

Onderwerp:	<b>Protontherapie bij model-based indicaties (hoofdhals tumoren, mammacarcinoom, longcarcinoom en prostaatacarcinoom) en bij overige indicaties</b>
Samenvatting:	<p>Protontherapie behoort bij de indicatiegebieden hoofdhals tumoren, mammacarcinoom, longcarcinoom en prostaatacarcinoom (de zogenoemde model-based indicaties) tot de te verzekeren prestaties Zvw. Dit betekent niet dat voor iedere patiënt met een dergelijke tumor protontherapie de meest geschikte bestralingsoptie is.</p> <p>Per indicatie is het nodig door middel van een beslisboom vast te stellen of voor een specifieke patiënt(engroep) protontherapie voordelen biedt boven fotonentechnieken. Daarna gaat men op individueel niveau door middel van planningstudies na of inderdaad klinisch relevant voordeel verwacht mag worden.</p> <p>Het CVZ heeft twee rapporten uitgebracht over verzekerde indicaties voor protontherapie. Het eerste deel heeft betrekking op de 'standaardindicaties' (intra-oculaire tumoren, chordomen/chondrosarcomen en pediatrie tumoren) en het tweede gaat over de model-based indicaties. Dit laatste rapport gaat ook in op de beoordeling van overige indicaties. Het feit dat het CVZ heeft vastgesteld dat protontherapie voor een aantal indicatiegebieden tot het verzekerde pakket behoort, betekent niet dat dit voor andere indicaties automatisch niet het geval is. De in de CVZ-rapporten toegepaste beoordelingswijze kan door zorgverzekeraars gebruikt worden om, in nauwe samenwerking met zorgaanbieders, na te gaan of protontherapie voor een bepaalde indicatie of bepaalde verzekerde tot het verzekerde pakket behoort.</p>
Soort uitspraak:	SpZ = standpunt Zvw
Datum:	22 augustus 2011
Uitgebracht aan:	Minister van VWS
Zorgvorm:	Medisch specialistische zorg

Hierna volgt de volledige tekst van het rapport.

<b>Rapport</b>	<b>Indicaties voor protonentherapie (deel 2): Model-based indicaties</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hoofd-halstumoren</li> <li>• Mammacarcinoom</li> <li>• Longcarcinoom</li> <li>• Prostaatcarcinoom</li> </ul>
	Op 22 augustus 2011 uitgebracht aan de minister van VWS
<b>Publicatienummer</b>	<b>304</b>
<b>Uitgave</b>	College voor zorgverzekeringen Postbus 320 1110 AH Diemen Fax (020) 797 85 00 E-mail info@cvz.nl Internet www.cvz.nl
<b>Volgnummer</b>	2010074790
<b>Afdeling</b>	ZORG-ZA
<b>Auteur</b>	mw. dr. G. Ligtenberg en mw. mr. P.C. Staal
<b>Telefoonnummer</b>	Tel. (020) 797 85 55

**Dit rapport is tot stand gekomen na overleg met de werkgroep Protonentherapie, bestaande uit:**

Drs. M.A. Bos (Gezondheidsraad)

Mw. dr. M.B.J.A. Janssens (ZonMw)

Mw. dr. M.A. Joore/mw. dr. J.P.C. Grutters (afdeling klinische epidemiologie en MTA, UMC Maastricht)

Prof.dr. P. Lambin (hoogleraar Radiotherapie UMC Maastricht en medisch directeur MAASTRO clinic)

Prof. dr. J.A. Langendijk (hoogleraar Radiotherapie UMC Groningen)

Prof.dr. J.W.H. Leer (hoogleraar Radiotherapie UMC Nijmegen, namens NVRO)

G.W. Salemink, arts M & G/mw. E. Peters, arts M & G (Zorgverzekeraars Nederland)

B. Scharp, arts (NZa)

Prof. dr. M. Verheij (afdelingshoofd Radiotherapie NKI-AVL)

Drs. V.F. Verrijp (NFU).

Drs. J.A.M. van Doorn (ministerie van VWS) heeft de vergaderingen van de werkgroep als waarnemer bijgewoond.

## Inhoud:

*pag.*

	Samenvatting
1	1. Inleiding
3	2. Wet- en regelgeving
5	3. Beoordeling stand wetenschap en praktijk:
5	Protonenradiotherapie op basis van modellen
5	3.a. Inleiding
5	3.b. Benadering CVZ mbt modelstudies
7	3.c. Modelstudies nader beschouwd
9	4. Hoofd-hals tumoren
9	4.a. Beoordeling 'plegen te bieden'
9	4.b. Beoordeling 'de stand van de wetenschap en praktijk'
14	4.c. Standpunt
15	4.d. Verwachte aantal patiënten
16	5. Mammacarcinoom
16	5.a. Beoordeling 'plegen te bieden'
16	5.b. Beoordeling 'de stand van de wetenschap en praktijk'
21	5.c. Standpunt
22	5.d. Verwachte aantal patiënten
23	6. Het longcarcinoom
23	6.a. Beoordeling 'plegen te bieden'
23	6.b. Beoordeling 'de stand van de wetenschap en praktijk'
27	6.c. Standpunt
28	6.d. Verwachte aantal patiënten
29	7. Het prostaatcarcinoom
29	7.a. Beoordeling 'plegen te bieden'
29	7.b. Beoordeling 'de stand van de wetenschap en praktijk'
33	7.c. Standpunt
34	7.d. Verwachte aantal patiënten
35	8. Aandachtspunten/consequenties
35	8.a. Beschikbaarheid protonentherapie
38	8.b. Indicatievereiste Zwv en indicatieprotocol beroepsgroep
42	8.c. Dataregistratie
43	8.d. Kosteneffectiviteit
45	9. Inhoudelijke consultatie
49	10. Beoordeling van andere indicaties
51	11. Vaststelling standpunten

## Samenvatting

Radiotherapie met behulp van protonen is een nieuwe techniek van bestraling die ten opzichte van conventionele (fotonen) technieken mogelijk minder schade aan omringende weefsels tot gevolg heeft. Dergelijke schade doet zich vaak pas op zeer lange termijn voor, maar de kans erop kan worden berekend met behulp van modellen. Als goede modelstudies beschikbaar zijn is het mogelijk om op grond daarvan vast te stellen dat protonentherapie zorg is conform de stand van de wetenschap en praktijk. Twee essentiële onderdelen van de modelstudies zijn

- a) gegevens over de relatie tussen stralingsdosis, bestraald volume en gemeten nadelige effecten (NTCP modellen), en
- b) gegevens over de verschillen in stralingsdosis op tumor en omliggend weefsel van de verschillende technieken (planningstudies).

In het voorliggende rapport stellen wij voor vier indicaties vast dat protonentherapie voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Dit zijn de volgende indicaties: hoofd-hals tumoren, mamma carcinoemen, longcarcinoemen en prostaatcarcinoemen. Dit betekent niet dat voor iedere patiënt met een dergelijke tumor protonentherapie de meest geschikte bestralingsoptie is. Per indicatie is het nodig door middel van een beslisboom vast te stellen of voor een specifieke patiënt(engroep) protonentherapie voordelen biedt boven fotonentechnieken. Daarna gaat men op individueel niveau door middel van planningstudies na of inderdaad klinisch relevant voordeel verwacht mag worden. Vanaf de start van de behandeling dienen indicatie en beloop te worden vastgelegd, ter validatie van de modelmatige studies in de praktijk.

Een dergelijke benadering is binnen de radiotherapie niet nieuw, maar wordt, hoewel niet altijd even expliciet, toegepast bij de ontwikkeling en implementatie van alle nieuwe fotonentechnieken. De beweegredenen om deze benadering nu nauwkeurig op te schrijven en systematisch toe te passen zijn dat protonentherapie forse investeringen met zich meebrengt en (daarom) duurder is dan conventionele bestraling. Hiermee houdt ook verband dat het CVZ verwacht dat de beroepsgroep indicatieprotocollen opstelt, zodat zo nauwkeurig en transparant mogelijk vastgesteld kan worden welke patiënt een klinisch relevant voordeel zal hebben van protonentherapie.

De beroepsgroep is van mening dat protonentherapie een waardevolle aanwinst is voor het radiotherapeutische arsenaal en ook in Nederland mogelijk moet zijn, wel staat men een beheerste introductie voor.

Beheerste introductie moet leiden tot een zo doelmatig mogelijk gebruik van protonentherapie.

Daarnaast is beheerste introductie gewenst uit oogpunt van de uitvoering, aangezien de beoordeling extra werk met zich meebrengt en aangezien voor protonentherapie geselecteerde patiënten niet in het eigen centrum behandeld kunnen worden maar verwezen moeten worden.

Men heeft een Landelijk Platform Protonentherapie opgericht dat zich zal inspannen om indicatieprotocollen en dataregistraties verder uit te werken en een verantwoorde introductie van protonentherapie in Nederland mogelijk te maken.

De toegepaste beoordelingswijze voor de indicatie voor behandeling met protonen voor vier indicatiegebieden, die in dit rapport zijn beoordeeld, geldt ook voor andere indicaties. Zorgverzekeraars en zorgaanbieders kunnen volgens de geschetste systematiek tot het oordeel komen dat protonentherapie voor een bepaalde indicatie of verzekerde tot de verzekerde zorg behoren.

## 1. Inleiding

### ***Protonen radiotherapie***

In de afgelopen jaren is een nieuwe techniek van bestraling ontwikkeld die bij bepaalde indicaties voordelen kan bieden ten opzichte van de conventionele technieken: de protonenradiotherapie. In 2009 heeft het CVZ in zijn rapport protonentherapie<sup>1</sup> beschreven welke benadering het kiest om een oordeel te kunnen geven over de vraag bij welke indicatiegebieden protonenradiotherapie behoort tot de te verzekeren prestaties ingevolge de Zorgverzekeringswet (Zvw).

### ***'Standaard-indicaties'***

Het CVZ heeft recent een eerste beoordeling afgerond. In zijn rapport<sup>2</sup> van 23 maart 2010 heeft het CVZ geconcludeerd dat protonenradiotherapie voor de zogenoemde 'standaard-indicaties' zorg is die behoort tot de te verzekeren prestaties Zvw. Het gaat dan om de volgende indicatiegebieden:

- intra-oculaire tumoren;
- chordomen/chondrosarcomen;
- pediatrische maligniteiten.

### ***Model-based indicaties***

In het onderhavige rapport gaat het CVZ na of protonenradiotherapie voor de zogenoemde model-based indicaties behoort tot de te verzekeren prestaties Zvw. De beoordeling richt zich op frequent voorkomende tumoren en betreft de volgende indicatiegebieden:

- hoofd-hals tumoren;
- het mammacarcinoom;
- het longcarcinoom;
- het prostaatcarcinoom.

### ***Expertgroep***

Het CVZ heeft - conform zijn eerder geuite voornemen - een expertgroep protonentherapie<sup>3</sup> in het leven geroepen.

### ***Consultatie***

Het onderhavige conceptrapport is in samenspraak met deze expertgroep opgesteld. Het conceptrapport is vervolgens ter inhoudelijke consultatie voorgelegd aan de Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NvRO).

### ***Opbouw rapport***

Het rapport is als volgt opgebouwd. In hoofdstuk 2 geeft het CVZ allereerst de wettelijke bepalingen weer die relevant zijn voor de beoordeling. In dat hoofdstuk wordt ook kort ingegaan op de werkwijze die het CVZ blijktens zijn rapport van 9 maart 2009 bij de toetsing van protonenradiotherapie aan de stand van de wetenschap en praktijk voor ogen staat<sup>1</sup>. In hoofdstuk 3 gaan wij in op de beoordeling op basis van modelstudies. In de daarop volgende hoofdstukken komen per indicatiegebied de toetsing aan de regelgeving (o.a. 'de stand van de wetenschap en praktijk') en de uitkomst van die toetsing aan bod.

Het betreft de volgende indicatiegebieden: hoofd-hals tumoren

---

<sup>1</sup>De expertgroep protonenradiotherapie bestaat uit een aantal inhoudelijk deskundigen, een HTA-deskundige en een vertegenwoordiger van respectievelijk GR, NFU, ZN, ZonMw en NZa. Ook een vertegenwoordiger van VWS woont de vergaderingen bij.

(hoofdstuk 4), het mammacarcinoom (hoofdstuk 5), het longcarcinoom (hoofdstuk 6) en het prostaatcarcinoom (hoofdstuk 7). In hoofdstuk 8 gaan wij in op een aantal aandachtspunten en consequenties die samenhangen met/het gevolg zijn van de in dit rapport ingenomen CVZ-standpunten. In hoofdstuk 9 bespreken we de inhoudelijke consultatie ronde. Welke reacties zijn ontvangen en wat is de reactie van het CVZ daarop? Tenslotte schetsen we in hoofdstuk 10 hoe (in de toekomst) andere dan de tot nu toe genoemde indicaties voor protonenbestraling dienen te worden beoordeeld. De datum van vaststelling van de in dit rapport ingenomen standpunten is opgenomen in hoofdstuk 11.



## 2. Wet- en regelgeving

### **Relevante regelgeving**

Voor de vraag of protonenradiotherapie bij de indicatiegebieden hoofd-hals tumoren, het mammacarcinoom, het longcarcinoom en het prostaatcarcinoom behoort tot de te verzekeren prestaties Zvw zijn de volgende bepalingen van belang.

#### ***Geneeskundige zorg***

Ingevolge artikel 2.4, eerste lid, van het Besluit zorgverzekering (Bzv) omvat geneeskundige zorg onder meer zorg zoals medisch-specialisten die plegen te bieden.<sup>b</sup>

#### ***Stand wetenschap en praktijk***

Artikel 2.1, lid 2, Bzv bepaalt, voor zover relevant, dat de inhoud en omvang van de vormen van zorg mede bepaald worden door de stand van de wetenschap en praktijk.

### **Algemene werkwijze**

#### ***Algemene werkwijze***

Het CVZ heeft zijn werkwijze ter bepaling van wat tot 'de stand van de wetenschap en praktijk' gerekend dient te worden, beschreven in het rapport "Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk"<sup>3</sup>. Het CVZ volgt in zijn werkwijze de principes van evidence based medicine (EBM). De EBM-methode richt zich op 'het zorgvuldig, expliciet en oordeelkundig gebruik van het huidige beste bewijsmateriaal'. Verder is het algemene uitgangspunt van het CVZ dat er voor een positieve beslissing over het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' medisch-wetenschappelijke gegevens met een zo hoog mogelijke bewijskracht voorhanden moeten zijn. Van dit vereiste kan het CVZ beargumenteerd afwijken.

### **Specifieke werkwijze**

#### ***Specifieke werkwijze beoordeling protonenradiotherapie***

Zoals in de inleiding is vermeld, heeft het CVZ in zijn rapport van maart 2009 over protonenradiotherapie beschreven hoe het, gezien de bijzonderheden die bij protonenradiotherapie aan de orde zijn, te werk wil gaan bij de toetsing van protonentherapie aan de stand van de wetenschap en praktijk. De minister van VWS heeft bij brief van 2 juni 2009 laten weten dat hij de aanpak die het CVZ voor ogen staat, ondersteunt.

### **Doel therapie**

In het rapport van maart 2009 heeft het CVZ onder meer gesteld dat het van het beoogde doel van de therapie afhangt welke soort studies voor de beoordeling gewenst zijn.

### **Verhogen curatiekans**

Als het doel van de toepassing van protonenradiotherapie is om door middel van dosisescalatie een hoger percentage curatie en daarmee patiëntoverleving te bereiken, is in de regel gecontroleerd onderzoek aangewezen.

---

<sup>b</sup> Met uitzondering van zorg zoals tandarts-specialisten die plegen te bieden.

Het draait dan immers om de effectiviteit van de behandeling. Gerandomiseerde studies geven hierbij de hoogste mate van zekerheid over de (meer)waarde van de nieuwe behandeling.

***Reductie  
neveneffecten***

Als het doel van toepassing van protonenradiotherapie echter het reduceren van (late) neveneffecten is, ligt het lang niet altijd voor de hand dit d.m.v. RCT's te willen aantonen. Deze neveneffecten zijn soms zeldzaam en doen zich in veel gevallen tot (vele) jaren na de behandeling voor (bijvoorbeeld cardiotoxiciteit, secundaire tumoren). RCT's zijn dan vaak te klein en hebben een te korte follow-up om verschil in dergelijke bijwerkingen te kunnen detecteren. Reductie van bijwerkingen kan dan in de regel beter aangetoond worden door middel van registratiedatabases en observationele studies.<sup>c</sup>

***Modelstudies***

Voor een aantal indicaties waarbij het reduceren van (late) neveneffecten het primaire doel is van het inzetten van protonenradiotherapie, geldt bovendien dat het in beginsel mogelijk is op grond van modelstudies (NTCP modellen en in silico planningstudies) een uitspraak te doen over de effecten/waarde van protonenradiotherapie bij de betreffende indicatie ('model-based' indicaties). Het onderhavige rapport heeft op deze indicaties betrekking.

Het is overigens al geruime tijd gebruikelijk om deze NTCP modellen en in silico planningstudies te gebruiken om binnen het arsenaal aan fotonenradiotherapie-opties de optimale therapie te kunnen selecteren. Nu komt daar de protonenbestraling als optie bij. Het is voor het eerst dat het CVZ deze modelmatige aanpak gebruikt om vast te stellen of de zorg tot het te verzekeren basispakket behoort.

---

<sup>c</sup> Los van het feit dat methodologisch gezien een RCT niet altijd de juiste keuze is, is er ook discussie over de ethische aspecten van het doen van RCT's. Deze discussie is kort weergegeven in paragraaf 2.g. van het rapport van het CVZ van 9 maart 2009 (College voor zorgverzekeringen. Protonentherapie. Diemen, 2009. Publicatienummer 273). Daarin wordt onder meer het ALARA principe (een algemeen beginsel bij bestralingsbeperking) genoemd, waaruit voortvloeit dat het niet ethisch wordt geacht om mensen bloot te stellen aan een hogere bestraling dan nodig.

### 3. Beoordeling stand wetenschap en praktijk:

#### Protonenradiotherapie op basis van modellen

##### **3.a. Inleiding**

###### ***Reductie bijwerkingen***

Voor een aantal indicaties voor protonenradiotherapie geldt dat het doel van de therapie primair is het reduceren of voorkomen van (late) bijwerkingen van de bestraling en geldt verder dat modelstudies de mogelijkheid bieden om na te gaan of het beoogde doel ook kan worden bereikt. Dat gaat onder meer op voor de volgende indicaties: hoofd-hals tumoren, mamma carcinoom, longcarcinoom en prostaat-carcinoom. Deze indicaties beoordelen wij in dit rapport. Over deze indicaties zijn namelijk veel gegevens beschikbaar en dat stelt ons in staat om te beoordelen of protonenradiotherapie voor deze indicatiegebieden al dan niet verzekerde zorg is.

###### ***Eisen aan modellen***

In dit hoofdstuk gaan wij in op de modellen en de eisen die daaraan in het kader van de toetsing aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' gesteld zouden moeten worden. In de hoofdstukken erna volgt de daadwerkelijke toetsing per indicatiegebied.

##### **3.b. Benadering CVZ mbt modelstudies**

###### ***Dosis-volume-effect relaties***

Binnen de radiotherapie kunnen modellen behulpzaam zijn bij het bepalen van de optimale techniek, zowel wat betreft de kans op tumorcontrole als wat betreft de kans op ongewenste neveneffecten. In de eerste plaats zijn er databestanden en modellen die weergeven wat de relatie is tussen de stralingsdosis, het volume van het weefsel dat die straling krijgt en de nadelige effecten van die straling op korte en lange termijn. Dergelijke modellen zijn gebaseerd op klinische data.

###### ***In silico planning- studies***

Op grond van dergelijke modellen kan de kans op irradiatieschade, afhankelijk van dosis en bestraald volume, worden bepaald. In de tweede plaats zijn er vergelijkende in silico planningstudies, die weergeven wat voor een bepaald type tumor of voor een individuele patiënt de optimale behandelingstechniek is wat betreft dosisverdeling en kans op bijwerkingen. In onderstaande figuur zijn planningstudies weergegeven voor een bepaalde stralingsdosis en kan de kans op complicaties op de y-as worden afgelezen.

###### ***Beoordelingswijze CVZ***

Het CVZ heeft zich in zijn rapport<sup>1</sup> van 9 maart 2009 reeds op het standpunt gesteld dat gegevens uit modelstudies een hoge mate van zekerheid kunnen geven over de effecten/waarde van protonenradiotherapie bij een bepaalde indicatie en dat – gelet daarop – die gegevens op zichzelf voldoende kunnen zijn om te kunnen beoordelen of protonenradiotherapie zorg is conform 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

Het CVZ heeft hier aan toegevoegd<sup>d</sup> dat als het op basis van gegevens uit modelstudies een positief standpunt inneemt (en behandeling met protonenradiotherapie ten laste van de basisverzekering een aanvang neemt), het wenselijk is op termijn na te gaan of de op basis van de modellen berekende effecten zich ook daadwerkelijk in de praktijk voordoen. Adequate prospectieve dataregistratie kan daarin voorzien. In paragraaf 8.c. gaan wij hier nader op in.

