity Modulated protons, RapidArc and Helical Tomotherapy for selected paediatric cases. *Radiat Oncol* 2009; 4: 2.
- 73 MacDonald SM, Safai S, Trofimov A e.a. Proton radiotherapy for childhood ependymoma: initial clinical outcomes and dose comparisons. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 979-86.
- 74 Timmermann B, Schuck A, Niggli F e.a. Spot-scanning proton therapy for malignant soft tissue tumors in childhood: First experiences at the Paul Scherrer Institute. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 497-504.
- 75 Kozak KR, Adams J, Krejcarek SJ e.a. A dosimetric comparison of proton and intensity-modulated photon radiotherapy for pediatric parameningeal rhabdomyosarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 179-86.
- 76 Yock TI, Tarbell NJ. Technology insight: Proton beam radiotherapy for treatment of pediatric brain tumors. *Nat Clin Pract Oncol* 2004; 1: 97-103.
-

- 77 Neuhauser WD, Fontenot JD, Mahajan A e.a. The risk of developing a second cancer after receiving
craniospinal proton irradiation. *Phys Med Biol* 2009; 54: 2277-2291.
- 78 Miralbell R, Lomax A, Cella L e.a. Potential reduction of the incidence of radiation-induced second
cancers by using proton beams in the treatment of pediatric tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*
2002; 54: 824-9.
- 79 Lundkvist J, Ekman M, Ericsson SR e.a. Cost-effectiveness of proton radiation in the treatment of
childhood medulloblastoma. *Cancer* 2005; 103: 793-801.
- 80 Wilson VC, McDonough J, Tochner Z. Proton beam irradiation in pediatric oncology: an overview. *J*
Pediatr Hematol Oncol 2005; 27: 444-8.
- 81 Brière M, Scott JG, McNall-Knapp RY e.a. Cognitive outcome in pediatric brain tumor survivors:
delayed attention deficit at long-term follow up. *Pediatric Blood & Cancer* 2008; 50: 337-40.
- 82 Li FP, Cassady R, Jaffe N. Risk of second cancers in survivors of childhood cancers. *J Ped Surg* 1975;
11: 146.
- 83 Kirsch DG, Tarbell NJ. Conformal radiation therapy for childhood CNS tumors. *Oncologist* 2004; 9:
442-50.
- 84 Taddei PJ, Mirkovic D, Fontenot JD e.a. Stray radiation dose and second cancer risk for a pediatric
patient receiving craniospinal irradiation with proton beams. *Phys Med Biol* 2009; 54: 2259-75.
- 85 Brenner DJ, Hall EJ. Computer tomography – An increasing source of radiation exposure. *N Engl J*
Med 2007; 357: 2277-84.
- 86 Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y e.a. Clinical outcomes of a phase I/II study of 48 Gy of stereotactic
body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int J Radiat*
Oncol Biol Phys 2005; 63: 1427-31.
- 87 Onishi H, Shirato H, Nagata Y e.a. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for
stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional
study. *J Thorac Oncol* 2007; 2: S94-100.
- 88 Bush DA, Slater JD, Shin BB e.a. Hypofractionated proton beam radiotherapy for stage I lung cancer.
Chest 2004; 126: 1198-203.
- 89 Hata M, Tokuyue K, Kagei K e.a. Hypofractionated high-dose proton beam therapy for stage I non-
small-cell lung cancer: preliminary results of a phase I/II clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*
2007; 68: 786-93.
- 90 Nihei J, Ogino T, Ishikura S e.a. High-dose proton beam therapy for stage I non-small-cell lung
cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 107-11.
- 91 Semenenko VA, Li XA. Lyman-Kutcher-Burman NTCP model parameters for radiation pneumonitis
and xerostomia based on combined analysis of published clinical data. *Phys Med Biol* 2008; 53: 737-
55.
- 92 Grills IS, Yan D, Martinez AA e.a. Potential for reduced toxicity and dose escalation in the treatment
of inoperable non-small-cell lung cancer: a comparison of intensity-modulated radiation therapy
(IMRT), 3D conventional radiation, and elective nodal irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;
57: 875-90.
-

- 93 Lee CH, Tait D, Nahum AE e.a. Comparison of proton therapy and conformal X-ray therapy in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Br J Radiol* 1999; 72: 1078-84.
- 94 Chang JY, Zhang X, Wang X e.a. Significant reduction of normal tissue dose by proton radiotherapy compared with three-dimensional conformal or intensity-modulated radiation therapy in Stage I or Stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 1087-96.
- 95 Engelsman M, Rosenthal SJ, Michaud SL e.a. Intra- and interfractional patient motion for a variety of immobilization devices. *Med Phys* 2005; 32: 3468-74.
- 96 Engelsman M, Rietzel E, Kooy H. Four-dimensional proton treatment planning for lung tumours. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 1589-95.
- 97 Kang Y, Zhang X, Chang JY e.a. Proton treatment planning strategy for mobile lung tumours. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 906-14.
- 98 Hui Z, Zhang X, Starkschall G e.a. Effects of interfractional motion and anatomic changes on proton therapy dose distribution in lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 1385-95.
- 99 Widesott L, Amichetti M, Schwarz M. Proton therapy in lung cancer: Clinical outcomes and technical issues. A systematic review. *Radiother Oncol* 2008; 86: 154-64.
- 100 Shipley WU, Verhey LJ, Munzenrider JE e.a. Advanced prostate cancer: the results of a randomized comparative trial of high dose irradiation boosting with conformal protons compared with conventional dose irradiation using photons alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 3-12.
- 101 Trofimov A, Nguyen PL, Coen JJ e.a. Radiotherapy treatment of early-stage prostate cancer with IMRT and protons: a treatment planning comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 444-53.
- 102 Zietman AL. The Titanic and the Iceberg: prostate proton therapy and health care economics. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3565-6.
- 103 Langendijk JA, Aaronson NK, ten Velde GP e.a. Pretreatment quality of life of inoperable non-small cell lung cancer patients referred for primary radiotherapy. *Acta Oncol* 2000; 19: 2123-33.
- 104 Langendijk JA, Aaronson NK, de Jong JM e.a. Prospective study on quality of life before and after radical radiotherapy in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2123-33.
- 105 Watkins JM, Wahlquist AE, Shirai K e.a. Factors associated with severe acute esophagitis from hyperfractionated radiotherapy with concurrent chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008.
- 106 Rodriguez N, Algara M, Foro P e.a. Predictors of acute esophagitis in lung cancer patients treated with concurrent three-dimensional conformal radiotherapy and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 810-7.
- 107 Rodriguez N, Algara M, Foro P e.a. Predictors of acute esophagitis in lung cancer patients treated with concurrent three-dimensional conformal radiotherapy and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 810-7.
- 108 Kwa SL, Lebesque JV, Theuvs JC e.a. Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 1-9.
- 109 Kwa SL, Lebesque JV, Theuvs JC e.a. Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 1-9.
-

