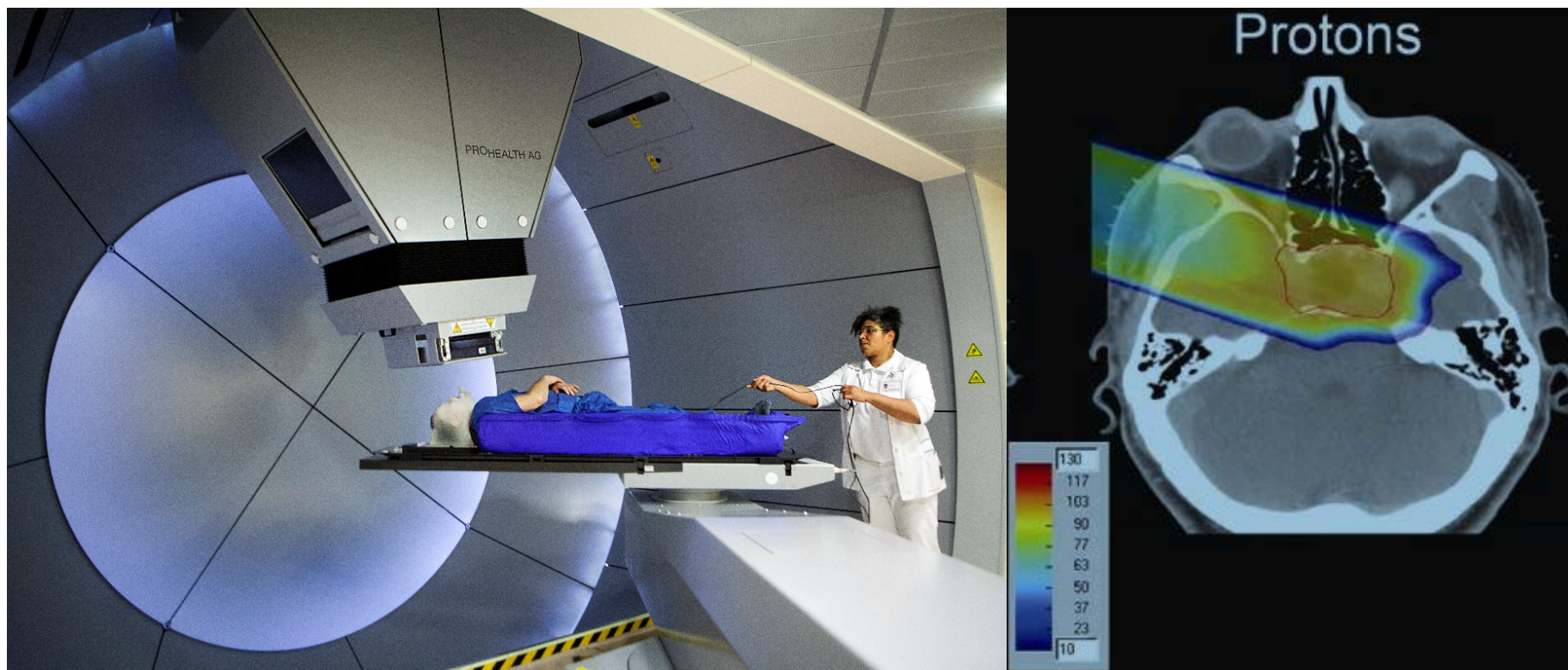


## SYNTHESE

# PROTONTHERAPIE BIJ VOLWASSENEN



## **SYNTHESE**

# PROTONTHERAPIE BIJ VOLWASSENEN

JOAN VLAYEN, LLENALIA GARCÍA FERNÁNDEZ, TOM BOTERBERG, LORENA SAN MIGUEL



## ■ VOORWOORD

Spelen nieuwe technologieën nog steeds een prominente rol bij het genezen van aandoeningen? Neemt hun doeltreffendheid alleen maar toe, worden de risico's waaraan ze ons blootstellen kleiner, en zijn ze, gezien hun prijs, voldoende efficiënt voor de samenleving? Of anders gezegd, voldoen de nieuwe technologieën door hun innovatieve aard, aan de verwachtingen van de patiënten, de zorgverleners en de beleidsmakers van het gezondheidssysteem? Om deze vragen te beantwoorden, analyseert het KCE systematisch de beschikbare literatuur, en vooral dan de kwaliteitsvolle gerandomiseerde klinische studies. Voor hadrontherapie is er niet veel wetenschappelijk bewijs, en de bewijskracht is zwak. Daardoor kunnen we ons niet duidelijk voor of tegen deze technologie uitspreken. Dat is althans voorlopig het geval, want er zijn momenteel drie klinische studies lopende waarvan de resultaten vanaf 2027 kunnen worden verwacht. Tot dan is het verstandig om te wachten met het uitbreiden van de huidige indicaties, die in ons land jaarlijks bij slechts een vijftigtal patiënten voorkomen. Dit kan een teleurstelling zijn voor degenen die hoop koesterden, maar het is de enige verantwoordelijke houding die we kunnen aanbevelen, zowel voor de patiënten als voor de samenleving.