**Eisen aan modellen**

In de volgende paragraaf komt aan de orde welke eisen gesteld moeten worden aan modelstudies in het kader van de toetsing aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

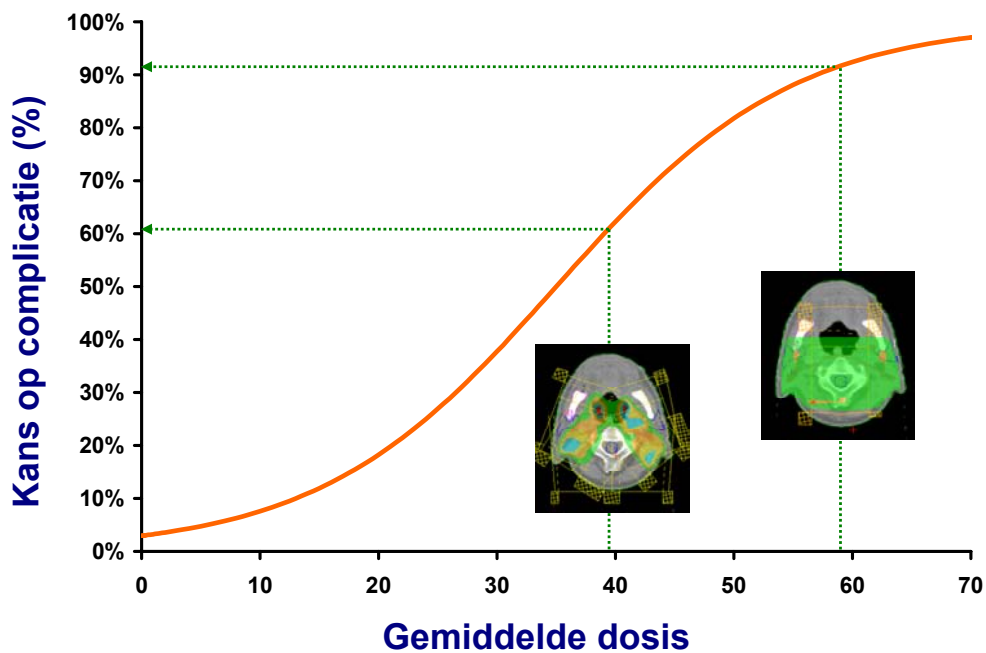


Fig: kans op complicaties afhankelijk van gemiddelde stralingsdosis, weergegeven voor verschillende technieken bij dezelfde indicatie.

<sup>d</sup> Zie paragraaf 3.b.3 van dit rapport, waarin een motivering voor deze benadering is gegeven. De betreffende paragraaf luidt als volgt:

“Het vorenstaande neemt niet weg dat ook als voldoende gegevens beschikbaar zijn op basis van planningstudies en NTCP modellen om behandeling met protonentherapie ten laste van de basisverzekering te starten, zorgvuldige dataregistratie (lieft in internationaal verband) noodzakelijk is om de berekende effecten uiteindelijk in de praktijk te kunnen toetsen.

Het CVZ acht dit gewenst omdat in zijn algemeenheid geldt dat het vanuit klinisch oogpunt gewenst is (nieuwe) behandelingen op termijn/periodiek te evalueren op basis van gegevens uit de klinische praktijk. Ook voor de vraag of een behandeling nog tot het verzekerde pakket behoort zijn deze gegevens relevant. De pakketbeheerfunctie van het CVZ brengt namelijk met zich mee dat het CVZ het pakket cyclisch/systematisch doorlicht, hetgeen onder meer betekent dat het eerder beoordeelde interventies na verloop van tijd opnieuw toetst aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Verder acht het CVZ in dit kader van belang dat het baseren van een positieve pakketbeoordeling op gegevens uit modelstudies een nieuwe, nog niet eerder gekozen benadering is. Om te kunnen toetsen of een dergelijke benadering stand kan houden of eventueel navolging kan vinden, is het wenselijk op termijn gegevens te verkrijgen uit de klinische praktijk.”

### **3.c. Modelstudies nader beschouwd**

#### **Dosis-volume-effect modellen**

#### **Dosis-volume-effect modellen**

In het algemeen hangt de kans op bijwerkingen af van de dosis straling en het volume weefsel dat die dosis krijgt. De meest geavanceerde manier om dit vast te leggen is het maken van 'normal tissue complication probability' modellen (NTCP modeling), een mathematische methode om zo precies mogelijk de kans op schade op gezond weefsel te kunnen voorspellen. De afgelopen jaren zijn al veel NTCP studies verschenen en deze methodiek wordt ook steeds meer toegepast.<sup>e</sup> Dergelijke NTCP modellen zijn in de regel gevoed door klinische gegevens en ervaring. Vervolgens wordt e.e.a. in de kliniek gevalideerd c.q. gemodificeerd. Naast de stralings-gerelateerde variabelen zoals dosis, volume geëxposeerd en techniek kunnen overigens ook klinische en genetische variabelen van belang zijn voor het inschatten van de kans op schade. Voorbeelden zijn leeftijd en gelijktijdige behandeling met chemotherapie.

#### **NTCP modellen**

Voor elke specifieke bijwerking kan in principe een NTCP model worden gemaakt, bv. radiatiepneumonitis of chronische xerostomie. In geval van kritieke structuren (bv. ruggenmerg) waarbij er een duidelijke kritische drempel is voor de stralingsdosis, die niet overschreden mag worden, is een NTCP model boven deze drempel minder relevant en bovendien minder bruikbaar vanwege de schaarste aan data. Overigens betekent het ontbreken van een (volledig) NTCP model niet dat er geen gegevens bekend zijn over de relatie tussen dosis, volume en ongewenste neveneffecten. Het streven is echter om zoveel mogelijk deze gegevens te updaten en vast te leggen in deze predictieve modellen.

#### **Quantec-project**

Recent is een serie artikelen in het kader van het Quantec<sup>f</sup> project gepubliceerd: dit project beoogt een update en review te geven van dosis-volume-effect data en NTCP modellen voor diverse organen en uitkomstmaten<sup>4</sup>. Hiermee kan het vaststellen van de optimale behandeling worden verbeterd. Bovendien kunnen hieruit toekomstige onderwerpen van studie worden afgeleid.

#### **Classificatie-systeem ontbreekt voor modellen**

Klinische studies naar de effectiviteit van een interventie kunnen systematisch worden gereviewed en in een classificatiesysteem worden geordend. Het is op die manier mogelijk om op systematische wijze een gefundeerd oordeel te formuleren over de mate van zekerheid waarmee een oorzakelijk verband tussen interventie en effect kan worden aangenomen. Voor de beoordeling van NTCP data/modellen is geen systematische en classificerende werkwijze bekend.

<sup>e</sup> Zie o.a. [www.predictcancer.org](http://www.predictcancer.org)

<sup>f</sup> QUANTEC = quantitative analysis of normal tissue effects in the clinic.

<b>Criteria CVZ</b>	<p>Om toch tot een zo compleet en transparant mogelijke beoordeling van de beschikbare literatuur te komen heeft het CVZ, na overleg met de expertgroep protonenradiotherapie, een aantal aandachtspunten geformuleerd die aan de orde moeten komen bij de selectie van NTCP data/modellen. In de beoordeling worden betrokken de data/modellen die naar de mening van de expertgroep aan de volgende criteria voldoen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• een goede kwaliteit van de klinische gegevens op basis waarvan het model is gecalculeerd;</li> <li>• klinische relevantie van de uitkomstmaat;</li> <li>• een goede predictieve waarde;</li> <li>• acceptatie door de beroepsgroep.</li> </ul>
<b>In silico planningstudies</b>	<p><b><i>In silico planningstudies</i></b>  In in silico planningstudies wordt een vergelijking gemaakt tussen de verschillende bestralingsopties (fotonen en protonen) wat betreft de verwachte effecten op de tumor én op omliggende weefsels. Op grond van de uitkomsten van zo'n planningstudie kan voor een bepaald type tumor, een bepaalde lokalisatie, of een individuele patiënt voor de beste behandelingsoptie worden gekozen.</p>
<b>Criteria CVZ</b>	<p>Het CVZ heeft, na overleg met de expertgroep protonen-therapie, vastgesteld aan welke criteria in silico planningstudies dienen te voldoen, willen ze als basis kunnen dienen voor de beoordeling van 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Dit zijn de volgende criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• protonenradiotherapie dient met de op dat moment geaccepteerde state- of-the-art fotonetherapie te worden vergeleken;</li> <li>• de uitkomsten van de in silico planningstudies dienen geïntegreerd te worden met gegevens over de dosis-volume-effect relatie (in de vorm van NTCP modellen indien beschikbaar).</li> </ul>
<b>Werkwijze</b>	<p><b><i>Gevolgde werkwijze</i></b>  Per uitkomstmaat resp. per indicatie heeft het CVZ een systematische literatuursearch verricht en heeft het de op basis daarvan gevonden dosis-volume-effect gegevens cq. modellen en in silico planningstudies beoordeeld op de hiervoor beschreven criteria. De nadien verschenen QUANTEC reviews hebben belangrijk bijgedragen aan dit rapport. In samenspraak met de expertgroep heeft het CVZ vervolgens conclusies geformuleerd over de geselecteerde en besproken literatuur over dosis-volume-effectgegevens cq. modellen en planningstudies. In de navolgende hoofdstukken geven wij per indicatiegebied de beoordeling en de resultaten ervan weer.</p>

## 4. Hoofd-hals tumoren

### **4.a. Beoordeling ‘plegen te bieden’**

#### ***‘Plegen te bieden’***

Een toetspunt in het kader van de Zvw is het criterium ‘plegen te bieden’. Om onder de noemer geneeskundige zorg als bedoeld in artikel 2.4, eerste lid, Bzv te kunnen vallen moet – in het kader van de onderhavige beoordeling – sprake zijn van zorg zoals medisch-specialisten die plegen te bieden. Zorg die ‘pleegt te worden geboden’ betreft – kort gezegd – zorg die de beroepsgroep (in casu: de beroepsgroep van medisch-specialisten) rekent tot het aanvaarde arsenaal van zorg. Het CVZ heeft eerder geconcludeerd dat voor wat protonen-radiotherapie betreft aan deze voorwaarde wordt voldaan<sup>1,2</sup>. Binnen de beroepsgroepen bestaat er consensus over dat protonenradiotherapie een zinvolle aanvulling op het arsenaal aan radiotherapeutische behandelingen is.

Bij welke indicaties sprake is van te verzekeren zorg wordt bepaald door het criterium ‘de stand van de wetenschap en praktijk’. De toetsing aan dat criterium komt in de volgende paragraaf aan bod.

### **4.b. Beoordeling ‘de stand van de wetenschap en praktijk’**

#### ***Inleiding***

Onder hoofd-hals tumoren vallen tumoren uitgaande van de neus en neusbijholten, de mond- en keelholte, het strottenhoofd en de speekselklieren. De term hoofd-hals tumoren is dus een verzamelnaam en omvat een grote diversiteit aan tumoren met een relatief lage incidentie. In Nederland is de incidentie ± 2700 patiënten per jaar. Dit aantal neemt toe met ongeveer 3% per jaar. De gemiddelde leeftijd op het moment van diagnose is ± 60 jaar, voor het merendeel mannen. De belangrijkste risicofactoren zijn roken en alcoholgebruik. Hieruit volgt dat de comorbiditeit bij deze patiënten aanzienlijk is. Het percentage HPV (humaan papilloma virus) gerelateerde tumoren neemt eveneens toe. Deze patiënten zijn veelal jonger.

#### ***Huidige behandeling***

De behandeling kan bestaan uit verschillende modaliteiten (chirurgie, chemotherapie en/of radiotherapie) en kenmerkt zich door een hoge mate van complexiteit. Gezien de lokalisatie kunnen belangrijke functies ernstig worden beschadigd (bv. spreken en slikken), door zowel de uitbreiding van de tumor zelf als door de behandeling. De behandeling vindt in Nederland voornamelijk plaats door multidisciplinaire teams in één van de acht hoofd-hals oncologische centra.

#### ***Rol van radiotherapie***

Radiotherapie speelt in de behandeling een belangrijke rol, als monotherapie of in combinatie met cytostatica, monoclonale antilichamen of chirurgie. Met deze (combinatie) behandeling is de overleving aanzienlijk verbeterd.

Een belangrijk nadeel is echter dat ook de neveneffecten t.g.v. radiotherapie vaker voorkomen. Dit leidt er, gezien de verbeterde overleving, toe dat het aantal patiënten met blijvende neveneffecten (slikklachten/spraakproblemen) zal toenemen.

***Ongewenste neveneffecten***

De belangrijkste ongewenste neveneffecten als gevolg van radiotherapie in het hoofd-hals gebied zijn xerostomie (droogheid van de mond) en dysfagie (slikproblemen). Deze klachten zijn bij veel patiënten blijvend van aard. Zowel xerostomie als dysfagie hebben een aangetoonde negatieve impact op de kwaliteit van leven en zijn daarom klinisch relevant<sup>5</sup>.

***Relevante uitkomstmaten***

Dit zijn dan ook de belangrijkste uitkomstmaten voor deze bespreking. Het betreft klachten die de kwaliteit van leven aanzienlijk kunnen beperken, maar waarvan de ernst kan variëren. Juist voor deze klachten is het relevant aan de hand van dosis-volume-effect relaties na te gaan welke stralingsdosis een bepaalde kans op schade geeft, en aan de hand hiervan de optimale dosis vast te stellen. In het navolgende zullen de beschikbare dosis-volume-effect gegevens/modellen voor beide uitkomstmaten worden besproken.

***Drempeldosis***

Voor een aantal andere structuren in het hoofd-halsgebied geldt dat hoge bestralingsdoses ernstige en irreversibele consequenties kunnen hebben. Dit zijn het ruggenmerg (neurologische uitval tot dwarslaesie), het oog (slechtziendheid tot blindheid) en het gehoorsorgaan (slechthorendheid tot doofheid). Voor deze structuren bestaan drempeldoses, die niet overschreden mogen worden. Dit kan consequenties hebben voor de kans op lokale tumorcontrole.

***Droogheid van de mond***

***Xerostomie en dosis-volume-effect relatie***

Bestraling van de speekselklieren kan droogheid van de mond tot gevolg hebben. Deze complicatie is vaak irreversibel en kan leiden tot een aantal secundaire neveneffecten zoals tandbederf, problemen met eten en spreken en een grotere kans op infecties in mond- en keelholte. Het is de belangrijkste oorzaak van het verlies van kwaliteit van leven na radiotherapie<sup>6</sup>. Hoewel de incidentie van deze complicatie afneemt door gebruik van nieuwe radiotherapietechnieken, zoals IMRT, blijft een deel (ca. 40%) van de patiënten last houden van een matig tot ernstige droge mond<sup>7</sup>. Xerostomie kan worden geobjectiveerd door de speekselvloed na stimulatie te meten (stimulated salivary flow). Een afname van speekselvloed naar < 25 % van pre-bestralingswaarden is een klinisch relevante daling. Ook kan gebruik worden gemaakt van de RTOG schaal, een meetinstrument voor het kwantificeren van radiotherapie-gerelateerde toxiciteit<sup>8</sup>.



**Dosis-volume effect relaties: literatuur** De vraag is of er voor het eindpunt xerostomie dosis-volume-effect data/modellen beschikbaar zijn die met een grote mate van zekerheid kunnen voorspellen hoe groot de kans op xerostomie is bij een gegeven stralingsdosis en bestraald volume. Een literatuursearch leverde 11 artikelen op<sup>9</sup>. In één daarvan<sup>9</sup> is m.b.v. klinische dosis-effect data uit verschillende studies een NTCP model gemaakt. Hieruit blijkt dat de belangrijkste dosisparameter die voorspellend is voor een vermindering van de speekselproductie is de gemiddelde dosis in de oorspeekselklier (gl. parotis). Daarnaast zijn nog in drie andere studies klinische data gebruikt om een NTCP model te maken of te verbeteren (tabel 1). In de overige studies werd NTCP niet in samenhang met klinische data besproken, maar ging het om het reduceren van de NTCP t.g.v. techniekaanpassingen, in feite in silico studies. Met name de meta-analyse van data van verschillende instituten levert belangrijke informatie op voor de klinische praktijk<sup>9</sup>.

**QUANTEC review** Uit de recente QUANTEC review blijkt dat ernstige xerostomie kan worden voorkomen bij een gemiddelde parotis dosis van 20-25 Gy. Een verlaging van de dosis beneden deze drempel resulteert in een betere speekselklierfunctie<sup>10</sup>.

Ook de gemiddelde dosis in de onderkaakspeekselklieren (gl submandibularis) blijkt van belang voor het ontstaan van een droge mond. Hiervoor is geen drempeldosis gevonden.

Het CVZ komt tot de volgende conclusies voor het eindpunt xerostomie:

- Het is een klinisch relevante uitkomstmaat;
- Er zijn in ruime mate klinische gegevens van goede kwaliteit over de relatie tussen dosis, volume en effect;
- De predictieve waarde is goed;
- De gepubliceerde dosis-volume-effect relaties worden geaccepteerd door de beroepsgroep.

**Slikklachten** **Dysfagie en dosis-volume-effect relatie** Slikstoornissen hebben een grote impact op de kwaliteit van leven. Zij komen vaker voor als radiotherapie wordt gecombineerd met chemotherapie. Het eten van vaste voeding is vaak niet mogelijk; bovendien kunnen de slikstoornissen aspiratie (verslikken) in de hand werken met mogelijk pneumonieën tot gevolg. In een recente (Amerikaanse) review stelt men dat ± 80% van de patiënten 1 jaar na combinatie chemotherapie/radiotherapie nog gemalen voeding gebruikt, en dat 20 tot 30% na 1-2 jaar nog een PEG-sonde nodig heeft (voedingssonde rechtstreeks in de maag)<sup>11</sup>. Uit Nederlands onderzoek blijkt dat een voedingssonde (via de neus) ter preventie van aspiratie 1 jaar na behandeling nog nodig is bij 15-20% van de patiënten behandeld met chemoradiotherapie, en bij 10-15% van de patiënten behandeld met radiotherapie alleen<sup>12</sup>. De kans op dergelijke problemen is afhankelijk van welke anatomische structuren in het bestraalde gebied liggen.

---

<sup>9</sup> Uitgevoerd in Medline op 25 sept 2009. Zoektermen: NTCP; xerostomia.

Het gaat hierbij om ontsteking/necrose van de spieren betrokken bij de slikbeweging, en om ontsteking/necrose van de slijmvliezen in mond- en keelholte en slokdarm.

***Dosis-volume-effect relaties: literatuur***

De kans op deze problemen is dosisafhankelijk. Een literatuursearch leverde zeven artikelen op die de relatie tussen de stralingsdosis en het effect op de slikfunctie bespreken (tabel 2)<sup>h</sup>. Passende uitkomstmaten v.w.b. het effect op slikken en hoge passage zijn quality of life-vragenlijsten, het gebruik van gemalen voeding, gebruik van een maagsonde en incidentie van aspiratie/strictuur op een slikfoto. In meerdere studies is dus de relatie tussen stralingsdosis en effect vastgelegd.

***QUANTEC review***

Ook in het Quantec project is aandacht besteed aan o.a. de uitkomstmaat slikklachten<sup>13</sup>. In deze review worden, in aanvulling op tabel 2, nog andere studies die de relatie tussen dosis-volume en effecten hebben vastgelegd, beschreven. Uit deze review blijkt dat stralingsgeïnduceerde slikproblemen sterk samenhangen met dosis-volumeparameters. De kans op ernstige slikproblemen is sterk afhankelijk van de dosis in de supraglottische regio (het gebied boven de stembanden met o.a. het strottenklepje) en de dosis in de faryngeale constrictoren (de slikspieren in en rond de keelholte). Subjectieve slikklachten blijken vooral samen te hangen met de dosis in faryngeale constrictoren. Objectieve slikproblemen hangen samen met deze zelfde spieren en met de dosis in de wand van de keelholte. De kans hierop is dosisafhankelijk, m.a.w. hoe hoger de dosis en hoe groter het volume dat een bepaalde dosis ontvangt, hoe groter de kans op klinisch relevante slikproblematiek.

Het CVZ komt tot de volgende conclusies voor het eindpunt dysfagie:

- Het is een klinisch relevante uitkomstmaat;
- Er zijn in ruime mate klinische gegevens van goede kwaliteit over de relatie tussen dosis, volume en effect;
- De predictieve waarde is goed;
- De gepubliceerde dosis-volume-effect relaties worden geaccepteerd door de beroepsgroep.

***In silico planningstudies***

***In silico planningstudies***

Een literatuur search naar planningstudies in het hoofd-hals gebied waarbij protonenradiotherapie was betrokken leverde 12 artikelen op (tabel 3)<sup>i</sup>. In negen daarvan zijn IMRT (de huidige state of the art) en IMPT betrokken in de planning. Het algemene beeld dat uit de in silico planningstudies naar voren komt is dat met protonen de dosis in de meeste risicoorganen kan worden verlaagd in vergelijking met een vergelijkbare fotonentechniek, leidend tot een klinisch relevante afname van de kans op schade.

---

<sup>h</sup> Uitgevoerd in november 2009 in Medline met als zoektermen dysphagia; NTCP; dose volume effect; radiotherapy; head and neck cancer.

<sup>i</sup> Uitgevoerd in september 2009 in Medline met als zoektermen head and neck cancer; radiation therapy; proton therapy.

Dit geldt voor de speekselklieren, de oogzenuwen, het ruggenmerg en de hersenen. Met betrekking tot het sparen van anatomische structuren die betrokken zijn bij het slikken zijn geen data bekend.

De werkgroep hoofd-hals tumoren van de NvRO merkt in de inhoudelijke consultatieronde op dat de vergelijkingen die in de in silico planningstudies gemaakt worden gelden voor 'dag 1', en mogelijk na start van behandeling door vormverandering van weefsels anders gaan uitvallen. Behandeling van de patiënten met KNO tumoren zal daarom met strikte registratie van uitkomsten en bijwerkingen, bij voorkeur in studieverband, dienen plaats te vinden.

#### **Gezondheidsraad**

##### ***Signalement Protonenbestraling***

Aanvullend ontlenen wij aan het Signalement Protonenbestraling van de Gezondheidsraad<sup>14</sup> nog de bevinding dat enkele onderzoeken lieten zien dat een belangrijke vermindering van de kans op bijwerkingen, zoals vooraf geschat op basis van NTCP-modellen, in de praktijk daadwerkelijk bij ongeveer 70% van de patiënten optrad<sup>14</sup>.