- 110 Bradley JD, Hope A, El Naga I e.a. A nomogram to predict radiation pneumonitis , derived from a combined analysis of RTOG 9311 and institutional data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 985-92.
- 111 Auberger T, Seydl K, Futschek T e.a. Photons or protons: precision radiotherapy of lung cancer. *Strahlenther Onkol* 2007; 183 Spec No 2: 3-6.
- 112 Chang JY, Zhang X, Wang X e.a. Significant reduction of normal tissue dose by proton radiotherapy compared with three-dimensional conformal or intensity-modulated radiation therapy in Stage I or Stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 1087-96.
- 113 Zhang X, Li Y, Pan X e.a. Reduced normal tissue dose and individualized radical radiotherapy by intensity modulated proton therapy compared with intensity modulated photon therapy in NSCLC. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: S447.
- 114 Jellema AP, Slotman BJ, Doornaert P e.a. Unilateral versus bilateral irradiation in squamous cell head and neck cancer in relation to patient-rated xerostomia and sticky saliva. *Radiother Oncol* 2007; 85: 83-9.
- 115 Jellema AP, Doornaert P, Slotman BJ e.a. Does radiation dose to the salivary glands and oral cavity predict patient-rated xerostomia and sticky saliva in head and neck cancer patients treated with curative radiotherapy? *Radiother Oncol* 2005; 77: 164-71.
- 116 Roesink JM, Schipper M, Busschers W e.a. A comparison of mean parotid gland dose with measures of parotid gland function after radiotherapy for head and neck cancer: implications for future trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1006-9.
- 117 Levendag PC, Teguh DN, Voet P e.a. Dysphagia disorders in patients with cancer of the oropharynx are significantly affected by the radiation therapy dose to the superior and middle constrictor muscle: a dose-effect relationship. *Radiother Oncol* 2007; 85: 64-73.
- 118 Jensen K, Lambertsen K, Grau C. Late swallowing dysfunction and dysphagia after radiotherapy for pharynx cancer: frequency, intensity and correlation with dose and volume parameters. *Radiother Oncol* 2007; 85: 74-82.
- 119 Water T van de, Lomax T, Bijl HP e.a. Comparative treatment planning study between Scanned Intensity Modulated Proton Therapy and Photon Therapy in complex oropharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2008; 88: S77-S78.
- 120 Brown AP, Urie MM, Chisin R, Suit HD. Proton therapy for carcinoma of the nasopharynx: a study in comparative treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 1607-14.
- 121 Widesott L, Pierelli A, Fiorino C e.a. Intensity-modulated proton therapy versus helical tomotherapy in nasopharynx cancer: planning comparison and NTCP evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 589-96.
- 122 Steneker M, Lomax A, Schneider U. Intensity modulated photon and proton therapy for the treatment of head and neck tumors. *Radiother Oncol* 2006; 80: 263-7.
- 123 Lomax AJ, Goitein M, Adams J. Intensity modulation in radiotherapy: photons versus protons in the paranasal sinus. *Radiother Oncol* 2003; 66: 11-8.
-

- 124 Cozzi L, Fogliata A, Lomax A e.a. A treatment planning comparison of 3D conformal therapy, intensity modulated photon therapy and proton therapy for treatment of advanced head and neck tumours. *Radiother Oncol* 2001; 61: 287-97.
- 125 Cozzi L, Bolsi A, Nicolini G, Fogliata A. The simultaneous integrated boost with proton beams in head and neck patients. *Z Med Phys* 2004; 14: 180-8.
- 126 Miralbell R, Crowell C, Suit HD. Potential improvement of three dimension treatment planning and proton therapy in the outcome of maxillary sinus cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22: 305-10.
- 127 Gagliardi G, Lax I, Soderstrom S e.a. Prediction of excess risk of long-term cardiac mortality after radiotherapy of stage I breast cancer. *Radiother Oncol* 1998; 46: 63-71.
- 128 Borger JH, Hooning MJ, Boersma LJ e.a. Cardiotoxic effects of tangential breast irradiation in early breast cancer patients: the role of irradiated heart volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 1131-8.
- 129 Hooning MJ, Botma A, Aleman e.a. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 365-75.
- 130 Louwman WJ, Voogd AC, van Dijck JA e.a. On the rising trends of incidence and prognosis for breast cancer patients diagnosed 1975-2004: a long-term population-based study in southeastern Netherlands. *Cancer Causes Control* 2008; 19: 97-106.
- 131 Bush DA, Slater JD, Shin BB e.a. Hypofractionated proton beam radiotherapy for stage I lung cancer. *Chest* 2004; 126: 1198-203.
- 132 Moon SH, Shin KH, Kim Th e.a. Dosimetric comparison of four different external beam partial breast irradiation techniques: three-dimensional conformal radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, helical tomography, and proton beam therapy. *Radiother Oncol* 2009; 90: 66-73.
- 133 Kozak KR, Katz A, Adams J e.a. Dosimetric comparison of proton and photon three-dimensional, conformal, external beam accelerated partial breast irradiation techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 1572-8.
- 134 Lomax AJ, Cella L, Weber D e.a. Potential role of intensity-modulated photons and protons in the treatment of the breast and regional nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 785-92.
- 135 Laan HP van der, van den Bergh A, Schilstra C e.a. Grading-system-dependent volume effects for late radiation-induced rectal toxicity after curative radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 1138-45.
- 136 Peeters ST, Hoogeman MS, Heemsbergen WD e.a. Rectal bleeding, fecal incontinence, and high stool frequency after conformal radiotherapy for prostate cancer: normal tissue complication probability modeling. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 11-9.
- 137 Dowdell SJ, Metcalfe PE, Morales JE e.a. A comparison of proton therapy and IMRT treatment plans for prostate radiotherapy. *Australas Phys Eng Sci Med* 2008; 31: 325-31.
- 138 Trofimov A, Nguyen PL, Coen JJ e.a. Radiotherapy treatment of early-stage prostate cancer with IMRT and protons: a treatment planning comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 444-53.
-

- 139 Cella L, Lomax A, Miralbell R. New techniques in hadrontherapy: intensity modulated proton beams. *Phys med* 2001; 17: 100-2.
- 140 Cella L, Lomax A, Miralbell R. Potential role of intensity modulated proton beams in prostate cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 217-23.
- 141 Vargas C, Fryer A, Mahajan C e.a. Dose-volume comparison of proton therapy and intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phjys* 2008; 70: 744-51.
- 142 Nguyen PL, Trofimov A, Zietman AL. Proton-beam vs intensity-modulated radiation therapy. Which is best for treating prostate cancer? *Oncology (Williston Park)* 2008; 22: 748-54.
- 143 Travis LB, Hill DA, Dores GM e.a. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *JAMA* 2003; 290: 465-75.
- 144 Dores GM, Metayer C, Curtis RE e.a. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1484-94.
- 145 Hodgson DC, Gilbert ES, Dores GM e.a. Long-term solid cancer risk among 5-year survivors of Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1489-97.
- 146 Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP e.a. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3163-72.
- 147 Leeuwen FE van, Klokman WJ, Stovall M e.a. Roles of radiation dose, chemotherapy, and hormonal factors in breast cancer following Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 971-80.
- 148 Hooning MJ, Aleman BM, Hauptmann M e.a. Roles of radiotherapy and chemotherapy in the development of contralateral breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5561-8.
- 149 Travis LB, Gospodarowicz M, Curtis RE e.a. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 182-92.
- 150 Hooning MJ, Aleman BM, Hauptmann M e.a. Roles of radiotherapy and chemotherapy in the development of contralateral breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5561-8.
- 151 Gilbert ES, Stovall M, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE e.a. Lung cancer after treatment for Hodgkin's disease: focus on radiation effects. *Radiat Res* 2003; 159: 161-73.
- 152 Belt-Dusebout AW van den, Aleman BM, Besseling G e.a. Roles of radiation dose and chemotherapy in the etiology of stomach cancer as a second malignancy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009 (in press).
- 153 Hawkins MM, Wilson LM, Burton HS e.a. Radiotherapy, alkylating agents, and risk of bone cancer after childhood cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 270-8.
- 154 Nguyen F, Rubino C, Guerin S e.a. Risk of a second malignant neoplasm after cancer in childhood treated with radiotherapy: correlation with the integral dose restricted to the irradiated fields. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 908-15.
- 155 Franklin J, Pluetschow A, Paus M e.a. Second malignancy risk associated with treatment of Hodgkin's lymphoma: meta-analysis of the randomized trials. *Ann Oncol* 2006; 17: 1749-60.
- 156 Bruin ML de, Sparidans J, Van 't Veer MB e.a. Long-term breast cancer risk in female survivors of Hodgkin: lower risk after smaller radiation volumes. *J Clin Oncol* 2009; accepted for publication.
-