Marijke EYSEN  
Adjunct Algemeen Directeur a.i.

Christian LÉONARD  
Algemeen Directeur a.i.



## 1. CONTEXT VAN DEZE STUDIE

### 1.1. Wat is hadrontherapie?

Hadrontherapie is een radiotherapeutische techniek waarbij de bestraling gebeurt met geladen deeltjesbundels, terwijl bij conventionele radiotherapie vooral röntgenstralen (die fotonen zijn) worden gebruikt. Het belangrijkste voordeel is dat de dosis precies op de tumor wordt gericht, en dat het gezonde weefsel errond bijna niet wordt bestraald. Deze relatieve vrijwaring van gezond weefsel kan bijwerkingen en het risico op secundaire tumoren door radiotherapie verminderen. Daardoor kan deze techniek interessant zijn voor kinderen en adolescenten. U vindt meer gedetailleerde informatie over hadrontherapie in KCE-rapport 235 over indicaties voor hadrontherapie bij kinderen (2015). Het KCE publiceerde zijn eerste rapport over hadrontherapie, waarin het de literatuur onderzocht die toen beschikbaar was, in 2007 (KCE-rapport 67),.

Vandaag worden in de klinische praktijk twee vormen van hadrontherapie gebruikt, de ene met protonen (protontherapie), de andere met koolstofionen.

### 1.2. Huidige en toekomstige indicaties van hadrontherapie

In België zijn de indicaties voor hadrontherapie, die door het RIZIV zijn erkend, momenteel zeer beperkt. Het betreft minder dan 50 patiënten per jaar, vooral kinderen. Deze patiënten worden naar het buitenland verwezen om er in gespecialiseerde centra te worden behandeld, en de kosten van deze behandeling worden door het RIZIV terugbetaald. In 2019 zal het Universitair Ziekenhuis Leuven (Gasthuisberg) echter een eerste Belgisch centrum voor protontherapie opstarten. Patiënten die een therapie met koolstofionen nodig hebben, zullen wel nog steeds naar het buitenland moeten gaan.

De kosten van hadrontherapie lopen zeer hoog op. Daarom moeten de meest geschikte indicaties zorgvuldig worden bepaald, op basis van bewijs over hun toegevoegde waarde, om de kosten voor de maatschappij te rechtvaardigen. Het RIZIV betaalt momenteel slechts voor een beperkt aantal indicaties terug.

De laatste jaren zijn er tal van studies uitgevoerd om na te gaan of protontherapie ook voor andere indicaties doeltreffend is. Zo wordt protontherapie nu overwogen voor kankers bij volwassenen met hoge incidentiecijfers, zoals bepaalde borsttumoren. In dit rapport onderzoeken we de klinische effectiviteit en veiligheid van deze **nieuwe indicaties**, om na te gaan of ze aan de lijst van het RIZIV kunnen worden toegevoegd. Het rapport vormt een aanvulling op het reeds genoemde rapport 235, waarin de indicaties voor kinderen werden onderzocht.

Aanvankelijk werden in dit project ook de indicaties voor de **behandeling met koolstofionen** opgenomen, maar hierover werd zeer recent een HTA-studie gepubliceerd door het Ludwig Boltzmann Institut for Health Technology Assessment <sup>a</sup>. Dit rapport onderzoekt 54 indicaties en gebruikt een robuuste methodologie. De auteurs van dit rapport concludeerden dat *"radiotherapie met koolstofionen (CIRT) een mogelijk minder invasieve behandelingsmogelijkheid is, vanwege zijn fysische eigenschappen. Omdat er geen gecontroleerde studies zijn, kunnen er geen conclusies worden getrokken over de relatieve effectiviteit therapie met koolstofionen (CIRT) in vergelijking met conventionele radiotherapie. Op dit moment moet CIRT als een experimentele behandeling worden beschouwd"*. Als gevolg van de publicatie van dit rapport, werd de kwestie over de koolstofionen uit dit onderzoeksproject gehaald, en behandelen we hier alleen de indicaties van protontherapie.

---

<sup>a</sup> <https://hta.lbg.ac.at>



### 1.3. De indicaties die in dit rapport worden onderzocht

#### De indicaties van protontherapie die in deze studie worden onderzocht (enkel voor volwassenen), zijn:

1. laaggradig glioom
2. primaire kanker van neusholte en sinussen, evenals recidieven van hoofd- en halskanker
3. borstkanker bij vrouwen
4. pancreaskanker
5. primaire leverkanker
6. lokaal terugkerende rectale kanker.