#### **Conclusie CVZ**

##### ***Conclusie m.b.t. 'de stand van de wetenschap en praktijk'***

Voor de beoordeling van de hoofd-hals tumoren zijn de uitkomstmaten xerostomie en dysfagie klinisch het meest relevant. In het voorgaande heeft het CVZ vastgesteld dat er voor beide eindpunten modellen resp. gegevens over dosis-volume-effect relaties beschikbaar zijn van goede kwaliteit, met voldoende predictieve waarde en geaccepteerd door de beroepsgroep. Verder blijkt uit in silico planningstudies dat met protonenradiotherapie de dosis in de meeste risicoorganen kan worden verlaagd in vergelijking met een state-of-the-art fotonentechniek, zodanig dat de kans op complicaties afneemt. Dit geldt voor de speekselklieren, de oogzenuwen, het ruggenmerg en de hersenen. Tenslotte vermelden wij nog een recent gepubliceerde systematische review en meta-analyse van *klinische* studies op het gebied van protonen-therapie-toepassing bij hoofd-hals tumoren.<sup>15</sup> De conclusie van deze review luidt dat uit de (beperkte) klinische data naar voren komt dat protonen-therapie voordelen lijkt te bieden boven fotonentherapie als het gaat om toxiciteit, en gelijkwaardig lijkt te zijn aan fotonentherapie als het gaat om overleving en tumor controle. Op basis van bovenstaande kan worden geconcludeerd dat met grote mate van zekerheid vaststaat dat toepassing van protonenradiotherapie het beoogde doel – reductie resp. voorkomen van (late) neveneffecten – kan bereiken voor geselecteerde patiënten. Protonenradiotherapie is daarmee zorg conform 'de stand van de wetenschap en praktijk' voor het indicatiegebied hoofd-hals tumoren.

#### **4.c. Standpunt**

##### **Standpunt CVZ**

In de twee voorafgaande paragrafen concludeert het CVZ dat protonenradiotherapie zorg is zoals medisch-specialisten die plegen te bieden en dat bij het indicatiegebied hoofd-hals tumoren voldaan is aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Dit betekent dat protonentherapie bij het indicatiegebied hoofd-halstumoren een te verzekeren prestatie ingevolge de Zvw is.

##### **Indicatieprotocol**

Dit standpunt betekent niet dat voor iedere patiënt met een hoofd-hals tumor behandeling met protonenradiotherapie de meest geschikte optie is. Er zijn per indicatie specifieke factoren te onderscheiden die uitmaken of protonenbestraling voordelen zal bieden of niet. Deze factoren kunnen te maken hebben met type en lokalisatie van de tumor of met patiënt-gerelateerde factoren. Een beslisboom kan helpen om zo nauwkeurig mogelijk te bepalen voor welke subgroep van patiënten de optie protonenradiotherapie overwogen dient te worden. Vervolgens zullen op individueel niveau de voor- en nadelen van protonen- t.o.v. fotonenbestraling afgewogen dienen te worden. In paragraaf 8.b gaan we hier nader op in. De twee casus hieronder illustreren dat een zinvolle toepassing van protonenbestraling mede van individuele factoren afhankelijk is.

##### **Voor- en nadelen op individueel niveau**

###### **Casus 1**

Het betreft een man met een cT3N2M0 tonsilcarcinoom, die gezien het stadium in aanmerking komt voor concomitante chemoradiatie (chemotherapie en radiotherapie tegelijkertijd). Er wordt een fotonen IMRT planning gemaakt, waarbij ondanks maximale pogingen de gemiddelde dosis in de oorspeekselklieren blijft steken op 32 Gy links en 40 Gy rechts. Hierdoor is er een grote kans op een blijvende vermindering van de speekselproductie. Daarnaast is de gemiddelde dosis ter plaatse van de faryngeale constrictoren (slikspieren) 58Gy, waardoor er een grote kans bestaat op blijvende slikproblemen. Beide complicaties hebben een aantoonbaar negatief effect op de kwaliteit van leven. Een protonenplanning laat zien dat de dosis in de oorspeekselklieren kan worden verlaagd naar 23 Gy links en 26 Gy rechts respectievelijk, terwijl de dosis in de faryngeale constrictoren kan worden verlaagd naar <50 Gy, waardoor het risico op het ontwikkelen van deze beide complicaties aanzienlijk kan worden verminderd. Protonenbestraling levert deze patiënt gezondheidswinst op t.o.v. fotonenbestraling.

###### **Casus 2**

Het betreft een patiënt met een T3N2cM0 larynxcarcinoom (stembandkanker) waarbij besloten is te behandelen met radiotherapie. De dosis in de oorspeekselklieren met fotonen bedraagt 35 Gy rechts en 42 Gy links indien met fotonen IMRT wordt gepland. De gemiddelde dosis in de faryngeale constrictoren bedraagt 48 Gy. Een proefplanning met protonen toont dat een kleine reductie van de dosis in de oorspeekselklieren kan worden bereikt naar 33 Gy rechts en 39 Gy links, als gevolg van overlap van het doelgebied met deze kritieke organen. De dosis in de slikspieren kan nog iets worden verlaagd naar 47 Gy. Er wordt geconcludeerd dat bij deze patiënt geen klinisch relevant voordeel is te verwachten van bestraling met protonen en dat deze patiënt dus in aanmerking komt voor de huidige standaard, i.e. fotonen IMRT.

## **Aantallen**

### ***4.d. Verwachte aantal patiënten***

In het Signalement Protonenbestraling<sup>14</sup> geeft de GR een globale schatting van het aantal patiënten dat mogelijk in aanmerking komt voor behandeling met protonenbestraling. Afhankelijk van de precieze lokalisatie van de tumor, gaat het in de groep hoofd-hals tumoren om 25-70% van de patiënten die nu behandeld worden met fotonentherapie. Dit betreft volgens de GR ongeveer 1070 patiënten/jaar (gebaseerd op IKC-data uit 2005). Dit aantal is, gezien de verouderde data waarop dit is gebaseerd, met veel onzekerheid omgeven en wordt door het platform hoofd-hals tumoren als mogelijk te hoog ingeschat (zie hfdst 9).

## 5. Mammacarcinoom

<b><i>'Plegen te bieden'</i></b>	<b><i>5.a. Beoordeling 'plegen te bieden'</i></b> Een toetspunt in het kader van de Zvw is het criterium 'plegen te bieden'. Om onder de noemer geneeskundige zorg als bedoeld in artikel 2.4, eerste lid, Bzv te kunnen vallen moet – in het kader van de onderhavige beoordeling - sprake zijn van zorg zoals medisch-specialisten die plegen te bieden. Zorg die 'pleegt te worden geboden' betreft – kort gezegd – zorg die de beroepsgroep (in casu: de beroepsgroep van medisch-specialisten) rekent tot het aanvaarde arsenaal van zorg. Het CVZ heeft eerder geconcludeerd dat voor wat protonen-radiotherapie betreft aan deze voorwaarde wordt voldaan <sup>1,2</sup> . Binnen de beroepsgroepen bestaat er consensus over dat protonenradiotherapie gezien moet worden als een zinvolle aanvulling op het arsenaal aan radiotherapeutische behandelingen.  Bij welke indicaties sprake is van te verzekeren zorg wordt bepaald door het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. De toetsing aan dat criterium komt in de volgende paragraaf aan bod.
<b><i>Inleiding</i></b>	<b><i>5.b. Beoordeling 'de stand van de wetenschap en praktijk'</i></b> Het mammacarcinoom is de meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen. Het aantal nieuwe gevallen per jaar in Nederland is hoog (in 2006 127/100.000, in totaal 12.500), ook internationaal gezien. Boven de 25 jaar stijgt de incidentie met de leeftijd, vanaf de leeftijd van 65 jaar is de incidentie redelijk constant. Op basis van demografische ontwikkelingen is de verwachting dat de absolute incidentie in de periode 2005-2025 met ongeveer 18% zal stijgen. Onder vrouwen tussen 30 en 59 jaar is het mammacarcinoom één van de belangrijkste doodsoorzaken. De sterfte neemt echter niet meer toe en daalt sinds 1994 zelfs licht. Dit is waarschijnlijk vooral te danken aan de invoering van het bevolkingsonderzoek op borstkanker, en verder aan verbeterde voorlichting, diagnostiek en behandeling. De 5-jaars-overleving is overall 80% <sup>16</sup> .
<b><i>Huidige behandeling</i></b>	De behandeling van het mammacarcinoom bestaat uit (een combinatie van) chirurgie, hormonale therapie, chemotherapie en/of radiotherapie. Ongeveer 80 – 85% van de patiënten wordt op enig moment gedurende het verloop van de ziekte bestraald.
<b><i>Nadelige effecten van RT</i></b>	De belangrijkste nadelige effecten van radiotherapie op de thorax zijn cardiotoxiciteit, longtoxiciteit en het optreden van secundaire contralaterale mammatumoren. Bestralingstechnieken die de hartbelasting, en daarmee de kans op

**Relevante uitkomstmaten**

cardiotoxiciteit beogen te verminderen kunnen leiden tot een hogere dosis op de contralaterale mamma waardoor de kans op secundaire mammatumoren wellicht toeneemt.

Er moet dus bij de keuze van de bundelopzet regelmatig een afweging worden gemaakt tussen twee soorten bijwerkingen van de bestraling. De cardiotoxiciteit en het optreden van secundaire mammatumoren worden in deze paragraaf besproken, longtoxiciteit wordt besproken in de paragraaf over het longcarcinoom.

Cardiotoxiciteit komt ook voor als complicatie van bestraling van het longcarcinoom, maar speelt in die patiëntenpopulatie een veel minder belangrijke rol vanwege de slechte prognose van het longcarcinoom. Aan dit late stralingseffect komen de meeste patiënten niet toe. Tenslotte wordt late cardiotoxiciteit ook gezien na bestraling wegens Hodgkin's lymfoom. Dit is echter een t.o.v. het mammacarcinoom zeldzame maligniteit; deze wordt hier niet verder besproken.

**Cardiale toxiciteit**

***Cardiotoxiciteit en dosis-volume-effect relatie***

Uit grote series van patiënten met een mammacarcinoom bleek dat de verbeterde overleving als gevolg van verbeterde behandeling op de lange termijn deels teniet werd gedaan door een hogere cardiale sterfte<sup>17</sup>. De verhoogde cardiale sterfte lijkt vooral veroorzaakt te worden door beschadiging van het hart als gevolg van bestraling. Pathofysiologisch gezien gaat het om schade aan bloedvaten als gevolg van bestraling, waardoor uiteindelijk fibrose ontstaat. Dit kan zich uiten in coronair-insufficiëntie, klepafwijkingen, hartfalen en ritmestoornissen.

Vrouwen die bestraald zijn vanwege een linkszijdige tumor hebben meer kans op cardiale schade dan vrouwen met een rechtszijdige tumor. Toevoeging van systemische therapie die cardiotoxisch is (bv. anthracyclines, trastuzumab) kan de kans op cardiale morbiditeit en mortaliteit nog verder doen toenemen. De effecten van bestraling op cardiaal gebied openbaren zich pas na minstens 5 -10 jaar. Het is dus nodig dat patiënten zeer lang gevolgd worden na de behandeling. Dateregistraties zijn hierbij onmisbaar. De kans op schade hangt af van de dosis en het bestraald volume, gebruik van inmiddels verouderde bestralingstechnieken (bv cobalt), de interactie met andere behandelingen en patiënt-gerelateerde factoren (jonge leeftijd; genetische predispositie; hypertensie; diabetes; hypercholesterolemie; roken). Door verbeteringen van techniek<sup>1</sup>, lagere doses en volumes, en verschuiving van indicaties is overigens wel een afname in cardiale schade te verwachten. Gezien de gunstige prognose van patiënten met borstkanker is het van groot belang de kans op cardiale morbiditeit en mortaliteit t.g.v. bestraling te minimaliseren.

---

<sup>1</sup> Ter illustratie: d.m.v. de 'breath-hold' techniek kan cardiale toxiciteit worden gereduceerd. Echter bij ongeveer 20% van de patiënten is deze techniek niet mogelijk (Berson AM et al, Int. J Radiation Oncology Biol Phys 2004; 60: 419-426).

**Dosis-volume-effect relaties: literatuur**

De vraag is of er voor het eindpunt cardiotoxiciteit robuuste predictieve data/modellen beschikbaar zijn die met een grote mate van zekerheid kunnen voorspellen hoe groot de kans op cardiotoxiciteit is bij een gegeven stralingsdosis en volume. Een literatuursearch leverde enkele studies op waarin de relatie tussen dosis, volume en effect in kaart wordt gebracht. Hurkmans et al.<sup>18</sup> beschrijven de Maximale Hart Afstand als een eenvoudige en bruikbare parameter om de NTCP waarde voor cardiale sterfte na tangentiële borstbestraling te bepalen. Ook simpeler parameters zoals de gemiddelde harddosis, totale dosis en bestraald volume zijn gerelateerd aan cardiale morbiditeit en mortaliteit<sup>19,20,21</sup>. In het kader van het Quantec project is de literatuur betreffende acute en late cardiotoxiciteit gereviewed, en wordt een aantal extra studies beschreven die niet uit de CVZ-search naar voren waren gekomen<sup>22</sup>. Uit deze review blijkt dat het relatieve risico (RR) op de klinische eindpunten cardiale morbiditeit en mortaliteit tussen 1.2 en 3.5 is na radiotherapie. Subklinische eindpunten zoals perfusiedefecten of hypocontractiliteit komen voor in tot 50% van de bestraalde patiënten. Er zijn predictieve modellen beschikbaar voor de uitkomstmaten pericarditis/pericard-effusie, perfusiedefecten en cardiale mortaliteit. Het CVZ komt tot de volgende conclusies voor het eindpunt cardiale toxiciteit:

- Het is een klinisch relevante uitkomstmaat;
- Er zijn in voldoende mate klinische gegevens van goede kwaliteit over de relatie tussen dosis, volume en effect;
- De predictieve waarde is goed;
- De gepubliceerde dosis-volume-effect relaties worden geaccepteerd door de beroepsgroep.

**QUANTEC review**

**Secundaire tumoren**

**Secundaire mammatumoren en dosis-volume-effect relatie**

Zoals bekend is in het algemeen het risico op secundaire tumoren verhoogd na een radiotherapiebehandeling mits de follow-up duur voldoende lang is. Speciale aandacht verdient de verhoogde kans op een secundaire (contralaterale) mammatumor na bestraling op de mamma en thoraxwand. Risicofactoren hiervoor zijn deels patiënt-gerelateerd, zoals een jongere leeftijd op het moment van bestraling en een genetische predispositie, en deels therapie-gerelateerd. Uit oudere data blijkt dat het relatieve risico op een tumor in de contralaterale mamma tot 1.33 oploopt, vnl. afhankelijk van de leeftijd van de patiënt<sup>23</sup>. Ook uit recentere gegevens komt naar voren dat voorafgaande bestraling een verhoogd risico op contralaterale borsttumoren met zich meebrengt<sup>24,25,26</sup>. Nadien heeft de toegepaste radiotherapie-techniek zich uiteraard verder ontwikkeld.

De enige publicatie die wij vonden voor de uitkomstmaat

---

<sup>k</sup> Uitgevoerd in november 2009 in Medline met als zoektermen breast cancer; radiation therapy; proton therapy.



***Dosis-volume-effect relatie: literatuur***

secundaire mammatumor is van Hooning et al<sup>27</sup> die in een groot cohort van in de periode 1970-1986 bestraalde vrouwen nagegaan zijn wat de incidentie was van secundaire mammatumoren. Bij vrouwen < 35 jaar bleek de hazard ratio 1.78. Indien er ook een belaste familieanamnese was, was de hazard ratio 3.52. De kans op een secundaire mammatumor was dosisafhankelijk met een lineaire dosis-effect relatie. Voor deze uitkomstmaat kan het dosis-volume histogram een bruikbare parameter zijn. Er is geen QUANTEC review verschenen over dosis-effect-volume relaties van deze uitkomstmaat. Het CVZ concludeert uit bovenstaande dat de kans op een contralateraal mamma carcinoom verhoogd is na voorafgaande bestraling. Er is echter nog geen gevalideerd, specifiek model waarin de relatie tussen dosis, volume en effect is beschreven.

***Longtoxiciteit***

Longtoxiciteit als gevolg van bestraling wordt besproken in paragraaf 6.a in het hoofdstuk Longcarcinomen. De conclusie in deze paragraaf luidt dat er voldoende NTCP gegevens/-modellen van goede kwaliteit beschikbaar zijn

***In silico planning-studies***

***In silico planningstudies***

Weber et al<sup>28</sup> hebben een systematische review uitgevoerd naar de mogelijke meerwaarde van protonenradiotherapie ten opzichte van conventionele technieken. Zij concluderen uit de beschikbare literatuur dat protonenradiotherapie voordelen kan bieden wat betreft dosisreductie ter plaatse van kritieke organen. Zo is berekend dat de NTCP voor het hart met een factor 4, voor de long met een factor > 20 afneemt. De maximale hartdosis neemt af met ca. 40%. M.b.v een simulatiemodel werd een reductie van cardiale morbiditeit en mortaliteit berekend van resp. 2.4% indien bij geselecteerde patiënten protonen i.p.v. fotonen-bestraling werd toegepast. Voor pulmonale morbiditeit en mortaliteit was de berekende reductie 13%. In aanvulling hierop zijn d.m.v. een literatuur search<sup>k</sup> nog drie artikelen gevonden die de verschillende bestralingsopties, waaronder protonenradiotherapie, in planningstudies met elkaar vergelijken (tabel 4). Deze planningstudies laten overwegend zien dat protonenradiotherapie voordelen kan bieden boven conventionele technieken en ook boven IMRT bij geselecteerde patiënten met mamma carcinoom. Ook tijdens de inhoudelijke consultatieronde met de Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO) is nog aanvullende literatuur besproken. In een in 2010 gepubliceerde planningstudie met 14 patiënten zijn protonen vergeleken met de meest moderne fotonen-technieken voor wat betreft de boost dosis op de mammatumor. Uit deze vergelijking blijkt dat de IMPT-optie leidt tot de laagste dosis voor alle onderzochte gezonde weefsels (zoals long, contralaterale borst en hart)<sup>29</sup>. In een tweede recente planningstudie in 11 patiënten worden

3D-CRT en protonen met elkaar vergeleken<sup>30</sup>. Hieruit blijkt dat protonenbestraling (overigens met een inmiddels niet meer optimale techniek, nl. passieve scattering) de normale weefsels beter spaart dan 3D-CRT. Uit deze en de eerder genoemde studies blijkt dat protonenbestraling bij (een deel van de) patiënten met een mammacarcinoom kan leiden tot reductie van cardiale toxiciteit in vergelijking met moderne fotonentechnieken.

Tijdens de inhoudelijke consultatie is ook de longtoxiciteit nader besproken. Uit de genoemde planningstudies blijkt dat ook de dosis in de longen, vooral de ipsilaterale long, kan worden verminderd met protonen. Deze studies zijn toegevoegd aan tabel 4.

#### ***Signalement Protonenbestraling***

#### ***Gezondheidsraad***

In het Signaleringsrapport van de Gezondheidsraad worden de uitkomsten van in silico onderzoeken samengevat: deze hebben laten zien dat de toepassing van protonen ertoe kan leiden dat een geringere dosis terecht komt in de gezonde weefsels buiten het doelvolume, zoals het hart en de longen, zowel bij gedeeltelijke bestraling van de borst als bij algemene plaatselijke bestraling, dit in vergelijking met 3D-CT radiotherapie en IMRT<sup>14</sup>.

#### ***Conclusie CVZ***

#### ***Conclusie m.b.t. 'de stand van de wetenschap en praktijk'***

Voor de beoordeling van het mammacarcinoom draait het om de eindpunten cardiotoxiciteit, longtoxiciteit en secundaire mammatumoren. In het voorgaande heeft het CVZ vastgesteld dat er voor het eindpunt cardiotoxiciteit gegevens over dosis-volume-effect relaties beschikbaar zijn van goede kwaliteit, met voldoende predictieve waarde (voorspellen kans op optreden schade) en toepasbaar in de praktijk. De dosis-volume-effect relatie data wat betreft longtoxiciteit worden besproken in het volgende hoofdstuk. Ook daarvoor geldt dat er voldoende gegevens beschikbaar zijn, met een goede predictieve waarde en toepasbaarheid in de praktijk. Voor wat betreft het eindpunt contralaterale mammacarcinomen zijn er geen gegevens over dosis-volume-effect relatie gevonden van voldoende kwaliteit.

Verder blijkt uit in silico planningstudies dat met protonenradiotherapie de dosis in de meeste risico-organen (zoals hart en longen) kan worden verlaagd in vergelijking met een vergelijkbare fotonentechniek, zodanig dat er minder kans op complicaties is.

Op basis hiervan kan worden geconcludeerd dat met grote mate van zekerheid vaststaat dat toepassing van protonenradiotherapie het beoogde doel – reductie resp. voorkomen (late) neveneffecten – kan bereiken voor geselecteerde patiënten. Protonenradiotherapie is daarmee zorg conform de stand van de wetenschap en praktijk voor het indicatiegebied mammacarcinoom.

### 5.c. Standpunt

#### Standpunt CVZ

In de twee voorafgaande paragrafen concludeert het CVZ dat protonenradiotherapie zorg is zoals medisch-specialisten die plegen te bieden en dat bij het indicatiegebied mammacarcinoom voldaan is aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Dit betekent dat protonenradiotherapie bij het indicatiegebied mammacarcinoom een te verzekeren prestatie ingevolge de Zvw is.