- 157 Chung CS, Yock T, Johnson J e.a. Proton radiation therapy and the incidence of secondary malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: S178-S179.
- 158 Auberger T, Mock U, Mayer R e.a. Demand situation for an ion therapy in Europe – Evaluation on the basis of epidemiological data in different European countries. *Strahlenther und Onkol* 2005; 181: 84.
- 159 Mock U, Mayer R, Richard P e.a. The med AUSTRON/OGRO patterns of care study on radiotherapy indications in Austria. *Radiother Oncol* 2004; 73: S29-S34.
- 160 Pijls-Johannesma M, Pommier P, Lievens Y. Cost-effectiveness of particle therapy: current evidence and future needs. *Radiother Oncol* 2008; 89: 127-34.
- 161 Goitein M, Jermann M. The relative costs of proton and X-ray radiation therapy. *Clin Oncol* 2003; 15: S37-S50.
- 162 Lundkvist J, Ekman M, Ericsson SR e.a. Proton therapy of cancer: potential clinical advantages and cost-effectiveness. *Acta Oncologica* 2005; 44: 850-61.
- 163 Konski A, Speier W, Hanlon A e.a. Is proton beam therapy cost effective in the treatment of adenocarcinoma of the prostate? *J Clin Oncol* 2007; 25: 3606-8.
- 164 Ollendorf DA, Hayes J, McMahon P e.a. Brachytherapy & proton beam therapy for treatment of clinically-localized, low-risk prostate cancer. Final appraisal document. Institute for Clinical Economic Review (ICER). US December 2008.
- 165 Greco C, Wolden S. Current status of radiotherapy with proton and light ion beams. *Cancer* 2007; 109: 1227-38.
- 166 Baumann M, Hölscher T, Zips D. The future of IGRT – Cost benefit analysis. *Acta Oncologica* 2008; 47: 1188-92.
- 167 Proton treatment for cancer. A report for the UK National Radiotherapy Advisory group. April 2006.
- 168 UK Department of Health. The National Radiotherapy Advisory Group. Report to Minister of Health 'Radiotherapy, developing a world-class service for England'. London, 2007.
- 169 Jones B, Green A, Dale RG e.a. Particle radiotherapy in the UK. *Clinical Oncology* 2008; 20: 67-68.
- 170 Proton treatment for cancer. A report for the UK National Radiotherapy Advisory Group. International Hospital Federation Reference Book 2007/2008: 104-12.
- 171 Hadrontherapie. Belgisch Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (Centre fédéral d'expertise des soins de santé). KCE reports vol 67A, 2007 (<http://www.kce.fgov.be>)
- 172 Nationaal Plan Kanker. Gepubliceerd 10 maart 2008. Ministerie van Sociale Zaken en Volksgezondheid België (<https://portal.health.fgov.be>)
- 173 Levy-Gabriel C, Rouic LL, Plancher C. e.a. Long-term results of low-dose proton beam therapy for circumscribed choroidal hemangiomas. *Retina*, 2009; 29: 170-5.
- 174 Kacperek A. Protontherapy of eye tumours in the UK: a review of treatment at Clatterbridge. *Appl Radiat Isot* 2009; 67: 378-86.
- 175 Radin PP, Lumbroso – Le Rouic L, Levy-Gabriel C e.a. Scleral necrosis after radiation therapy for uveal melanomas: report of 23 cases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246: 1731-6.
-

- 176 Munier FL, Verwey J, Pica A e.a. New developments in external beam radiotherapy for retinoblastoma: from lens to normal tissue-sparing techniques. *Clin Experiment Ophthalmol* 2008; 36: 78-89.
- 177 Zytovicz A, Daftari I, Phillips TL e.a. Peripheral dose in ocular treatments with CyberKnife and Gamma Knife radiosurgery compared to proton radiotherapy. *Phys Med Biol* 2007; 52: 5957-71.
- 178 Rundle P, Singh AD, Rennie I. Proton beam therapy for iris melanoma: a review of 15 cases. *Eye* 2007; 21: 79-82.
- 179 Desjardons L, Lumbroso-Le Rouic L, Levy-Gabriel C e.a. Combined proton beam radiotherapy and transpupillary thermotherapy for large uveal melanomas: a randomized study of 151 patients. *Ophthalmic Res* 2006; 38: 248-50.
- 180 Conway RM, Poothullil AM, Daftari IK e.a. Estimates of ocular and visual retention following treatment of extra-large uveal melanomas by proton beam radiotherapy. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 838-43.
- 181 Dendale R, Lumbroso-le Rouic L, Noël G e.a. Proton beam radiotherapy for uveal melanomas: results of Curie Institut-Orsay proton therapy center (ICPO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 780-7.
- 182 Lumbroso-le Rouic L, Delacroix S, Dendale R e.a. Proton beam therapy for iris melanomas. *Eye* 2006; 20: 1300-5.
- 183 Höcht S, Stark R, Seiler F e.a. Proton or stereotactic photon irradiation for posterior uveal melanoma? A planning intercomparison. *Strahlenther Onkol* 2005; 181: 783-8.
- 184 Hamrouni Z, Levy C, Lumbroso L e.a. Results of treating uveal melanoma with proton beam irradiation: 10-year follow-up. *J Fr Ophthalmol* 2005; 28: 833-9.
- 185 Brada M, Pijls-Johannesma M, De Ruyscher D. Current clinical evidence for proton therapy. *Cancer J* 2009; 15: 319-24.
- 186 Torres MA, Chang EL, Mahajan A e.a. Optimal treatment planning for skull base chordoma: photons, protons, or a combination of both? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 1033-9.
- 187 DeLaney TF, Liebsch NJ, Pedlow FX e.a. Phase II study of high-dose proton/photon radiotherapy in the management of spine sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 732-9.
- 188 Yoneoka Y, Tsumanuma I, Fukuda M e.a. Cranial base chordoma – long term outcome and review of literature. *Acta Neurochir (Wien)* 2008; 150: 773-8.
- 189 Nguyen QN, Chang EL. Emerging role of proton beam radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma of the skull base. *Curr Oncol Rep* 2008; 10: 338-43.
- 190 Feuvret L, Noël G, Weber DC e.a. A treatment planning comparison of combined photon-proton beams versus proton beams-only for the treatment of skull base tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 944-54.
- 191 Rutz HP, Weber DC, Goitein G e.a. Postoperative spot-scanning proton radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma in children and adolescents: initial experience at Paul Scherrer Institute. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 220-5.
-