Deze lijst met indicaties werd besproken met experts en met hen nog meer uitgediept. Het betreft indicaties met een hogere incidentie dan de reeds terugbetaalde indicaties, die dus bij een groter aantal patiënten voorkomen. Het merendeel van deze indicaties heeft ook een relatief slechte prognose, met uitzondering van borstkanker, waarvan de overleving de laatste jaren aanzienlijk is verbeterd. De incidentie- en overlevingscijfers voor België worden weergegeven in Tabel 1. Voor meer informatie over het selectieproces, zie het wetenschappelijke rapport.

Opmerking: de cijfers voor hoofd- en halskanker en voor rectumkanker zijn een globale schatting en zijn niet beperkt tot lokale recidieven, aangezien informatie over recidieven niet beschikbaar was.

**Tabel 1 – Incidentie (2016) en overleving (2012-2016) van de onderzochte indicaties van protontherapie (Cijfers van het Belgische Kankerregister)**

Type kanker	Aantal nieuwe gevallen in 2016	Incidentie per 100.000 inw./jaar in 2016 (M/V)	Gestandaardiseerde incidentie per leeftijd** 2016 (M/V)	Overleving op 5 jaar 2012-2016 (%) (M/V)
Laaggradig glioom*	162	2,3/1,4	2,3/1,5	81,5/83,4
Kanker van neusholte en sinussen (C30-C31)	119	2,2/0,5	1,9/0,3	58,8/50,1
Hoofd en halskanker (C00-C14, C30-C32)	2689	45,8/14,9	39,3/11,8	51,3/59,4
Borstkanker bij vrouwen (C50)	10.735	232,7	195,8	90,5
Pancreaskanker (C25)	1.778	20,3/19,3	15,8/13,5	12,4/12,6
Leverkanker (C22)	932	15,2/5,8	12,3/4,1	22,5/21,7
Rectumkanker (C20)	2.406	34,1/19,9	27,1/14,1	70,3/69,5

Gegevens van het Belgisch Kankerregister. Kanker in België 2016. (<https://kankerregister.org>).

\*Selectie van CNS-tumoren WHO-klasse I en II zoals gedefinieerd in de WHO-classificatie van Tumoren van het Centrale Zenuwstelsel, herziene 4e editie. Omvat een selectie van niet-kwaadaardige hersentumoren. ICDO-code: (9383; 9384; 9394; 9421; 9431; 9444) / 1 en (9391; 9393; 9396; 9400; 9411; 9424; 9425; 9450) / 3.

\*\* Leefijdsgestandaardiseerde ratio, gebruik makend van de Europese Standaardpopulatie (N/100,000)



Twee andere indicaties stonden oorspronkelijk ook in de lijst, maar werden uiteindelijk uitgesloten: prostaat- en longkanker. Er werd beslist dat protontherapie voor prostaat- en longkanker niet geschikt was, op basis van de negatieve aanbevelingen van de *American Society for Radiation Oncology (ASTRO)*. Anderzijds was het te vroeg om de literatuur over longkanker te onderzoeken, omdat er hiervoor momenteel nog verschillende gerandomiseerde studies lopende zijn.

#### 1.4. Werkmethode

In dit rapport hanteerden we een klassieke werkmethode op basis van een systematisch overzicht van de medische literatuur. De volgende databanken werden geanalyseerd:

- Medline (systematische literatuuroverzichten en primaire studies)
- EMBASE (systematische literatuuroverzichten en primaire studies)
- Cochrane Library:
  - Cochrane database van systematische overzichten (systematische literatuuroverzichten)
  - Database HTA en DARE (systematische literatuuroverzichten)
  - CENTRAL (primaire studies)

We weerhielden vergelijkende gerandomiseerde en niet-gerandomiseerde studies, net als patiëntenreeksen met minstens 50 patiënten. De details van onze onderzoeksstrategie kan u vinden in de bijlage van het wetenschappelijk rapport.

Daarnaast zochten we naar HTA-studies in de POP-database van EUnetHTA<sup>b</sup> en op de website van elk HTA-agentschap (zo vonden we de studie van het Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment). De referenties van alle relevante artikels werden gecontroleerd, om nog andere relevante rapporten en/of studies te vinden. Ten slotte hebben we gezocht naar lopende RCT's in de beschikbare studieregisters: ClinicalTrials.gov, het Nederlands trial register (NTR), het Register van klinische studies van de EU, de WHO, ISRCTN, Deutsches Register Klinischer Studien en ANZCTR.

---

<sup>b</sup> <https://www.eunetha.eu/pop-database/>



## 2. RESULTATEN

### 2.1. Klinische effectiviteit per indicatie

Het beschikbare bewijsmateriaal over de effectiviteit van protontherapie voor de geselecteerde indicaties is beperkt tot niet-gerandomiseerde vergelijkende studies met methodologische beperkingen en/of kleine steekproeven. De conclusies hieronder hebben dus een hoge onzekerheidsgraad (zeer zwak bewijsniveau). Alle details over de weerhouden studies en van ons onderzoek kan u vinden in het wetenschappelijke rapport. Hieronder vindt u enkel onze conclusies per indicatie.