Dit standpunt betekent niet dat voor iedere patiënt met een mammacarcinoom behandeling met protonenradiotherapie de meest geschikte optie is. Er zijn per indicatie specifieke factoren te onderscheiden die uitmaken of protonenbestraling voordelen zal bieden of niet. Deze factoren kunnen te maken hebben met type en lokalisatie van de tumor of met patiënt-gerelateerde factoren. Een beslisboom kan helpen om zo nauwkeurig mogelijk te bepalen voor welke subgroep van patiënten de optie protonenradiotherapie overwogen dient te worden. Vervolgens zullen op individueel niveau de voor- en nadelen van protonen- t.o.v. fotonenbestraling afgewogen dienen te worden. In paragraaf 8.b gaan we hier nader op in. De twee casus hieronder illustreren dat een zinvolle toepassing van protonenbestraling mede van individuele factoren afhankelijk is.

#### Casus 1

Het betreft een vrouw van 40 jaar met een ER/PR-/- Her2/neu positief linkszijdig mammacarcinoom die na neo-adjuvante anthracycline-bevattende chemotherapie en lumpectomie/okselkliertoilet een indicatie heeft voor locoregionale bestraling en adjuvant trastuzumab (Herceptin). Bij de bestraling is het onvermijdelijk dat een gedeelte van het hart een hoge dosis bestraling ontvangt (uitgedrukt als V30 >30 Gy of MHA >2.0 cm) waardoor de lange termijns kans op overlijden t.g.v. cardiale toxiciteit, zeker in combinatie met de cardiotoxische systemische therapie, op basis van beschikbare NTCP modellen onacceptabel hoog is (>10-15%). Door gebruik te maken van een andere techniek, bijvoorbeeld IMRT, wordt het hart weliswaar ontzien, maar krijgt de contralaterale mamma op een aanzienlijk volume ongewenste dosis. Door gebruik te maken van de breath-hold techniek kan het hart vrijwel volledig buiten het bestralingsveld worden gehouden en wordt de contralaterale mamma niet belast. Het gebruik van protonen biedt dan ook geen voordelen boven fotonen.

#### Casus 2

Het betreft een vergelijkbare patiënte als in casus 1. Bij deze patiënte echter leidt het vasthouden van de ademhaling (breath-hold) niet tot de gewenste verplaatsing van het hart en zal de fotonenbestraling het hart teveel belasten. In dit geval biedt protonenbestraling voordeel, omdat hiermee het hart en de contralaterale mamma worden ontzien.

## ***Aantallen***

### ***5.d. Verwachte aantal patiënten***

In het Signalement Protonenbestraling<sup>14</sup> geeft de GR een globale schatting van het aantal patiënten dat mogelijk in aanmerking komt voor behandeling met protonenbestraling. Afhankelijk van de precieze lokalisatie van de tumor, gaat het in de groep patiënten met een mammacarcinoom om 5% van de patiënten die nu behandeld worden met fotontherapie. Dit betreft volgens de GR ongeveer 505 patiënten/jaar (gebaseerd op IKC-data uit 2005).

## 6. Het longcarcinoom

### **6.a. Beoordeling ‘plegen te bieden’**

#### ***‘Plegen te bieden’***

Een toetspunt in het kader van de Zvw is het criterium ‘plegen te bieden’. Om onder de noemer geneeskundige zorg als bedoeld in artikel 2.4, eerste lid, Bzv te kunnen vallen moet – in het kader van de onderhavige beoordeling – sprake zijn van zorg zoals medisch-specialisten die plegen te bieden. Zorg die ‘pleegt te worden geboden’ betreft – kort gezegd – zorg die de beroepsgroep (in casu: de beroepsgroep van medisch-specialisten) rekent tot het aanvaarde arsenaal van zorg. Het CVZ heeft eerder geconcludeerd dat voor wat protonenradiotherapie betreft aan deze voorwaarde wordt voldaan<sup>2</sup>. Binnen de beroepsgroepen bestaat er consensus over dat protonenradiotherapie gezien moet worden als een zinvolle aanvulling op het arsenaal aan radiotherapeutische behandelingen.

Bij welke indicaties sprake is van te verzekeren zorg wordt bepaald door het criterium ‘de stand van de wetenschap en praktijk’. De toetsing aan dat criterium komt in de volgende paragraaf aan bod.

### **6.b. Beoordeling ‘de stand van de wetenschap en praktijk’**

#### ***Inleiding***

Longkanker is een verzamelnaam voor een aantal kwaadaardige tumoren uitgaande van de longen.

De belangrijkste typen zijn:

- niet-kleincellig (non-small cell lung carcinoma, NSCLC), waaronder plaveiselcelcarcinoom, adenocarcinoom en grootcellig ongedifferentieerd carcinoom;
- kleincellig carcinoom.

Daarnaast komt nog (zelden) het mesothelioom voor, een tumor uitgaande van het longvlies en geassocieerd met blootstelling aan asbest. In de longen komen voorts metastasen van tumoren elders voor (bv. van hoofd/hals- of mammacarcinoom).

De incidentie van longkanker is bij mannen 0.76/1000 en bij vrouwen 0.35/1000. In 2008 betekende dit dat er 10.776 nieuwe gevallen voorkwamen<sup>31</sup>. De prognose is in het algemeen slecht: voor de gehele groep longkankerpatiënten is de 1-jaars- overleving 37% en de 5-jaarsoverleving 13%<sup>16</sup>.

#### ***Huidige behandeling***

Op het moment dat de ziekte ontdekt wordt, zijn er bij ca. 35% van de patiënten al metastasen in de lymfeklieren en is slechts in minder dan 25 % van de gevallen de tumor nog in stadium I of II. Naast chirurgisch ingrijpen worden ook radiotherapie en chemotherapie toegepast. Meestal worden deze behandelingen gecombineerd.

***Nadelige effecten van RT***

De belangrijkste nadelige effecten van radiotherapie zijn schade aan de longen, de slokdarm en het hart. De gevolgen van schade aan longen en slokdarm worden hieronder besproken (pneumonitis/longfibrose en oesofagitis/-oesofagusstenose). Schade aan de grote luchtwegen kan leiden tot stenosering van bronchi, hierover bestaan echter weinig gegevens.

Schade aan het hart (cardiotoxiciteit) is in de paragraaf over het mammacarcinoom besproken. Bij het longcarcinoom is de relevantie van dit (meestal pas op de zeer lange termijn optredende) neveneffect beperkt vanwege de in het algemeen slechte prognose.

***Pneumonitis***

***Pneumonitis en dosis-volume-effect relatie***

Symptomen van bestralingspneumonitis beginnen vaak sluipend en bestaan uit een droge hoest, kortademigheid, eventueel pijn t.g.v. pleuritis, malaise en gewichtsverlies. Uiteindelijk kan respiratoire insufficiëntie ontstaan als gevolg van fibrose.

Het optreden van pneumonitis is afhankelijk van de bestralingstechniek, de dosis en het longvolume dat is blootgesteld. Bij 13-37 % van de bestraalde longkankerpatiënten treedt klinische (symptomatische) pneumonitis op<sup>32</sup>.

Bestralingspneumonitis is de belangrijkste dosis-beperkende complicatie van bestraling op de thorax. De relatie tussen dosis, volume en kans op schade is uitvoerig onderzocht en in twee recente systematische reviews samengevat<sup>32, 9</sup>.

Patiëntgerelateerde risicofactoren zijn de algemene en pulmonale conditie, het gelijktijdig gebruik van chemotherapie, en de lokalisatie van de longtumor. Aan behandeling gerelateerde factoren zijn de dosis, de gebruikte techniek (in- of uitwendige straling) en het volume van het bestraalde longweefsel. De ernst (gradering) van de pneumonitis wordt uitgedrukt op een schaal van 1-5.

***Dosis-volume-effect relatie: literatuur***

In een systematische review gingen Rodrigues<sup>32</sup> et al. na wat de voorspellende waarde is van drie verschillende dosis-volume histogram parameters (Vdose, mean lung dose MLD, NTCP) voor het optreden en de ernst van bestralingspneumonitis. De verschillende modellen bleken, afzonderlijk beoordeeld alle drie veel variatie te vertonen en niet erg sterk wat betreft accuratesse, sensitiviteit en aantal fout-negatieven. Semenenko<sup>9</sup> et al maakten een NTCP model gebaseerd op klinische gegevens uit meerdere instituten. In totaal werden gegevens uit 11 verschillende studies gebruikt. Vooral voor de lagere bestralingsdoses is de voorspellende waarde van dit model goed.

***QUANTEC review***

De literatuur aangaande dosis-volume effect relaties voor de long is tenslotte samengevat in een zeer recente QUANTEC rapportage<sup>33</sup>. Er is inmiddels veel bekend over deze relaties: in de review zijn > 70 artikelen bekeken.

Om die reden hebben wij geen (aanvullende) literatuur search verricht.

Het CVZ komt tot de volgende conclusies voor het eindpunt pulmonale toxiciteit:

- Het is een klinisch relevante uitkomstmaat;
- Er zijn in voldoende mate klinische gegevens van goede kwaliteit over de relatie tussen dosis, volume en effect;
- De predictieve waarde is goed;
- De gepubliceerde dosis-volume-effect relaties worden geaccepteerd door de beroepsgroep.

**Oesofagitis/  
oesofagusstenose**

***Oesofagitis/oesofagusstenose en dosis-volume-effect relatie***

Het is mogelijk dat de slokdarm in het bestralingsgebied ligt. Acute ontsteking (oesofagitis) is dan een belangrijke, dosislimiterende complicatie. Deze bijwerking kan leiden tot onderbrekingen in de behandeling hetgeen in het algemeen gecorreleerd is met een slechtere prognose, en tot een afname van de kwaliteit van leven. Met conventioneel gefractioneerde curatieve doses radiotherapie en de huidige bestralings-technieken is de incidentie van ernstige ( $\geq$  graad 3) acute oesofagitis ongeveer 5%. Deze acute oesofagitis is veelal voorbijgaand binnen 6 weken na het afronden van de radiotherapie maar kan bijdragen aan het ontstaan van late toxiciteit, zoals stricturen en stenosering<sup>34</sup>. Wanneer gelijktijdig radiotherapie en chemotherapie worden toegediend of een gehyperfractioneerd bestralingschema wordt gehanteerd, stijgt de incidentie van ernstige acute oesofagitis naar 20 tot 25% ( $\geq$  graad 2: 48%) en wordt vaker late toxiciteit zoals oesofagusstenose waargenomen, in 5-10% van de patiënten<sup>35,36</sup>. Factoren die ernst, frequentie en beloop van deze bijwerking beïnvloeden zijn dosis, bestraald volume, gelijktijdige toediening van chemotherapie en patiëntkenmerken. Op basis van dosis-volume histogrammen zijn in de literatuur meerdere parameters geïdentificeerd die de incidentie van acute radiatie-oesofagitis voorspellen<sup>37,36</sup>. De meest significante correlaties zijn gebaseerd op gemiddelde dosis- en dosis-volume parameters (V20-V60). De relatie tussen deze parameters en acute oesofagitis werden recent uitvoerig gereviewd binnen het QUANTEC project<sup>38</sup> en door Dehing et al.<sup>40</sup>. In het QUANTEC project worden 12 studies besproken die de eindpunten acute en/of late toxiciteit op de slokdarm analyseren. Er zijn meerdere studies waarin NTCP modellen worden gepresenteerd, de meeste worden genoemd in de QUANTEC publicatie. Hieraan voegen we toe het model van Zhu et al<sup>39</sup> die het effect van chemotherapie op radiatie oesofagitis beschrijft, gebruikmakend van het Lyman NTCP model. Daarnaast vermelden wij het model van Dehing et al<sup>40</sup> dat is gebaseerd op klinische data en vervolgens in de praktijk vergeleken met klinische inschatting van de kans op oesophagitis. Het model en de klinische inschatting bleken goed overeen te komen.

**Dosis-volume-effect  
relatie: literatuur**

**QUANTEC review**

Het CVZ komt tot de volgende conclusies voor het eindpunt oesofagitis/oesofagusstenose:

- Het is een klinisch relevante uitkomstmaat;
- Er zijn in voldoende mate klinische gegevens van goede kwaliteit over de relatie tussen dosis, volume en effect;
- De predictieve waarde is goed;
- De gepubliceerde dosis-volume-effect relaties worden geaccepteerd door de beroepsgroep.

### ***In silico planning-studies***

#### ***In silico planningstudies***

Een literatuursearch<sup>1</sup> over planningstudies bij het longcarcinoom leverde 14 artikelen op waarvan vijf relevant zijn en in tabel 5 staan samengevat. Uit deze studies blijkt dat protonenradiotherapie voordeel kan hebben boven conventionele therapie (meestal IMRT) vanwege een relevante reductie van de dosis op normale weefsels en de mogelijkheid van dosisescalatie.

### ***Gezondheidsraad***

#### ***Signalement Protonenbestraling***

In het Signaleringsrapport van de Gezondheidsraad<sup>14</sup> wordt onderscheid gemaakt tussen de verschillende stadia en vormen van longkanker. De Gezondheidsraad concludeert dat protonenbestraling met dosisescalatie bij het niet-kleincellige longcarcinoom kan leiden tot een verbeterde lokale controle met gelijk blijvende of zelfs afnemende bijwerkingen. Er zijn nog wel fysische en technische problemen die samenhangen met ademhalingsexcursies. De Gezondheidsraad is van mening dat het grootste voordeel van protonenbestraling is te verwachten bij de uitgebreidere stadia van longcarcinoom, en ziet dus op dit moment slechts een indicatie bij een subgroep van de patiënten. Als het gaat om dosisescalatie voor verbeterde tumorcontrole acht de Gezondheidsraad gerandomiseerd klinisch onderzoek aangewezen.

### ***Conclusie CVZ***

#### ***Conclusie m.b.t. 'de stand van de wetenschap en praktijk'***

Voor de beoordeling van het longcarcinoom draait het om de eindpunten pneumonitis en oesophagitis/stenose. In het voorgaande heeft het CVZ vastgesteld dat er voor deze eindpunten modellen resp. gegevens over dosis-volume-effect relaties beschikbaar zijn van goede kwaliteit, met voldoende predictieve waarde (voorspellen kans op optreden schade) en toepasbaar in de praktijk. Verder blijkt uit in silico planningstudies dat met protonenradiotherapie de dosis in de meeste risico-organen (zoals longen, slokdarm en hart) kan worden verlaagd in vergelijking met een vergelijkbare fotonentechniek (zoals IMRT, of SBRT voor stadium I NSCLC), zodanig dat er duidelijk minder kans op complicaties is.

Op basis hiervan kan worden geconcludeerd dat met grote mate van zekerheid vaststaat dat toepassing van protonen-

---

<sup>1</sup> Uitgevoerd in Medline aug 2009. Zoektermen: lung carcinoma, proton radiotherapy, planning.



radiotherapie het beoogde doel – reductie resp. voorkomen (late) neveneffecten – kan bereiken voor geselecteerde patiënten. Protonenradiotherapie is daarmee zorg conform de stand van de wetenschap en praktijk voor het indicatiegebied longcarcinoom.

**Aandachtspunt**

Hierbij tekent het CVZ echter nog wel aan dat de opmerkingen van de Gezondheidsraad in het Signaleringsrapport ter harte genomen dienen te worden genomen: niet ieder tumortype en niet ieder stadium lijken in aanmerking te komen. Bovendien kunnen onnauwkeurigheden in de bestraling ontstaan als gevolg van de ademhaling. Bij de protonenbestraling kunnen de nadelige effecten hiervan groter zijn dan bij fotonenbestraling. Ook in de inhoudelijke consultatieronde werd hiervoor aandacht gevraagd. Op suggestie van het Landelijke Platform Radiotherapie bij longcarcinoom voegen we de volgende opmerking nog toe: "Bij de behandeling van het longcarcinoom is een zeer belangrijk aspect hoe om te gaan met ademhalingsbeweging en interfractieveranderingen van interne anatomie. Dit vergt 4D planning, gating/breathhold, tracking en adaptieve RT. Deze zaken zijn nog niet volledig uitgewerkt voor fotonetherapie, laat staan voor protonetherapie."

**Standpunt CVZ**

**6.c. Standpunt**

In de twee voorafgaande paragrafen concludeert het CVZ dat protonenradiotherapie zorg is zoals medisch-specialisten die plegen te bieden en dat bij het indicatiegebied longcarcinoom voldaan is aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Dit betekent dat protonenradiotherapie bij het indicatiegebied longcarcinoom een te verzekeren prestatie ingevolge de Zvw is.

Dit standpunt betekent niet dat voor iedere patiënt met een longcarcinoom behandeling met protonenradiotherapie de meest geschikte optie is. Er zijn per indicatie specifieke factoren te onderscheiden die uitmaken of protonenbestraling voordelen zal bieden of niet. Deze factoren kunnen te maken hebben met type en lokalisatie van de tumor of met patiënt-gerelateerde factoren. Een beslisboom kan helpen om zo nauwkeurig mogelijk te bepalen voor welke subgroep van patiënten de optie protonenradiotherapie overwogen dient te worden. Vervolgens zullen op individueel niveau de voor- en nadelen van protonen- t.o.v. fotonenbestraling afgewogen dienen te worden. In paragraaf 8.b. gaan we hier verder op in. De twee casus hieronder illustreren dat een zinvolle toepassing van protonenbestraling mede van individuele factoren afhankelijk is.

#### Casus 1

Het betreft een patiënt met een longcarcinoom voor wie curatieve bestraling de eerste keus van behandeling is. De minimale dosis voor een curatieve bestraling is volgens de landelijke richtlijnen 66 Gy. Met IMRT is echter maximaal 50 Gy op de tumor mogelijk omwille van de tolerantie van het normale longweefsel (Mean Lung Dose = 30 Gy voor 66 Gy op de tumor). Met behulp van protonen kan deze patiënt een dosis van 66 Gy krijgen met een Mean Lung Dose van 19 Gy, wat volledig binnen de normale tolerantie valt. Op deze manier is m.b.v. protonenbestraling een curatieve dosis mogelijk geworden. Bij deze patiënt is met protonen- i.p.v. fotonenbestraling gezondheidswinst waarschijnlijk.

#### Casus 2

Het betreft een patiënt met een longcarcinoom dat door de borstkaswand groeit, maar niet operabel is. Deze tumor kan adequaat met fotonen bestraald worden. De tumordosis bedraagt 70Gy en de Mean Lung Dose slechts 6 Gy, wat heel laag is. Met protonen zijn de tumordosis en de dosis op het gezonde longweefsel hetzelfde, maar de dosis op de huid is veel hoger, waardoor de patiënt een hoge kans heeft op ernstige bijwerkingen van de huid. In dit geval heeft protonenbestraling dus nadelen t.o.v. fotonenbestraling.

### ***6.d. Verwachte aantal patiënten***

#### ***Aantallen***

In het Signalement Protonenbestraling<sup>14</sup> geeft de GR een globale schatting van het aantal patiënten dat mogelijk in aanmerking komt voor behandeling met protonenbestraling. Afhankelijk van het type en het stadium van het longcarcinoom, gaat het om 15% van de patiënten die nu behandeld worden met fotonentherapie. Dit betreft volgens de GR ongeveer 1120 patiënten/jaar (gebaseerd op IKC-data uit 2005).

## 7. Het prostaatcarcinoom

### **7.a. Beoordeling ‘plegen te bieden’**

#### ***‘Plegen te bieden’***

Een toetspunt in het kader van de Zvw is het criterium ‘plegen te bieden’. Om onder de noemer geneeskundige zorg als bedoeld in artikel 2.4, eerste lid, Bzv te kunnen vallen moet – in het kader van de onderhavige beoordeling – sprake zijn van zorg zoals medisch-specialisten die plegen te bieden. Zorg die ‘pleegt te worden geboden’ betreft – kort gezegd – zorg die de beroepsgroep (in casu: de beroepsgroep van medisch-specialisten) rekent tot het aanvaarde arsenaal van zorg. Het CVZ heeft eerder geconcludeerd dat voor wat protonen-radiotherapie betreft aan deze voorwaarde wordt voldaan<sup>2</sup>. Binnen de beroepsgroepen bestaat er consensus over dat protonenradiotherapie gezien moet worden als een zinvolle aanvulling op het arsenaal aan radiotherapeutische behandelingen.

Bij welke indicaties sprake is van te verzekeren zorg wordt bepaald door het criterium ‘de stand van de wetenschap en praktijk’. De toetsing aan dat criterium komt in de volgende paragraaf aan bod.

### **7.b. Beoordeling ‘de stand van de wetenschap en praktijk’**

#### ***Inleiding***

Het prostaatcarcinoom is de meest voorkomende vorm van kanker bij mannen. Het aantal nieuwe gevallen per jaar in Nederland is hoog (in 2007 102.5/100.000) met meer dan 9500 nieuwe gevallen per jaar<sup>31</sup>. Dit aantal is de laatste jaren toegenomen als gevolg van PSA-screening. Prostaatcarcinoom komt vooral voor op oudere leeftijd en vanaf de leeftijd 35 jaar stijgt de incidentie met de hoogste incidentie tussen de 75 en 79 jaar. De prognose is in de afgelopen jaren verbeterd: de vijfjaarsoverleving is bij een stadium II tumor 93%, bij een stadium-IV tumor 40%<sup>16</sup>.

#### ***Huidige behandeling***

Prostaatkanker wordt vaak in een vroeg stadium ontdekt, mede als gevolg van het toegenomen gebruik van vroegdiagnostiek. De behandeling wordt bepaald door stadium, comorbiditeit en levensverwachting. De verschillende opties zijn actieve surveillance, chirurgie (radicale prostatectomie), radiotherapie (uitwendige radiotherapie of brachytherapie) al dan niet gecombineerd met hormonale therapie.