- 192 Pommier P, Liebsch NJ, Deschler DG e.a. Proton beam radiation therapy for skull base adenoid
cystic carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132: 1242-9.
- 193 Noël G, Feuvret L, Calugaru V e.a. Chordomas of the base of skull and upper cervical spine. One
hundred patients irradiated by a 3D conformal technique combining photon and proton beams. *Acta*
Oncol 2005; 44: 700-8.
- 194 Igaki, H, Tokkuuye K, Okumura T e.a. Clinical results of proton beam therapy for skull base
chordoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 1120-6.
- 195 Boskos C, Feuvret L, Noël G e.a. Combined proton and photon conformal radiotherapy for
intracranial atypical and malignant meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 399-406.
- 196 Cochran DM, Yock TI, Adams JA e.a. Radiation dose to the lens during craniospinal irradiation- an
improvement in proton radiotherapy technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 1336-42.
- 197 Cozzi L, Clivio A, Vanetti E e.a. Comparative planning study for proton radiotherapy of benign
tumors. *Strahlenther Onkol* 2006; 182:376-81.
- 198 Habrand JL, Bolle S, Datchary J e.a. Proton beam therapy in pediatric radiotherapy. *Cancer Radiother*
2009; Aug. 17.
- 199 Merchant, TE. Proton beam therapy in pediatric oncology. *Cancer J* 2009; 15: 298-305.
- 200 Semenova J. Proton beam radiation therapy in the treatment of pediatric central nervous system
malignancies: a review of the literature. *J Pediatr Oncol Nurs* 2009; 26: 142-9.
- 201 Fogliata A, Yartsev S, Nicolini G e.a. On the performance of intensity-modulated protons, RapidArc
and Helical Tomotherapy for selected paediatric cases. *Radiat Oncol* 2009; 4: 2.
- 202 Kozak KR, Adams J, Krejcarek SJ e.a. A dosimetric comparison of proton and intensity-modulated
photon radiotherapy for pediatric parameningeal rhabdomyosarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*
2009; 74: 179-86.
- 203 Fossati P, Ricardi U, Orecchia R. Pediatric medulloblastoma: toxicity of current treatment and
potential role of proton therapy. *Cancer Treat Rev* 2009; 35: 79-96.
- 204 Hillbrand M, Georg D, Gadner H e.a. Abdominal cancer during early childhood: a dosimetric
comparison of proton beams to standard and advanced photon radiotherapy. *Radiother Oncol* 2008;
89: 141-9.
- 205 Merchant TE, Hua CH, Shukla H e.a. Proton versus photon radiotherapy for common pediatric brain
tumors: comparison of models of dose characteristics and their relationship to cognitive function.
Pediatr Blood Cancer 2008; 51: 110-7.
- 206 McDonald SM, Safai S, Trofimov A e.a. Proton radiotherapy for childhood ependymoma: initial
clinical outcomes and dose comparisons. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 979-86.
- 207 Rutz HP, Weber DC, Sugahara S e.a. Extracranial chordoma: Outcome in patients treated with
function-preserving surgery followed by spot-scanning proton beam irradiation. *Int J Radiat Oncol*
Biol Phys 2007; 67: 512-20.
- 208 Timmermann B, Schuck A, Niggli F e.a. Spot-scanning proton therapy for malignant soft tissue
tumors in childhood: First experiences at the Paul Scherrer Institute. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*
2007; 67: 497-504.
-

- 209 Hoch BL, Nielsen GP, Liebsch NJ e.a. Base of skull chordomas in children and adolescents: a clinicopathologic study of 73 cases. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 811-8.
- 210 Luu QT, Loredò LN, Archambeau JO e.a. Fractionated proton radiation treatment for pediatric craniopharyngioma: preliminary report. *Cancer J.* 2006; 12: 155-9.
- 211 Fitzek MM, Linggood RM, Adams J e.a. Combined proton and photon irradiation for craniopharyngioma: long-term results of the early cohort of patients treated at Harvard Cyclotron Laboratory and Massachusetts General Hospital. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 1348-54.
- 212 Lee CT, Bilton SD, Famiglietti RM e.a. Treatment planning with protons for pediatric retinoblastoma, medulloblastoma, and pelvic sarcoma: how do protons compare with other conformal techniques? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 63: 362-72.

-
- A De commissie
 - B Geraadpleegde deskundigen
 - C Overzicht recent onderzoek standaardindicaties
 - D Studies met protonen aangemeld bij prospectieve trialregisters
 - E Termen en afkortingen

Bijlagen

De commissie

-
- prof. dr. M. de Visser, *voorzitter*
hoogleraar neurologie/neuromusculaire aandoeningen, Academisch Medisch Centrum Amsterdam, vicevoorzitter van de Gezondheidsraad, Den Haag
 - prof. dr. J.W.H. Leer, *vicevoorzitter*
hoogleraar radiotherapie, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen
 - J.A.M. van Doorn, *waarnemer*
beleidsmedewerker Curatieve Zorg, Ministerie VWS, Den Haag
 - dr. G.L. Engel, *adviseur*
Adviesbureau 'De Hemel', Soest
 - drs. A.G. Koppejan-Rensenbrink
Raad van Bestuur, Integraal Kankercentrum Midden Nederland, Utrecht
 - prof. dr. J.A. Langendijk
hoogleraar radiotherapie, Universitair Medisch Centrum Groningen
 - prof. dr. Ir. F.E. van Leeuwen
hoogleraar epidemiologie, Nederlands Kanker Instituut, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam
 - prof. dr. P.C. Levendag
hoogleraar radiotherapie, Erasmus Medisch Centrum/Daniël den Hoed Kliniek, Rotterdam
-

- M.J.M. van der Ouderaa
manager Afdeling Radiotherapie, Academisch Medisch Centrum,
Amsterdam
- drs. A. Slot
radiotherapeut, Directeur Radiotherapeutisch Instituut Friesland,
Leeuwarden
- prof. dr. BJ Slotman
hoogleraar radiotherapie, VU Medisch Centrum, Amsterdam
- dr. P.H. Vos
klinisch fysicus, Dr. Bernard Verbeeten Instituut, Tilburg
- drs. J. Welleweerd
klinisch fysicus, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- drs. M.A. Bos, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag

De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies – waaronder sinds 1 februari 2008 ook de leden van de RGO – worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie. Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan commissieleden gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleden, en andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of gemelde belangen reden zijn iemand niet te benoemen. Soms zal een adviseurschap het dan mogelijk maken van de expertise van de betrokken deskundige gebruik te maken. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn.