**Laaggradig glioom:** in vergelijking met conventionele radiotherapie lijkt protontherapie een slechtere overleving te geven (1 studie, 32 patiënten). De gegevens over recidief zijn niet nauwkeurig genoeg voor definitieve conclusies.

**Borstkanker stadium I:** in vergelijking met conventionele radiotherapie lijkt protontherapie na 5 jaar slechtere esthetische resultaten te geven, door de arts beoordeeld (1 studie, 98 patiënten). Er werd geen enkel significant verschil gevonden voor de esthetische resultaten die door de patiënten zelf werden beoordeeld. De gegevens over lokale recidieven zijn niet nauwkeurig genoeg voor een definitieve conclusie. De mortaliteit werd niet gemeten (stadium I patiënten)

**Niet-reseceerbare lokaal gevorderde pancreaskanker:** er is geen significant verschil in overleving en ziekteprogressie tussen protontherapie en hyperfractioneerde en versnelde radiotherapie met gelijktijdige S-1 chemotherapie (1 studie, 25 patiënten). De gegevens over lokale progressie zijn niet nauwkeurig genoeg voor een definitieve conclusie.

**Terugkerende hepatocellulaire kanker:** de gegevens over het lokale recidiefpercentage na protontherapie of conventionele radiotherapie zijn niet nauwkeurig genoeg om een definitieve conclusie te kunnen trekken (1 studie, 8 patiënten).

**Primaire kanker van de neusholte, recidief van hoofd- en halskanker, lokaal terugkerende rectumkanker:** bij gebrek aan klinische studies die protontherapie vergelijken met conventionele radiotherapie is het onmogelijk om conclusies te trekken over de werkzaamheid van protontherapie.

### 2.2. Veiligheid per indicatie

Het beschikbare bewijsmateriaal over de veiligheid van protontherapie voor de geselecteerde indicaties is beperkt tot niet-gerandomiseerde vergelijkende studies met methodologische beperkingen en/of kleine steekproeven, of tot studies met slechts één groep. De conclusies hieronder hebben dus een hoge onzekerheidsgraad. Alle details van de weerhouden studies en de analyse kan u vinden in het wetenschappelijke rapport. Hieronder vindt u enkel de bevindingen van onze analyse.

In het algemeen:

- De toxiciteit wordt heterogeen en vaak selectief gerapporteerd. De definities van acute en latere toxiciteit verschillen bovendien tussen de studies, wat vergelijkingen en conclusies moeilijk maakt.
- De types van nevenwerkingen zijn sterk afhankelijk van de geleverde dosis en de grootte van het bestraalde gedeelte van het orgaan.
- De incidentie van dodelijke toxiciteit en de stopzettingen van behandelingen vanwege toxiciteit lijken niet meer voor te komen dan met de klassieke radiotherapie.

Op basis van de vergelijkende studies kunnen de volgende bijkomende conclusies worden getrokken:

- **Laaggradig glioom:** de gegevens over de effecten van protontherapie versus conventionele radiotherapie op radionecrose en pseudoprogressie zijn niet nauwkeurig genoeg voor een definitieve conclusie.



- **Borstkanker stadium I:** in vergelijking met conventionele radiotherapie lijkt de behandeling met protontherapie gepaard te gaan met meer dermatologische toxiciteit (veranderingen van huidskleur, atrofische gebieden, telangiëctasieën) (1 studie, 98 patiënten). Gegevens over ribfracturen en vetnecrose zijn niet nauwkeurig genoeg voor een definitieve conclusie.
- **Niet-reseceerbare lokaal gevorderde pancreaskanker:** De gegevens over het effect van protontherapie versus hypergefractioneerde en versnelde radiotherapie met gelijktijdige S-1 chemotherapie op acute graad 3 leukopenie, trombocytopenie en ulcera zijn niet nauwkeurig genoeg voor een definitieve conclusie.
- **Terugkerende hepatocellulaire kanker:** er zijn onvoldoende gegevens over de toxiciteit van protontherapie versus conventionele radiotherapie voor een definitieve conclusie.

### 2.3. Secundaire tumoren

Slechts twee (niet-vergelijkende) studies melden expliciet melding de incidentie van secundaire tumoren na protontherapie, beide bij patiënten met kanker van de neusholte. De eerste meldt een geval van secundaire tumor (op een totaal van 84 patiënten) die zich manifesteert als een primair adenocarcinoom van onbekende oorsprong aan de lever minder dan 5 jaar na de behandeling van een plaveiselcelcarcinoom van de maxillaire sinus (en dus wellicht niet toe te schrijven aan de protontherapie). De tweede meldt een secundaire tumor (op een totaal van 54 patiënten) die zich 9 jaar na het einde van de bestraling manifesteert als een sarcomatoïd carcinoom met fusiforme cellen in de maxillaire sinus.

### 2.4. Lopende studies

In drie lopende gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's) wordt protontherapie met conventionele radiotherapie vergeleken.