#### ***Nadelige effecten van verschillende behandelingen***

De uitkomsten van behandeling met betrekking tot lokale tumorcontrole en overleving met chirurgie zijn equivalent aan die van radiotherapie, maar het complicatieprofiel op langere termijn verschilt<sup>41</sup>.

Zo heeft chirurgie vooral incontinentie voor urine en seksueel dysfunctioneren (impotentie) tot gevolg. De meeste irritatieve blaasproblemen treden op na brachytherapie met ook

**Ongewenste neveneffecten van RT**

verminderde sexuele functies en toxiciteit van de endeldarm. Uitwendige radiotherapie leidt vooral tot ongewenste neveneffecten van de endeldarm, maar heeft minder effect op sexueel functioneren en leidt tot minder blaasproblemen<sup>42</sup>. Samenvattend zijn de belangrijkste bijwerkingen na uitwendige radiotherapie radiatieproctitis (meest leidend tot rectale bloedingen en diarree), radiatiecystitis (ontsteking van de blaas), anale dysfunctie (incontinentie) en impotentie. Tijdens de inhoudelijke consultatieronde is door het landelijk platform radiotherapie bij urologische tumoren van de NVRO nog opgemerkt dat naast toxiciteit kwaliteit van leven een essentiële parameter is (bijvoorbeeld als gevolg van de sociale beperkingen door urgeklachten die op zich als licht worden beschouwd).

**Kwaliteit van leven**

Voor uitwendige radiotherapie is in een aantal RCT's aangetoond dat de PSA-vrije overleving significant verbetert indien de dosis wordt verhoogd van 70 naar 80 Gy. Verhoging van de dosis ter plaatse van de tumor leidt echter ook tot een hogere dosis in de normale weefsels met als gevolg een hoger risico op complicaties op lange termijn. De verwachting is dat verdere dosisescalatie kan leiden tot een verdere verbetering van de tumorcontrole, maar dat dit met de huidige bestralingstechnieken niet kan zonder toename van ernstige complicaties op lange termijn.

**Radiatieproctitis**

***Radiatieproctitis en dosis-volume-effect relatie***

Bij bestraling van de prostaat (zowel bij uitwendige radiotherapie als bij brachytherapie) wordt altijd een deel van het rectum bestraald. Dit kan leiden tot een ontstekingsbeeld van het rectum (radiatieproctitis). Een radiatieproctitis kan zowel optreden tijdens de radiotherapie of vlak erna (acute radiatieproctitis), maar ook op langere termijn (late radiatieproctitis). Acute radiatieproctitis kan leiden tot diarree, bloed bij de ontlasting, buikpijn, slijmafscheiding en soms obstipatie. De klachten verdwijnen doorgaans spontaan binnen 6 maanden en behoeven meestal slechts symptomatische behandeling.

Late radiatieproctitis ontstaat maanden tot ongeveer 2 jaar na radiotherapie. Late radiatieproctitis kan leiden tot urge-incontinentie, pijn, vernauwingen van de darm (stricturen), chronische diarree, slijmafscheiding en bloed bij de ontlasting. In ernstige gevallen kunnen fistels en perforaties ontstaan waarvoor chirurgische interventie is vereist, maar dit komt zelden voor.

De kans op late radiatieproctitis is afhankelijk van de stralingsdosis in de endeldarm en het volume van de endeldarm dat een bepaalde dosis ontvangt. Over deze dosis-volume effect relatie is veel gepubliceerd. Wij bespreken de twee recent verschenen systematische reviews hierover. Fiorina et al<sup>43</sup> hebben een systematische review uitgevoerd naar de dosis-volume-effect relaties bij uitwendige radiotherapie op het

kleine bekken. In de review worden verschillende eindpunten aangaande het rectum onderscheiden: late bloedingen, late incontinentie en diarree. Vooral voor het symptoom late bloedingen zijn er veel en consistente gegevens beschikbaar uit grote series en prospectieve studies.

Naast de radiatiedosis op het rectum zijn ook klinische variabelen van belang voor de kans op complicaties.

De belangrijkste zijn voorafgaande abdominale chirurgie en diabetes als neven-aandoening.

Er zijn meerdere NTCP modellen geconstrueerd over rectale toxiciteit, met een hoge mate van consistentie<sup>43</sup>.

#### **QUANTEC review**

De tweede review is een QUANTEC publicatie over dosis-volume-effect relaties van bestraling op het rectum<sup>44</sup>.

Ook hierin komt men tot de conclusie dat er veel klinische gegevens zijn van goede en consistente kwaliteit.

Het CVZ komt wat betreft het eindpunt radiatieproctitis tot de volgende conclusies:

- Het betreft een klinisch relevante uitkomstmaat;
- Er zijn in voldoende mate klinische gegevens van goede kwaliteit over de relatie tussen dosis, volume en effect;
- De predictieve waarde is goed;
- De gepubliceerde dosis-volume-effect relaties worden geaccepteerd door de beroepsgroep.

#### ***Fecale incontinentie en dosis-volume-effect relatie***

#### ***Fecale incontinentie***

Er is een toenemende aandacht voor fecale incontinentie na radiotherapie voor prostaatacarcinoom, niet zozeer vanwege de hoge incidentie, maar vooral vanwege de sterk negatieve effecten op de kwaliteit van leven. De cumulatieve incidentie na 3 jaar bedraagt 7-9% (noodzaak tot gebruik van luiers).

In twee grote prospectieve cohort studies (>500 patiënten) werd een duidelijk volume effect gevonden, waarbij een "bath" dosis van 40-50 Gy (V40-50) op een groot deel van de wand van het rectum (80-90%) gecorreleerd was met een verhoogde kans op fecale incontinentie<sup>45, 46</sup>.

#### ***Verhoogde ontlasting frequentie en dosis-volume-effect relatie***

#### ***Verhoogde ontlasting frequentie***

Verhoogde frequentie van ontlasting na uitwendige radiotherapie is gerapporteerd in verschillende studies<sup>45,47,46,48</sup>.

In meerdere hiervan werd een significante correlatie gevonden tussen de toegediende dosis en de kans op deze klacht.

Het CVZ komt wat betreft de eindpunten fecale incontinentie en verhoogde ontlastingsfrequentie tot de volgende conclusies:

- Het gaat om klinisch relevante uitkomstmaten;
- Er zijn in voldoende mate klinische gegevens van goede kwaliteit over de relatie tussen dosis, volume en effect;
- De predictieve waarde is goed;
- De gepubliceerde dosis-volume effect relaties worden geaccepteerd door de doelgroep.

<b>Blaascomplicaties</b>	<p><b><i>Blaascomplicaties en dosis-volume-effect relatie</i></b></p> <p>De bepaling van de exacte relatie tussen de bestralingsdosis in de blaas en de kans op complicaties wordt bemoeilijkt door het feit dat het volume van de blaas tijdens een lange bestralingsserie nogal wisselt als gevolg van de mate van blaasvulling. Matige tot ernstige blaastoxiciteit is vooral gerelateerd aan bestraling tot een hoge dosis op een relatief klein volume.</p>
<b>QUANTEC review</b>	<p>In de QUANTEC review betreffende blaastoxiciteit worden 11 studies besproken <sup>49</sup>. Ongeveer 10% van de op het kleine bekken bestraalde patiënten krijgt met urogenitale nadelige gevolgen te maken. Dit kan echter een onderschatting zijn van het werkelijke percentage vanwege het laat optreden van deze complicaties. De belangrijkste klinische eindpunten kunnen een gevolg zijn van globale of focale schade. In het eerste geval gaat het vooral om mictiestoornissen (waaronder incontinentie), in het tweede geval vooral om fistelvorming of obstructie. De reviewers kunnen geen eenduidige conclusies trekken wat betreft dosis-volume-effect relaties en wijten dit aan de wisselende blaasvolumes en het gegeven dat de verschillende regio's van de blaas kunnen verschillen in gevoeligheid voor bestralingschade.</p> <p>Het CVZ concludeert wat betreft het eindpunt blaastoxiciteit dat het een klinisch relevante uitkomstmaat is. Er zijn in ruime mate klinische gegevens voorhanden over de relatie tussen dosis, volume en effect, maar de predictieve waarde lijkt nog onvoldoende.</p>
<b><i>In silico planning-studies</i></b>	<p><b><i>In silico planningstudies</i></b></p> <p>Een overzicht van de met een literatuursearch gevonden in silico studies waarbij bestraling met fotonen is vergeleken met protonen is weergegeven in Tabel 6.</p> <p>In alle studies is protonen radiotherapie vergeleken met de optimale fotonentechniek (i.e. IMRT). In een aantal (oudere) studies werd gebruik gemaakt van conventionele 3D protonen therapie (3D-PRT). Deze protonen techniek is niet de meest optimale techniek, en deze studies zijn daarom niet in de tabel opgenomen. Uit de meeste studies genoemd in tabel 6 blijkt een dosisreductie mogelijk als gevolg van toepassing van protonenbestraling.</p>
<b>Gezondheidsraad</b>	<p><b><i>Signalement Protonenbestraling</i></b></p> <p>In het Signaleringsrapport<sup>14</sup> van de Gezondheidsraad wordt de rol van protonenradiotherapie bij het prostaatcarcinoom nog controversieel genoemd. Inmiddels zijn na verschijnen van dit Signaleringsrapport zes aanvullende publicaties over planningstudies verschenen (zie tabel 6) waarvan er vier een duidelijk voordeel van protonenbestraling laten zien op de kans op late effecten, inclusief de kans op secundaire tumoren.</p>

## **Conclusie CVZ**

### **Conclusie m.b.t. 'de stand van de wetenschap en praktijk'**

Voor de beoordeling van het prostaatcarcinoom draait het om de eindpunten proctitis, faecale incontinentie en verhoogde frequentie van de ontlasting. In het voorgaande heeft het CVZ vastgesteld dat er voor deze eindpunten modellen resp. gegevens over dosis-volume-effect relaties beschikbaar zijn van goede kwaliteit, met voldoende predictieve waarde (voorspellen kans op optreden schade) en geaccepteerd door de beroepsgroep. Verder blijkt uit in silico planningstudies dat met protonenradiotherapie de dosis in de meeste risicoorganen kan worden verlaagd in vergelijking met een vergelijkbare fotonentechniek (meestal IMRT), zodanig dat er minder kans op complicaties is.

Op basis hiervan kan worden geconcludeerd dat met grote mate van zekerheid vaststaat dat toepassing van protonenradiotherapie het beoogde doel – reductie resp. voorkomen (late) neveneffecten – kan bereiken voor geselecteerde patiënten. Protonenradiotherapie is daarmee zorg conform de stand van de wetenschap en praktijk voor het indicatiegebied prostaatcarcinoom.

## **Standpunt CVZ**

### **7.c. Standpunt**

In de twee voorafgaande paragrafen concludeert het CVZ dat protonenradiotherapie zorg is zoals medisch-specialisten die plegen te bieden en dat bij het indicatiegebied prostaatcarcinoom voldaan is aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Dit betekent dat protonenradiotherapie bij het indicatiegebied prostaatcarcinoom een te verzekeren prestatie ingevolge de Zvw is.

Dit standpunt betekent niet dat voor iedere patiënt met een prostaatcarcinoom behandeling met protonenradiotherapie de meest geschikte optie is. Er zijn per indicatie specifieke factoren te onderscheiden die uitmaken of protonenbestraling voordelen zal bieden of niet. Deze factoren kunnen te maken hebben met type en lokalisatie van de tumor of met patiënt-gerelateerde factoren. Een beslisboom kan helpen om zo nauwkeurig mogelijk te bepalen voor welke subgroep van patiënten de optie protonenradiotherapie overwogen dient te worden.

Vervolgens zullen op individueel niveau de voor- en nadelen van protonen- t.o.v. fotonen-bestraling afgewogen dienen te worden.

De twee casus hieronder illustreren dat een zinvolle toepassing van protonenbestraling mede van individuele factoren afhankelijk is.

#### Casus 1

Het betreft een 45-jarige man met een cT3N0M0 prostaatcarcinoom. De voorgeschiedenis vermeldt diverse buikoperaties in verband met een diverticulitis. Na zich te hebben laten informeren door verschillende specialisten geeft patiënt er zelf de voorkeur aan bestraald te worden. Op basis van de tumoruitbreiding wordt geconstateerd dat brachytherapie om technische redenen geen optie is. Er wordt besloten tot uitwendige radiotherapie tot een totaal dosis van 78 Gy. Er wordt een planning gemaakt met IMRT die wordt vergeleken met IMPT, waaruit blijkt dat de dosis ter plaatse van de anus en het anorectale gebied met protonen aanzienlijk kan worden verlaagd, waarbij de kans op fecale incontinentie en verhoogde ontlastingsfrequentie aanzienlijk afneemt. Gezien de impact die deze klachten hebben op de kwaliteit van leven wordt geconcludeerd dat een belangrijk gezondheidsvoordeel kan worden verwacht indien patiënt met protonen wordt behandeld.

#### Casus 2

Het betreft een 78-jarige man met een blanco voorgeschiedenis bij wie een cT1N0M0 prostaatcarcinoom wordt gevonden. Patiënt geeft zelf de voorkeur aan bestraling boven chirurgie. Na beoordeling door een ervaren radiotherapeut blijkt brachytherapie technisch goed mogelijk. Op basis van de beschreven toxiciteit na brachytherapie en de te verwachten toxiciteit na radiotherapie met protonen op basis van een proefplanning is er geen belangrijk voordeel te verwachten met betrekking tot de te verwachten neveneffecten. Daarom wordt besloten patiënt te behandelen met brachytherapie.

### **7.d. Verwachte aantal patiënten**

#### **Aantallen**

In het Signalement Protonenbestraling<sup>14</sup> geeft de GR een globale schatting van het aantal patiënten dat mogelijk in aanmerking komt voor behandeling met protonenbestraling. Afhankelijk van het type en het stadium van het prostaatcarcinoom, gaat het om ongeveer 10% van de patiënten die nu behandeld worden met fotonentherapie. Dit betreft volgens de GR ongeveer 500 patiënten/jaar (gebaseerd op IKC-data uit 2005).



## 8. Aandachtspunten/consequenties

### **Conclusie: verzekerde zorg**

In voorgaande hoofdstukken stelt het CVZ vast dat protonenradiotherapie bij de indicatiegebieden hoofd-hals tumoren, mammacarcinoom, longcarcinoom en prostaatacarcinoom onderdeel uitmaakt van het te verzekeren basispakket. Er is immers voldaan aan de geldende wettelijke voorwaarden (protonenradiotherapie betreft zorg zoals medisch-specialisten plegen te bieden en de zorg voldoet bij genoemde indicatie aan de stand van de wetenschap en praktijk).

Het CVZ gaat hierna in op een aantal aandachtspunten resp. consequenties, te weten:

- Beschikbaarheid therapie;
- Indicatievereiste Zvw en indicatieprotocol beroepsgroep;
- Dataregistratie;
- Kosteneffectiviteit.

### **8.a. Beschikbaarheid protonentherapie**

#### **Huidige situatie**

### **Zorg alleen in buitenland beschikbaar**

Protonenradiotherapie is op dit moment niet beschikbaar in Nederland. De zorg is alleen in het buitenland te verkrijgen en patiënten die volgens hun arts in aanmerking komen voor de behandeling zullen verwezen worden naar een buitenlands ziekenhuis.

### **Schatting aantallen**

De Gezondheidsraad heeft in zijn in december 2009 verschenen signaleringsrapport een schatting gegeven van het verwachte aantal patiënten (zie in het voorliggende rapport de paragrafen 4.d, 5.d, 6.d en 7.d). Het gaat hier om een globale indicatie. De keus om wel of niet met protonen te gaan bestralen hangt af van veel factoren, waaronder kenmerken van de individuele patiënt (zoals leeftijd en prognose), de betreffende tumor (precieze lokalisatie en uitbreiding) en de beschikbaarheid. Wat dit laatste betreft spelen wachttijden, mogelijkheden tot en kosten van verblijf in het buitenland, logistieke mogelijkheden en bezwaren, en niet in de laatste plaats de voorkeur van de patiënt een grote rol. Naarmate de beschikbaarheid van protonenbestraling toeneemt zal de drempel om deze behandeling te adviseren en te ondergaan lager worden.

Een andere belangrijke reden waarom de door de Gezondheidsraad genoemde aantallen een globale indicatie zijn, is dat de ontwikkeling van zowel fotonen- als protonenradiotherapie (zowel techniek als kennis) volop gaande is. Zowel het Signaleringsrapport als het voorliggende rapport zijn een momentopname van een gestage ontwikkeling. Ook hierom is het belangrijk om een internationale dataregistratie te voeren en regelmatig de effecten van de behandelingen te evalueren.

<b>Vergoeding door verzekeraar</b>	<p><b>Zorg in buitenland</b></p> <p>De eerste vraag die opkomt is: krijgt een verzekerde die is aangewezen op protonenradiotherapie en de zorg in het buitenland ondergaat de kosten van deze zorg vergoed resp. deze zorg verstrekt? Het antwoord op deze vraag is 'ja', zij het dat er wel – afhankelijk van de individuele situatie – voorwaarden en beperkingen kunnen gelden. In het eerste rapport<sup>2</sup> dat het CVZ op 23 maart 2010 over indicaties voor protonentherapie heeft uitgebracht heeft het hierover uitgebreide informatie gegeven. Korthedshalve verwijzen wij naar de betreffende paragraaf (6.a) van dat rapport. Wij voegen deze paragraaf als bijlage 1 bij.</p> <p>Voor de goede orde benadrukt het CVZ dat het wenselijk/noodzakelijk is dat een verzekerde (of namens hem/haar de behandelend arts in Nederland) altijd voorafgaand aan de eventuele behandeling in het buitenland contact opneemt met de zorgverzekeraar om na te gaan aan welke voorwaarden precies voldaan moet zijn wil de behandeling voor vergoeding in aanmerking komen.</p>
<b>Centra in het buitenland</b>	<p>Een tweede vraag die opkomt is bij welke centra in het buitenland Nederlandse verzekerden de zorg kunnen verkrijgen. Zowel Europa als de Verenigde Staten hebben centra waar Nederlandse patiënten kunnen worden behandeld. De meeste ervaring bestaat met het PSI (Villingen, Zwitserland) en het Francis H. Burr Proton Therapy Center (Boston, VS). Het is van belang op te merken dat deze centra in toenemende mate wachtlijsten hanteren, wat het tijdig verwijzen van Nederlandse patiënten bemoeilijkt.</p>
<b>Aantal bouw-initiatieven</b>	<p><b>Initiatieven in Nederland</b></p> <p>Voor het bouwen van een protonenversneller in Nederland bestaat een aantal initiatieven. De instroom in het verzekerde pakket van protonenradiotherapie bij de in dit rapport genoemde indicatiegebieden kan betekenen dat realisatie van de plannen verder ter hand wordt genomen. Begrepen is dat - naast meer duidelijkheid over het aantal te behandelen patiënten ten laste van de basisverzekering - een belangrijke voorwaarde voor definitieve realisatie van de bouwplannen is dat er zicht bestaat op totstandkoming van een kostendekkende DBC voor protonenradiotherapie. DBC-onderhoud heeft op verzoek van de partijen die de bouw van een versneller willen realiseren, de ontwikkeling van een DBC reeds ter hand genomen.</p>
<b>Kostendekkende DBC</b>	<p>Het gebied van de protonenbestraling is volop in ontwikkeling. De vaste bundellijnen worden vervangen door gantries die het mogelijk maken patiënten vanuit verschillende hoeken te bestralen. Een andere ontwikkeling is het toenemende gebruik van spot scanning protonen in plaats van scattering protonen, die het mogelijk maakt de dosis nog beter te</p>

### **Voorbeeld DWA**

conformereren rond het doelgebied. Een aantal fabrikanten biedt nu ook meer compacte apparatuur aan, waardoor minder bouwoppervlakte nodig is, waaronder de Dielectric Wall Accelerator (DWA). Met behulp van deze apparatuur zou het in theorie mogelijk zijn om in bestaande radiotherapiecentra protonentherapie toe te passen (bij waarschijnlijk een beperkter indicatiegebied). Dit zou minder hoge investeringskosten vergen, in ieder geval wat de bouw van een centrum betreft; ook de mogelijkheid tot beschikbaarheid voor patiënten in hun eigen omgeving zou een voordeel kunnen zijn. Deze technologie is op dit moment nog niet operationeel, en daadwerkelijke klinische beschikbaarheid zal nog een aantal jaren op zich laten wachten. Vooralsnog is onduidelijk welk effect dit heeft op de kosten per behandeling.

Bij alle technische doorontwikkelingen moet de vraag worden beantwoord of de 'nieuwe' methodiek leidt tot een kwaliteitsverbetering t.o.v. de state-of-the-art methodiek. Dit is altijd opgegaan voor de ontwikkelingen binnen de fotonentherapie en dit geldt ook voor de verschillende vormen van protonentherapie t.o.v. elkaar en t.o.v. fotonentherapie.

Het bijzondere van radiotherapeutische behandelingen is dat aan de hand van dosis-volume-effect relaties en in silico planningstudies een inschatting gemaakt kan worden van de (meer)waarde van de ene behandelingsvorm t.o.v. de andere. Het CVZ gebruikt deze inschattingen om te komen tot een oordeel over of het verzekerde zorg betreft. Deze inschatting zal ook gemaakt moeten worden van technische doorontwikkelingen, voordat zij tot het verzekerde pakket gerekend kunnen worden.

### **Vergunningplicht WBMV**

#### ***Beperking aantal centra op grond van WBMV***

Ingevolge het Besluit aanwijzing bijzondere medische verrichtingen (dat steunt op de WBMV, de Wet op bijzondere medische verrichtingen) is het verboden om zonder vergunning van de minister van VWS radiotherapie, inhoudende teletherapie en brachytherapie, uit te (doen) voeren. Behandeling van patiënten door middel van radiotherapie is dus op dit moment voorbehouden aan ziekenhuizen met een vergunning.