Geraadpleegde deskundigen

De volgende auteurs hebben bijgedragen aan dit signaleringsrapport:

- dr. M. Hoogeman
klinisch fysicus, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
 - dr. A.D.G. Krol
radiotherapeut, Leids Universitair Medisch Centrum
 - prof. dr. J.A. Langendijk
hoogleraar radiotherapie, Universitair Medisch Centrum Groningen
 - prof. dr. P. Lambin
hoogleraar radiotherapie, MAASTRO Kliniek, Universitair Medisch Centrum Maastricht
 - prof. dr. ir. F.E. van Leeuwen
hoogleraar epidemiologie, Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam
 - prof. dr. P. Levendag
hoogleraar radiotherapie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
 - prof. dr. C.A.M. Marijnen
hoogleraar radiotherapie, Leids Universitair Medisch Centrum
 - prof. dr. E.M. Noordijk
hoogleraar radiotherapie, Leids Universitair Medisch Centrum
 - dr. M. Pijls-Johannesma
MAASTRO Kliniek, Universitair Medisch Centrum Maastricht
-

- dr. C.N. Rasch
radiotherapeut, Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek
Ziekenhuis, Amsterdam
- drs. J.F. Ubbels
radiotherapeut, Universitair Medisch Centrum Groningen
- prof. dr. M. Verheij
hoogleraar radiotherapie, Nederlands Kanker Instituut/Antoni van
Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam

Overzichten recent onderzoek standaardindicaties

Intra-oculaire tumoren

Tabel C1 Overzicht klinisch onderzoek protonenbehandeling bij intra-oculair melanoom (alsmede choroid hemangioom en maculadegeneratie - AMD).

auteur	jaar	onderzoek	resultaten/conclusies
Bekkering e.a. ⁵⁶	2009	Systematische review van onderzoek tot 2007 betreffende protonen ter behandeling van oogtumoren en andere oogaandoeningen. Inclusie van studies met ten minste 10 patiënten. Totaal 37 studies geïncludeerd (5 gecontroleerd, 2 vergelijkend en 30 case series).	Eén RCT en 12 case series inzake oog-melanomen; betere resultaten protonen in vergelijking met fotonen, maar ook significant aantal bijwerkingen.
Levy-Gabriel e.a. ¹⁷³	2009	Retrospectief overzicht van behandeling 71 patiënten met choroid hemangioom	Proton enbestraling geeft goede lange termijn en functionele resultaten (herstel gezichtsvermogen door herstel netvliesloslating en tumorregressie). Bijwerking op bestralingsgeïnduceerde maculopathie.
Kacperek ¹⁷⁴	2009	Overzicht van 20 jaar protonenbehandeling bij 1700 patiënten met oogtumoren in centrum Clatterbridge (UK 1989-2007).	Protonenbestraling superieur bij grotere tumoren (>5 mm dikte), tumoren dichtbij de oogzenuw en fovea, en bij iris en ciliary body melanomen. Ook ter voorkoming van enucleatie.
Radin e.a. ¹⁷⁵	2008	Retrospectieve case serie met 23 patiënten. Behandeling met resp. plaque-brachytherapie en protonen; verloop sclerale necrose als complicatie na bestraling	Sclerale necrose is zeldzame bijwerking na radiotherapie (vooral na brachytherapie, veel minder na protonbehandeling). Bij 17/23 patiënten bleef de sclerale necrose stabiel en was geen verdere behandeling nodig.

Munier e.a. ¹⁷⁶	2008	Vergelijking fotonen-protonen bestraling; 6 pilot cases met retinoblastoom bij kinderen	Protonen gelijkwaardig aan stereotactische conformal therapie (SCR) en mogelijk beter met spotscanning techniek
Zytkovicz e.a. ¹⁷⁷	2007	Dosimetrische studie bij patiënten met oogmelanoom; vergelijking resp. CyberKnife, Gamma-Knife en protonenbestraling	Protonenbundel geeft significant lagere perifere dosis dan Gamma Knife en CyberKnife in het (andere) oog en in de schildklier
Rundle e.a. ¹⁷⁸	2007	Retrospectief onderzoek 15 patiënten met iris melanoom behandeld met protonen	Protonentherapie effectief bij inoperabel iris melanoom (beter dan met brachytherapie): lokale controle bij 93% van de patiënten (14/15); behoud van het oog bij 80% (12/15); geen metastasen gedurende follow-up. Bijwerkingen: 50% glaucoom, 33% symptomatic dry eye.
Desjardins e.a. ¹⁷⁹	2006	Gerandomiseerde studie: 151 patiënten met (omvangrijk) oogmelanoom behandeld met protonenbestraling versus protonen gecombineerd met laserbehandeling, ter voorkoming van secundaire enucleatie.	Mediane follow-up 38 maanden: significante reductie van aantal secundaire enucleaties bij aanvullende laserbehandeling.
Conway e.a. ¹⁸⁰	2006	Retrospectief, niet-gerandomiseerd cohort onderzoek: 21 patiënten met grote choroid of cilio-choroide melanomen behandeld met protonen.	Protonenbestraling gaf 67% lokale controle en 90% metastase-vrije overleving na 24 maanden. Bovendien goede oogsparring (behoud oog en gezichtsscherpte).
Dendale e.a. ¹⁸¹	2006	Retrospectief onderzoek serie 1406 patiënten behandeld met protonen in Centre Orsay (Frankrijk 1991-2001).	Mediane follow-up van 73 maanden: 5 jaars overall en metastase-vrije overleving: resp. 79% en 80,6%. 5-jaars lokale controle: 96%. Enucleatie wegens complicaties na 5 jaar: 7,7%. Gelijkwaardig of beter dan met bestaande therapie.
Lumbroso-Le Rouic e.a. ¹⁸²	2006	Retrospectieve review van 21 patiënten met iris melanoom, behandeld met protonen als alternatief voor chirurgische resectie.	Protonenbestraling geeft goede lokale tumor controle en behoud van het oog. Geen metastasen gedurende follow-up. Belangrijkste complicatie: cataract (45%).
Höcht e.a. ¹⁸³	2005	Vergelijkend dosisplanning onderzoek fotonen versus protonen bij 10 patiënten met posterior uveal melanoma (bij behandeling met brachytherapie grote kans op complicaties).	Met protonenbestraling grotere kans (in 80% van de gevallen) op sparing van kwetsbare structuren bepalend voor behoud gezichtvermogen.
Hamrouni e.a. ¹⁸⁴	2005	Retrospectief onderzoek 167 patiënten met uvea melanoom met ten minste 10 jaar follow-up na protonentherapie.	Goede lange-termijn resultaten met protonenbestraling: goede gezichtsscherpte bij 50% patiënten; secundaire enucleatie 13%. Overleving 63% na 10 jaar; 31% kreeg metastasen.

Tumoren van de schedelbasis en paraspinale chordomen en (chondro)sarcomen

Tabel C2 Overzicht klinisch onderzoek protonenbehandeling bij tumoren van de schedelbasis en paraspinale chordomen en (chondro)sarcomen.