- Eén studie rekruteert actief vrouwen met niet-gemetastaseerde borstkanker en mikt op 1720 deelnemers. Deze studie zou pas in november 2030 aflopen.
- Een andere studie rekruteert patiënten met niet-reseceerbaar of lokaal terugkerend hepatocellulair carcinoom. Deze studie zou pas in augustus 2027 aflopen.
- Een derde studie rekruteert patiënten met glioom in graad II of III. Deze studie zou pas in augustus 2027 aflopen.





**Tabel 2 – Overzicht van de lopende klinische studies over protontherapie voor de bestudeerde indicaties**

Trial ID	Indicatie	N	Protontherapie	Comparator	Voorziene einddatum
<b>NCT02603341</b>	Niet-uitgezaaide borstkanker	1720	Protontherapie: 1 maal per dag, 5 dagen per week, gedurende 5 tot 7 weken	Radiotherapie: 1 maal per dag, 5 dagen per week, gedurende 5 tot 7 weken	november 2030
<b>NCT03186898</b>	Niet-reseceerbaar of lokaal terugkerend hepatocellulair carcinoom	186	Protontherapie: 15-24 dagen met 5 of 15 fracties	Radiotherapie: 15-24 dagen met 5 of 15 fracties	Augustus 2027
<b>NCT03180502</b>	glioom in graad II of III	120	Protontherapie, 5 dagen per week gedurende 6 weken met in totaal 30 fracties	Photon-gebaseerde IMRT, 5 dagen per week gedurende 6 weken met in totaal 30 fracties	Augustus 2027

Daarnaast worden momenteel 20.000 deelnemers met solide tumoren gerekruteerd voor een zeer grote prospectieve observationele studie. Verschillende vormen van radiotherapie zullen hier worden vergeleken: protontherapie, conventionele radiotherapie, brachytherapie en stereotactische radiochirurgie. De resultaten van deze studie worden in 2029 verwacht.



## 3. DISCUSSIE

### 3.1. Doeltreffendheid: schaarse en onbetrouwbare gegevens

Om de klinische effectiviteit van een interventie te kunnen beoordelen, moeten we deze vergelijken met een standaardbehandeling. De meest betrouwbare methode hiervoor is een gerandomiseerde gecontroleerde studie (RCT) omdat die minder onderhevig is aan vertekening. De afwezigheid van dergelijke studies moet daarom als een eerste belangrijke conclusie van dit rapport worden beschouwd.

Van de studies rond 4 bestudeerde indicaties was er maar één vergelijkende observationele studie over effectiviteit. Deze vier studies hebben methodologisch beperkingen en slechts één ervan corrigeerde de resultaten voor leeftijd en pathologie. Bijgevolg is al het bewijsmateriaal van een zeer laag bewijsniveau, wat betekent dat de conclusies met grote voorzichtigheid moeten worden geïnterpreteerd.

Slechts twee studies bieden resultaten over de **overleving**. In één retrospectieve studie bleken patiënten met laaggradig glioom na protontherapie, meer risico te lopen om te overlijden dan patiënten die met conventionele radiotherapie werden behandeld, zelfs na correctie voor leeftijd en pathologie. Er werd echter geen enkel betrouwbaarheidsinterval gerapporteerd, zodat we de nauwkeurigheid van deze schatting niet kunnen beoordelen. Bovendien hadden sommige patiënten een graad 3 glioom, wat buiten het bereik van dit rapport valt. In een tweede retrospectieve studie zien we geen enkel duidelijk verschil in overleving bij patiënten met niet-reseceerbare lokaal gevorderde pancreaskanker, ongeacht of zij werden behandeld met protontherapie of hypergefractioneerde en versnelde radiotherapie met gelijktijdige S-1 chemotherapie. Er werd echter niet vermeld in welke mate deze resultaten significant zijn.

In drie studies wordt een **lokaal recidiefpercentage** gerapporteerd, terwijl in één studie **lokale progressie** wordt gemeld. In al deze studies zijn de gegevens te weinig precies voor definitieve conclusies.

In één studie ten slotte worden **esthetische resultaten** (wat we beschouwden als resultaten gerelateerd aan welzijn en kwaliteit van leven, en dus eerder aan effectiviteit dan aan veiligheid) gerapporteerd bij vrouwen met stadium I borstkanker. Wanneer deze resultaten door artsen werden beoordeeld, bleken ze significant beter bij patiënten die met conventionele radiotherapie werden behandeld. Daarentegen werd er geen enkel significant verschil tussen beide behandelingen vastgesteld wanneer de esthetische resultaten door de patiënten zelf werden beoordeeld.

Er is geen enkele vergelijkende studie gevonden voor primaire kanker van de neusholte, recidieven van hoofd- en halskanker en lokaal terugkerende rectumkanker. We weten dus niets over de effectiviteit van protontherapie in deze indicaties.