### ***blijft gehandhaafd voor protonenbestraling***

De voormalige minister van VWS heeft aangekondigd om de vergunningplicht op grond van de WBMV voor radiotherapie per 1 januari 2012 te laten vervallen. Dit zal echter niet het geval zijn voor protonenradiotherapie. Voor die therapie zal vergunningplicht gelden en het aantal centra dat de therapie mag uitvoeren zal worden beperkt. De minister van VWS motiveert het onder de werking van de WBMV houden van protonenradiotherapie als volgt.

*“Een onderdeel van radiotherapie is de protonentherapie. Dit is een veelbelovende technologie, maar deze verkeert nog in een*

*vroege fase van ontwikkeling. Voor slechts enkele indicaties heeft de behandeling een bewezen meerwaarde boven de conventionele radiotherapie. Ik stel vast dat er nog veel onderzoeksvragen zijn op het gebied van indicatiestelling, effectiviteit en doelmatigheid. Ik acht het daarom nu niet verantwoord om ook de protonentherapie per 2012 uit te laten treden. Deze vorm van radiotherapie zal dus na 2012 als bijzondere medische verrichting onder artikel 2 van de WBMV blijven. Ik volg hierbij het advies van de Gezondheidsraad.”<sup>m</sup>*

**Concentratie  
gewenst**

Het CVZ meent dat concentratie van deze hoog-specialistische zorg vanuit het oogpunt van kwaliteitsbewaking en adequate doorontwikkeling van de zorg gewenst is. Dat geldt vooral voor de eerste fase, waarin protonenradiotherapie in Nederland beschikbaar komt en de nadruk zal moeten liggen op het opdoen van ervaring met deze zorg en de klinische validering van de nu grotendeels op modellen gebaseerde indicatiestellingen.

**8.b. Indicatievereiste Zvw en indicatiemodellen  
beroepsgroep**

**Niet automatisch  
recht op vergoe-  
ding/behandeling**

**Indicatievereiste Zvw**

Zoals gezegd, behoort protonenradiotherapie bij de indicatiegebieden hoofd-hals tumoren, mammacarcinoom, longcarcinoom en prostaatacarcinoom tot de te verzekeren prestaties Zorgverzekeringswet. Dit betekent echter niet dat elke verzekerde die een aandoening heeft binnen één van de genoemde indicatiegebieden ook automatisch in aanmerking komt voor (vergoeding van de kosten van) protonenradiotherapie.

In het vorenstaande is bij elk van de indicatiegebieden al aangegeven dat voor iedere individuele verzekerde zal moeten worden nagegaan of protonenradiotherapie in zijn geval de meest geëigende vorm van radiotherapie is. Voor wat de zorgverzekering betreft vloeit dit voort uit artikel 2.1, derde lid, van het Besluit zorgverzekering. Dat artikel bepaalt dat een verzekerde slechts recht op vergoeding van kosten van zorg heeft voor zover hij naar inhoud en omvang redelijkerwijs is aangewezen op de zorg.

Of dit aan de orde is hangt af van de individuele omstandigheden van het geval.

**Individuele  
beoordeling**

Zorgverzekeraars gaan in de praktijk voor wat betreft de individuele beoordeling (is verzekerde in redelijkheid op de zorg aangewezen?) in veel gevallen af op de beoordeling en indicatiestelling door de behandelend arts.

Het CVZ adviseert die handelwijze ook t.a.v. protonenradiotherapie te volgen.

---

<sup>m</sup> Uit: bijlage bij Planningsbesluit radiotherapie 2009, Staatscourant van 9 november 2009, nr. 16811.

## **Indicatieprotocol**

### **Indicatieprotocol beroepsgroep**

Over de wijze van indicatiestelling moet consensus bestaan bij de beroepsgroep van de behandelend artsen en vanuit het oogpunt van transparantie moeten de stappen die gezet zijn om tot een indicatiestelling te komen ook in het patiënten-dossier worden vastgelegd. De schaarste aan zorg (in binnen- en buitenland) versterkt deze noodzaak.

Omdat de zorg bij de besproken indicaties zal instromen in het verzekerde basispakket, acht het CVZ het nodig dat er op hoofdlijnen een indicatie protocol beschikbaar is. Dit kan dan in de praktijk dienen als leidraad voor indicatiestelling en een rechtvaardige en zorgvuldige toedeling van (schaarse) zorg bevorderen. Voor zorgverzekeraars biedt een dergelijk indicatieprotocol houvast om te controleren of de verzekerde terecht in aanmerking komt voor behandeling met deze therapie ten laste van de basisverzekering. Het indicatieprotocol op hoofdlijnen heeft vooral betrekking op zaken als wachttijden, de mogelijkheid van multidisciplinaire behandeling, combinatiebehandelingen enz. Daarnaast is het voorstel om in een beslisboom (zie verder) per indicatie aan te geven hoe de indicatiestelling verloopt, en met name te omschrijven wat de klinische relevantie en gezondheidswinst is van bepaalde beslissingen. Een zorgvuldige en transparante indicatiestelling is met name vanwege de schaarste aan zorg noodzakelijk. Naar de mening van het CVZ kan de invulling hiervan het beste aan de professionals, de beroepsgroep, worden overgelaten.

### **Indicatie-voorwaarden op hoofdlijnen**

De indicatievoorwaarden op hoofdlijnen zijn als volgt. Indien bestraling aan de orde is voor patiënten met een hoofd-hals tumor, een mammacarcinoom, een longcarcinoom of een prostaatcarcinoom, dient de mogelijkheid van protonenradiotherapie te worden overwogen. Voor iedere individuele patiënt dient nagegaan te worden of protonenradiotherapie de meest geëigende vorm van radiotherapie is, waarbij in ieder geval de volgende criteria gelden:

- De radiotherapeutische behandeling heeft een curatieve/radicale intentie;
- De dosisvoorschriften zijn conform ICRU<sup>n</sup> normen;
- De doorstroomtijden bij een eventuele protonenbestraling dienen binnen de NVRO<sup>o</sup> normen te vallen: uitstel als gevolg van wachttijden, bijvoorbeeld in buitenlandse centra, heeft een nadelige invloed op de prognose van de patiënt. Dit nadeel dient afgewogen te worden tegen de eventuele nadelen van de keus voor conventionele radiotherapie.
- Voor iedere patiënt zal een fotonenplanning van het verwijzende instituut moeten worden vergeleken met een protonenplanning van de instelling waarnaar verwezen

<sup>n</sup>International Commission on Radiation Units and Measurements. [www.icru.org](http://www.icru.org)

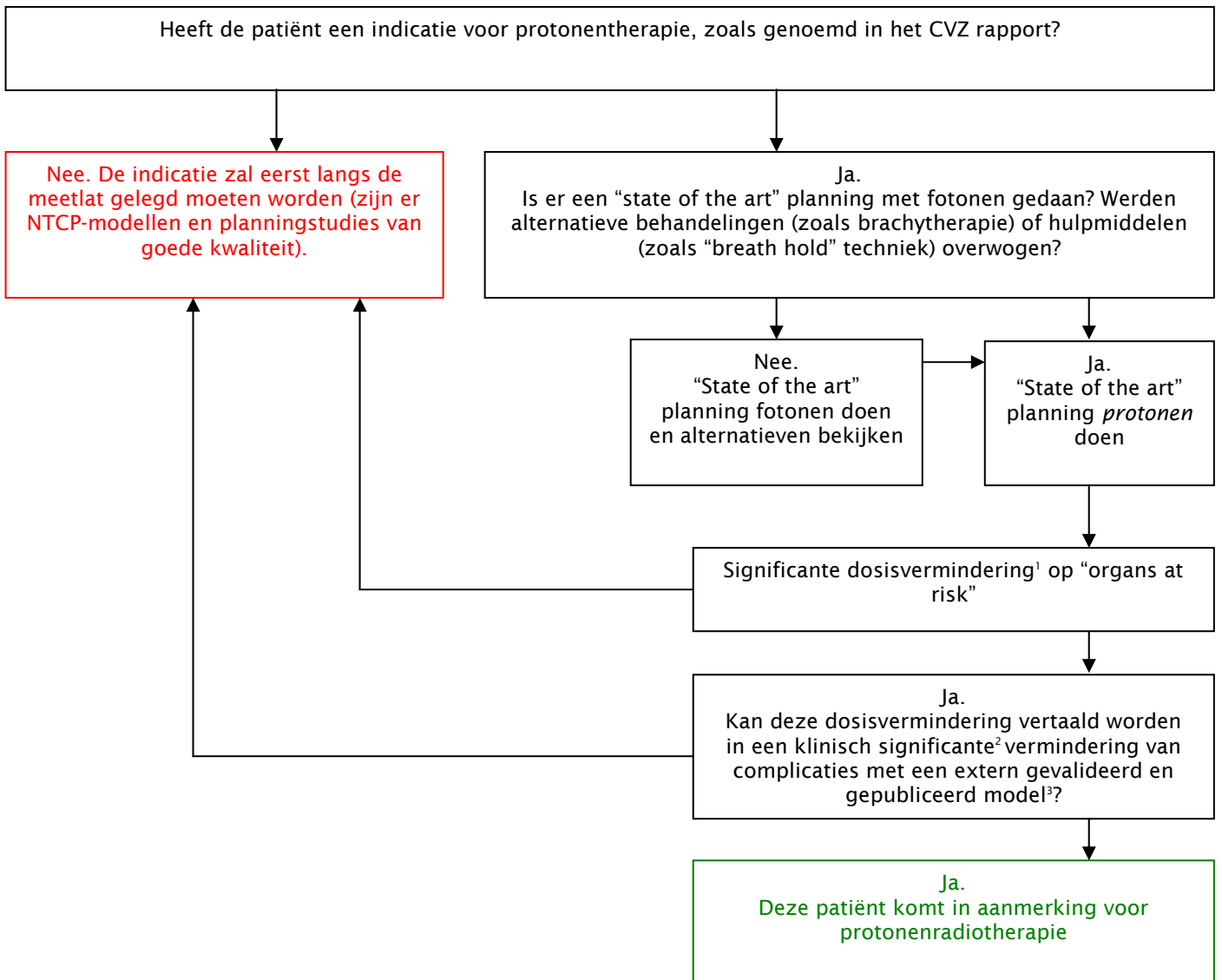
<sup>o</sup> Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie.

wordt. Verwijzing kan alleen plaatsvinden als op basis van deze vergelijking een duidelijk gezondheidsvoordeel is te verwachten.

- In het behandelend centrum moet (na verwijzing voor protonenbestraling) de mogelijkheid zijn om multidisciplinair te behandelen en indien geïndiceerd combinatietherapie toe te dienen. Als dit niet mogelijk is komt de kwaliteit van de zorg mogelijk in het gedrang. Dit nadeel moet worden afgewogen tegen het eventuele voordeel dat behandeling met protonen biedt.

Op de volgende pagina treft u een voorstel voor een beslisboom voor de indicaties voor protonentherapie. Wij zijn van mening dat alleen de beroepsgroep de expertise in huis heeft en in staat is om dit verder in te vullen, en vragen hen om hieraan in de komende periode aandacht te geven. Het gaat met name om invulling (per indicatie) van de gehanteerde begrippen 'significante dosisvermindering' en 'significante vermindering van complicaties'.

## Voorstel beslisboom indicatie protonentherapie



1. Of een *dosisvermindering significant* is of niet, is afhankelijk van de "organs at risk" en de helling van de dosis response curve. De uiteindelijke keus wordt gemaakt door de behandelend radiotherapeut-oncoloog.

2. De graad van de complicatie, de ziekte, de leeftijd en de impact op de kwaliteit van leven worden meegenomen. De uiteindelijke keus wordt gemaakt door de behandelend radiotherapeut-oncoloog binnen het behandelende centrum en in overleg met de patiënt.

3. Met *extern gevalideerd* bedoelen we een model uitgetest op een onafhankelijk cohort van patiënten met een "performance" gelijkwaardig (+ 10%) aan of beter dan de "performance" op de trainingsset (meer informatie in Steyerberg EW. Clinical Prediction Models: A practical approach to development, validation and updating. Springer, 2009.). Met *gepubliceerd* bedoelen we gepubliceerd in een internationaal "peer reviewed" tijdschrift.

### ***Nadere invulling***

Het is gewenst dat de beroepsgroep zich ervoor inspant om in de komende tijd de indicatievereisten nader in te vullen. Een protocol waarin de indicatiecriteria meer concreet (in maat en getal) zijn opgenomen is van belang, met name wanneer de therapie in Nederland beschikbaar komt. De drempel om protonenradiotherapie toe te gaan passen wordt in dat geval immers lager. Helder moet dan zijn wie wel en wie niet in aanmerking komt voor de behandeling, m.a.w. de definitie van wat een duidelijk gezondheidsvoordeel is zal nader moeten worden ingevuld. Het CVZ zal tegen die tijd de indicatievoorwaarden opnieuw bezien en vaststellen of deze voor zorgverzekeraars in het kader van de uitvoering van de basisverzekering voldoende houvast bieden.

### ***Bevestiging effecten in de praktijk***

#### ***8.c. Dataregistratie***

In paragraaf 3.c heeft het CVZ uiteengezet dat als op basis van modelstudies een positief oordeel gegeven wordt over 'de stand van de wetenschap en praktijk', het gewenst is op termijn na te gaan of de op basis van de modellen berekende effecten zich ook daadwerkelijk in de praktijk voordoen en of het eerdere positieve standpunt gehandhaafd kan blijven.

### ***Gestandaardiseerde dataregistratie***

In verband hiermee is het zeer gewenst dat de berekende/geschatte voordelen van de ene techniek ten opzichte van de andere, én de follow-up gegevens van de behandelde patiënten op een gestandaardiseerde manier worden vastgelegd. Met het opbouwen van een dergelijk databestand kunnen de prognostische modellen worden bevestigd/aangescherpt en is dus vergelijking van de *klinische* effecten van de verschillende technieken op termijn mogelijk. Idealiter zou dit in internationaal verband ("data pooling") moeten gebeuren<sup>50</sup>. Het is, in de Nederlandse situatie, noodzakelijk om al voordat protonenradiotherapie wordt toegepast, aan een dergelijk databestand te bouwen. Zodra de protonenbestraling zijn intrede doet, kunnen gegevens van met protonen behandelde patiënten worden vergeleken met de 'historische controles' uit het databestand. Deze gegevens heeft het CVZ ook nodig om na verloop van tijd te kunnen evalueren of protonenbestraling voor bepaalde indicaties nog aan de pakketvoorwaarden voldoet.

Door een aantal Nederlandse en buitenlandse radiotherapiecentra zijn gestandaardiseerde follow-up programma's ontwikkeld (overkoepelende of 'Umbrella'-protocollen). Deze programma's bevatten in ieder geval baseline variabelen, technische data over de gebruikte techniek, waargenomen nadelige effecten op korte en lange termijn en effecten op de kwaliteit van leven en de tumorstatus.<sup>p</sup> Voor een aantal tumortypen (hoofd-hals tumoren, longcarcinoom) zijn deze

---

<sup>p</sup> Gescoord met een internationaal geaccepteerd scoringsysteem.



programma's al operationeel. Patiënten worden in de informatiefolder over de voorgenomen behandeling voorgelicht over deze registratie van hun gegevens en over de mogelijkheid om hiertegen bezwaar aan te tekenen.

***Voorwaarde aan  
WBMV-vergunning***

Het CVZ beveelt het ministerie van VWS aan om in het op te stellen planningsbesluit voor protonenradiotherapie deelname aan gestandaardiseerde databestanden te koppelen aan de te verlenen vergunningen. Ook voor het genereren van kosteneffectiviteitsgegevens is registratie van gegevens (over kosten en effecten) van belang. Zie de volgende paragraaf.

***Kosteneffectiviteit  
geen onderdeel  
beoordeling***

***8.d. Kosteneffectiviteit***

Voor de beoordeling van de stand van 'de wetenschap en praktijk' zijn kosteneffectiviteitsgegevens niet vereist. Instroom in het verzekerde pakket kan plaatsvinden ongeacht of de interventie kosteneffectief is of niet. Vanuit het oogpunt van pakketbeheer zijn gegevens over de kosteneffectiviteit van een interventie wel relevant. Een economische evaluatie maakt inzichtelijk of, en zo ja in welke mate, de investeringen en de eventuele meerkosten van de behandeling, zich vertalen in gezondheidswinst op termijn. Aan de hand daarvan kan de vraag worden beantwoord of de interventie wel/niet thuishoort in het basispakket. Mocht er bijvoorbeeld sprake zijn van een duidelijk ongunstige kosteneffectiviteitsratio dan kan dat aanleiding zijn om de minister van VWS te adviseren de betreffende zorg expliciet van het basispakket uit te zonderen.

***Protonenbestraling  
duurder***

Protonenradiotherapie gaat gepaard met hoge investeringskosten en is daarom voor wat betreft behandelkosten vooralsnog duurder dan fotonenbehandeling.<sup>9</sup> Als de behandeling met protonen resulteert in minder kans op complicaties op de lange termijn, verbeterde overleving of beide, kan de kosteneffectiviteit ten opzichte van behandeling met fotonen toch gunstig uitvallen.

***Kort overzicht  
literatuur***

Hieronder geven wij een kort overzicht van de wetenschappelijke literatuur betreffende economische evaluatie van behandeling met protonen.

***Gezondheidsraad***

In het Signalement Protonenbestraling van de Gezondheidsraad<sup>14</sup> worden de kosteneffectiviteit en economische analyse van protonenbehandeling kort besproken aan de hand van de op dat moment beschikbare literatuur. De Gezondheidsraad concludeert dat er slechts weinig harde gegevens over de kosteneffectiviteit van protonenradiotherapie in vergelijking tot andere bestralingsmodaliteiten bestaan. De wel beschikbare gegevens (over het mammacarcinoom, hoofd-hals tumoren, kanker op de kindereleeftijd, medulloblastoom en sarcoom) laten zien dat deze behandeling kosteneffectief kan

---

<sup>9</sup>In grote lijnen is protonentherapie op dit moment een factor 1,5 á 2 duurder (Gezondheidsraad).

zijn voor goed geselecteerde patiëntenpopulaties, bij wie de vermindering van bijwerkingen en sterfte zich laat vertalen in een significante kostenbesparing en in winst in voor kwaliteit gecorrigeerde levensjaren.

**Recente publicaties** Na verschijnen van dit Signalement van de GR zijn nog enkele publicaties verschenen die handelen over economische evaluaties.<sup>1</sup> Deze betreffen een kostenanalyse van behandeling met verschillende bestralingsmodaliteiten (waaronder fotonen, protonen en carbon-ionen)<sup>51</sup> en een Markov-model voor de kosteneffectiviteit van behandeling van het NSCLC stadium 1<sup>52</sup>. Uit de beschikbare literatuur en expert-opinie blijkt dat er nog veel onzekerheid bestaat over de kosteneffectiviteit van behandeling met protonen ten opzichte van fotonen. Afname van late schade als gevolg van conventionele bestraling en verbeterde overleving hebben uiteraard consequenties voor de kosteneffectiviteit. Dit onderstreept het belang van een zorgvuldige selectie van die patiënten van wie (op grond van simulatiemodellen) verwacht wordt dat zij het meeste baat zullen hebben van de keus voor protonenbehandeling. Ook wat de economische evaluatie betreft is het van groot belang dat er een gestandaardiseerde registratie van follow-up gegevens plaatsvindt.

**Onzekerheid over kosteneffectiviteit**

Het CVZ beveelt de minister van VWS aan, ook voor dit doel, de verplichting tot dataregistratie en -analyse wat betreft kosten en effecten op te nemen in de voorwaarden voor een vergunning voor een protonenfaciliteit (zie de vorige paragraaf).

---

<sup>1</sup>Een literatuursearch werd verricht op 17 november 2010 met de zoektermen cost/costs/cost-benefit analysis and proton therapy/particle therapy.

## 9. Inhoudelijke consultatie

- Schriftelijke ronde** Het conceptrapport is op 27 januari 2011 ter inhoudelijke consultatie voorgelegd aan de Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO). Uit de ontvangen reacties bleek dat men vooral op de tumorspecifieke hoofdstukken was ingegaan en bovendien dat een aantal aspecten onduidelijk was overgekomen. Wij misten reacties over de uit te werken indicatieprotocollen, in onze ogen een belangrijk aspect van het rapport. Onduidelijkheid bestond vooral over een passage in het conceptrapport waarin benadrukt werd dat voor iedere individuele patiënt de meerwaarde van protonenbestraling moet worden aangetoond door middel van planningstudies. De indruk was ontstaan dat dit voor iedere patiënt met één van de genoemde maligniteiten zou moeten gebeuren. Dit zou een grote werkbelasting betekenen, waar mogelijk geen (passende) vergoeding tegenover zou staan.
- Bespreking** Om één en ander te kunnen doornemen en verduidelijken heeft het CVZ de verschillende commissies/platforms uitgenodigd voor een bespreking. Op 23 mei 2011 heeft deze bespreking plaatsgevonden. Alle commissies/platforms waren hierbij vertegenwoordigd. Tijdens deze bespreking is een aantal zaken doorgenomen en verduidelijkt. Hieronder noemen we de belangrijkste discussiepunten. Daarna gaan we in op de opmerkingen per indicatie.
- Tweede schriftelijke ronde** Na deze bespreking hadden de commissies/platforms de mogelijkheid om in een tweede schriftelijke ronde opnieuw een reactie te geven. Van deze mogelijkheid heeft niet iedere commissie gebruikgemaakt.
- Indicatieprotocol** **Algemene discussiepunten** Allereerst is door het CVZ uitgelegd dat per indicatie een indicatieprotocol zou moeten worden ontwikkeld, een nadere invulling van wat het CVZ in grote lijnen voorstelt. Door middel van een dergelijk indicatieprotocol kunnen patiënten voor wie protonenbestraling eventueel voordelen zou kunnen bieden al worden 'voorgesorteerd'. Binnen deze subgroep moet echter, naar de mening van het CVZ, op individueel niveau worden beoordeeld door middel van een planningstudie, én een beoordeling van de klinische en persoonlijke situatie van de patiënt (denk aan leeftijd, reistijd, persoonlijke voorkeur) of het voordeel inderdaad aanwezig zal zijn. Deze uitleg bleek een aantal bezwaren weg te kunnen nemen.
- Hogere eisen aan precisie** Een algemene opmerking van de NVRO was voorts dat bij toepassing van protonentherapie technische aspecten van bestraling belangrijker worden. De vereiste nauwkeurigheid neemt toe, wat betekent dat tijdens de behandeling bijvoorbeeld ademhalingsexcursies of veranderingen in het

weefsel in het verloop van de behandeling nauwkeurig in kaart moeten worden gebracht. Er was overeenstemming over het feit dat dit soort vragen uiteraard moet zijn opgelost voordat een nieuwe techniek veilig kan worden toegepast. Dit geldt overigens, in algemene zin, niet alleen voor protontherapie maar ook voor de nu toegepaste hoge precisie fotonen-technieken, zoals stereotactische radiotherapie bij longtumoren.