auteur	jaar	onderzoek	resultaten/conclusies
Amichetti e.a. ⁶¹	2006	Literatuurreview van huidige klinische indicaties voor protonenbestraling	Goede 5-jaars lokale controle (vergeleken met fotonentherapie) gemeld voor chordomen, chondrosarcomen en meningiomen van de schedelbasis.
Brada e.a. ¹⁸⁵	2009	Systematische review van 36 artikelen inzake protonenbehandeling en 15 inzake toepassing ionen.	De geïncludeerde literatuur ziet protonentherapie als voorkeursbehandeling voor chordomen en tumoren van de schedelbasis. Hoewel het theoretische behandelvoordeel groot is, wordt dit nog onvoldoende ondersteund door gepubliceerde onderzoeksresultaten.
Torres e.a. ¹⁸⁶	2009	Vergelijkend dosimetrisch onderzoek bij 5 patiënten met chordomen van de schedelbasis: protonen, IMRT en combinatie protonen + fotonen.	Gecombineerde proton + IMRT behandeling geeft beste conformiteit en homogeniteit in dosisverdeling. Protonen alleen geeft beste sparing van gezond weefsel, maar hogere dosisinhomogeniteit. In de toekomst kan IMPT (intensiteits-gemoduleerde protonenbestraling) verder dosimetrisch voordeel geven.
Delaney e.a. ¹⁸⁷	2009	Fase II studie naar effectiviteit van gecombineerde fotonen+protonen bestraling bij 90 patiënten met spinale sarcomen.	5-jaars lokale controle van 78%; 5-jaars totale overleving van 87%, en ziekte-vrije overleving van 63%. 5 patiënten met late bijwerkingen. Toevoeging protonen geeft betere resultaten dan conventionele behandeling.
Yoneoka e.a. ¹⁸⁸	2008	Retrospectief onderzoek lange-termijn effectiviteit behandeling van 13 opeenvolgende patiënten met chordoom van de schedelbasis met chirurgische resectie en stereotactische radiochirurgie (GammaKnife). Vergelijking met protonenbehandeling.	5-jaars overleving was 82,5%; 5 patiënten overleefden > 10 jaar; vergelijkbare resultaten als met protonenbestraling.
Nguyen e.a. ¹⁸⁹	2008	Literatuurreview inzake rol van protonenbestraling bij chordomen en chondrosarcomen van de schedelbasis.	Protonenbestraling geeft mogelijkheid tot dosisescalatie bij maximale sparing van kwetsbare structuren.
Feuvret e.a. ¹⁹⁰	2007	Vergelijkend dosimetrisch onderzoek: behandelplan bij 10 patiënten met schedelbasistumoren; protonen alleen versus gecombineerde fotonen + protonenbestraling.	Toepassing van protonen-alleen geeft een betere bestralingshomogeniteit en sparing van gezond weefsel en kwetsbare structuren, maar dosisconformiteit van gecombineerde en proton-alleen bestraling is gelijk. Protonen-alleen behandeling is vooral geschikt voor kinderen.
Rutz e.a. ¹⁹¹	2007	Retrospectief onderzoek effectiviteit post-operatieve protonenbestraling (spotsanning -techniek) bij 26 patiënten met extracranieel chordoom.	Overall overleving na 3 jaar: 84%, en ziekte-vrije overleving: 77%. 4 patiënten met bestralings-geïnduceerde late complicaties. Protonenbestraling geeft goede lokale tumorcontrole: 86% na 3 jaar, 69% na 5 jaar (tegen 20% met conventionele RT).

Pommier e.a. ¹⁹²	2006	Retrospectief onderzoek naar effectiviteit van protonenbestraling bij 23 high-risk patiënten met adenoïde cystic carcinoom van de schedelbasis.	Lokale tumorcontrole 93% na 5 jaar; 82% na 8 jaar. Beter dan met conventionele fotonenbestraling (17-23%). Overall 5-jaars overleving 56% voor patiënten < 47 jaar, en 100% voor patiënten > 46 jaar.
Noël e.a. ¹⁹³	2005	Retrospectieve analyse van 100 opeenvolgende patiënten met chordomen van de schedelbasis, behandeld met combinatie van protonen en fotonen. Definitie van prognostische factoren voor lokale controle en overleving.	2-jaars lokale controle was 86%, 4-jaars lokale controle was 54%. De 2-jaars overleving bedroeg 94% en de 5-jaars overleving was 80%. Lokale controle en overleving sterk bepaald door succes chirurgische resectie.
Igaki e.a. ¹⁹⁴	2004	Retrospectief onderzoek van klinische effectiviteit van protonenbehandeling bij 41 patiënten met schedelbasis chordoom.	Lokale controle na 5 jaar was 46%.

Overige intracranieële tumoren

Tabel C3 Overzicht klinisch onderzoek naar effectiviteit protonenbestraling bij overige intracranieële tumoren.

auteur	jaar	onderzoek	resultaten/conclusies
Boskos e.a. ¹⁹⁵	2009	Retrospectief onderzoek naar effectiviteit van gecombineerde protonen + fotonenbestraling bij 24 patiënten met intracranieële atypische en maligne meningiomen.	8-jaars lokale controle 47%, 8-jaars overleving 43% (vergelijkbaar of beter dan met andere behandelmodaliteiten).
Cochran e.a. ¹⁹⁶	2008	Studie naar stralingsblootstelling van de ooglenzen bij de behandeling van 39 patiënten met craniospinale tumoren met protonen (craniospinale bestraling).	De gemiddelde dosis op de ooglenzen kon met protonentechniek met 50% worden vermindert. Vooral bij jongere patiënten kon een significante lensparing worden bereikt
Cozzi e.a. ¹⁹⁷	2006	Vergelijkende planningsstudie voor protonenbestraling van patiënten met goedaardige hersentumoren.	Effectiviteit van diverse protonentechnieken was gelijk, maar spotscanning techniek gaf laagste dosis in gezond weefsel, in vergelijking met passieve scattering techniek.

Kindertumoren

Tabel C4 Overzicht recent dosimetrisch en klinisch onderzoek bij kindertumoren.

auteur	jaar	onderzoek	resultaten/conclusies
Habrand e.a. ¹⁹⁸	2009	Algemeen literatuur review en overzicht protonenbehandeling bij 108 kinderen in Orsay (1994-2007).	Overall 5-jaars overleving: 88%, ziektevrije 5-jaars overleving: 74%. Protonenbestraling bewijst zich steeds vaker als voorkeursbehandeling, met name bij stralingsresistente tumoren, en tumoren dichtbij kwetsbare organen.
Merchant e.a. ¹⁹⁹	2009	Algemeen overzicht protonenbestraling bij kinderen.	Protonenbestraling biedt, naast reductie van bijwerkingen, ook mogelijkheden voor dosisescalatie en optimale bestralingstechniek.
Semenova ²⁰⁰	2009	Literatuurreview inzake protonenbestraling bij tumoren van centraal zenuwstelsel (CNS).	Met protonenbehandeling betere sparing van gezonde weefsels en organen, minder cognitieve en groeistoornissen in vergelijking tot conventionele RT. Grotere kans op genezing met minder late bijwerkingen. Halvering risico op secundaire tumoren.
Boskos e.a. ¹⁹⁵	2009	Retrospectief onderzoek effectiviteit van gecombineerde protonen- en fotonenbestraling voor patiënten met kwaadaardig meningeom.	8-jaars lokale controle: 47%; 8-jaars overall overleving: 43%.
Fogliata e.a. ²⁰¹	2009	Dosimetrische planningstudie van 5 complexe pediatrie tumoren, met protonen (IMPT) en geavanceerde fotonentechniek (RapidArc, Helical Tomotherapie).	Alle 3 technieken gaven goede dosisverdeling en conformiteit. Met protonen beste sparing van gezonde weefsels en kwetsbare organen. IMPT (spotscanning techniek) heeft voorkeur bij kinderen,
Kozak e.a. ²⁰²	2009	Dosimetrische vergelijking protonenbestraling en IMRT bij 10 patiënten met rhabdomyosarcoom.	Beide technieken geven adequate dekking van het doelvolumen (95% van dosis in 99% van CTV); met protonen betere sparing van gezond weefsel door hogere dosisconformiteit. Behoeft aan longitudinale follow-up studies.
Levy-Gabriel e.a. ¹⁷³	2009	Retrospectief onderzoek naar lange-termijn effectiviteit van protonen bij 71 patiënten met choroid hemangioom.	Uitstekend anatomisch en functioneel resultaat op lange termijn: herstel van netvliesloslating, complete tumorregressie, en goed visueel herstel (als behandeling binnen 6 maanden plaatsvindt). Bestralingsmaculopathie kan ook jaren na behandeling nog als complicatie optreden.
Fossati e.a. ²⁰³	2008	Overzicht van complicaties (toxiciteit) bij de huidige behandeling van medulloblastoom bij kinderen. Analyse mogelijke rol voor protonentherapie.	Protonentherapie biedt uitzicht op sterke vermindering van de toxiciteit van craniospinale bestraling door optimale dosisverdeling met IMPT (met <i>spot scanning</i> techniek). Klinische ervaring (gepubliceerd) zeer beperkt: 4 patiënten.
Hillbrand e.a. ²⁰⁴	2008	Dosimetrische vergelijking van protonen met geavanceerde fotonenbestraling bij patiënten met abdominale kanker: 5 met neuroblastoom (NBL), 4 met Wilms tumor (WT).	Behandelplannen met protonen verbeterden alle dosimetrische parameters voor NBL en WT patiënten in vergelijking met fotonen (IMRT). Risico op secundaire kanker was gelijk voor zowel IMRT als protonen (passive scattered), maar lager met IMPT (spot scanning).

Merchant e.a. ²⁰⁵	2008	Dosimetrische vergelijking van protonen met fotonenbestraling bij 40 patiënten (met optic pathway glioom, craniofaryngioom, ependymoom, en medulloblastoom – elk 10 patiënten per indicatie).	Schatting van uitkomsten na 5 jaar. Verschillen in dosisverdeling laten zich vertalen in klinisch voordeel bij behandeling met protonen (betere sparing cognitieve functie, minder groeihormoon deficiëntie, minder gehoorverlies).
MacDonald e.a. ²⁰⁶	2007	Dosimetrische vergelijking van protonen (IMPT) met fotonenbestraling (IMRT) bij 17 patiënten met intracranieel ependymoom. Analyse van klinische uitkomst van protonenbehandeling.	Klinische resultaten met protonenbestraling: na 2 jaar lokale tumorcontrole van 86%, overall overleving van 89%, en progressie-vrije overleving van 80% (beter dan met conventionele behandeling). Bestraling doelvolume (CTV) was gelijk met zowel protonen als IMRT. Sparing normaal weefsel en kwetsbare organen beter met protonen (verdere winst mogelijk met IMPT).
Rutz e.a. ²⁰⁷	2007	Evaluatie klinische effectiviteit van postoperatieve protonenbestraling (spotscanning en IMPT) bij 10 patiënten met chordoom en chondrosarcoom.	Na 3 jaar alle patiënten in leven, lokale tumorcontrole bij alle patiënten. Late bijwerkingen bij 3 patiënten (mild tot matig). Langere follow-up nodig om kans op secundaire kanker (na 5-10 jaar) vast te stellen.
Feuvret e.a. ¹⁹⁰	2007	Dosimetrische vergelijking van protonenalleen met gecombineerde fotonen+protonenbestraling bij 10 patiënten met schedelbasistumoren.	Beide bestralingsmodaliteiten resulteren in gelijkwaardige dosisconformiteit. Protonenalleen gaf een betere sparing van gezonde weefsels en kwetsbare organen: heeft de voorkeur bij kinderen.
Timmermann e.a. ²⁰⁸	2007	Evaluatie klinische effectiviteit van spotscanning protonenbestraling bij 16 patiënten met inoperabele weke-delen tumoren.	Na 18 maanden lokale controle in 12 kinderen (75%); 4 kinderen overleden door terugkeer tumor. Overall overleving na 1 jaar: 91%, na 2 jaar: 70%. Behandeling werd goed verdragen met milde acute bijwerkingen. Behandeluitkomsten vergelijkbaar met IMRT, maar langere follow-up nodig om risico op secundaire kanker vast te stellen.
Hoch e.a. ²⁰⁹	2006	Retrospectief onderzoek naar klinische effectiviteit van protonenbestraling bij 73 kinderen en adolescenten met schedelbasis chordomen.	Totale overleving in cohort was 81% (follow-up 1-21 jaar, gem. 7 jaar). Gunstig in vergelijking tot volwassenen (5-jaars overleving 50%). Ongunstige resultaten in groep met atypisch chordoom (frequente metastasen).
Luu e.a. ²¹⁰	2006	Retrospectieve analyse naar effectiviteit en toxiciteit van protonenbestraling bij 16 patiënten met craniofaryngioom.	Goede lokale controle bij 14/15 patiënten; totale overleving 12/15 patiënten. Weinig acute bijwerkingen. 1 patiënt kreeg meningeoom. Late bijwerkingen nog onbekend.
Fitzek e.a. ²¹¹	2005	Retrospectieve analyse van lange-termijn uitkomsten van gecombineerde protonen-fotonenbestraling bij 15 patiënten (waaronder 5 kinderen) met craniofaryngioom.	Gemiddelde follow-up was 13 jaar. 4 patiënten overleden. Totale 10-jaars overleving: 72%. Lokale tumorcontrole: 5-jaar 93%, 10-jaar 85%. Geen enkel kind kreeg terugkeer van de tumor. Geen neuropsychologische stoornissen. Resultaten gelijk aan of beter dan met conventionele bestraling. Resultaten bij kinderen beter dan bij volwassenen.
Lee e.a. ²¹²	2005	Dosimetrische vergelijking protonen met andere conformal (3D-CRT, IMRT) technieken bij 8 patiënten met retinoblastoom, medulloblastoom en bekkensarcoom.	Protonenbestraling gaf in het algemeen betere dekking van het doelvolume en sparing van gezonde weefsel en kwetsbare structuren dan fotonentechnieken. Protonen voorkeur bij behandeling kinderen.

Studies met protonen aangemeld bij prospectieve trialregisters

De volgende studies inzake protonen staan thans geregistreerd bij trialregisters (via WHO Search Portal):

Main ID	Public Title	Date of Registration
NCT00969111	Postoperative or Salvage Radiotherapy (RT) for Node Negative Prostate Cancer Following Radical Prostatectomy	28-8-2009
NCT00915005	Image-Guided Adaptive Conformal Photon Versus Proton Therapy	4-6-2009
NCT00901836	Preoperative Proton Radiotherapy for Retroperitoneal Sarcoma	13-5-2009
NCT00881595	Proton Chemoradiotherapy for High-Risk Soft Tissue Sarcomas	13-4-2009
NCT00881712	Proton Therapy With Chemotherapy for Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (LU02)	13-4-2009
NCT00875901	Proton Therapy for Stage I Non-Small Cell Lung Cancer (LU03)	2-4-2009
NCT00850200	Proton Therapy for Hodgkin Lymphoma	20-2-2009
NCT00763516	Proton Therapy for Resectable Carcinoma of the Pancreas	30-9-2008
NCT00713037	Hypoxia-Positron Emission Tomography (PET) and Intensity Modulated Proton Therapy (IMPT) Dose Painting in Patients With Chordomas	9-7-2008
NCT00693238	Proton Therapy for Low and Intermediate Risk Prostate Cancer	4-6-2008
NCT00614172	Proton Therapy for Early Stage Breast Cancer	26-12-2007
NCT00503932	Proton Therapy With Capecitabine for Rectal Cancer	17-7-2007
NCT00489814	Study of Quality of Life for Prostate Proton Therapy	19-6-2007
NCT00426829	Proton Therapy and Bevacizumab for Primary Liver Tumors	23-1-2007
NCT00976898	Proton Beam Irradiation for the Treatment of Unresectable Hepatocellular Cancer and Cholangiocarcinoma	11-9-2009
NCT00857805	Transarterial Chemoembolization Versus Proton Beam Radiotherapy for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma	5-3-2009
NCT00831623	Study of Hypofractionated Proton Beam Radiation Therapy for Prostate Cancer	28-1-2009