**We concluderen dat we niet over bewijsmateriaal van hoge kwaliteit beschikken om de effectiviteit van protontherapie in de onderzochte indicaties te kunnen bevestigen. Op basis van de beschikbare gegevens kunnen we niet concluderen dat protontherapie meer of minder effectief is dan conventionele radiotherapie. We moeten echter enig voorbehoud maken voor patiënten met laaggradig glioom.**



### 3.2. De veiligheid: blijkbaar gelijkaardig aan die van de klassieke radiotherapie

Zoals hierboven vermeld, zijn gerandomiseerde gecontroleerde studies het meest betrouwbaar om de effectiviteit van een interventie te evalueren. Met dergelijke studies is het echter meestal niet mogelijk om zeldzame bijwerkingen en/of bijwerkingen op lange termijn waar te nemen. Voor een diepgaand onderzoek naar de veiligheid van een interventie kan het daarom noodzakelijk zijn om cohortstudies, case-control studies en zelfs reeksen of case reports mee op te nemen. Voor dit rapport werden studies met één groep ook in aanmerking genomen (op voorwaarde dat ze minstens 50 patiënten bevatten).

De meeste studies gebruiken gemeenschappelijke criteria (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) om acute toxiciteit te beoordelen, maar de resultaten worden op een heterogene en vaak selectieve manier gerapporteerd, wat het verkrijgen van een globaal beeld bemoeilijkt. Het gebrek aan definities van acute en late toxiciteit of het gebruik van verschillende definities naargelang de studies maakt vergelijkingen onmogelijk en bemoeilijkt het maken van conclusies. In het algemeen en zoals verwacht, hangt de toxiciteit vooral af van het bestraalde veld.

De meeste studies die we vonden, gingen over hepatocellulaire kanker. De acute en late toxiciteit lijken niet ernstiger dan die van klassieke radiotherapie. Er was geen stopzetting van de behandeling door toxiciteit, noch een melding van een acute graad 5 toxiciteit. Late graad 5 toxiciteit is eveneens uitzonderlijk, hoewel dodelijke gevallen van door protonen geïnduceerd leverfalen worden gemeld.

Voor de andere indicaties varieert de acute graad 5 toxiciteit tussen 0% en 3,6% indien ze wordt gerapporteerd, terwijl de late graad 5 toxiciteit tussen 2% en 3,8% varieert. Bij 1,1% tot 5,4% van de patiënten wordt stopzetting van de behandeling gemeld.

Specifiek voor borstkanker blijkt uit één vergelijkende studie een duidelijk hogere dermatologische toxiciteit bij patiënten met stadium I borstkanker die met protontherapie werden behandeld, vergeleken met conventionele radiotherapie.

Voor laaggradig glioom beperken de drie opgenomen studies hun beoordeling van toxiciteit tot stralingsnecrose of pseudoprogressie of geven ze geen afzonderlijke resultaten voor protontherapie. Het is daarom moeilijk om voor deze indicatie conclusies te trekken over de veiligheid. De incidentie van necrose na bestraling lijkt hoger in de protontherapiegroep, maar het verschil is niet statistisch significant. Necrose van de hersenstam (soms dodelijk) is een bijzondere bezorgdheid bij pediatrische patiënten. Om dit te voorkomen moet de dosis protontherapie op de hersenstam vaak worden verlaagd. Er wordt bijgevolg ook gevreesd dat ook bij volwassenen de doses moeten verlaagd bij tumoren die hoge doses vereisen (bv. zoals ependymomen), uit voorzichtigheid. Dit kan leiden tot minder gunstige resultaten op lange termijn. Dit kan echter nog niet bevestigd worden door het beschikbare bewijsmateriaal voor volwassenen.

Voor lokaal terugkerende rectumkanker werd geen enkele studie van ten minste 50 patiënten gevonden.

**We concluderen dat de acute en late toxiciteit van protontherapie eerder gelijkaardig is aan die van klassieke radiotherapie is voor de onderzochte indicaties. Toch blijft er bezorgdheid bestaan voor patiënten met stadium I borstkanker (huidtoxiciteit), maar dit moet nog worden bevestigd door andere studies.**

### 3.3. Weinig informatie over secundaire tumoren

Slechts in twee studies met één behandelgroep wordt uitdrukkelijk de incidentie van secundaire tumoren na protontherapie gemeld; in beide gevallen betreft het patiënten met kanker van de neusholte. Aangezien er waarschijnlijk onderrapportage van dergelijke secundaire tumoren is, kunnen we hierover geen enkele definitieve conclusie trekken.