***Spectrum van meningen***

Tenslotte bleken niet alle commissies/platforms unaniem in hun oordeel over nut en noodzaak van protontherapie. De algemene reactie van de NvRO luidde als volgt: 'er is een spectrum van meningen, van sceptisch negatief tot opbouwend kritisch. Enerzijds is er zorg dat de winst marginaal zal blijken en de inspanningen ten koste kunnen gaan van ontwikkelingen op andere terreinen. Anderzijds is er enthousiasme voor de eventuele klinische winst die bereikt zou kunnen worden.' Het CVZ is in reactie hierop van mening dat een zorgvuldige indicatiestelling aan de hand van een indicatieprotocol waarover consensus is binnen de beroepsgroep, alsmede een gezamenlijke beoordeling<sup>5</sup> van de patiënt en advisering aan de patiënt er voor kunnen zorgen dat protontherapie uitsluitend wordt ingezet als er relevant klinisch voordeel te verwachten valt. In dit kader is het

***Indicatieprotocol en dataregistraties zijn noodzakelijk***

indicatieprotocol een uitstekend instrument voor een juiste selectie van patiënten voor protontherapie. De besluitvorming hierover dient transparant te zijn. Essentieel is bovendien dat door middel van gestructureerde dataregistratie en follow-up van de behandelde patiënten de werkelijke effectiviteit ook in de praktijk gemeten wordt, zodat de tevoren geschatte winst uiteindelijk wel of niet bevestigd wordt.

***Landelijk platform protontherapie***

De NvRO vindt het belangrijk om de komst van protontherapie in Nederland in goede banen te leiden en heeft een landelijk platform protontherapie opgericht. Dit platform zal de indicatieprotocollen verder uitwerken. Het CVZ gaat ervan uit dat e.e.a. gereed is zodra protontherapie daadwerkelijk in Nederland kan worden toegepast.

***Hoofd/hals tumoren***

**Discussiepunten per indicatie:**

**Hoofd/hals tumoren**

De werkgroep hoofd-hals tumoren vindt dat het rapport een zeer grondige analyse van de materie is. Zij ondersteunt het rapport inzake onderzoek naar de waarde van protonen voor de behandeling van hoofd-hals tumoren. De werkgroep heeft enkele kritische kanttekeningen bij het geschatte aantal in aanmerking komende patiënten, over de dosisreductie die met IMRT al mogelijk is en over de wenselijkheid om de waarde van protontherapie in studieverband uit te zoeken.

---

<sup>5</sup> van verwijzend radiotherapeut en met protontherapie behandelend radiotherapeut.

In de bespreking met de NVRO op 23 mei jl. zijn deze punten, alsmede aanvullende literatuur, nader besproken.

In tweede reactie deelt de werkgroep mee zich in grote lijnen te kunnen vinden in het rapport. Protonenbestraling zal voor een aantal patiënten een aanwinst zijn. Er blijven wel zorgen: vanwege vormveranderingen o.i.v. therapie zijn planningstudies wellicht in het verloop van de behandeling niet meer betrouwbaar. Dit maakt strikte registratie van uitkomst en bijwerkingen, bij voorkeur in studieverband, nodig. Voorts vindt de werkgroep het genoemde aantal in aanmerking komende patiënten hoog geschat. De betreffende tekst in het rapport is n.a.v. deze opmerkingen gewijzigd.

Het CVZ maakt op uit de reactie en de bespreking dat de commissie onderschrijft dat protonetherapie voor geselecteerde patiënten voordelen kan bieden. De beste manier om de patiënten te selecteren is onderwerp van aandacht en het CVZ maakt uit de algemene reactie van de NVRO op dat ook voor deze indicatie een beslisboom ('indicatieprotocol') ontwikkeld zal worden.

#### **Mammacarcinoom**

#### ***Mammacarcinoom***

Het Landelijk Platform Radiotherapie bij het Mammacarcinoom (LPRM) vindt het rapport helder en duidelijk van opzet.

Het platform onderschrijft dat de vraag of protonetherapie conform de stand van de wetenschap en praktijk is, beantwoord kan worden door o.a. gebruik te maken van gepubliceerde en betrouwbare dosis effect relaties en in-silico planningstudies. Het platform is het echter in zijn eerste reactie niet eens met enkele interpretaties van de literatuur door het CVZ. In de vergadering met de NVRO waarbij ook het platform vertegenwoordigd was is de literatuur, aangevuld met extra publicaties, besproken.

Ook heeft het CVZ bij die gelegenheid onduidelijkheden nader toegelicht. Deze bespreking heeft geleid tot een aantal aanpassingen in het conceptrapport. Op basis van de besproken literatuur en benadrukkend het belang van de te volgen systematiek (i.c. het uitwerken van het indicatieprotocol) is het platform in zijn vervolgreactie van mening dat protonetherapie bij geselecteerde patiënten met mammacarcinoom tot minder dosis in de gezonde organen kan leiden.

Het is volgens het platform van essentieel belang om duidelijke criteria op te stellen over welke patienten in aanmerking komen voor een vergelijkende planningstudie.

Daarnaast zullen er criteria opgesteld moeten worden voor klinisch relevante eindpunten. Afsluitend staat het platform achter het voornemen om protonetherapie voor het mammacarcinoom op te nemen in de te verzekeren prestaties Zw.

<i>Longcarcinoom</i>	<p><b>Longcarcinoom</b></p> <p>Het Landelijk Platform Radiotherapie Longcarcinomen (LPRL) doet de suggestie een extra zin op te nemen over het belang van verbetering van conformiteit door nieuwe technieken. Wij hebben de tekst op dit punt gewijzigd.</p>
<i>Prostaatcarcinoom</i>	<p><b>Prostaatcarcinoom</b></p> <p>Het Landelijk Platform Radiotherapie bij Urologische tumoren (LPRU) is verdeeld over de vraag of de waarde van protonentherapie ondubbelzinnig vaststaat. De aanpak van het CVZ (beoordeling op basis van dosis-volume-effect gegevens en planningsstudies, gevolgd door dataregistratie in de praktijk) wordt door het platform niet afgewezen, maar er is onbekendheid mee en het zal grote inspanningen vergen. Voor een belangrijk deel van de leden van het platform is gerandomiseerd onderzoek de beste methode. Toch geeft het platform als samenvatting dat er validatie van de modelstudies plaats dient te vinden en dat er een constructieve discussie over de beste methode en de haalbaarheid daarvan gaande is, hetgeen zal leiden tot een studieplan. Over de voorselectie, het uitwerken van de beslisboom voor de indicatie prostaatcarcinoom, zal het platform zich verder buigen. Tenslotte heeft het CVZ naar aanleiding van enkele concrete opmerkingen van het platform, de betreffende tekst in het conceptrapport gewijzigd.</p>

## 10. Beoordeling van andere indicaties

<b><i>Andere indicaties: is protontherapie verzekerde zorg?</i></b>	<p>In deze laatste paragraaf gaan wij in op de vraag of protonenbestraling voor andere indicaties dan de nu genoemde, zorg conform de stand van de wetenschap en praktijk is of zal worden.</p> <p>Hierbij is het in de eerste plaats van belang om te benadrukken dat het gegeven dat nu voor een aantal indicaties is vastgesteld dat protonenbestraling tot het verzekerde pakket behoort, niet betekent dat dit voor andere indicaties automatisch niet het geval is.</p>
<b><i>Beoordelingswerk- wijze ook op andere indicaties toepasbaar</i></b>	<p>In onze rapporten over protonenbestraling hebben wij uiteengezet welke beoordelingswerkwijze wij hanteren om te komen tot een standpunt of protonenbestraling zorg is conform de stand van de wetenschap en praktijk. Vervolgens hebben wij deze werkwijze toegepast op een aantal indicaties, die in het Signalement van de Gezondheidsraad zijn genoemd. De Gezondheidsraad was van mening dat voor deze indicaties op basis van modellen en planningstudies de meerwaarde van protontherapie zou kunnen worden vastgesteld (de zgn. model-based indicaties) en dat over deze indicaties de betreffende gegevens voorhanden waren. Zoals uit het voorliggende rapport wel blijkt, verschijnen er in hoog tempo nieuwe publicaties over NTCP-modellen en planningstudies. Dit betekent dat ook voor andere indicaties, indien op deze wijze beoordeeld, kan (gaan) gelden dat protontherapie zorg is conform de stand van de wetenschap en praktijk. Wij gaan ervanuit dat als deze vraag zich voordoet, de zorgverleners op dezelfde wijze als hier uiteengezet de waarde van protontherapie voor een nieuwe indicatie zullen vaststellen. Dat wil zeggen dat zij a) nagaan of voor de betreffende indicatie er voldoende gegevens over dosis-volume-effect relaties en vergelijkende planningstudies beschikbaar zijn om de meerwaarde van protontherapie te kunnen vaststellen; en b) dat zij d.m.v. een beslisboom de indicatiestelling inzichtelijk kunnen maken voor verzekerden en verzekeraars. Op deze manier is het mogelijk dat zorgaanbieders en zorgverzekeraars samen tot een oordeel komen of voor een bepaalde indicatie/voor een bepaalde verzekerde protontherapie tot het verzekerde pakket behoort.</p>
<b><i>Zorgaanbieders hanteren werk- wijze; Zorgverzekeraars toetsen</i></b>	
<b><i>Uitgangspunt: tumor of toxiciteit?</i></b>	<p>Een tweede punt van discussie houdt hiermee verband: Wij hebben, in navolging van de Gezondheidsraad, als uitgangspunt gekozen de lokalisatie van de tumor: hoofd/hals, mamma, long en prostaat. Per lokalisatie zijn wij nagegaan wat de meest relevante uitkomstmaten waren als het gaat om schade aan gezond weefsel, bijvoorbeeld cardiale toxiciteit bij bestraling wegens mammacarcinoom. Maar toxiciteit in een bepaald orgaan/weefsel kan ook na bestraling wegens een ander tumortype optreden.</p>

Bijvoorbeeld: cardiale toxiciteit kan ook optreden na bestraling wegens slokdarmcarcinoom of wegens mediastinaal gelokaliseerde tumoren. Een ander voorbeeld: blaastoxiciteit kan optreden na bestraling wegens prostaatcarcinoom maar ook na bestraling wegens blaascarcinoom of wegens een gynaecologische tumor.

***Dosis-volume effect relaties kunnen ook opgaan voor andere tumoren***

In dit rapport is van een aantal uitkomstmaten vastgesteld dat de gegevens over dosis-volume-effect relaties van voldoende kwaliteit zijn om te gebruiken in een planningstudie, waarna de meest geschikte bestralingstechniek (waarbij de minste toxiciteit te verwachten valt) kan worden gekozen.

Naar onze mening geldt dit in principe ook voor andere tumorlokalisaties. Dit betekent dat als er voldoende gegevens zijn over toxiciteit in een bepaald weefsel, deze ook toegepast kunnen worden bij de planningstudies voor andere indicaties. Als deze planningstudies laten zien dat ook voor een niet door het CVZ beoordeelde indicatie, er voordelen te verwachten zijn van protonenbestraling, behoort deze zorg voor deze indicatie in principe ook tot het verzekerde pakket. Voorwaarde is wel, zoals boven uiteengezet, dat de zorgaanbieders kunnen verantwoordelijk zijn voor verzekerden en zorgverzekeraars dat protonenbestraling tot klinisch relevante winst zal leiden.

***Zorgaanbieders en zorgverzekeraars kunnen hiermee verder***

Afsluitend komt bovenstaande erop neer dat wij verwachten dat in de toekomst, als protonentherapie in Nederland beschikbaar zal zijn, de nu neergezette beoordelingstechniek algemeen toegepast zal gaan worden, ook voor andere indicaties dan de nu behandelde. Zorgaanbieders en zorgverzekeraars kunnen hier afspraken over maken. Het feit dat de NVRO een landelijk platform protonentherapie heeft opgericht en druk doende is indicatieprotocollen verder te concretiseren, wekt vertrouwen dat dit in de toekomst, zonder verdere bemoeienis van de pakketbeheerder, ook zal gaan gebeuren.



## 11. Vaststelling standpunten

### *Standpunt*

De in dit rapport in de paragrafen 4c, 5c, 6c en 7c opgenomen standpunten zijn vastgesteld op 22 augustus 2011.

**Tabel 1** Overzicht relevante dosis-volume-effect relatie studies mbt xerostomie

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten	uitkomstmaat	waarde	Tijdstip meting	RT dosis waarbij 50% kans bestaat op eindpunt in Gy (confidence-int)	Commentaar
Semenenko <sup>9</sup> 2008	Meta-analyse vijf studies	(pooled) 423	Gestimuleerde speekselvloed	< 25 %	Max. 6 mnd	TD <sub>50</sub> 31.4 (29.1-34.0)	
Marzi <sup>53</sup> 2009	cohortstudie	59	RTOG schaal en speekselvloedmeting	Gr 3 < 25 %	Max 12 mnd	TD 50 resp. 41.6 en 40 Gy, afh van NTCP model.	RTOG betere maat dan speekselvloed; type NTCP model niet van belang
Dijkema <sup>54</sup> 2008	cohortstudie	221 (64 IMRT, 157 conv. RT)	Gestimuleerde speekselvloed	< 25%	6 wk, 6 mnd, 1 jr	Na 1 jaar TD <sub>50</sub> 38 Gy (IMRT), 40 Gy(conv RT)	Na 6 wk en 6 mnd meer complicaties bij IMRT Op 6 wk en 6 mnd geeft het NTCP model geen goede schatting van schade na IMRT
Kuhnt <sup>55</sup> 2005	cohortstudie	32 (fotonen en protonen/3-D)	Gestimuleerde speekselvloed		1, 6, 12 mnd	TD <sub>50</sub> 36.9 GY (30.9-43.5)	
Astreinidiou <sup>56</sup> 2004	cohortstudie	12	Xerostomie niet gedefinieerd in abstract		1 jr		Toepassing NTCP gegevens op 3D-RT en IMRT planning

**Tabel 2** Overzicht relevante dosis-volume-effect relatie studies m.b.t. slikklachten

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten	uitkomstmaat	waarde	Tijdstip meting	Relatie dosis-effect	Commentaar
Dirix <sup>57</sup> 2009	Cohort	53	QOL vragenlijsten		Follow-up 6-45 mnd, gem 20 mnd	Alleen correlaties onderzocht	
Caudell <sup>58</sup> 2010	Cohort	83	- PEG-afhankelijkheid op t = 12 mnd - aspiratie bariumpap op slikfoto - hoge strictuur		> 12 mnd	Duidelijke relatie tussen hoogte dosis en volume en kans op late schade	
Caglar <sup>59</sup> 2008	cohort	96, hiervan resp. 28 en 59 voorgaande of gelijktijdige chemotherapie	Aspiratie of strictuur op slikfoto		Follow-up mediaan 10 mnd	Dosis > 50 GY op larynx en slikspieren geassocieerd met meer klachten	
Feng <sup>60</sup> 2007	cohort	36, allen chemoradiotherapie	Videofluoroscopie			Boven een bepaalde dosis trad altijd aspiratie of strictuur op	
Laurell <sup>61</sup> 2003	Retrospectief, pts met prox. oesophagus strictuur	22			Diagnose gesteld na 1-60 mnd (mediaan 6 mnd)	Boven 60 GY altijd strictuur	
Levendag <sup>62</sup> 2007	Retrospectief	64; 3DCRT of IMRT, evt. met chemotherapie	QOL vragenlijsten		Gem. followup 18 mnd (IMRT) en 46 mnd (3DCRT).	Duidelijke relatie tussen dosis en kans op ernstige slikklachten, uitgesplitst voor de verschillende spieren betrokken bij het slikken.	
Teguh <sup>63</sup> 2008	retrospectief	95;IMRT; brachytherapie, evt. met chemotherapie	QOL vragenlijsten	Slik-specifieke vragenlijst; indeling klachten in 4 stadia, waarvan st 3 en 4 ernstig zijn (sign. gewichtsverlies/ totale obstructie/fistel.	> 1 jaar	Kans op slikklachten afhankelijk van precieze lokalisatie tumor binnen oro- en nasofarynx gebied; correlatie tussen doses op superior en mediale m. constrictor en slikklachten.	

**Tabel 3 Overzicht relevante planningstudies m.b.t. hoofd-hals tumoren**

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Comparative treatment planning head and neck; patiënt(en)?	Welke behandelingen	Welke lokalisatie	uitkomstmaten	effecten	opmerkingen
Muzik <sup>64</sup> 2008	Ja; 5 casus	MLC, IMRT, HT, IMPT	Divers: hoofd-hals, long, prostaat, pediatrisch, oog	Target dose, dose to normal tissue	Geen duidelijk algemeen voordeel van ene techniek boven andere;	Iedere techniek kan voordelen bieden in verschillende gevallen; technieken complementair aan elkaar i.p.c.v competitief.
Li <sup>65</sup> 2008	Ja; model	IMPT en IMRT	Hoofd-hals	Sparing organs at risk		
Thorwarth <sup>66</sup> 2008	Ja; 3 pts	IMRT, HTT, IMPT	Hoofd-hals	Target coverage; dose to normal tissue	Target coverage meer accuraat met HTT en IMPT; met IMPT reductie dosis op normale weefsels mogelijk	
Steneker <sup>67</sup> 2006	Ja; 5pts	IMRT en IMPT		Dose homogeneity, secondary cancer risk, dose to normal tissue	Dose homogeneity, secondary cancer risk laagst voor IMPT maar alleen bij laag aantal velden; dose to normal tissue het laagst bij IMPT	Bij 3 field IMPT optimale dose-homogeneity, dose to normal tissue en secondary cancer risk.
Lomax <sup>68</sup> 2003	Ja; 1 casus	IMRT en IMPT	Paranasale sinus	Dose homogeneity; dose to normal tissue		Alleen met IMPT acceptabele dose homogeneity met gelijktijdig sparen van normaal weefsel
Cozzi <sup>69</sup> 2001	Ja; 5 pts	IMRT en IMPT + combinatie	Hoofd-hals	Target coverage,		Met alle technieken werd vereiste planned target volume gehaald, met protonen optimaal homogeniteit en sparen normaal weefsel.
Widesott <sup>70</sup> 2008	Ja; 6 pts	HT en IMPT	Nasofarynx ca	Target coverage, dose homogeneity, dose to normal tissue	Target coverage en dose homogeneity gelijk, IMPT gunstiger voor speekselklieren, mucosa en oesophagus, niet voor larynx	IMPT beter wat betreft sparen van normaal weefsel
Johansson <sup>71</sup> 2004	Ja; 5pts	Protontherapie, IMRT en 3D-CRT	Hypopharynx ca	TCP (tumor control probability) en NTCP parotis en ruggenmerg	Zowel PT als IMRT verbeteren TCP en NTCP parotis i.v.m. 3D-CRT	Er waren individuele verschillen: voor de ene patiënt biedt PT voordelen, voor de andere IMRT.

Mock <sup>72</sup> 2004	Ja; 5 pts	Protontherapie, IMRT, conventioneel en conformal RT	Paranasale sinus	Dose homogeneity, NTCP	Targetdose kenmerken vergelijkbaar, maar met fotonen hogere dosis op normaal weefsel. IMRT en conformal iets beter, protonen laagste dosis op normaal weefsel.
Taheri <sup>73</sup> 2008	Ja; 8 pts	IMRT en IMPT	Nasopharynx ca	Target coverage, dose to normal tissue	Beide beter met IMPT.

**Tabel 4. Overzicht relevante planningstudies mammacarcinoom**

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Comparative treatment planning; patiënt(en)?	Welke behandelingen	Welke lokalisatie	uitkomstmaten	effecten	opmerkingen
Ares <sup>74</sup> 2010	Ja; 20	3D-RCT; IMRT; IMPT	Linkszijdig mamma-carcinoom; 3 scenario's	Dose to OARs	Voor de uitgebreidere scenario's biedt IMPT voordeel boven IMRT en zeker boven 3D-CRT.	IMPT lagere integrale dosis dan IMRT
Moon <sup>75</sup> 2009	Ja; 30	3D-CRT; IMRT; TOMO; protonen	Vroeg mamma-carcinoom	V50 Non-PTV breast volume; V20 long en V20 en V10 hart	Voor alle uitkomstmaten protonentherapie het meest gunstig	Protonen en IMRT ontlopen elkaar niet veel
Kozak <sup>76</sup> 2006	Ja; 24	Protonen versus fotonen 3D-CPBI	St I mamma-carcinoom	V50 non-target breast tissue; V5, V10 en V20 long en hart	Voor alle uitkomstmaten protonen gunstiger dan fotonen	
Weber 2005 <sup>28</sup> in tekst beschreven.						
Toscas 2010 <sup>29</sup>	Ja; 14	Fotonen 3D-CRT, DCA, IMRT, RA, EB.	Boost op tumor bed, diep gelegen tumoren	Conformiteit en doses en gezonde weefsels	Lagere doses op gezonde weefsels met IMPT voor alle organs at risk	
Wang 2010 <sup>30</sup>	Ja; 11	3D-CRT; protonen (passive scattering)	Accelerated partial breast irradiation; st I en II mamma.	Reductie van dosis op gezond weefsel: huid, hart, longen, borst	Protonentherapie spaart meer normaal weefsel dan 3D-CRT.	Data robuust, ook bij 'worst-case analysis' biedt protonentherapie voordeel.