NCT00797043	Photon/Proton Beam Radiation Therapy for Carcinoma of the Skin of the Head and Neck	24-11-2008
NCT00797290	Photon/Proton Beam Radiation Therapy for Carcinoma of the Nasopharynx	24-11-2008
NCT00797446	Photon/Proton Beam Radiation Therapy for Oropharyngeal Cancers	24-11-2008
NCT00797498	Photon/Proton Radiation Therapy for Cancers of the Nasal Cavity and/or Paranasal Sinuses	24-11-2008
NCT00797602	Proton Therapy for Chordomas and/or Chondrosarcomas Outcomes Protocol	24-11-2008
NCT00765921	Ranibizumab in Combination With Proton Beam Irradiation for Choroidal Melanoma	2-10-2008
NCT00685763	Proton Therapy for Unresectable Cancer (CA) of Pancreas	22-5-2008
NCT00662246	Dose Escalation Study Using Respiratory Gated Proton Beam Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma	10-4-2008
NCT00658801	Study of Respiratory Gated Proton Beam Radiotherapy for Inoperable Pancreas Carcinoma	24-3-2008
NCT00599989	Partial Breast Radiation Therapy in Treating Women Undergoing Breast Conservation Therapy for Early-Stage Breast Cancer	11-1-2008
NCT00592293	Proton Radiation for the Treatment of Pediatric Bone and Non-Rhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcomas	28-12-2007
NCT00592345	High-Dose Proton/Photon RT + Surgery of Sarcomas of the Thoracic, Lumbar Spine/Sacrum	28-12-2007
NCT00592592	Proton RT for the Treatment of Pediatric Rhabdomyosarcoma	28-12-2007
NCT00585962	Proton Beam Radiation Therapy for Early Stage Adenocarcinoma of the Prostate	27-12-2007
NCT00614913	Proton Beam Therapy for Treatment of Hepatocellular Carcinoma	26-12-2007
NCT00517010	Pilot Study of Lucentis Combined With Proton Beam Irradiation in Treating Wet Age-Related Macular Degeneration	15-8-2007
NCT00496119	Proton Beam Therapy for Chordoma Patients	2-7-2007
NCT00496522	Proton Beam Therapy for Chondrosarcoma	2-7-2007
NCT00465023	Proton Beam Irradiation for the Treatment of Unresectable Hepatocellular Cancer or Hepatic Metastases	23-4-2007
NCT00438256	Neoadjuvant Accelerated Short Course Radiation Therapy With Proton Beam and Capecitabine for Resectable Pancreatic Cancer	20-2-2007
NCT00432445	Proton Beam Radiation Therapy for Intraocular and Periocular Retinoblastoma	5-2-2007
NCT00105560	Proton Beam Radiation Therapy in Treating Young Patients Who Have Undergone Biopsy or Surgery for Medulloblastoma or Pineoblastoma	15-3-2005

Termen en afkortingen

Actieve bundel

ook wel; aangeduid als ‘scanning beam’ en verwijzend naar het bewegen (of scannen) van een protonenbundel over de lengte en de breedte van de tumor. De bundel volgt ook de diepte van de tumor om het hele doelvolumen te bestrijken.

ALARA principe

‘as low as reasonably achievable’. Beginsel van stralingsbescherming op grond waarvan patiënten niet worden blootgesteld aan een hoger risico dan strikt nodig is.

Bragg Peak

punt van grootste penetratie (afgifte van energie) van protonenstraling (of andere geladen zware deeltjes) in het weefsel. Dit punt ligt aan het einde van de baan van de protonen. Door de energie van de bundel te variëren, kan men deze piek spreiden om deze te laten samenvallen met de contouren van de tumor of andere doelvolumes.

CCORE study

Collaboration for Cancer Outcomes Research and Evaluation (Sydney, Australia).

Charged particles

positief geladen deeltjes (protonen, koolstof-ionen).

Clinical proton therapy center

een protonenbehandelfaciliteit binnen, of in nauwe samenwerking met een ziekenhuis of kankerbehandelcentrum.

Conformatie radiotherapie

bestraling die de vorm van de tumor volgt in alle drie dimensies. De mogelijkheid om de bundel aan te passen biedt de gelegenheid om het merendeel van de straling in de tumor af te leveren en niet in het omringende weefsel.

Collimator

voorziening om een stralingsbundel te versmallen of te verbreden.

CVZ

College voor Zorgverzekeringen.

EORTC

European Organization for Research and Treatment of Cancer.

Equipoise principe

Het onzekerheidsconcept: een kern-principe in de ethiek, dat stelt dat het slechts acceptabel is dat een persoon deel neemt aan een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek als er oprechte onzekerheid (gerede twijfel) bestaat in welke onderzoeksgroep de patiënt het meeste voordeel zal genieten/ontvangen.

Gantry

Een installatie die het mogelijk maakt het bestralingsapparaat gedurende de behandeling rond de patiënt te laten roteren. Deze rotatie heeft als doel vanuit verschillende invalshoeken te bestralen.

Gray

Een maat voor de geabsorbeerde stralingsdosis. Eén Gray staat gelijk aan 100 rad.

High-LET radiation

High linear energy transfer radiation.

Hounsfield unit

Een kwantitatieve schaal waarop stralingsdichtheid wordt aangegeven: de dichtheid van gedestilleerd water bij een standaard druk en temperatuur is daarbij bepaald op 0 (nul) Hounsfield eenheden (HU).

IGRT

Image guided radiotherapy.

IMPT

Intensity modulated proton therapy.

IMRT

Intensity modulated radiation therapy.

In-silico onderzoek

Op computersimulatie van bestralingsplanning gebaseerd onderzoek.

Modular wheel

Een draaibaar wiel (wig) van polycarbide voorzien van schoepen van variabele dikte. Bij protonenbestraling dringen protonen die de dunne schoepen passeren, dieper door in het lichaam dan protonen die de dickere schoepen passeren. Verschillende wielen, voorzien van verschillende schoepen, kunnen gebruikt worden om de piek in de energieafgifte (de Bragg piek) in de diepte van de tumor op te schuiven.

NSCLC

Non-small cell lung cancer.

NTCP model

Normal tissue complication probability model.

NVRO

Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie.

PBT

Proton Beam Therapy.

Photon therapy

gamma of röntgen bestraling.

RCT

Randomized controlled trial.

RBE

Relative Biological Effectiveness.

SEER Registry

Surveillance, Epidemiology and End Results database (US National Cancer Institute).

SBU

Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (Stockholm, Sweden).

SKION

Stichting Kinderoncologie Nederland.

Smearing

Techniek om de schadelijke gevolgen van ademhalingsbeweging op de dosis in het klinisch doelvolumen (CTV) tegen te gaan, door aanpassing van de diepte-compensator (range compensator).

SOBP

Spread-out Bragg Peak (gespreide Bragg piek die het gehele gebied dekt dat de tumor omvat).

TCP

Tumour Control Probability.

Tomotherapie

Bestralingsbehandeling waarbij de bestraling in coupes wordt gegeven, in plaats van het tumorvolume in zijn geheel te bestralen.

VWS

Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.

WBMV

Wet Bijzondere Medische Verrichtingen.