Interessant is dat een studie van 2013 melding maakt van de incidentie van secundaire kanker in een cohorte van 558 patiënten na protontherapie, die vergeleken werden met 558 patiënten na conventionele radiotherapie. De meeste geïnccludeerde patiënten hadden urogenitale kanker (33%), kanker van het zenuwstelsel (32%) of hoofd- en halskanker (24%). In elke groep werden 44 patiënten gedefinieerd als pediatrisch, omdat ze hun behandeling vóór hun 18 jaar hadden gekregen. Er werd secundaire kanker



waargenomen bij 29 patiënten na protontherapie (5,2%) en bij 42 patiënten na conventionele radiotherapie (7,5%). Na correctie voor geslacht, leeftijd bij het begin van de behandeling, primaire tumorlocatie en jaar van diagnose concludeerden de auteurs dat protontherapie niet gepaard lijkt te gaan met een verhoogd risico op secundaire kanker (gecorrigeerde hazard ratio = 0,52 ten gunste van protontherapie; 95%BI 0,32-0,85;  $p = 0,009$ ). De primaire tumorlocatie lijkt niet significant geassocieerd te zijn met het risico op secundaire kanker.

De follow-up van deze studie was echter te kort voor een grondige evaluatie van secundaire tumoren (mediaan van 6,7 jaar voor de protontherapiegroep). Een groot deel (57%) van de secundaire kankers in de conventionele radiotherapiegroep ontwikkelde zich in de loop van vijf jaar na de bestraling, een periode waarin een secundaire tumor niet aan een eerdere bestraling wordt toegeschreven. Na deze 5 jaar is het incidentiepercentage van secundaire maligniteiten erg vergelijkbaar in beide groepen. De inclusie van de patiënten duurde bovendien van 1973 tot 2001, wat betekent dat alleen patiënten die aan het einde van deze periode werden geïnccludeerd, met de moderne technieken van conventionele radiotherapie zijn behandeld (zoals IMRT).

### 3.4. Er zijn enkele RCT's lopende maar in de nabije toekomst worden geen resultaten verwacht.

We hebben slechts drie lopende RCT's gevonden die protontherapie vergelijken met conventionele radiotherapie: één over borstkanker, één over hepatocellulair carcinoom en één over glioom. De resultaten hiervan worden pas ten vroegste in 2027 verwacht. Een grote observationele studie met 20.000 patiënten met solide tumoren zal in 2029 worden afgerond.

We verwachten daarom dat de conclusies van dit rapport de komende 10 jaar niet veel zullen veranderen. Voor pancreaskanker, primaire kanker van

de neusholte, recidieven van hoofd- en halskanker of lokaal terugkerende rectumkanker hebben we bovendien geen enkele lopende studie gevonden. Tenzij andere RCT's binnenkort zijn gepland, zullen de gegevens voor deze indicaties dus louter observationeel blijven.

### 3.5. Bijkomende bevindingen

Dit rapport heeft enkele beperkingen. Een systematisch literatuuroverzicht garandeert niet dat al het beschikbare bewijsmateriaal werd geïdentificeerd, en dit geldt vooral voor observationele studies.

Om aanbevelingen voor of tegen de terugbetaling van protontherapie in de onderzochte indicaties te kunnen formuleren, moet ook rekening worden gehouden met andere informatie, meer bepaald rond kosteneffectiviteit, organisatie en ethiek, die meestal aan bod komen in een klassiek Health Technology Assessment. Maar als er geen betrouwbare gegevens over de werkzaamheid van de behandeling beschikbaar zijn, zoals hier het geval is, heeft een kosteneffectiviteitsanalyse geen enkele zin.

Sommige experts pleiten voor een theoretische benadering op basis van een modellering, om de toegevoegde waarde van protontherapie voor de preventie van bijwerkingen na te gaan. Zij argumenteren dat de werkzaamheid en toxiciteit intrinsiek gerelateerd zijn aan de dosis die aan de tumor of het risico-orgaan wordt toegediend. Deze benadering wordt momenteel in Nederland toegepast. Maar deze moet nog worden geëvalueerd, en dit valt buiten het bereik van het huidige rapport.

Aangezien de technologie evolueert en de beoordeling van toxiciteit op lange termijn lange observatieperioden vereist, geven de resultaten van historische reeksen niet langer de klinische realiteit weer.



## ■ AANBEVELINGEN<sup>c</sup>

### *Aan het Verzekeringscomité van het RIZIV*

- Er is onvoldoende wetenschappelijk bewijs om protontherapie aan te bevelen voor patiënten met laaggradig glioom, primaire sinonasale tumoren en recidieven van hoofd- en halstumoren, borstkanker, pancreas-, hepatocellulaire of lokaal recidiverende rectumkanker.
- In de huidige context van beperkt bewijs, wordt aanbevolen dat de huidige terugbetalingsprocedure van kracht blijft. Deze procedure voorziet de tussenkomst van een "Goedkeuringscommissie", die elk verzoek in detail bekijkt en beslist of het gebruik/de terugbetaling gepast zijn.
- De huidige terugbetaling van protontherapie dient opnieuw te worden beoordeeld als en wanneer er nieuwe wetenschappelijke gegevens over werkzaamheid en veiligheid beschikbaar worden.