**Tabel 5. Overzicht relevante planningstudies m.b.t. het longcarcinoom**

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Comparative treatment planning; patiënt(en)?	Welke behandelingen	Welk tumortype/ lokalisatie	uitkomstmaten	effecten	opmerkingen
Georg <sup>77</sup> 2008	Ja; 12	Protonen (IMPT) versus hypofr. SBRT en 3DCRT; ademhalings-techniek varieerde.	Long	DVH's op long, hart, slokdarm	(geringe) dosimetrische verschillen in het voordeel van protonen	Auteurs: klinische relevantie van geringe verschillen nog niet duidelijk.
Zhang <sup>78</sup> 2010	Ja; 10 per modaliteit	IMPT / IMRT / PSPT (passive scattering)	Long, NSCLC stadium IIIB	DVH's op long, hart, ruggenmerg, slokdarm.	Met IMPT vgl. met IMRT en PSPT dosisreductie op normaal weefsel mogelijk. Ook hogere dosis op tumor op tumor mogelijk zonder overschrijden max. dosis gezond weefsel	
Wang <sup>79</sup> 2009	Ja; 24	Protonen/3D-CRT	Long, NSCLC stadium I	DVH's	95% isodose line covered 86% vs 43% of clinical target volume with protons vs 3D-CRT. Dosisreductie met protonen op gezond weefsel.	
Chang <sup>80</sup> 2006	Ja; 25	3D-CRT/ IMRT/protonen	Long, NSCLC stadium I (n=10) en stadium III (n=15)	DVH's	Protonenbestraling leidt tot significant lagere doses (t.o.v. 3D-CRT en IMRT) op gezond weefsel, met tegelijkertijd hogere dosis op tumorweefsel.	
Lee <sup>81</sup> 1999	Ja; 13	Protonen/4 verschillende fotonen conformal technieken	Long, NSCLC	DVH's; gekeken met welke techniek(en) de curatieve dosis mogelijk was.	Met protonentherapie curatieve dosis mogelijk in 9/13 pts, met de fotonentechnieken 0-4.	Auteurs laten zien dat protonenbestraling waardevolle aanvulling is op het arsenaal, maar niet voor iedere patiënt zinvol.

**Tabel 6. Overzicht relevante planningstudies m.b.t. het prostaatcarcinoom**

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Comparative treatment planning prostaatca; patiënt(en)?	Welke behandelingen	Welke lokalisatie/ bijzonderheden	uitkomstmaten	effecten	opmerkingen
Schneider <sup>82</sup> 2006	Ja; 30	3D-RCT; IMRT; protonen		Kans op secundaire tumoren	Mogelijke reductie met protonen 50% .	
Vargas <sup>83</sup> 2008	Ja; 10	IMRT; protonen		Dosis op rectum en blaas	Met protonen lagere doses op rectum en blaas mogelijk met behoud van optimale tumordosis.	
Luo <sup>84</sup> 2008	Ja; 15	IMRT; IMPT met laserversneller		Dosis op rectum en blaas; whole body non-target tissue dose	Met protonen tussen 40 en 80% dosisreductie op rectum en blaas mogelijk; verlaging whole body dosis met factor 2.5.	
Dowdell <sup>85</sup> 2008	Ja; 1	IMRT;IMPT		Dosis op rectum, blaas en femurkoppen, whole body dose	Met protonen reductie van dosis op blaas, femurkoppen en whole body mogelijk.	
Chera <sup>86</sup> 2009	Ja; 5	IMRT; 3D-PRT; combinatie		Dosis op rectum, blaas, dunne darm en bekken	Met 3D-PRT reductie dosis mogelijk van 40 tot 70% op rectum, blaas en dunne darm. Met 3D-PRT hogere doses op femurkoppen. Tumordosis gelijk.	
Weber <sup>87</sup> 2009	Ja; 7, met recidief na eerdere RT	IMRT;IMPT; volumetric modulated arcs (RA)		Tumor dosis, en doses op rectum en urethra; whole body dose	RA en IMPT beter dan IMRT w.b. reductie dosis op rectum en urethra; whole body dose met IMPT het laagste.	
Soukup <sup>88</sup> 2009	Ja; 4		Nagaan gevoeligheid van IMRT en IMPT planning voor het bewegen van de bestraalde organen.		IMPT planning gevoeliger dan IMRT voor gas in het rectum.	Gevoeligheid van IMRT en IMPT voor orgaan-bewegingen hetzelfde, zorgvuldige planning strategie cruciaal, speciaal voor IMPT.



Yoon<sup>89</sup> 2010

Ja; 5 prostaat en 5  
hoofd-hals

IMRT;protonen

Kans op secundaire tumor

Met protonen 5 x zo lage  
kans op secundaire  
tumoren als met IMRT; dit  
verschil is lager voor de  
hoofd-hals tumoren.

---

## Literatuurlijst

- <sup>1</sup> College voor zorgverzekeringen. Protonentherapie. Diemen, 2009. Publicatienummer 273. Beschikbaar via [www.cvz.nl](http://www.cvz.nl)
- <sup>2</sup> College voor zorgverzekeringen. Indicaties voor protonentherapie Deel 1. Diemen, 2010. Publicatienummer 287. Beschikbaar via [www.cvz.nl](http://www.cvz.nl)
- <sup>3</sup> College voor zorgverzekeringen. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk. Diemen, 2007. Publicatienummer 254. Beschikbaar via [www.cvz.nl](http://www.cvz.nl)
- <sup>4</sup> Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2010; 76: S10-9.
- <sup>5</sup> Langendijk JA, Doornaert P, Verdonck-de Leeuw IM, et al. 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: 3770-6.
- <sup>6</sup> Dirix P, Nuyts S. Evidence-based organ-sparing radiotherapy in head and neck cancer. *Lancet Oncol* 2010; 11: 85-91.
- <sup>7</sup> Vergeer M, Doornaert PA, Rietveld DH, et al. Intensity-modulated radiotherapy reduces radiation-induced morbidity and improves health-related quality of life. Results of a nonrandomized prospective study using a standardized follow-up program. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2009; 74: 1-8.
- <sup>8</sup> Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1341-6.
- <sup>9</sup> 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.
- <sup>10</sup> Deasy JO, Moiseenko V, Marks L, et al. Radiotherapy dose-volume effects on salivary gland function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: S58-63.
- <sup>11</sup> Brockstein BE, Posner MR, Lerner R. Complications of radiotherapy for head and neck cancer. *Uptodate* okt. 2010. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- <sup>12</sup> Langendijk JA, Doornaert P, Rietveld DH, et al. A predictive model for swallowing dysfunction after curative radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2009; 90: 189-95.
- <sup>13</sup> Rancati T, Schwarz M, Allen FM, et al. Radiation dose-volume effects in the larynx and pharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: S64-9.
- <sup>14</sup> Gezondheidsraad. Signalement Protonenbestraling. Den Haag, 2009. Rapportnr. 2009/17.
- <sup>15</sup> Ramaekers B, Pijls-Johannesma M, Joore MA, et al. Systematic review and meta-analysis of radiotherapy in various head and neck cancers: comparing photons, carbon-ions and protons. *Cancer Treatment Rev* 2010 sep 1 (epub ahead of print).
- <sup>16</sup> RIVM. Nationaal Kompas Volksgezondheid. Beschikbaar via <http://www.nationaalkompas.nl/>
- <sup>17</sup> Hurria A, Come SE. Follow-up for breast cancer survivors: patterns of relapse and long-term complications of therapy. *UpToDate* version 17.3, sept 2009. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- <sup>18</sup> Hurkmans CW, Borger JH, Bos LJ, et al. Cardiac and lung complication probabilities after breast cancer irradiation. *Radiother Oncol* 2000; 55: 145-51.
- <sup>19</sup> Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *JAMA* 1993; 270: 1949-55.
- <sup>20</sup> Gyenes G, Rutqvist LE, Liedberg A, et al. Long-term cardiac morbidity and mortality in a randomized trial of pre- and postoperative radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer. *Radiother Oncol* 1998; 48: 185-90.
- <sup>21</sup> Hooning MJ, Botma A, Aleman BM, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 365-75.
- <sup>22</sup> Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, et al. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2010; 76: S77-85.
- <sup>23</sup> Boice JD Jr, Harvey AB, Blettner, M, et al. Cancer in the contralateral breast after radiotherapy for breast cancer. *New Engl J Med* 1992; 326: 781-5.
- <sup>24</sup> Pierce LJ. Techniques and complications of breast and chest wall irradiation for early stage breast cancer. *Version 18.3*, sept 2010. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- <sup>25</sup> Stovall M, Smith SA, Langholz BM, et al. Dose to the contralateral breast from radiotherapy and risk of second primary breast cancer in the WECARE study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 1021-30.

- 
- <sup>26</sup> Berrington de Gonzalez A, Curtis RE, Gilbert E, et al. Second solid cancer after radiotherapy for breast cancer in SEER cancer registries. *Br J Cancer* 2010; 102: 220-6.
- <sup>27</sup> Hooning MJ, Aleman BM, Hauptmann M, et al. Roles of radiotherapy and chemotherapy in the development of contralateral breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5561-8.
- <sup>28</sup> Weber DC, Ares C, Lomax AJ, et al. Radiation therapy planning with photons and protons for early and advanced breast cancer: an overview. *Radiat Oncol* 2006; 1: 22.
- <sup>29</sup> Toscas JI, Linero D, Rubio I, et al. Boosting the tumor bed from deep-seated tumors in early-stage breast cancer: a planning study between electron, photon and proton beams. *Radiother and Oncol* 2010; 96: 192-8.
- <sup>30</sup> Wang X, Amos RA, Zhang X, et al. External-beam accelerated partial breast irradiation using multiple proton beam configurations. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2010; Aug 12, epub ahead of print.
- <sup>31</sup> [www.ikc.net](http://www.ikc.net)
- <sup>32</sup> Rodrigues G, Lock M, d'Souza D, et al. Prediction of radiation pneumonitis by dose-volume histogram parameters in lung cancer – a systematic review. *Radiother Oncol* 2004; 71: 127-38.
- <sup>33</sup> Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, et al. Radiation dose-volume effects in the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: S70-6.
- <sup>34</sup> Ahn SJ, Kahn D, Zhou S, et al. Dosimetric and clinical predictors for radiation-induced esophageal injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 335-47.
- <sup>35</sup> Maguire PD, Sibley GS, Zhou SM, et al. Clinical and dosimetric predictors of radiation-induced esophageal toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 97-103.
- <sup>36</sup> Caglar HB, Othus M, Allen AM. Esophagus in-field: a new predictor for esophagitis. *Radiother Oncol* 2010; 97: 48-53.
- <sup>37</sup> Belderbos J, Heemsbergen W, Hoogeman M, et al. Acute esophageal toxicity in non-small cell lung cancer patients after high dose conformal radiotherapy. *Radiother Oncol* 2005; 75: 157-64.
- <sup>38</sup> Werner-Wasik M, Yorke E, Deasy J, Nam J, Marks LB. Radiation dose-volume effects in the esophagus. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2010; 76: S86-93.
- <sup>39</sup> Zhu J, Zhang ZC, Li BS, et al. Analysis of acute radiation-induced esophagitis in non-small-cell lung cancer patients using the Lyman NTCP model. *Radiother Oncol* 2010; 97: 449-54.
- <sup>40</sup> Dehing-Oberije C, De Ruyscher D, Petit S, et al. Development, external validation and clinical usefulness of a practical prediction model for radiation-induced dysphagia in lung cancer patients. *Radiother Oncol* 2010; 97: 455-61.
- <sup>41</sup> Gueda F, Ferrer M, Pera J, et al. Quality of life two years after radical prostatectomy, prostate brachytherapy or external beam radiotherapy for clinically localised prostate cancer: the Catalan Institute of Oncology/Bellvitge Hospital experience. *Clin Transl Oncol* 2009; 11: 470-8.
- <sup>42</sup> Parker WR, Montgomery JS, Wood DP Jr. Quality of life outcomes following treatment for localized prostate cancer: is there a clear winner? *Curr Opin Urol* 2009; 19: 303-8.
- <sup>43</sup> Fiorino C, Valdagni R, Rancati T, et al. Dose-volume effects for normal tissues in external radiotherapy: pelvis. *Radiother Oncol* 2009; 93: 153-67.
- <sup>44</sup> Michalski JM, Gay H, Jackson A, et al. Radiation dose-volume effects in radiation-induced rectal injury. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2010; 76: S123-9.
- <sup>45</sup> Peeters ST, Heemsbergen WD, van Putten WL, et al. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 1019-34.
- <sup>46</sup> Fiorino C, Fellin G, Rancati T, et al. Clinical and dosimetric predictors of late rectal syndrome after 3D-CRT for localized prostate cancer: preliminary results of a multicenter prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 1130-7.
- <sup>47</sup> Heemsbergen WD, Hoogemans MS, Hart GA, et al. Gastrointestinal toxicity and its relation to dose distributions in the anorectal region of prostate cancer patients treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 1011-8.
- <sup>48</sup> Valdagni R, Rancati T, Fiorino C, et al. Development of a set of nomograms to predict acute lower gastrointestinal toxicity for prostate cancer 3D-CRT. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2008; 71: 1066-73.
- <sup>49</sup> Viswanathan AN, Yorke ED, Marks LB, et al. Radiation dose-volume effects of the urinary bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: S116-22.

- 
- <sup>50</sup> Deasy JO, Bentzen SM, Jackson A, et al. Improving normal tissue complication probability models: the need to adopt a data-pooling culture. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2010; 76: S151-4.
- <sup>51</sup> Peeters A, Grutters JPC, Pijlsma-Johannesma M, et al. How costly is particle therapy? Cost analysis of external beam radiotherapy with carbon-ions, protons and photons. *Radiother Oncol* 2010; 95: 45-53.
- <sup>52</sup> Grutters JP, Pijlsma-Johannesma M, Ruyscher DD, et al. The cost-effectiveness of particle therapy in non-small cell lung cancer: Exploring decision uncertainty and areas for future research. *Cancer Treat Rev* 2010; 36: 468-76.
- <sup>53</sup> Marzi S, Iaccarino G, Pasciuti K, et al. Analysis of salivary flow and dose-volume modeling of complication incidence in patients with head-and-neck cancer receiving intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2009; 73: 1252-9.
- <sup>54</sup> Dijkema T, Terhaard CH, Roesink JM, et al. Large cohort dose-volume response analysis of parotid gland function after radiotherapy: intensity-modulated versus conventional radiotherapy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2008; 72: 1101-9.
- <sup>55</sup> Kuhnt T, Jirsak N, Müller AC, et al. Quantitative and qualitative investigations of salivary gland function in dependence on irradiation dose and volume for reduction of xerostomia in patients with head-and-neck cancer. *Strahlenther Onkol* 2005; 181: 520-8.
- <sup>56</sup> Astreiniidou E, Dehnad H, Terhaard CH, Raaijmakers CP. Level II lymph nodes and radiation-induced xerostomia. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2004; 58: 124-131.
- <sup>57</sup> Dirix P, Abbeel S, Vanstraelen B, et al. Dysphagia after chemoradiotherapy for head-and-neck squamous cell carcinoma: dose-effect relationships for the swallowing structures. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 385-92.
- <sup>58</sup> Caudell JJ, Schaner PE, Desmond RA, et al. Dosimetric factors associated with long-term dysphagia after definitive radiotherapy of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 403-9.
- <sup>59</sup> Caglar HB, Tishler RB, Othus M, et al. Dose to larynx predicts for swallowing complications after intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 1110-8.
- <sup>60</sup> Feng FY, Kim HM, Lyden TH, et al. Intensity-modulated radiotherapy of head and neck cancer aiming to reduce dysphagia: early dose-effect relationships for the swallowing structures. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 1289-98.
- <sup>61</sup> Laurell G, Kraepelien T, Mavroidis P, et al. Stricture of the proximal esophagus in head and neck carcinoma patients after radiotherapy. *Cancer* 2003; 97: 1693-700.
- <sup>62</sup> Levendag PC, Teguh DN, Voet P, et al. 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.
- <sup>63</sup> Teguh DN, Levendag PC, Noever I, et al. Treatment techniques and site considerations regarding dysphagia-related quality of life in cancer of the oropharynx and nasopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 1119-27.
- <sup>64</sup> Muzik JJ, Soukup M, Alber M. Comparison of fixed-beam IMRT, helical tomotherapy and IMPT for selected cases. *Med Phys* 2008; 35: 1580-92.
- <sup>65</sup> Li HS, Romeijn HE, Fox C, et al. A computational implementation and comparison of several intensity modulated proton therapy treatment planning algorithms. *Med Phys* 2008; 35: 1103-12.
- <sup>66</sup> Thorwarth D, Soukup M, Alber M. Dose painting with IMPT, helical tomotherapy and IMXT: a dosimetric comparison. *Radiother Oncol* 2008; 86: 30-4.
- <sup>67</sup> 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.
- <sup>68</sup> Lomax AJ, Goitein M, Adams J. Intensity modulation in radiotherapy: photons versus protons in the paranasal sinus. *Radiother Oncol* 2003; 66: 11-8.
- <sup>69</sup> Cozzi L, Fogliata A, Lomax A, Bolsi A. A treatment planning comparison of 3D conformal therapy, intensity modulated photon therapy and proton therapy for treatment of advanced head and neck tumors. *Radiother Oncol* 2001; 61: 287-97.
- <sup>70</sup> Widesott L, Pierelli A, Fiorino C, et al. 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.
- <sup>71</sup> Johansson J, Blomquist E, Montelius A, et al. Potential outcomes of modalities and techniques in radiotherapy for patients with hypopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2004; 72: 129-38.

- 
- <sup>72</sup> Mock U, Georg D, Bogner J, et al. Treatment planning comparison of conventional 3D conformal and intensity-modulated photon (IMRT) and proton therapy for paranasal sinus carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 147-54.
- <sup>73</sup> Taheri-Kadkhoda Z, Björk-Eriksson T, Nill S, et al. Intensity-modulated radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma: a comparative treatment planning study of photons and protons. *Radiation Oncology* 2008; 3: 4.
- <sup>74</sup> Ares C, Khan S, Macartain AM, et al. Postoperative proton radiotherapy for localized and locoregional breast cancer: potential for clinically relevant improvements? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 685-97.
- <sup>75</sup> Moon SH, Shin KH, Kim TH, et al. 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.
- <sup>76</sup> Kozak KR, Katz A, Adams J, et al. 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.
- <sup>77</sup> Georg D, Hillbrand M, Stock M, et al. Can protons improve SBRT for lung lesions? Dosimetric considerations. *Radiother Oncol* 2008; 88: 368-75.
- <sup>78</sup> Zhang X, Li Y, Pan X, et al. Intensity-modulated proton therapy reduces the dose to normal tissue compared with intensity-modulated radiation therapy or passive scattering proton therapy and enables individualized radical radiotherapy for extensive stage IIIB non-small-cell lung cancer: a virtual clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77: 357-66.
- <sup>79</sup> Wang C, Nakayama H, Sugahara S, et al. Comparisons of dose-volume histograms for proton-beam versus 3D-conformal X-ray therapy in patients with stage I non-small cell lung cancer. *Strahlenther Onkol* 2009; 185: 231-4.
- <sup>80</sup> Chang JY, Zhang X, Wang X, et al. 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.
- <sup>81</sup> Lee C, Tait D, Nahum A, et al. Comparison of proton therapy and conformal X-ray therapy in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Br J Radiat* 1999; 72: 1078-84.
- <sup>82</sup> Schneider U, Lomax A, Pemler P, et al. The impact of IMRT and proton radiotherapy on secondary cancer incidence. *Strahlenther Onkol* 2006; 182: 647-52.
- <sup>83</sup> Vargas C, Fryer A, Mahajan C, et al. Dose-volume comparison of proton therapy and intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 744-51.
- <sup>84</sup> Luo W, Li J, Fourkal E, et al. Dosimetric advantages of IMPT over IMRT for laser-accelerated proton beams. *Phys Med Biol* 2008; 53: 7151-66.
- <sup>85</sup> Dowdell SJ, Metcalfe PE, Morales JE, et al. A comparison of proton therapy and IMRT treatment plans for prostate radiotherapy. *Australas Phys Eng Sci Med* 2008; 31: 325-31.
- <sup>86</sup> Chera BS, Vargas C, Morris CG, et al. Dosimetric study of pelvic proton radiotherapy of high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 994-1002.
- <sup>87</sup> Weber DC, Wang H, Cozzi L, et al. RapidArc, intensity modulated photon and proton techniques for recurrent prostate cancer in previously irradiated patients: a treatment planning comparison study. *Radiat Oncol* 2009; 4: 34.
- <sup>88</sup> Soukup M, Söhn M, Yan D, et al. Study of robustness of IMPT and IMRT for prostate cancer against organ movement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 941-9.
- <sup>89</sup> Yoon M, Ahn SH, Kim J, et al. Radiation-induced cancers from modern radiotherapy techniques: intensity-modulated radiotherapy versus proton therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77: 1477-85.