### *Aan het Belgisch Kankerregister*

- Een gedetailleerde registratie bij het Belgisch Kankerregister (BCR) van de volledige therapeutische aanpak voor alle volwassen kankerpatiënten die werden behandeld met hadrontherapie is reeds gepland en moet zo snel mogelijk in voege treden. Deze registratie zal de patiënt – en tumorkenmerken omvatten, net als gedetailleerde gegevens over de frequentie en de toegediende doses. Dit moet het mogelijk maken om de verschillende patiënten en indicaties op te volgen.

### *Aan de clinici:*

- De patiënten (en/of hun vertegenwoordigers of zorgverleners) moeten duidelijk worden geïnformeerd dat, ondanks zijn fysische kenmerken, de klinische werkzaamheid en veiligheid op de lange termijn van protontherapie voor de indicaties in dit rapport, nog niet werden bevestigd door klinische studies.

---

<sup>c</sup> Alleen het KCE is verantwoordelijk voor de aanbevelingen.

***Aanbevelingen voor onderzoek:***

- **Bijkomend onderzoek naar de klinische werkzaamheid en de bijwerkingen op de lange termijn is nodig voordat duidelijke conclusies getrokken kunnen worden over de klinische waarde van protontherapie voor de bestudeerde indicaties.**



## COLOFON

Titel:	Protontherapie bij volwassenen – Synthese
Auteurs:	Joan Vlayen (Sint-Trudo ziekenhuis), Llenalia García Fernández (SEPLIN Statistical Solutions), Tom Boterberg (UZ Gent), Lorena San Miguel (KCE)
Projectcoördinator:	Nathalie Swartenbroeckx (KCE)
Senior supervisor:	Roos Leroy (KCE)
Redactie synthese:	Karin Rondia (KCE); Gudrun Briat(KCE)
Externe experts:	Dirk De Ruyscher (Universiteit Maastricht), Hilde Engels (RIZIV-INAMI), Philippe Huget (GZA), Maarten Lambrecht (Universitair Ziekenhuis Leuven), Nancy van Damme (Stichting Kankerregister – Fondation Registre du Cancer)
Externe validatoren:	Mieke Goossens (Scientific Institute of Public Health), Claudia Wild (Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment (LBI))
Acknowledgements:	Justien Cornelis (KCE); Nicolas Fairon (KCE); Kris Henau (Stichting Kankerregister – Fondation Registre du Cancer); Luc Hourlay (KCE)
Andere gemelde belangen:	Deelname aan een experiment of wetenschappelijke studie in de hoedanigheid van opdrachtgever, hoofdonderzoeker ('principal investigator') of onderzoeker: Tom Boterberg (SIOPE kwaliteitsverzekering project pediatrie radiotherapie), Maarten Lambrecht (klinisch onderzoek protontherapie) Voorzitterschap of verantwoordelijke functie in een instelling, vereniging, afdeling of andere entiteit waarop de resultaten van dit rapport een impact kunnen hebben: Maarten Lambrecht (staff lid afdeling radiotherapie en voorbereiding protontherapie), Hilde Engels (Raad van Bestuur Hadrontherapie RIZIV-INAMI)
Layout:	Ine Verhulst

### Disclaimer:

- De externe experts werden geraadpleegd over een (preliminaire) versie van het wetenschappelijke rapport. Hun opmerkingen werden tijdens de vergaderingen besproken. Zij zijn geen coauteur van het wetenschappelijke rapport en gingen niet noodzakelijk akkoord met de inhoud ervan.
- Vervolgens werd een (finale) versie aan de validatoren voorgelegd. De validatie van het rapport volgt uit een consensus of een meerderheidsstem tussen de validatoren. De validatoren zijn geen coauteur van het wetenschappelijke rapport en gingen niet noodzakelijk alle drie akkoord met de inhoud ervan.
- Tot slot werd dit rapport unaniem goedgekeurd door de Raad van Bestuur (zie <http://kce.fgov.be/nl/content/de-raad-van-bestuur>).
- Alleen het KCE is verantwoordelijk voor de eventuele resterende vergissingen of onvolledigheden alsook voor de aanbevelingen aan de overheid.



Publicatiedatum: 24 januari 2019  
Domein: Health Technology Assessment (HTA)  
MeSH : Proton therapy; Radiotherapy; Review  
NLM classificatie: WN 250.5.P7  
Taal: Nederlands  
Formaat: Adobe® PDF™ (A4)  
Wettelijk depot: D/2019/10.273/08  
ISSN : 2466-6440

Copyright: De KCE-rapporten worden gepubliceerd onder de Licentie Creative Commons "by/nc/nd"  
<http://kce.fgov.be/fr/content/a-propos-du-copyright-des-publications-du-kce>.



Hoe refereren naar dit document?

Vlayen J, García Fernández LI, Boterberg T, San Miguel L. Protontherapie bij volwassenen – Synthese. Health Technology Assessment (HTA) Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2019. KCE Reports volBs. D/2019/10.273/08.

Dit document is beschikbaar op de website van het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg.