



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's-Gravenhage

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Bewegingsapparaat &
Neurologie

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. A. Chorus
T +31 (0)6 531 260 33

2019031840

Datum 9 juli 2019
Betreft Standpunt Protonentherapie bij neuro-oncologische tumoren

Onze referentie

2019031840

Geachte heer Bruins,

Graag bieden wij u het rapport aan met ons standpunt Protonentherapie bij neuro-oncologische tumoren met een gunstige prognose.

In dit rapport oordeelt Zorginstituut Nederland dat protonentherapie bij patiënten met een neuro-oncologische tumor met een gunstige prognose voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' en dat protonentherapie bij deze indicatie ten laste kan worden gebracht van het basispakket. De ingangsdatum van het standpunt is 25 juni 2018.

Dit betekent niet dat elke verzekerde met een neuro-oncologische tumor automatisch in aanmerking komt voor vergoeding van de kosten van protonentherapie. Voor iedere individuele verzekerde zal moeten worden nagegaan of protonentherapie de meest geëigende vorm van radiotherapie is in vergelijking met andere optimale bestralingstechnieken.

Toepassing en kwaliteit van protonentherapie achten wij voldoende geborgd door centralisatie van zorg, vastgelegd in het indicatieprotocol van de beroepsgroep en de toegezegde klinische registratie.

Voor verdere toelichting verwijzen wij u naar het bijgevoegde standpunt.

Hoogachtend,

Tiana van Grinsven
Plv. Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

Standpunt Zvw

Protonentherapie bij neuro-oncologische tumoren

Datum 9 juli 2019
Status Definitief

Colofon

Publicatienummer	
Uitgave	Extra exemplaren kunt u downloaden vanaf www.zorginstituutnederland.nl .
Zaaknummer	2018037210
Volgnummer	2018065647
Contactpersoon	+31 (0)6 531 260 33
Auteur(s)	mw. A. Chorus mw. M. Biegstraaten mw. P. Staal mw. J. Heymans
Afdeling	Zorg, Pakketbeheer

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—7

1	Inleiding—9
1.1	Aanleiding—9
1.2	Beoordeling nieuwe indicatie—10
1.3	Centrale vraag—10
1.4	Opbouw van het rapport—10
2	Hoe toetst Zorginstituut Nederland?—13
2.1	De algemene procedure in vogelvlucht—13
2.1.1	Beoordeling geneeskundige zorg—13
2.1.2	Beoordeling 'de stand van de wetenschap en praktijk'—13
2.1.3	Beoordelingsstappen—14
2.1.4	Welke partijen betrekken wij bij het beoordelingsproces?—14
2.2	Specifieke aspecten bij de beoordeling van protonentherapie—14
3	De indicatie: Neuro-oncologische tumoren—15
3.1	Achtergronden—15
3.2	Neuro-oncologische tumoren—15
3.2.1	Incidentie en prevalentie—16
3.2.2	Prognose—16
3.3	Standaardbehandeling bij primaire hersentumoren—17
3.4	Huidige standaard radiotherapie: Fotonentherapie—17
4	Is er een causale relatie tussen radiotherapie met fotonen en (late) neurocognitieve functiestoornissen en overige (late) complicaties?—19
4.1	Inleiding—19
4.2	Neurocognitieve functiestoornissen—19
4.2.1	Prospectieve studies bij laaggradige hersentumoren—20
4.2.2	Cross-sectionele studies bij laaggradige hersentumoren—21
4.2.3	Studies bij hoofd-halstumoren—23
4.3	Overige cruciale complicaties—24
4.3.1	Endocriene functiestoornissen—24
4.3.2	Otologische complicaties—25
4.3.3	Oculaire complicaties—25
4.4	Pathofysiologie—25
4.5	Conclusie—26
5	De nieuwe interventie: protonentherapie—27
5.1	Fysische eigenschappen protonentherapie—27
5.2	Protonen versus fotonen: effectiviteit—27
5.2.1	Effecten op tumorcontrole en overleving—27
5.2.2	Precisie van bestraling—28
5.2.3	Technische variant—30
5.2.4	Claim—30
5.2.5	Positionering interventie ten opzichte van standaardbehandeling/gebruikelijke behandeling—30
5.3	Beschrijving standpunten, (Nederlandse) richtlijnen, en lopend onderzoek—31

6	Methode systematisch literatuuronderzoek—33
6.1	Opstellen PICOT en onderzoeksprofiel—33
6.1.1	PICOT—33
6.1.1.1	<i>Scoping</i> —33
6.1.2	Onderzoeksvraag—33
6.1.3	Passend onderzoeksprofiel—34
6.2	Zoeken en selecteren van de evidence—35
6.3	Beoordelen van de geloofwaardigheid van de onderbouwing—35
7	Resultaten systematisch literatuuronderzoek—37
7.1	Inleiding—37
7.2	Dosis-volume-effect relaties—37
7.2.1	Cruciale uitkomsten—37
7.2.2	NTCP modellen—39
7.3	<i>In silico</i> planningsstudies—39
7.4	Conclusie—42
8	Vaststellen eindbeoordeling 'stand de wetenschap en praktijk'—43
8.1	Bespreking relevante aspecten—43
8.1.1	Positionering en claim—43
8.1.2	Causale relatie fotontherapie en neurocognitieve stoornissen en overige (late) complicaties bij een hersentumor—43
8.1.3	Protontherapie versus fotontherapie—43
8.1.3.1	Fysische eigenschappen—43
8.1.3.2	Effecten op tumorcontrole en overleving—43
8.1.3.3	Effecten op cruciale complicatierisico's—44
8.1.4	Overige overwegingen—44
8.1.4.1	Hersenen als kritiek weefsel—44
8.1.4.2	Passend bewijs—44
8.1.4.3	Waarborgen door beroepsgroep—45
8.1.4.4	Afweging relevante aspecten—45
8.2	Conclusie—46
9	Beoordelingsproces en standpunt—49
9.1	Raadpleging partijen—49
9.1.1	Voortraject—49
9.1.2	Consultatie conceptstandpunt—49
9.2	Advies Wetenschappelijke Adviesraad (WAR)—52
9.3	Standpunt Zorginstituut Nederland—52
10	Consequenties voor de praktijk—53
10.1	Ingangsdatum standpunt—53
10.2	Rechten van verzekerden—53
10.3	Declaratie van verleende protontherapie—53
10.4	Financiële paragraaf—54
10.5	Evaluatie en monitoring—54
	Bijlage 1 – Wet- en regelgeving—57
	Bijlage 2 – Overzicht standpunten/aanbevelingen andere organisaties—59
	Bijlage 3 – Lopend onderzoek—61
	Bijlage 4 – Level of evidence voor NTCP modellen—65

Bijlage 5 – Zoekstrategie—67

Bijlage 6 – Reacties van partijen op conceptstandpunt—71

Samenvatting

Zorginstituut Nederland concludeert dat protonentherapie bij neuro-oncologische tumoren met een gunstige prognose (d.w.z. 10-jaaroverleving van meer dan 50%) voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk en daarmee een te verzekeren prestatie ingevolge de Zorgverzekeringswet is. Protonentherapie verlaagt het risico op (late) complicaties omdat het minder ongewenste straling op omliggende kritieke hersenstructuren geeft, bij een gelijkwaardige effectiviteit op tumorcontrole en overleving ten opzichte van fotonentherapie.

Radiotherapie is onderdeel van de standaardbehandeling van patiënten met een neuro-oncologische tumor. Vanwege de lange levensverwachting van patiënten met een laaggradige tumor, lopen zij risico op het ontwikkelen van late complicaties als gevolg van radiotherapie, waarbij met name neurocognitieve stoornissen als een belangrijk risico worden gezien. De beroepsgroep, de Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (Nvro), claimt dat protonentherapie, een nieuwe vorm van precisie bestraling, de kans op deze en andere stralingsgeïnduceerde complicaties reduceert, terwijl de effectiviteit in de zin van tumorcontrole gelijk is. Het Zorginstituut heeft hierop besloten te beoordelen of protonentherapie bij neuro-oncologische tumoren met een gunstige prognose voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Om een weloverwogen standpunt in te kunnen nemen over protonentherapie bij deze indicatie is eerst onderzocht of de relatie tussen bestraling van een neuro-oncologische tumor en het bestaan van een verhoogd risico op (late) complicaties voldoende aannemelijk is. Daarnaast is beoordeeld of de veronderstelde gelijkwaardige effectiviteit op tumorcontrole en overleving van protonentherapie en fotonentherapie voldoende aannemelijk is. Op basis van de beschikbare studies concluderen wij dat een relatie tussen radiotherapie en neurocognitieve functiestoornissen zeer aannemelijk is. Resultaten van (pre)klinische studies bij neuro-oncologische tumoren (en andere tumoren) maken bovendien aannemelijk dat de effectiviteit, in termen van tumorcontrole en overleving, ten minste gelijkwaardig is aan die van fotonentherapie bij toepassing van de gelijke dosis en fractioneringsschema.

Vervolgens is onderzocht of protonentherapie het risico op (late) complicaties kan reduceren ten opzichte van fotonentherapie bij patiënten met een neuro-oncologische tumor. In lijn met eerdere standpunten m.b.t. protonentherapie nemen wij naast klinische studies ook *in silico* planningsstudies en Normal Tissue Complication Probability (NTCP) modellen (mits van voldoende kwaliteit) mee als evidence voor het beantwoorden van deze vraag. *In silico* planningsstudies laten zien dat bij bestraling van een hersentumor met protonentherapie een lagere stralingsdosis op gezond omliggend weefsel bereikt kan worden vergeleken met (optimale) fotonentherapie. Daarnaast laten studies zien dat er een relatie lijkt te bestaan tussen de stralingsdosis, het volume van het bestraalde gebied en het risico op (late) complicaties. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om de beschreven dosisreductie te vertalen naar een schatting van de afname van het complicatierisico (in een percentage). Desalniettemin is het aannemelijk, op basis van de studies die een dosis-volume-effect relatie laten zien, dat een lagere stralingsdosis op kritieke hersenstructuren de kans op (late) complicaties, die vaak irreversibel en progressief van aard zijn, en grote impact op het functioneren en de kwaliteit van leven hebben, verlaagt.

Op basis van bovenstaande concludeert het Zorginstituut dat protonentherapie in dit specifieke geval van neuro-oncologische tumoren met een gunstige prognose, waarbij er risico is op (late) complicaties aan de omliggende kritieke hersenstructuren, voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en onderdeel is van het basispakket. Dit betekent niet dat elke verzekerde met een neuro-oncologische tumor automatisch in aanmerking komt voor vergoeding van de kosten van protonentherapie ten laste van de basisverzekering. Voor iedere individuele verzekerde zal moeten worden nagegaan of protonentherapie in zijn geval de meest geëigende vorm van radiotherapie is in vergelijking met andere optimale bestralingstechnieken. Deze indicatiestelling vindt plaats aan de hand van het Landelijk indicatieprotocol neuro-oncologische tumoren van 25 juni 2018 van de NVRO. Wordt op basis van dit protocol geconcludeerd dat protonentherapie voor een verzekerde met een neuro-oncologische tumor de behandeling van eerste keuze is, dan mag de zorgverzekeraar ervan uitgaan dat de betreffende verzekerde ook 'redelijkerwijs is aangewezen op' protonentherapie en dat deze behandeling in dat geval voor vergoeding ten laste van de basisverzekering in aanmerking komt.

Toepassing en kwaliteit van protonentherapie worden voldoende geborgd door centralisatie van zorg, vastgelegd in het indicatieprotocol van de beroepsgroep en de toegezegde klinische registratie.

Het standpunt treedt met terugwerkende kracht in werking en heeft als ingangsdatum 25 juni 2018.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

In de afgelopen jaren is er op het gebied van de conventionele radiotherapie aanzienlijke vooruitgang geboekt voor wat betreft de visualisering van tumoren en het toedienen van een adequate bestralingsdosis met een grotere precisie waardoor de stralingsdosis op gezonde weefsels in het omringende gebied gereduceerd wordt. Deze techniekverbeteringen, waarbij men uitgaat van equivalente radiobiologische effectiviteit, vinden in het algemeen hun weg in de internationale praktijk op grond van voordelen in fysische eigenschappen, zonder dat dit vooraf gegaan wordt door vergelijkend klinisch onderzoek (*bron: Gezondheidsraad, 2009*). Binnen de radiotherapie is het gebruikelijk om nieuwe bestralingstechnieken met fotonen te implementeren met behulp van *in silico* model planningsstudies in combinatie met Normal Tissue Complication Probability (NTCP) modellen.

Protontherapie is een nieuwe vorm van precisie radiotherapie, die bij bepaalde indicaties voordelen kan bieden ten opzichte van de 'state of the art' technieken met fotonen. In tegenstelling tot andere techniekverbeteringen binnen de radiotherapie die op basis van fysische eigenschappen direct geïmplementeerd worden in de praktijk, heeft de complexe infrastructuur die protontherapie vereist, samen met de benodigde expertise en grote financiële investeringen, in Nederland geleid tot een beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk van protontherapie bij een aantal indicaties, en 'begeleide' introductie van deze behandeling. Als gevolg hiervan is protontherapie pas recent (in februari 2018) in Nederland op beperkte schaal beschikbaar gekomen.

In 2010 en 2011 heeft het College voor zorgverzekeringen (de rechtsvoorganger van Zorginstituut Nederland (voortaan: het Zorginstituut)) twee standpunten uitgebracht over protontherapie. Hierin werd geconcludeerd protontherapie als technische variant van radiotherapie met fotonen is te beschouwen. Echter, gezien de claim dat protontherapie een klinisch relevante vermindering van radiatiegeïnduceerde schade geeft en de eerder geschetste complexiteit heeft de voorganger van het Zorginstituut destijds beoordeeld of protontherapie bij de volgende indicatiegebieden als (onderdeel van de) curatieve behandeling voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en als gevolg daarvan onderdeel is van het te verzekeren basispakket:^{1,2}

- intra-oculaire tumoren, chordomen/chondrosarcomen en pediatrische tumoren (standaardindicaties); en
- hoofd-halstumoren, mamma carcinoom, longcarcinoom en prostaata carcinoom (model-based indicaties).

Standaardindicaties betreffen zeldzame tumoren, waarvoor protontherapie in principe de behandeling van eerste keuze is, en waarover internationale consensus bestaat. Voor de zogenoemde model-based indicaties is het volgende van belang: alleen als uit de individuele planningsvergelijking, waarin 'state-of-the-art' fotontherapie op basis van fysische eigenschappen wordt vergeleken met protontherapie, blijkt dat er voor de betreffende patiënt een klinisch relevant voordeel van protontherapie ten aanzien van het risico op radiatieschade is te

¹ <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2010/03/23/protontherapie-indicaties-voor-protontherapie-deel-1---intra-oculaire-tumoren-chordomen-chondrosarcomen-en-pediatrische-tumoren>

² <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2011/08/22/protontherapie-indicaties-voor-protontherapie-deel-2---model-based-indicaties-hoofd-halstumoren-mammacarcinoom-longcarcinoom-en-prostaata carcinoom>

verwachten, wordt protonentherapie vergoed vanuit de basisverzekering. Per model-based indicatie is dit vastgelegd in een door het Zorginstituut geaccordeerd indicatieprotocol.

Dit betekent dus dat niet iedere verzekerde die een aandoening heeft binnen één van die indicatiegebieden behandeling met protonentherapie automatisch vergoed krijgt. Dat is alleen het geval als de verzekerde 'redelijkerwijs is aangewezen' op protonentherapie (artikel 2.1, derde lid, van het Besluit zorgverzekering).

1.2 **Beoordeling nieuwe indicatie**

De Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO) heeft in juni 2018 een landelijk indicatieprotocol over protonentherapie bij neuro-oncologische tumoren gepubliceerd. In dit protocol worden door de NVRO de indicatiecriteria beschreven waaraan patiënten moeten voldoen om in aanmerking te komen voor protonentherapie. Het betreft patiënten met een neuro-oncologische tumor met een 10-jaarsoverleving van meer dan 50%, waarbij het met name om laaggradige gliomen gaat.

Volgens de beroepsgroep is de essentie van de behandeling en het biologische effect van bestraling met protonen gelijk aan die van de standaardbestraling met fotonen. De stralingsdosis op de tumor is bij gebruik van beide technieken gelijk. Het gunstige effect op de tumorcontrole en overleving van protonentherapie is daarmee gelijk aan het effect van fotonentherapie bij de genoemde indicatie. Men spreekt dan ook van radiobiologische equivalentie. Het belangrijkste verschil is dat protonen hun tumorvernietigend vermogen met een grotere nauwkeurigheid kunnen leveren dan fotonen, waardoor het mogelijk is dat weefsels en organen zowel in de nabijheid als op afstand van de tumor minder blootgesteld worden aan straling, waardoor er naar verwachting minder kans is op (late) radiatiegeïnduceerde complicaties.

Aangezien patiënten met een neuro-oncologische tumor met een 10-jaarsoverleving van meer dan 50% over het algemeen nog lang leven na het stellen van de diagnose, lopen zij risico op het ontwikkelen van (late) complicaties als gevolg van radiotherapie. De beroepsgroep claimt dat behandeling met protonentherapie kan leiden tot een relevante afname in stralingsdosis op omliggend gezond weefsel en daarmee tot een afname in de kans op late radiatiegeïnduceerde complicaties bij deze specifieke patiëntengroep met een gunstige prognose. Het Zorginstituut heeft daarop besloten een beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk van protonentherapie als (onderdeel van de) curatieve behandeling bij bovengenoemde indicatiegebied te doen.

1.3 **Centrale vraag**

De centrale vraag van dit standpunt is of met protonentherapie als (onderdeel van de) curatieve behandeling de kans op (late) radiatiegeïnduceerde complicaties gereduceerd kan worden in vergelijking met de standaard radiotherapie met fotonen bij patiënten met een neuro-oncologische tumor met een gunstige prognose.³

1.4 **Opbouw van het rapport**

In hoofdstukken 2 en 3 worden de beoordelingswijze en het indicatiegebied toegelicht. Om een weloverwogen standpunt in te kunnen nemen over protonentherapie bij deze indicatie is het van belang dat de relatie tussen bestraling van een neuro-oncologische tumor en het bestaan van een verhoogd risico op (late) complicaties voldoende aannemelijk is. Daarnaast is het van belang dat de veronderstelde gelijkwaardige effectiviteit op tumorcontrole en overleving van protonentherapie en fotonentherapie voldoende aannemelijk is. In hoofdstukken 4

³ 10-jaarsoverleving van meer dan 50%

en 5 zal op deze aspecten in worden gegaan. Vervolgens wordt in hoofdstuk 6 de centrale vraag als PICOT gedefinieerd en het passend onderzoeksprofiel beschreven op basis waarvan de literatuur search wordt verricht, en in hoofdstuk 7 worden de resultaten van deze search besproken. Ten slotte wordt in hoofdstuk 8 alle beschikbare onderbouwing samengenomen en de uiteindelijke conclusie geformuleerd (van "total body of evidence" naar conclusie).

2 Hoe toetst Zorginstituut Nederland?

Een wettelijke taak van het Zorginstituut is om – op eigen initiatief of op verzoek – op basis van de regelgeving te verduidelijken of zorg al dan niet tot het te verzekeren basispakket van de Zorgverzekeringswet behoort. Het maken van deze standpunten noemen wij ‘duiding van zorg’.

In dit geval gaat het om een standpunt over de vraag of de te beoordelen interventie te scharen is onder de omschrijving van geneeskundige zorg. Verder moet worden getoetst of de interventie voldoet aan het criterium ‘de stand van de wetenschap en praktijk’. Voor de relevante wet- en regelgeving verwijzen wij naar bijlage 1.

In paragraaf 2.1 zetten we kort uiteen welk beoordelingskader het Zorginstituut in het algemeen hanteert voor de toetsing van interventies aan dit criterium. Daarna beschrijven we in paragraaf 2.2 specifieke aspecten die aan de orde zijn bij de beoordeling van protonentherapie.

2.1 De algemene procedure in vogelvlucht

2.1.1 *Beoordeling geneeskundige zorg*

Wij stellen allereerst vast of de te beoordelen interventie valt onder de omschrijving ‘geneeskundige zorg’; is de interventie ‘zorg zoals medisch specialisten die plegen te bieden’? Om te beoordelen of zorg behoort tot de zorg die een bepaalde beroepsgroep pleegt te bieden, gaat het er om welke klachten/aandoeningen een bepaalde beroepsgroep behandelt en welke vormen van zorg men daarvoor in het algemeen aanbiedt. Met andere woorden: behoort de zorg tot het domein van een bepaalde beroepsgroep en rekent deze beroepsgroep de zorg tot zijn deskundigheidsgebied.⁴

Toetsing aan ‘het plegen te bieden-criterium’ speelt in de beoordeling in de regel een ondergeschikte rol, omdat meestal duidelijk is resp. buiten twijfel staat dat de te beoordelen interventie tot het domein van één van de in het Besluit zorgverzekering genoemde beroepsgroepen behoort. Ook bij de beoordeling die in dit rapport aan bod komt, is dat het geval.

2.1.2 *Beoordeling ‘de stand van de wetenschap en praktijk’*

Het draait in dit geval om de vraag of de interventie voldoet aan het andere vereiste, namelijk of het zorg is conform ‘de stand van de wetenschap en praktijk’. Kan de interventie bij de betreffende indicatie(s) als effectief worden beschouwd?

Om dit te bepalen gaan wij na of het medische beleid (diagnostiek, behandeling), gelet op de gunstige en de ongunstige gevolgen ervan (complicaties, veiligheid), leidt tot relevante (meer)waarde voor de patiënt in vergelijking met de standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling (de zogenoemde relatieve effectiviteit). Anders gezegd: vinden wij de ‘netto-toevoeging’ van de te beoordelen interventie in vergelijking met de al bestaande zorg een gewenste, relevante toevoeging en voldoende/groot genoeg, en hebben wij er voldoende vertrouwen in dat deze toevoeging ook daadwerkelijk optreedt?

Onze werkwijze om ‘de stand van de wetenschap en praktijk’ te beoordelen is

⁴ Daarbij gaat het om het soort zorg en wat globaal het behandelaanbod inhoudt. Het plegen te bieden-criterium is niet bedoeld om te beoordelen of specifieke behandelingen (interventies) aangeboden worden en als effectief beschouwd worden. Dan draait het om een ander criterium, namelijk ‘de stand van de wetenschap en praktijk’.

uitgebreid beschreven in het rapport *Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk* (geactualiseerde versie 2015).⁵

2.1.3 *Beoordelingsstappen*

De beoordeling is gebaseerd op de principes van Evidence Based Medicine (EBM) en kent de volgende stappen:

- Formuleren van de relevante vergelijking door het opstellen van een PICO;
- Het bepalen van het passend onderzoeksprofiel hetgeen een inschatting betreft van het soort onderzoek dat – gegeven de interventie en indicatie(s) – praktisch gezien wenselijk en haalbaar is;
- Zoeken en selecteren van de evidence;
- Samenvatten van de beschikbare gegevens uit literatuuronderzoek (de evidence) en beoordelen van de kwaliteit van de evidence;
- Vaststellen eindbeoordeling.

2.1.4 *Welke partijen betrekken wij bij het beoordelingsproces?*

Wij hebben de beoordeling van 'de stand van de wetenschap en praktijk' van interventies ingebed in een proces, dat waarborgt dat de benodigde relevante input beschikbaar komt en dat een weloverwogen standpunt kan worden ingenomen. In beginsel worden professionals via hun wetenschappelijke verenigingen, patiëntenverenigingen en zorgverzekeraars op verschillende momenten in het beoordelingstraject geconsulteerd.⁶

Om ons te verzekeren van inbreng van actuele wetenschappelijke kennis en van ervaring met de medische praktijk, heeft ons instituut een Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) in het leven geroepen. Deze is multidisciplinair samengesteld en bestaat uit externe, onafhankelijke leden met deskundigheid en ervaring op het terrein van assessment vraagstukken in de zorg. De WAR adviseert de Raad van Bestuur van ons instituut op basis van de kwaliteit van het wetenschappelijke bewijs en van de overige overwegingen/argumenten die naar zijn inzicht een rol in de beoordeling spelen. De Raad van Bestuur weegt alle relevante informatie en formuleert op basis daarvan een standpunt over 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

2.2 **Specifieke aspecten bij de beoordeling van protonetherapie**

De RCT wordt in het algemeen gezien als de 'gouden standaard' voor het beoordelen van de effectiviteit van interventies. Ook bij de beoordeling van het effect op complicaties van een nieuwe bestralingstechniek geeft de RCT de meest betrouwbare resultaten.

Binnen de radiotherapie is het echter niet gebruikelijk om voorafgaand aan de implementatie van nieuwe technieken die een betere dosisverdeling bewerkstelligen en daarmee complicatiekansen reduceren, RCTs uit te voeren om de meerwaarde van de nieuwe techniek ten opzichte van de reguliere techniek aan te tonen. Een inschatting van de meerwaarde van deze nieuwe technieken wordt op basis van fysische eigenschappen onderzocht met *in silico* model planningsstudies en Normal Tissue Complication Probability (NTCP) modellen.

Dit betekent dat voor de beoordeling van complicatiekansen nauwelijks tot geen evidence van RCTs beschikbaar zal zijn, zoals ook geconstateerd in de eerdere standpunten van het Zorginstituut. In het specifieke geval van protonetherapie worden daarom, in lijn met eerdere standpunten, ook modelstudies betrokken bij de beoordeling.

⁵ Zorginstituut Nederland. *Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk* (geactualiseerde versie 2015). Diemen, 15 januari 2015. Dit rapport is te vinden op onze website: www.zorginstituutnederland.nl.

⁶ Zo nodig – afhankelijk van de te beoordelen interventie – zullen wij ook (koepels van) geneesmiddelen- en hulpmiddelenfabrikanten bij de beoordeling betrekken.

3 De indicatie: Neuro-oncologische tumoren

3.1 Achtergronden

Het indicatiegebied waarvoor protonentherapie als (onderdeel van de) curatieve behandeling in dit rapport wordt beoordeeld is neuro-oncologische tumoren met een gunstige prognose, met name laaggradige gliomen. In onderstaande paragrafen worden de aard en omvang van het indicatiegebied en de huidige standaardbehandeling met radiotherapie verder toegelicht.

3.2 Neuro-oncologische tumoren

Onder de neuro-oncologische tumoren worden alle primaire tumoren (en daarmee niet de secundaire tumoren, oftewel hersenmetastasen) van het centrale zenuwstelsel, de hersenvliezen en van andere direct aangrenzende structuren (onder andere de hypofyse) gerekend, verder aangeduid met hersentumoren.

De grootste groep primaire, intrinsieke hersentumoren op (jong)volwassen leeftijd zijn diffuse gliomen. Gliomen ontstaan vanuit het steunweefsel van de hersenen, de zogeheten gliacellen. Er zijn verschillende soorten gliacellen, waaruit tumoren zich kunnen ontwikkelen. De meeste gliomen ontstaan uit astrocyten en heten astrocytomen. Een kleiner deel van de gliomen ontstaat uit oligodendrocyten, de cellen die de 'isoleerlaag' rond zenuwbanen vormen; deze tumoren worden oligodendrogliomen genoemd. Een tumor met een combinatie van beide soorten cellen heet meng-glioom of oligo-astrocytoom. Behoudens ioniserende straling lijken exogene factoren geen etiologische rol te spelen.^{7,8}

Hersentumoren kunnen een verscheidenheid aan neurologische klachten veroorzaken mede afhankelijk van de locatie van de tumor in de hersenen. De klinische verschijnselen bestaan uit epileptische insulden, uitvalsverschijnselen van kracht, gevoel, taal of gezichtsveld, psychische veranderingen, cognitieve stoornissen, tekenen van intracraniële drukverhoging of combinaties hiervan. Zowel de tumor zelf als de vaak gebruikte anti-epileptica kunnen het functioneren van de persoon aantasten en daarmee is het glioom te beschouwen als een ernstige aandoening.

Aan de hand van de 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System worden gliomen naar ernst als volgt geclassificeerd:

- Laaggradige tumoren (graad I en II);
- Hooggradige tumoren (graad III en IV).

'Laaggradig' en 'hooggradig' staan niet gelijk aan 'goedaardig' en 'kwaadaardig'. Bij gliomen zijn alleen de graad I tumoren, het pilocytair en pilomyxoid astrocytoom, echt goedaardig: deze tumoren groeien plaatselijk en zijn met een complete resectie vaak te genezen. Bij het laaggradig glioom staan epileptische aanvallen op de voorgrond en is het neurologisch onderzoek vaak zonder afwijkingen.

Graad II, III en IV gliomen gedragen zich uiteindelijk kwaadaardig - hoe hoger de graad, hoe kwaadaardiger - en komen vrijwel altijd terug. Snel progressieve uitvalsverschijnselen en tekenen van intracraniële drukverhoging wijzen in het algemeen op snelle groei, zoals bij een hooggradig glioom.

Graad II en III tumoren krijgen tijdens hun ontwikkeling uiteindelijk meestal een

⁷ Ohgaki H, Kleihues P. Epidemiology and etiology of gliomas. *Acta Neuropathol (Berl)* 2005; 109: 93-108.

⁸ Christensen HC, Schuz J, Kosteljanetz M, et al. Cellular telephones and risk for brain tumors: a population-based, incident case-control study. *Neurology* 2005; 64: 1189-1195.

hogere graad. Het glioblastoma multiforme, afgekort GBM of glioblastoom, is de meest kwaadaardige en ook de meest voorkomende vorm.

3.2.1 *Incidentie en prevalentie*

Hersentumoren zijn relatief zeldzaam. In Nederland wordt elk jaar bij circa 1.300 patiënten een kwaadaardige primaire hersentumor ontdekt.⁹ In ongeveer 1.100 gevallen betreft het een glioom. Gliomen kunnen op elke leeftijd ontstaan, en de mediane leeftijd is 59 jaar. Mannen worden iets vaker gediagnosticeerd met een glioom dan vrouwen. De jaarprevalentie van hersentumoren is ongeveer 3.300.

Op basis van cijfers van de Deense Nationale Neuro-Oncologie Registratie is geschat dat ongeveer 15% van de nieuwe patiënten met een glioom een laaggradige tumor heeft (graad I of II), 15% een graad III glioom en zo'n 70% een graad IV glioom.¹⁰ Uitgaande van deze percentages worden per jaar in Nederland 165 patiënten met een laaggradig glioom gediagnosticeerd, en 935 met een hooggradig glioom. Patiënten met een laaggradig glioom zijn bij diagnose gemiddeld jonger dan patiënten met een hooggradige tumor, en hebben vaak goede neurologische en neuro-cognitieve functies ten tijde van de diagnose.

3.2.2 *Prognose*

In de afgelopen 20 jaar is de prognose van primaire hersentumoren licht verbeterd, vooral door nieuwe diagnose- en behandelmogelijkheden. De gemiddelde overlevingsduur is toegenomen, maar hangt sterk af van de tumorgraad. Cijfers van de Nederlandse Kankerregistratie (NKR) laten zien dat van alle patiënten met een laaggradig glioom 70-85% na twee jaar nog in leven is, terwijl dit percentage onder patiënten met een hooggradig glioom 28-52% bedraagt.¹¹ Patiënten met een laaggradige hersentumor hebben een mediane overleving van 10 jaar.

Ook het type glioom (celtype) en het moleculaire profiel van de tumor is van belang voor de overlevingskans. Soms zeggen deze kenmerken ook iets over de gevoeligheid voor bepaalde therapieën. Recente studies^{12,13} laten zien dat het moleculaire profiel medebepalend is voor de mediane overleving van patiënten met een graad II of III glioom, te weten de aan- of afwezigheid van een IDH mutatie¹⁴ of een 1p/19q co-deletie.¹⁵ Uit deze studies is gebleken dat na behandeling met chemoradiatie de mediane overleving van patiënten met een graad II astrocytoom met IDH mutatie 13 jaar is, terwijl deze voor patiënten met een graad II astrocytoom zonder deze IDH mutatie 5 jaar is. De mediane overleving van patiënten met een graad II-III oligodendroglioom met een 1p/19q co-deletie is 15 jaar. De studies vermelden geen overlevingsduur van patiënten met een graad II-III

⁹ <https://www.iknl.nl/oncologische-zorg/tumorteams/neuro-oncologie>

¹⁰ Rasmussen BK, Hansen S, Laursen RJ, et al. Epidemiology of glioma: clinical characteristics, symptoms, and predictors of glioma patients grade I-IV in the Danish Neuro-Oncology Registry. *J Neurooncol* 2017; 135: 571-9.

¹¹ <https://www.iknl.nl/over-iknl/nieuws/nieuws-detail/2015/01/05/incidentie-en-overleving-van-pati%C3%ABnten-met-een-hersentumor-iets-verhoogd>

¹² Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, et al. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. *N Engl J Med* 2016; 374(14): 1344-55

¹³ Cairncross G, Wang M, Shaw E, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol* 2013 Jan 20; 31(3): 337-343.

¹⁴ IDH (isocitraat dehydrogenase) zegt iets over de prognose van verschillende graden gliomen. Bij een diffuus graad II,III of IV glioom is een afwijking hierin ('IDH-mutant') meestal gunstiger dan wanneer er geen afwijking is ('IDH-wildtype').

¹⁵ De 1p/19q-codeletie is een kenmerk dat vooral bij oligodendrogliomen en menggliomen (graad II en III) voorkomt. Iedere menselijke cel bevat 23 paar chromosomen, die genummerd zijn van 1 tot en met 22, plus 1 paar geslachtschromosomen (X en Y). Ieder chromosoom bevat 2 korte armen (p-armen) en 2 lange armen (q-armen). Indien er bij het chromosomaal onderzoek van een glioom sprake is van verlies van de korte arm van chromosoom 1 (1p) en de lange arm van chromosoom 19 (19q) is het voor de prognose gunstig. Patiënten met een 1p/19q-codeletie hebben dus een betere prognose dan andere glioom-patiënten en zijn bovendien vaak gevoeliger voor behandelingen, vooral voor chemotherapie. Als er geen co-deletie is, spreek je van een '1p/19q-intacte tumor'.

oligodendroglioom zonder 1p/19q co-deletie.

3.3

Standaardbehandeling bij primaire hersentumoren

De gebruikelijke behandeling bij primaire hersentumoren is afhankelijk van de ernstgradering. Patiënten met een graad I glioom worden in de regel alleen chirurgisch behandeld. In enkele situaties kan er echter ook een indicatie voor radiotherapie zijn. Dit zijn veelal situaties waarin chirurgische mogelijkheden beperkt zijn, of waarin er sprake is van een recidiverende en/of progressieve tumor. Bij patiënten met een graad II glioom is de behandelstrategie drastisch veranderd na het verschijnen van de publicatie van *Buckner et al. (2016)*.¹⁶ Tenzij er ongunstige prognostische factoren waren voor de overlevingskans, werd tot voor kort na chirurgische behandeling een afwachtend beleid ten aanzien van radiotherapie gevoerd, omdat er binnen de radiotherapie internationale consensus is dat onnodige straling op gezond hersenweefsel zoveel mogelijk voorkómen moet worden aangezien straling op gezond hersenweefsel leidt tot een verhoogd risico op late neurocognitieve schade bij patiënten met een gunstige prognose. Daarom werd een afwachtend beleid gevoerd en pas bij tumorprogressie gestart met radiotherapie. Sinds bovengenoemde publicatie wordt echter aanbevolen om direct postoperatief te starten met radiotherapie en aanvullend chemotherapie, omdat uit deze publicatie bleek dat direct postoperatief bestralen in combinatie met chemotherapie de overlevingskans aanzienlijk verbeterde. De landelijke richtlijn is momenteel onder revisie waarbij dit beleid in de richtlijn opgenomen zal worden. De kans op radiatiegeïnduceerde neurocognitieve schade is nu meer dan ooit een reële zorg voor patiënten met een laaggradige hersentumor. Voor patiënten met een graad III glioom geldt al langere tijd dat zij direct postoperatief behandeld worden met radiotherapie gecombineerd met chemotherapie. In alle gevallen is de behandeling in opzet curatief.

3.4

Huidige standaard radiotherapie: Fotonentherapie

De reguliere uitwendige radiotherapie bestaat uit bestraling met fotonen, hoogenergetische pakketjes zonder massa. Fotonen leveren hun maximale dosis af aan de oppervlakte (bij intrede), en die dosis neemt vervolgens af naarmate de stralen dieper in het lichaam doordringen. Fotonentherapie heeft daarom tot gevolg dat ook gezonde weefsels en organen die vóór en achter de tumor liggen blootgesteld worden aan straling. De voorgeschreven bestralingsdosis om een adequate tumorcontrole te krijgen bij laaggradige hersentumoren met een gunstige prognose is 50,4 Gy in 28 fracties van 1,8 Gy (volgens ICRU norm: 95-107%).

Techniekverbeteringen van radiotherapie met fotonen richten zich op het zo precies mogelijk bestralen van de tumor (precisie bestraling) met als doel het DNA in het tumorweefsel en daarmee de tumorcellen te vernietigen, met zo min mogelijk straling op het omliggende gezonde weefsel. Voorbeelden van meer recent ontwikkelde precisiebestralingstechnieken zijn: intensiteitgemoduleerde radiotherapie (IMRT), intensiteitgemoduleerde arc- of boogtherapie (IMAT/VMAT/ARC), en stereotactische radiotherapie. Laatstgenoemde is alleen effectief als het kleine, duidelijke begrensde hersentumoren betreft.

¹⁶ Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, et al. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. *N Engl J Med* 2016; 374(14): 1344-55

4 Is er een causale relatie tussen radiotherapie met fotonen en (late) neurocognitieve functiestoornissen en overige (late) complicaties?

4.1 Inleiding

Hoe verschillende weefsels (zowel kankerweefsel als gezond weefsel) reageren op straling is afhankelijk van de gevoeligheid van het weefsel als ook de mate waarin weefsel in staat is tot herstel. In het algemeen geldt dat de kans op radiatiegeïnduceerde complicaties afhangt van de hoeveelheid (volume) gezond weefsel dat straling ontvangt en de stralingsdosis dat dit volume ontvangt: een hogere stralingsdosis en een groter volume dat blootgesteld wordt aan deze dosis leiden tot een hoger risico op (late) complicaties. Echter, de gevoeligheid en het vermogen tot herstel van het specifieke weefsel/structuur bepalen vanaf welke dosis er een reële kans op complicaties is. Dit is de zogeheten tolerantiedosis van het specifieke weefsel/structuur.

Op basis van een recente systematische review van *Lambrecht et al. (2018)*¹⁷ blijkt dat veel risicogebieden in het hoofdhalsg gebied een hogere bestralingstolerantiedosis hebben dan de voorgeschreven bestralingstotaaldosis voor laaggradige hersentumoren. Dit betekent dat voor deze structuren de kans op radiatiegeïnduceerde complicaties klein is: de drempel waarboven er een reële kans op complicaties is wordt immers niet overschreden. Niettemin blijkt dat de tolerantiedoses van de hippocampus, hypothalamus/hypofyse, cochleaire en oculaire structuren rond of lager dan de voorgeschreven dosis van 50,4 Gy te liggen. Het betreft kritieke hersenstructuren die van belang zijn voor het functioneren en de kwaliteit van leven van patiënten. Schade aan deze hersenstructuren kan leiden tot neurocognitieve functiestoornissen, endocriene functiestoornissen, otologische complicaties en oculaire complicaties.

In dit hoofdstuk beschrijven we de beschikbare evidence over de relatie tussen radiotherapie (met fotonen) en neurocognitieve functiestoornissen en overige (late) complicaties bij laaggradige hersentumoren.

4.2 Neurocognitieve functiestoornissen

Bij patiënten met een glioom zijn er verschillende factoren die de neurocognitieve functies kunnen aantasten. Ten eerste de tumor zelf. Gliomen zijn diffuus infiltrerende tumoren die zich tussen de witte stof banen manifesteren en uitbreiden. Wanneer een glioom een langzame groei vertoont, heeft het gezonde hersenweefsel mogelijkheden om de architectuur hierop aan te passen waardoor specifieke neurologische functies kunnen herstellen of intact kunnen blijven. Dit fenomeen van aanpassen van het hersenweefsel wordt plasticiteit genoemd. Het is deze plasticiteit van het hersenweefsel dat verklaart waarom patiënten na (uitgebreide) chirurgische resectie van een glioom relatief goed kunnen blijven functioneren.¹⁸ Naast de tumor zelf en de chirurgische behandeling, kan anti-epileptische medicatie ook de neurocognitieve functies negatief beïnvloeden.¹⁹ De

¹⁷ Lambrecht M, Eekers DBP, Alapetite C, et al. Radiation dose constraints for organs at risk in neuro-oncology; the European Particle Therapy Network consensus. *Radiother Oncol* 2018; 128(1): 26-36.

¹⁸ Duffau H. The huge plastic potential of adult brain and the role of connectomics: New insights provided by serial mappings in glioma surgery. *Cortex* 2014; 58: 325-337.

¹⁹ Soffiotti R, Baumert BG, Bello L, et al. Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO Task Force. *European Journal of Neurology* 2010; 17: 1124-1133.

rol van chemotherapie lijkt vooralsnog beperkt.²⁰ Radiotherapie is een andere factor die veelvuldig werd onderzocht in relatie tot het neurocognitief functioneren. In het verleden werden patiënten met hersenmetastasen vaak bestraald met totale schedelbestraling, waarbij het gehele brein een dosis kreeg van 20 tot 30 Gy. In een overzichtartikel waarin 16 artikelen betreffende 12 studies werden geanalyseerd, werden 3 maanden na totale schedelbestraling bij 31-57% neurocognitieve functiestoornissen geconstateerd (op basis van verschillende definities), toenemend naar 48-87% van de patiënten 1 jaar na behandeling.²¹ In paragraaf 3.3 is al aangegeven dat vanwege de kans op deze radiatiegerelateerde neurocognitieve functiestoornissen, tot voor kort een afwachtend beleid werd gevoerd ten aanzien van radiotherapie bij patiënten met een laaggradige tumor en een gunstige prognose.

Hieronder beschrijven wij studies waarin de relatie tussen radiotherapie en neurocognitieve functiestoornissen werd onderzocht bij tenminste 20 volwassen patiënten met een laaggradig glioom. Daarnaast beschrijven wij ook studies waarin de relatie tussen radiotherapie en neurocognitieve functiestoornissen werd onderzocht bij patiënten die bestraald werden vanwege een hoofd-halstumor. Bij bestraling van een hoofd-halstumor kan er ongewenste straling op gezond hersenweefsel in de nabijheid van de tumor terechtkomen, en wordt een eventuele relatie tussen straling en neurocognitieve functiestoornissen zeker niet veroorzaakt door de tumor zelf of het gebruik van anti-epileptica.

4.2.1 *Prospectieve studies bij laaggradige hersentumoren*

*Vigliani et al. (1996)*²² onderzochten de relatie tussen neurocognitieve functiestoornissen en radiotherapie in een vergelijkende studie bij 31 patiënten met een laaggradig of anaplastisch glioom en een goede prognose, vanaf baseline tot 4 jaar na behandeling. Van de totale populatie werden 17 patiënten behandeld met conventionele focale fotontherapie met een stralingsdosis variërend van 54-55,8 Gy, in fracties van 1,8 Gy. De overige 14 patiënten werden niet behandeld met radiotherapie. Neurocognitief functioneren werd op baseline, na 6 maanden en vervolgens iedere 12 maanden gemeten met een neuropsychologisch onderzoek (12 testen). Het beloop van het neurocognitief functioneren werd geanalyseerd ten opzichte van baseline.

De onderzoekers vonden dat alle patiënten in beide groepen bij aanvang test scores binnen de normale range hadden. De 17 patiënten die behandeld waren met radiotherapie vertoonden 6 maanden na behandeling een afname in de gemiddelde score op 10 van de 12 testen waarbij alleen de afname in reactietijd statistisch significant was. Na 12 maanden waren alle testresultaten genormaliseerd en dit bleef zo tot het einde van de follow-up (48 maanden). Bij de 14 patiënten die niet behandeld waren met radiotherapie was op t=6 maanden geen sprake van afname in scores. Ook tijdens de follow-up periode werd geen verslechtering van scores gevonden. Wel werd in beide groepen een verbetering op 2 tests gezien ("Recall of the Rey's figure" en "Verbal Span"), wat volgens de onderzoekers mogelijk het gevolg van een leereffect is. De onderzoekers concludeerden dat patiënten behandeld met radiotherapie vroege (binnen 6 maanden) cognitieve functiestoornissen ontwikkelen, maar dat deze voorbijgaan zijn. Radiotherapie heeft volgens de onderzoekers daarmee geen blijvend nadelig effect op het

²⁰ Habets EJ, Taphoorn MJ, Nederend S, et al. Health-related quality of life and cognitive functioning in long-term anaplastic oligodendroglioma and oligoastrocytoma survivors. *J Neurooncol* 2014; 116(1): 161-168.

²¹ Tallet AV, Azria D, Barlesi F, et al. Neurocognitive function impairment after whole brain radiotherapy for brain metastases: actual assessment. *Radiat Oncol* 2012; 7: 77.

²² Vigliani MC, Sichez N, Poisson M, et al. A prospective study of cognitive functions following conventional radiotherapy for supratentorial gliomas in young adults: 4-year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35(3): 527-33.

neurocognitief functioneren tot 4 jaar na diagnose.

*Armstrong et al. (2002)*²³ volgden 26 patiënten met een laaggradige hersentumor vanaf baseline (4-6 weken na de operatieve ingreep, voorafgaand aan de behandeling met radiotherapie) tot 6 jaar na behandeling m.b.v. een jaarlijks uitgevoerd neuropsychologisch onderzoek. Patiënten werden behandeld met focale radiotherapie met een gemiddelde stralingsdosis van 46-55,6 Gy, met fracties van gemiddeld 1,8-2,0 Gy. Neurocognitieve testresultaten werden uitgedrukt in Z-scores (d.w.z. het aantal standaarddeviaties dat een gemiddelde testwaarde van de verwachte waarde verschilt). De onderzoekers concludeerden dat tot vijf jaar na de behandeling met radiotherapie er sprake was van voorbijgaande neurocognitieve stoornissen, en in sommige gevallen een verbetering ten opzichte van baseline als gevolg van behandel-effecten. Dit is conform de hierboven beschreven bevindingen van *Vigliani et al. (1996)*. Na vijf jaar werd in hetzelfde cohort bij een aantal patiënten een significante selectieve afname in het geheugen geconstateerd.

*Brown et al. (2003)*²⁴ onderzochten korte en lange termijn effecten van radiotherapie in een prospectieve, gerandomiseerde klinische trial met 203 patiënten met een supratentorieel laaggradig glioom, verdeeld over twee groepen. Eén groep werd behandeld met radiotherapie met een stralingsdosis van 50,4 Gy in 28 fracties. De andere groep werd behandeld met radiotherapie met een stralingsdosis van 64,8 Gy in 36 fracties. Neurocognitief functioneren werd gemeten met de Folstein Mini-Mental State Examination (MMSE) op baseline, vervolgens elke vier maanden gedurende 2 jaar, elke 6 maanden gedurende de volgende 3 jaar en ten slotte elk jaar tot 15 jaar. De mediane follow-up tijd was 7,4 jaar. Een klinisch relevant verschil werd gedefinieerd als meer dan 3 punten verandering op de MMSE schaal.

Na 1, 2 en 5 jaar werd bij respectievelijk 8,2%, 4,6% en 5,3% van alle onderzochte patiënten (d.w.z. beide behandelarmen samen genomen) zonder tumorprogressie een klinisch relevante achteruitgang geconstateerd ten opzichte van baseline. Er werd geen verschil vastgesteld tussen de groep die een hoge stralingsdosis en de groep die een lage stralingsdosis had gekregen. Baseline variabelen als stralingsdosis, conformele versus conventionele radiotherapie, leeftijd, geslacht, tumorgrootte, epileptische aanvallen, en het gebruik van anti-epileptica waren niet gerelateerd aan het optreden van neurocognitieve functiestoornissen. Bij de interpretatie van de resultaten dient men rekening te houden met het feit dat de MMSE, ontwikkeld als een screeningsinstrument voor dementie, niet sensitief genoeg is voor het opsporen van neurocognitieve functiestoornissen.²⁵ Dit zou betekenen dat de gevonden resultaten een onderschatting zijn van het werkelijke effect.

4.2.2 Cross-sectionele studies bij laaggradige hersentumoren

*Tapfoorn et al. (1994)*²⁶ onderzochten in een vergelijkende cross-sectionele studie het vóórkomen van neurocognitieve functiestoornissen bij nog in leven zijnde, klinisch en radiologisch stabiele patiënten die in het verleden in hetzelfde ziekenhuis behandeld waren met of zonder fotonetherapie in verband met een laaggradig

²³ Armstrong CL, Hunter JV, Ledakis GE, et al. Late cognitive and radiographic changes related to radiotherapy: initial prospective findings. *Neurology* 2002; 59(1): 40-48.

²⁴ Brown PD, Buckner JC, O'Fallon JR, et al. Effects of radiotherapy on cognitive function in patients with low-grade glioma measured by the folstein mini-mental state examination. *J Clin Oncol* 2003; 21(13): 2519-2524.

²⁵ Meyers CA, Wefel JS. The use of the mini-mental state examination to assess cognitive functioning in cancer trials: no ifs, ands, buts, or sensitivity. *J Clin Oncol* 2003; 21(19): 3557-3558.

²⁶ Tapfoorn MJ, Schiphorst AK, Snoek FJ, et al. Cognitive functions and quality of life in patients with low-grade gliomas: the impact of radiotherapy. *Ann Neurol* 1994; 36(1): 48-54.

glioom. De totale populatie bestond uit 41 patiënten (focale radiotherapie (45-63 Gy): n=20, geen radiotherapie: n=21). De gemiddelde follow-up periode was 3,5 jaar gemeten vanaf diagnose. Het neurocognitief functioneren werd getest met een neuropsychologisch onderzoek op concentratievermogen, geheugen, verbale IQ, visuospatiële functies en uitvoerende functies. Om voor eventuele selectiebias te controleren werden patiënten gematcht op leeftijd en interval tussen diagnose en testmoment. De testresultaten van beide groepen werden vergeleken met die van patiënten met een hematologische maligniteit. De onderzoekers constateerden dat er gemiddeld 3,5 jaar na diagnose geen significante verschillen in neurocognitief functioneren waren tussen de patiënten met een glioom die met en zonder radiotherapie behandeld waren, terwijl beide groepen wel slechter scoorden op de meeste testen dan de patiënten met een hematologische maligniteit.

*Klein et al. (2002)*²⁷ en een aantal jaren later *Douw et al. (2009)*²⁸ onderzochten in een vergelijkende cross-sectionele studie met behulp van een neuropsychologisch onderzoek het vóórkomen van neurocognitieve functiestoornissen bij nog in leven zijnde, klinisch en radiologisch stabiele patiënten die in het verleden (jaren '80 en '90) behandeld waren in verband met een laaggradig glioom met of zonder fotontherapie: *Klein et al. (2002)* in 195 patiënten (radiotherapie n=104, geen radiotherapie n=91) gemiddeld 6 jaar na diagnose en *Douw et al. (2009)* in 65 patiënten (radiotherapie n=32, geen radiotherapie n=33) gemiddeld 12 jaar na diagnose.

De patiënten behandeld met radiotherapie waren afkomstig uit een ziekenhuis waar het gebruikelijk was om direct na de operatie te starten met radiotherapie, terwijl de patiënten die zonder radiotherapie behandeld afkomstig waren uit een ziekenhuis waar het beleid was om niet met radiotherapie te behandelen. Beide groepen kwamen overeen qua geslacht, opleidingsniveau, tumortype, tumorlocatie, en het gebruik van anti-epileptica. Statistisch significante verschillend waren de groepen qua leeftijd, type chirurgische interventie, aantal jaren follow-up tijd en het functioneringsniveau. De gemiddelde stralingsdosis van de met radiotherapie behandelde patiënten in de studie van *Klein et al.* was 55,6 Gy (met of zonder boost), met een gemiddelde fractiedosis van 2 Gy. In de studie van *Douw et al. (2009)* was dit 56,6 Gy (met of zonder boost), en het gemiddeld aantal fracties was 30,6.

Tijdens het neuropsychologisch onderzoek werden verschillende cognitieve functies getest, en cognitieve functiestoornissen werden gedefinieerd als een afwijkende score (2 SD onder het gemiddelde van een gezonde controlepopulatie) op 5/18 testen (*Douw et al. 2009*) of 4/20 testen (*Klein et al. 2002*). De studie van *Klein et al. (2002)* toonde dat 39% van de patiënten die met fotontherapie behandeld waren neurocognitieve beperkingen had tegenover 29% van de patiënten die niet met fotontherapie behandeld waren. Dit verschil was niet statistisch significant. In de studie van *Douw et al. (2009)* waren deze percentages 53% in de met fotontherapie behandelde patiënten en 27% in de zonder fotontherapie behandelde patiënten. Dit verschil was wel statistisch significant ($p < 0,05$). *Douw et al. (2009)* onderzochten verder of de gevonden relatie tussen radiotherapie en het ontwikkelen van neurocognitieve functiestoornissen tussen 6 en 12 jaar verstoord was door confounding effecten op verschillende testresultaten. Zij vonden statistisch significante interactie-effecten van het gebruik van anti-epileptica en type chirurgische interventie (resectie of biopsie) op de domeinen uitvoerend

²⁷ Klein M, Heimans JJ, Aaronson NK, et al. Effect of radiotherapy and other treatment-related factors on mid-term to long-term cognitive sequelae in low-grade gliomas: a comparative study. *Lancet* 2002; 360(9343): 1361-1368.

²⁸ Douw L, Klein M, Fagel SS, et al. Cognitive and radiological effects of radiotherapy in patients with low-grade glioma: long-term follow-up. *Lancet Neurol* 2009; 8(9): 810-818.

functioneren, psychomotorisch functioneren, werkgeheugen en snelheid van informatieverwerking, maar niet voor concentratievermogen. Dit betekent dat het effect van radiotherapie op de afname van het concentratievermogen *niet* anders is voor patiënten die anti-epileptica gebruikten dan voor patiënten die geen anti-epileptica gebruikten. Hetzelfde geldt voor patiënten die een resectie hadden ondergaan in vergelijking met patiënten bij wie alleen een biopsie was verricht. Voor andere domeinen van neurocognitief functioneren geldt dat het effect van radiotherapie *wel* verschillend is voor patiënten die wel anti-epileptica gebruikten vergeleken met patiënten die geen anti-epileptica gebruikten, en voor patiënten die een resectie hadden ondergaan vergeleken met patiënten bij wie een biopsie was verricht. Waarschijnlijk hebben de gevonden percentages een multifactoriële oorzaak, waarvan radiotherapie er één is, maar het gevonden verschil is niet geheel toe te schrijven aan het effect van radiotherapie.

*Surma-Aho et al. (2001)*²⁹ onderzochten lange termijn effecten van radiotherapie in een cross-sectionele vergelijkende studie onder patiënten met een laaggradig glioom.

In deze studie werd een neuropsychologische onderzoek verricht in 51 patiënten met een laaggradig glioom (inclusief recidieven): 28 patiënten hadden een behandeling met radiotherapie (focaal of totale schedel) ondergaan en 23 patiënten niet. De mediane dosis voor patiënten die focaal (n=9) bestraald waren, was 60 Gy en de range van het aantal fracties was 28-34. De gemiddelde dosis voor patiënten bij wie de gehele schedel was bestraald (n=19), was 40 Gy met een boost van 20-28 Gy op de tumor zelf. De gemiddelde tijd tussen operatie en neuropsychologisch onderzoek was voor patiënten die radiotherapie hadden ondergaan 7 jaar en voor patiënten zonder radiotherapie 10 jaar. Patiënten behandeld met radiotherapie vertoonden statistisch significante slechtere neurocognitieve testresultaten dan patiënten die geen radiotherapie hadden ondergaan. De gevonden verschillen bleven statistisch significant na correctie voor leeftijd, opleidingsniveau, tijd sinds operatie en omvang van de tumor. De groep patiënten zonder radiotherapie bestond uit relatief meer patiënten met een graad I glioom. Subgroep analyse met enkel patiënten met een graad II glioom (n=40) liet zien dat patiënten behandeld met radiotherapie significant slechter scoorden dan patiënten die niet met radiotherapie waren behandeld. Overige subgroep analyses lieten zien dat patiënten met een totale resectie, patiënten zonder epilepsie, patiënten zonder progressie en patiënten zonder chemotherapie in de radiotherapiegroep slechter scoorden dan patiënten die zonder radiotherapie behandeld waren. Het verschil in testcores tussen patiënten die focaal bestraald waren of een totale schedelbestraling hadden ondergaan was niet statistisch significant.

4.2.3

Studies bij hoofd-halstumoren

Omdat in het geval van neuro-oncologische tumoren de tumor zelf en het gebruik van anti-epileptica ook van invloed kunnen zijn op het neurocognitief functioneren, beschrijven wij in aanvulling op bovenstaande evidence ook studies over neurocognitieve functiestoornissen bij patiënten die met radiotherapie behandeld zijn in verband met een hoofd-halstumor. Bij deze patiëntenpopulatie kan bij bestraling ongewenste straling op gezond hersenweefsel in de nabijheid van de tumor terechtkomen, en wordt een eventuele relatie tussen straling en neurocognitieve functiestoornissen zeker niet veroorzaakt door de tumor zelf of het gebruik van anti-epileptica.

²⁹ Surma-aho O, Niemela M, Vilkki J, et al. Adverse long-term effects of brain radiotherapy in adult low-grade glioma patients. *Neurology* 2001; 56(10): 1285-1290.

In een prospectieve studie van *Zer et al. (2017)*³⁰ werden neurocognitieve functiestoornissen onderzocht bij 80 patiënten met een histologisch bevestigde hoofd-hals tumor, die behandeld werden met chemoradiatie of radiotherapie, en 40 gezonde controles. Neuropsychologisch onderzoek werd verricht op baseline, en vervolgens 6, 12 en 24 maanden na baseline. Neurocognitieve testcores werden uitgedrukt in Z-scores. Baseline scores van patiënten en controles waren vergelijkbaar. Patiënten lieten een statistisch significante afname in neurocognitief functioneren zien na 6, 12 en 24 maanden, met name in de domeinen intellectuele capaciteit, concentratievermogen, verbale geheugen, handelend vermogen en motoriek.

*McDowell et al. (2019)*³¹ onderzochten neurocognitieve functiestoornissen in een cohort van 102 patiënten, die waren behandeld met IMRT met fotonen in verband met een nasofarynxcarcinoom. De mediane follow-up tijd na behandeling was 7,5 jaar (range: 4,2-11,1 jaar). Het neurocognitief functioneren werd gemeten met de Montreal Cognitive Assessment (MoCA)³² en symptomen van apathie, remmingen in gedrag en handelend vermogen werd gemeten met de Frontal Systems Behavior Scale (FrSBe).³³ Laatstgenoemde instrument werd voorafgaand aan de behandeling en bij follow-up afgenomen bij zowel de patiënt als een familielid. Voorafgaand aan de behandeling werden geen klinisch relevante stoornissen gevonden, op basis van zowel de rapportage van de patiënt als het familielid. Na de behandeling met IMRT met fotonen werden er klinisch relevante stoornissen gerapporteerd door zowel de patiënt als het familielid. Laatstgenoemde rapporteerde een hogere incidentie aan stoornissen dan de patiënt (48%/66% apathie, 35%/53% remmingen in gedrag, 39%/56% stoornissen in het handelend vermogen). Op basis van de MoCA-scores werden in 33 (32%) van de patiënten neurocognitieve beperkingen (MoCA scores <23) waargenomen.

Hoewel uit deze studies niet duidelijk is hoeveel straling de hersenen hadden ontvangen, ondersteunen zij dat er een relatie is tussen straling op de hersenen en het ontstaan van functiestoornissen in verschillende neurocognitieve domeinen. Deze relatie wordt in deze patiëntenpopulatie niet vertekend door de aanwezigheid van een tumor in de hersenen en het eventueel daaraan gerelateerde gebruik van anti-epileptica. Wel moet opgemerkt worden dat in deze patiëntenpopulatie de bekende risicofactoren voor hoofd-halstumoren ook het risico op neurocognitieve stoornissen als gevolg van vasculaire problemen kunnen verhogen. Gezien de normale resultaten op baseline lijkt het echter niet waarschijnlijk dat de gevonden neurocognitieve functiestoornissen na bestraling volledig door andere risicofactoren worden veroorzaakt.

4.3 Overige cruciale complicaties

4.3.1 Endocriene functiestoornissen

In de systematische review en meta-analyse van *Appelman-Dijkstra et al. (2011)*³⁴

³⁰ Zer A, Pond GR, Razak ARA, et al. Association of Neurocognitive Deficits With Radiotherapy or Chemoradiotherapy for Patients With Head and Neck Cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2017.

³¹ McDowell LJ, Ringash J, Xu W, et al. A cross sectional study in cognitive and neurobehavioral impairment in long-term nasopharyngeal cancer survivors treated with intensity-modulated radiotherapy. *Radiother Oncol* 2019; 131: 179-185.

³² De Montreal Cognitive Assessment is een beknopt screeningsinstrument voor het meten van cognitieve achteruitgang en bevat de volgende 8 cognitieve domeinen: executieve functies, visuospatiële vaardigheden, aandacht, concentratie en werkt tempo, taal, korte termijn geheugen en oriëntatie. Available from: <http://www.mocatest.org/>

³³ The FrSBe is een zelfrapportage instrument met 46 items, met drie subschalen: Apathie (14 items), Remming (15 items) en handelend vermogen (17 items).

³⁴ Appelman-Dijkstra NM, Kokshoorn NE, Dekkers OM, et al. Pituitary dysfunction in adult patients after cranial

werden 8 studies met in totaal 265 patiënten met een primaire hersentumor geïncludeerd, bij wie de relatie tussen radiotherapie met fotonen en endocriene functiestoornissen is onderzocht. De onderzochte populaties waren zeer heterogeen voor wat betreft leeftijd, type en ernstgradering van de tumor (inclusief hooggradige tumoren) en interventie (al dan niet in combinatie met chemotherapie). De gemiddelde stralingsdosis op de tumor varieerde van 40-54 Gy. Een aantal studies rapporteerde over de stralingsdosis op de hypofyse, variërend van 0-50 Gy. De gemiddelde follow-up duur varieerde van 2 tot 13,1 jaar. De gepoolde prevalentie van endocriene functiestoornissen (alle ernstgraderingen) was 66% (95% BI: 55%-76%).

In een gerandomiseerde studie van *Baumert et al. (2017)*³⁵, waarin de effectiviteit van chemotherapie versus radiotherapie (met 3D conformele fotonetherapie, 3DCRT) bij patiënten met een histologisch vastgesteld graad II glioom werd onderzocht, ontwikkelden 9 van de 240 patiënten (3,9%) uit de radiotherapie groep een graad 1-2 endocriene functiestoornis.³⁶ De mediane follow-up duur was 4 jaar.

4.3.2 *Otologische complicaties*

Een lange termijn follow-up van een fase II studie waarin 37 patiënten met een laaggradig glioom tussen 1988 en 1993 behandeld waren met een relatief hoge dosis radiotherapie met fotonen (72,6 Gy in fracties van 1,1 Gy, 2x per dag), liet zien dat 1 van de 37 patiënten een graad 2 otologische complicatie³⁷ ontwikkelde gedurende een mediane follow-up periode van 10 jaar (*Jeremic et al. (2003)*³⁸). Een gerandomiseerde studie (inclusie van patiënten tussen 1986-1994) waarin de effectiviteit van een hoge (64,8 Gy/36 fracties) versus lage dosis (50,4 Gy/28 fracties) radiotherapie met fotonen werd onderzocht, liet zien dat 6% van de in totaal 203 patiënten met een laaggradig glioom een otitis (geen gradering beschreven) ontwikkelde (*Shaw et al. (2002)*³⁹). De mediane follow-up tijd van het gehele cohort wordt niet vermeld in de publicatie, van de nog in leven zijnde patiënten was de mediane follow-up tijd 6,4 jaar. Er was geen verschil in de incidentie van otitis tussen beide studiearmen. In de eerder beschreven gerandomiseerde studie van *Baumert et al. (2017)* waarin de effectiviteit van chemotherapie vergeleken werd met 3DCRT ontwikkelden 39 van de 240 patiënten met een graad II glioom in de radiotherapie groep een graad 1-2 gehoorstoornis en 1,8% een graad 3 gehoorstoornis.

4.3.3 *Oculaire complicaties*

In de studie van *Baumert et al. (2017)*, eerder ook beschreven in paragraaf 4.3, ontwikkelden 38 van de 240 patiënten (15,8%) met een graad II glioom in de radiotherapie groep een graad 1-2 oculaire complicatie of visusstoornis.

4.4 **Pathofysiologie**

Radiotherapie beschadigt het DNA in cellen, waardoor cellen niet meer kunnen delen en afsterven. Kankercellen delen sneller dan gezonde cellen, en zijn hierdoor gevoeliger voor straling. Dat wil zeggen dat ze sneller beschadigd raken en ook

radiotherapy: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(8): 2330-2340.

³⁵ Baumert BG, Hegi ME, van den Bent MJ, et al. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol* 2016; 17(11): 1521-1532

³⁶ In de studie is niet vermeld hoe de ernst is gegradeerd.

³⁷ Otologische complicaties zijn in deze studie gedefinieerd volgens de criteria van de joint Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) en de European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)

³⁸ Jeremic B, Milicic B, Grujicic D, et al. Hyperfractionated radiation therapy for incompletely resected supratentorial low-grade glioma: a 10-year update of a phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57(2): 465-471.

³⁹ Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, et al. Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2002; 20(9): 2267-76.

minder goed kunnen herstellen van de schade dan gezonde cellen. In hoeverre schade aan gezonde hersencellen leidt tot complicaties is afhankelijk van de locatie van het doelgebied in de hersenen en de tolerantiedosis van bepaalde structuren. Zoals reeds in paragraaf 4.1 is beschreven liggen de tolerantiegrenzen van relevante structuren betrokken bij neurocognitieve functies, endocriene functies, gehoor en zicht lager of gelijk aan de voorgeschreven dosis bij laaggradige gliomen.

Binnen de radiotherapie is door bestraling geïnduceerde neurocognitieve schade één van de belangrijkste zorgen omtrent radiotherapie in en rond de hersenen. Hoewel het mogelijk is om specifieke neurocognitieve functies toe te schrijven aan specifieke regio's in de hersenen, worden technieken die deze regio's herkennen nog nauwelijks ingezet in de radiotherapie. Uitzondering hierop is de hippocampus. De hippocampus is een regio in de hersenen die een belangrijke rol speelt in het geheugen, het leerproces, ruimtelijke oriëntatie en emotionele sturing. Daarnaast bevindt zich een stamcel compartiment in de hippocampus, dat mogelijke een belangrijke rol speelt in herstel en plasticiteit van de hersenen. Meerdere studies hebben laten zien dat straling tot veranderingen in de hippocampus en een achteruitgang in de geheugenfunctie leidt, en dat een lagere stralingsdosis op de hippocampus de geheugenfunctie (deels) kan sparen.^{40 41 42} Er zijn echter steeds meer aanwijzingen dat ook patiënten bij wie de hippocampus niet in het bestraalde gebied ligt, late neurocognitieve stoornissen kunnen ontwikkelen.⁴³ ⁴⁴ Hoe bestraling precies tot deze late neurocognitieve schade leidt is nog niet helemaal opgehelderd. *Greene-Schlosser et al. (2012)*⁴⁵ concludeerden in hun review dat een samenspel van veranderingen op moleculair, cellulair en/of micro anatomisch niveau in verschillende delen van de hersenen tot late neurocognitieve functiestoornissen kan leiden.

4.5

Conclusie

Op basis van de in dit hoofdstuk beschreven evidence is het aannemelijk dat er een causale relatie is tussen straling op de hersenen en neurocognitieve stoornissen. Hoewel de beschreven studies naar neurocognitief functioneren bij laaggradige tumoren ieder hun methodologische beperkingen hebben, zijn er aanwijzingen dat de negatieve effecten van straling op de hersenen op de korte termijn beperkt en van voorbijgaande aard zijn, maar dat meer dan vijf jaar na diagnose/behandeling blijvende negatieve effecten van radiotherapie op neurocognitie zichtbaar worden. Voor de overige late cruciale complicaties zijn de aanwijzingen voor een causale relatie beperkter, maar op basis van de beschreven pathofysiologie is het aannemelijk dat deze complicaties kunnen optreden indien de hypofyse/hypothalamus, de otologische en oculaire structuren in de nabijheid van het doelgebied van de bestraling liggen.

⁴⁰ Gondi V, Hermann BP, Mehta MP, et al. Hippocampal dosimetry predicts neurocognitive function impairment after fractionated stereotactic radiotherapy for benign or low-grade adult brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 83: e487-e493.

⁴¹ Ma TM, Grimm J, McIntyre R, et al. A prospective evaluation of hippocampal radiation dose volume effects and memory deficits following cranial irradiation. *Rad Oncol* 2017; 125: 234-240.

⁴² Okoukoni C, McTyre ER, Ayala Peacock DN, et al. Hippocampal dose volume histogram predicts Hopkins Verbal Learning Test scores after brain irradiation. *Advances in Rad Oncol* 2017; 2: 624-629.

⁴³ Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, et al. Effect of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiation therapy on cognitive function in patients with 1 to 3 brain metastases. *JAMA* 2016; 316(4): 401-409.

⁴⁴ Sundgren, P. C. and Cao, Y. Brain irradiation: effects on normal brain parenchyma and radiation injury. *Neuroimaging Clin N Am* 2009; 19: 657-668.

⁴⁵ Greene-Schloesser D, Robbins ME, Peiffer AM, et al. Radiation-induced brain injury: A review. *Front Oncol* 2012; 2: 73.

5 De nieuwe interventie: protonentherapie

5.1 Fysische eigenschappen protonentherapie

Protonentherapie is een nieuwe vorm van precisie radiotherapie waarbij bestraald wordt met protonen, kerndeeltjes met een positieve elektrische lading. De beoogde stralingsdosis bij laaggradige hersentumoren is 50-54 Gy in fracties van 1,8-2,0 Gy. Protonen leveren vrijwel hun gehele stralingsenergie af ter plaatse van een nauwkeurig begrensde piek, de zogeheten Bragg peak. Dit is het punt waar een groot deel van de dosis wordt afgegeven. De precieze diepte van deze Bragg peak hangt af van de energie die aan de protonenbundel wordt meegegeven, en dit zorgt ervoor dat de tumor tot een zeer nauwkeurig doelwit kan worden gemaakt. Dit impliceert tevens dat het zogeheten doelgebied met behulp van beeldvormende technieken zeer nauwkeurig moet worden aangegeven. Door de energie van de geladen deeltjes te variëren, kan de Bragg peak verbreed worden zodat deze een scherp omschreven gebied bestrijkt waarbinnen de tumor ligt (Spread-Out Bragg Peak ofwel SOBP). Omdat de protonen ter plaatse van de Bragg peak vrijwel geheel worden geabsorbeerd, krijgt het weefsel rondom de tumor weinig of geen straling.

5.2 Protonen versus fotonen: effectiviteit

5.2.1 *Effecten op tumorcontrole en overleving*

Straling met zowel fotonen als protonen veroorzaakt DNA-schade door ruptuur van enkel- en dubbelstrengen, hetgeen leidt tot celdood.⁴⁶ Er zijn diverse preklinische studies beschikbaar die de mate van DNA-schade en de radiosensitiviteit na bestraling met fotonen en protonen met elkaar hebben vergeleken. In vitro studies tonen dat de meer complexe DNA-schade geïnduceerd door protonen zelfs meer apoptose induceert dan fotonen straling.⁴⁷ Een recente studie, waarin de radiosensitiviteit van glioom stamcellen voor protonen werd vergeleken met die voor fotonen, liet eveneens een iets hogere stralingsgevoeligheid zien voor protonen.^{48,49}

Voor wat betreft de effecten op tumorcontrole gaat men in de radiobiologie uit van gelijke effectiviteit van protonentherapie en fotonentherapie bij gebruik van dezelfde effectieve dosis. Bij het bepalen van deze effectieve dosis wordt rekening gehouden met een iets hogere biologische effectiviteit van protonen versus fotonen. Al decennialang wordt hiervoor een constante relatieve biologische effectiviteit (RBE) van 1,1 gebruikt, volgens de aanbevelingen van de 'International Commission on Radiation Units and Measurements' (ICRU).⁵⁰ De beoogde stralingsdosis van 50-54 Gy in fracties van 1,8-2,0 Gy is daarmee gelijk aan die van radiotherapie met fotonen.

De beschikbare evidence uit klinische studies over effecten van protonentherapie op overleving bij volwassenen met een laaggradig glioom is schaars, en gerandomiseerde studies waarin protonentherapie vergeleken wordt met

⁴⁶ Bedford JS. Sublethal damage, potentially lethal damage, and chromosomal aberrations in mammalian cells exposed to ionizing radiations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21(6): 1457-1469.

⁴⁷ Di Pietro C, Piro S, Tabbi G, et al. Cellular and molecular effects of protons: apoptosis induction and potential implications for cancer therapy. *Apoptosis* 2006; 11(1): 57-66.

⁴⁸ Mitteer AR, Wang Y, Shah J, et al. Proton beam radiation induces DNA damage and cell apoptosis in glioma stem cells through reactive oxygen species. *Sci Rep* 2015; 5: 13961.

⁴⁹ Chiblak s, Tang Z, Campos B, et al. Radiosensitivity of patient-derived glioma stem cell 3-dimensional cultures to photon, proton and carbon ion irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 95(1): 112-119.

⁵⁰ International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording, and reporting proton-beam therapy (ICRU report 78). *J ICRU* 2007; 7: 1-210.

fotonentherapie zijn er (nog) niet. De publicatie *Shih et al. (2015)*⁵¹ betreft de enige éénarmige prospectieve studie met follow-up duur tot 5 jaar, waarin de effectiviteit van protonentherapie op de overlevingskansen werd onderzocht bij 20 volwassen patiënten met een laaggradig glioom. De gemiddelde (focale) stralingsdosis was 54 Gy in fracties van 1,8 Gy. Overlevingspercentages na 1, 3 en 5 jaar waren 100%, 95% en 84%, respectievelijk. Progressievrije overlevingspercentages waren respectievelijk 100%, 85% en 40%. Deze percentages zijn vergelijkbaar met de percentages van een recente gerandomiseerde studie van Buckner et al. (2016) waarin moderne fotonentechnieken werden gebruikt. Deze studie toonde overlevingspercentages na 1, 3 en 5 jaar van respectievelijk 95%, 85% en 70% in de groep patiënten die enkel met fotonentherapie (54 Gy in fracties van 1,8 Gy) behandeld waren. Progressievrije overlevingspercentages waren 80%, 60% en 40%. Hoewel beide studies niet 1 op 1 met elkaar te vergelijken zijn, lijkt protonentherapie niet tot minder goede overlevingskansen te leiden dan behandeling met fotonentherapie.

Deze bevindingen worden ondersteund door een recent gepubliceerde omvangrijke retrospectieve studie van de National Cancer Data Base in de Verenigde Staten (49.405 patiënten met een glioom behandeld met fotonentherapie en 170 behandeld met protonentherapie). Patiënten behandeld met protonentherapie werden met behulp van de propensity-scoremethode gematcht met patiënten behandeld met moderne fotonentechnieken. De mediane follow-up tijd was 62,1 maanden. Patiënten met een glioom die behandeld waren met protonentherapie hadden een significant betere mediane overleving dan patiënten die met moderne fotonentechnieken (IMRT en 3D-CRT) behandeld waren, te weten 45,9 versus 29,7 maanden.⁵²

Op basis van bovenstaande kan verondersteld worden dat de effectiviteit van protonentherapie bij laaggradige gliomen, in termen van tumorcontrole en overleving, tenminste vergelijkbaar is met die van moderne fotonentechnieken. Ook bij andere vormen van kanker zijn in een Canadese HTA-studie uit 2017 aanwijzingen gevonden dat protonentherapie ten minste even effectiviteit is (kwaliteit van bewijs is overwegend laag).⁵³

5.2.2 *Precisie van bestraling*

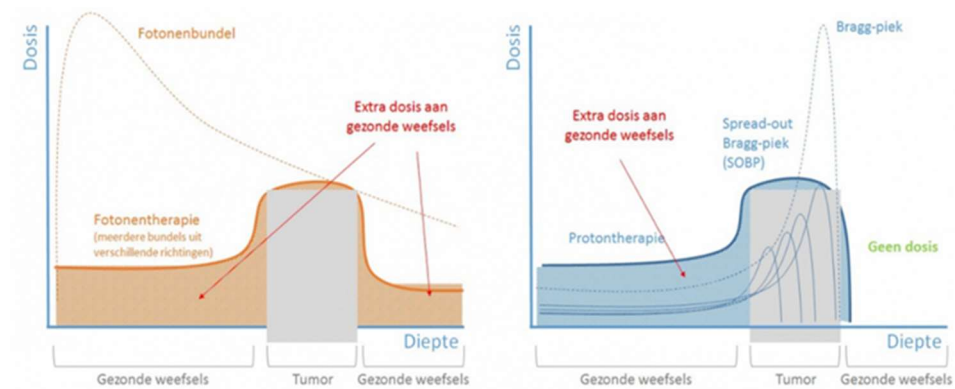
Het belangrijkste verschil tussen protonen en fotonen bij de behandeling van laaggradige hersentumoren is dat protonen hun tumorvernietigend vermogen met een grotere nauwkeurigheid kunnen leveren dan fotonen. Protonenbestraling kan daarmee, in vergelijking tot fotonenbestraling, resulteren in een substantiële vermindering in straling op de omliggende weefsels alsook een verlaging van de integrale dosis op het lichaam bij gelijke bestralingsdosis op de tumor (zie figuur 5.1).

⁵¹ Shih HA, Sherman JC, Nachtigall LB, et al. Proton therapy for low-grade gliomas: Results from a prospective trial. *Cancer* 2015; 121(10): 1712-1719.

⁵² Jhaveri J, Cheng E, Tian S, et al. Proton vs. photon radiation therapy for primary gliomas: an analysis of the National Cancer Data Base. *Front Oncol* 2018; 8: 440.

⁵³ Proton beam therapy for the treatment of cancer in children and adults: a health technology assessment. Ottawa: CADTH; 2017 Aug. (CADTH health technology assessment; no.145).

Figuur 5.1 Dosisverdeling bij bestraling van een tumor met fotonen (links) en protonen (rechts)



De vermindering van de blootstelling aan straling van de omliggende, gezonde weefsels is in overeenstemming met het fundamentele beginsel van de stralingsbescherming, ook bekend als het ALARA-principe⁵⁴: 'zo laag als redelijkerwijs haalbaar'.

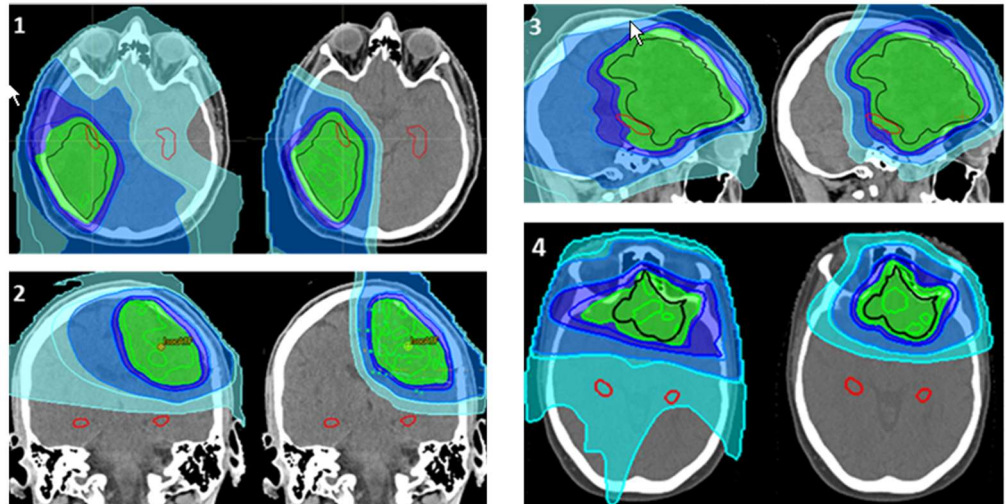
Door de fysische eigenschappen biedt bestraling met protonen bij de behandeling van hersentumoren de mogelijkheid om het omliggende gezonde (kwetsbare) hersenweefsel beter te sparen, terwijl de effectieve dosis op de tumor hetzelfde blijft. Dit zal leiden tot gelijke lokale controle van de tumor, terwijl de behandeling beter wordt verdragen als gevolg van een verminderd optreden van (late) radiatiegeïnduceerde complicaties. Dit kan op zijn beurt weer tot een verbetering van de kwaliteit van leven van deze patiënten leiden.

Ter illustratie laat figuur 5.2 een voorbeeld zien van een individuele planningsvergelijking, waarin de dosisverdeling bij bestraling van een patiënt met een glioom met fotonen en protonen wordt gesimuleerd op basis van de fysische eigenschappen van beide technieken (*Bron: Landelijke indicatie protocol protonen therapie: neuro-oncologische tumoren, LPPT/LPRNO, 25 juni 2018*).

Uit figuur 5.2 is af te lezen dat bij deze patiënt met een glioom met zowel fotonen- als protonentherapie de voorgeschreven dosis op het doelvolumen gegeven kan worden, en het hoge dosisgebied in de hersenen buiten het doelvolumen kan met beide technieken beperkt gehouden. Echter, met fotonentherapie krijgt een groot deel van de hersenen een intermediaire dosis en krijgen vrijwel de gehele hersenen een lage dosis. Met protonentherapie kan zowel de intermediaire als de lage dosis in een groot deel van de hersenen tot nul worden gereduceerd.

⁵⁴ ALARA is een acronym voor: As Low As Reasonably Achievable

Figuur 5.2 Overzicht van de dosisverdeling bij bestraling met fotonen (links) en protonen (rechts) van 4 graad II glioom patiënten. Per casus is de meest illustratieve coupe en richting weergegeven van het doelvolumen en de dosisverdeling. Groen: de voorgeschreven dosis (95-107%); donker blauw: hoge dosis (75-95%); midden blauw: intermediaire dosis (25-75%); licht blauw: lage dosis (5-25%). Zwarte lijn: doelvolumen; Rode lijn: hippocampi.



5.2.3 *Technische variant*

Op basis van bovenstaande is protonentherapie bij neuro-oncologische tumoren te beschouwen als een technische variant. Het betreft een techniekinnovatie, waarbij de essentie van de behandeling niet verandert: het doel (curatie door lokale bestraling van tumorweefsel), de manier van toedienen, de beoogde stralingsdosis en het biologische effect (op tumorcellen) van protonentherapie als ook de overlevingskansen zijn gelijk aan die van radiotherapie met fotonen. Het belangrijkste verschil is dat protonen hun tumorvernietigend vermogen met een grotere nauwkeurigheid kunnen leveren dan radiotherapie met fotonen. Dit betekent dat met protonentherapie bereikt kan worden dat weefsels en organen zowel in de nabijheid als op afstand van een tumor minder blootgesteld worden aan straling, waardoor er mogelijk minder kans is op radiatiegeïnduceerde complicaties.

5.2.4 *Claim*

Behandeling met protonentherapie bij patiënten met een neuro-oncologische tumor leidt in vergelijking met optimale radiotherapie met fotonen tot een afname in de kans op vooral (late) radiatiegeïnduceerde neurocognitieve functiestoornissen met grote impact op de kwaliteit van leven van de patiënt, doordat protonentherapie minder straling op het omliggende gezonde hersenweefsel geeft dan optimale radiotherapie met fotonen.

5.2.5 *Positionering interventie ten opzichte van standaardbehandeling/gebruikelijke behandeling*

Protonentherapie komt in de plaats van optimale fotonentherapie bij patiënten met een neuro-oncologische tumor met een gunstige prognose, bij wie een dosimetrische winst van protonentherapie op hersenweefsel bereikt kan worden op basis van een individuele planningsvergelijking. Dosimetrische winst van protonen- versus fotonentherapie wordt op basis van klinisch redeneren door de beroepsgroep

gedefinieerd als een gemiddelde dosisreductie van $\geq 5\%$ op de hippocampus (totale volume van hippocampus) en/of de supratentoriële hersenen buiten het doelvolumen.

5.3 Beschrijving standpunten, (Nederlandse) richtlijnen, en lopend onderzoek

Standpunten andere organisaties

Standpunten en aanbevelingen van andere internationale organisaties zijn niet eenduidig (zie bijlage 2). Een deel van de organisaties beschouwt protonentherapie als experimenteel bij volwassen patiënten met een neuro-oncologische tumor, en een ander deel vergoedt de behandeling voor een deel van de patiënten onder strikte voorwaarden.

Richtlijnen

Protonentherapie is nog niet opgenomen in de Nederlandse IKNL-richtlijnen en de internationale richtlijnen met betrekking tot neuro-oncologische tumoren. Er worden wel aanbevelingen gedaan over de plaats van radiotherapie (met fotonen) bij de beschreven patiëntengroep. Zie ook paragraaf 3.3.

Lopend onderzoek

In het clinicaltrials.gov-register zijn op dit moment tien klinische studies en één in silico planningsstudie geregistreerd naar de effectiviteit en veiligheid van protonentherapie bij volwassen patiënten met een laaggradige neuro-oncologische tumor. De kenmerken van de studies staan in bijlage 3.

Het betreffen twee vergelijkende klinische studies van protonen- versus fotonentherapie en acht single-arm studies met protonen. De eerste resultaten van de vergelijkende studies naar late complicaties worden niet eerder dan in 2026 verwacht. De in silico planningsstudie zou volgens de registratie afgerond zijn, maar er is nog geen publicatie over deze studie verschenen.

6 Methode systematisch literatuuronderzoek

6.1 Opstellen PICOT en onderzoeksprofiel

Om de centrale vraag van dit standpunt te beantwoorden is de volgende onderzoeksvraag geformuleerd:

Kan protontherapie bij neuro-oncologische tumoren met een gunstige prognose de kans op (late) radiatiegeïnduceerde complicaties reduceren in vergelijking met optimale fotontherapie?

Daarnaast bepalen wij:

- De minimale behandel en/of follow-up periode per uitkomst;
- De klinische relevantiegrens per uitkomst (het minimale verschil tussen de interventie- en controlegroep om van een klinisch relevant verschil te kunnen spreken);
- Het passend onderzoeksprofiel.

6.1.1 PICOT

De PICOT wordt als volgt gedefinieerd:

- Patient = de relevante patiëntenpopulatie;
- Intervention = de te beoordelen interventie;
- Comparison = bestaande interventie (controle-interventie);
- Outcome = de cruciale en belangrijke uitkomsten;
- Time = de minimaal benodigde follow-up periode.

6.1.1.1 Scoping

Op basis van de claim, literatuur en informatie van de beroepsgroep is een concept PICOT opgesteld. Deze concept PICOT is vervolgens getoetst bij relevante veldpartijen. Op basis van de reacties is de definitieve PICOT vastgesteld. De geconsulteerde partijen en de ontvangen reacties staan vermeld in hoofdstuk 7.

6.1.2 Onderzoeksvraag

In tabel 4.1 staan de relevante patiëntenpopulatie, de te beoordelen interventie en de controle-interventie weergegeven. Bijbehorende cruciale en belangrijke uitkomsten, follow-up duur en klinische relevantiegrenzen staan in tabel 4.2.

Tabel 4.1 Patiënt, interventie, controle-interventie

Patiënt	Interventie	Controle-interventie
Patiënten met een neuro-oncologische tumor met gunstige prognose ⁵⁵ die in aanmerking komen voor radiotherapeutische behandeling, en die niet geschikt zijn voor stereotactische radiotherapie	Protonentherapie	Optimale fotonentherapie

Tabel 4.2 Cruciale en belangrijke uitkomsten, behandelduur/follow-up en klinische relevantiegrens

Cruciale uitkomsten*	Follow-up	Klinische relevantiegrens
Late neurocognitieve functiestoornissen	Minimaal 5 jaar	Graad 2 of hoger: Δ NTCP \geq 10% Graad 3 of hoger: Δ NTCP \geq 5% Graad 4 en 5: Δ NTCP \geq 2%
Overige complicaties: <ul style="list-style-type: none"> • Endocriene functiestoornissen • Otologische complicaties • Oculaire complicaties 	Minimaal 1 jaar	
Belangrijke uitkomst		
Kwaliteit van leven		Grade default

* Voor het duiden van de complicaties, zoals genoemd in tabel 4.2, analyseren we de incidentie van graad 2-5 ongunstige effecten volgens de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). De klinische relevantiegrenzen zijn gebaseerd op een consensus statement van de NVRO, waarbij de achterliggende gedachte is dat bij een hogere gradering van een complicatie er meer impact is op ADL en kwaliteit van leven: een kleine afname (Δ NTCP \geq 2%) in de kans op een ernstige complicatie wordt als klinisch relevant beschouwd, terwijl een grotere afname (Δ NTCP \geq 10%) in het complicatierisico wordt gevraagd als het om minder ernstige complicaties gaat.

6.1.3

Passend onderzoeksprofiel

Een RCT geeft bij de beoordeling van de effectiviteit en de complicatiekansen van een nieuwe bestralingstechniek de meest betrouwbare resultaten. Omdat laaggradige hersentumoren zeldzaam zijn, en de relevante complicaties zich vaak pas vele jaren na behandeling met radiotherapie voordoen zouden de resultaten van een RCT vele jaren op zich laten wachten. Dit brengt automatisch met zich mee - gezien de snelle ontwikkelingen in de radiotherapie - dat de resultaten tegen de tijd dat zij beschikbaar zijn, hoogstwaarschijnlijk verouderd zullen zijn. Ten slotte zou men zich kunnen afvragen of het verenigbaar is met het principe van equipose en het ALARA-principe om een RCT uit te voeren waarin een deel van de patiënten gerandomiseerd zou worden voor een behandeling (d.w.z. fotonentherapie) die een ongunstigere dosisverdeling in de gezonde weefsels heeft ten opzichte van de te onderzoeken interventie (d.w.z. protonentherapie). Om deze redenen is het niet waarschijnlijk dat onderbouwing voortkomend uit RCT's in dit

⁵⁵ Meer dan 50% 10-jaarsoverleving

geval beschikbaar zijn of zullen komen. Verder is er in lijn met onze eerdere standpunten aangegeven dat er sprake is van een technische variant, waardoor ook andere studies dan een RCT passend worden geacht. In het specifieke geval van protonentherapie betekent dit dat ook *in silico* model planningsstudies en Normal Tissue Complication Probability (NTCP) modellen – mits van voldoende kwaliteit – kunnen helpen bij het beantwoorden van de vraag of protonentherapie meerwaarde heeft ten opzichte van fotonentherapie.

6.2 Zoeken en selecteren van de evidence

De zoekstrategie heeft tot doel gepubliceerde studies te vinden die voldoen aan de volgende inclusiecriteria: de in de PICOT gedefinieerde onderdelen, meting van tenminste één van de in de PICOT gedefinieerde uitkomsten en een onderzoeksopzet uit het passend onderzoeksprofiel.

Als basis zijn het document over NTCP-modellen bij neuro-oncologische tumoren en het indicatieprotocol van het Landelijk Platform Protonentherapie (LPPT)/Landelijk Platform Radiotherapie Neuro-oncologie (LPRNO) gebruikt. In het indicatieprotocol beargumenteert de beroepsgroep waarom en voor welke patiënten met een neuro-oncologische tumor zij vinden dat protonentherapie tot het verzekerde pakket zou moeten behoren.

Nadere analyse van deze documenten heeft ertoe geleid dat wij een aanvullende search hebben gedaan naar klinische studies en planningsstudies, die is uitgevoerd per uitkomstmaat. Er is zowel naar systematische reviews als naar primaire studies gezocht. De zoektermen en doorzochte databases zijn weergegeven in bijlage 2. Er is geen aanvullende search naar NTCP modellen en dosis-volume-effect relaties gedaan aangezien de LPPT/LPRNO een transparante en uitgebreide literatuur search heeft verricht, die goed aansluit bij onze PICOT.

6.3 Beoordelen van de geloofwaardigheid van de onderbouwing

De methode die het Zorginstituut gebruikt om de geloofwaardigheid van de effectschatters per uitkomstmaat te beoordelen is de GRADE methode. De GRADE methode is niet geschikt om de kwaliteit van de uitkomsten van modelstudies te beoordelen. Voor NTCP modellen wordt de kwaliteit door middel van de TRIPOD⁵⁶ methodiek beoordeeld. In bijlage 4 staan de niveaus van bewijs voor NTCP modellen weergegeven. Voor *in silico* planningsstudies heeft het CVZ, rechtsvoorganger van het Zorginstituut, ten tijde van de beoordeling van de model-based indicaties, na overleg met de expertgroep protonentherapie, vastgesteld dat deze aan de volgende criteria dienen te voldoen willen ze als basis kunnen dienen voor de beoordeling:

- protonenbestraling dient met de op dat moment geaccepteerde 'state-of the art' fotonenbestraling te worden vergeleken;
- de uitkomsten van de *in silico* planningsstudies dienen geïntegreerd te worden met gegevens over de dosis-volume-effect relatie (in de vorm van NTCP modellen indien beschikbaar).

⁵⁶ TRIPOD: Transparant reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (<http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/tripod-statement/>)

7 Resultaten systematisch literatuuronderzoek

7.1 Inleiding

Op basis van de beschikbare evidence zoals beschreven in hoofdstuk 4 zijn er aanwijzingen dat behandeling van patiënten met een hersentumor met fotontherapie de kans op (late) neurocognitieve, endocriene, otologische en oculaire complicaties verhoogt. De potentiële meerwaarde van protontherapie bij deze indicatie is een reductie van de stralingsdosis op omliggend gezond hersenweefsel en een reductie van het volume dat deze dosis ontvangt, waardoor het risico op complicaties mogelijk afneemt.

Op basis van een uitgebreide zoekstrategie hebben wij geconstateerd dat er geen klinische studies zijn gepubliceerd waarmee een directe of indirecte vergelijking tussen protontherapie en fotontherapie mogelijk is om in te kunnen schatten wat de afname in complicatiekansen is (voor de uitgebreide zoekstrategie en de resultaten verwijzen wij naar bijlage 5).

Op basis van het passend onderzoeksprofiel worden in het geval van protontherapie ook modelstudies betrokken bij de beoordeling of protontherapie in vergelijking met de 'state-of-the art' fotontherapie inderdaad tot een relevante afname van het risico op complicaties kan leiden. Dat leidt tot de volgende vragen:

1. Is er een dosis-volume-effect relatie tussen de hoeveelheid straling op gezond hersenweefsel en het risico op het optreden van de cruciale uitkomsten, aangetoond via NTCP modellen?
2. Welke afname in stralingsdosis op gezond hersenweefsel en welke afname in volume gezond hersenweefsel dat straling ontvangt kan bereikt worden met protontherapie ten opzichte van moderne fotontherapie, en is deze afname een klinisch relevante afname, aangetoond met *in silico* planningsmodellen?

7.2 Dosis-volume-effect relaties

7.2.1 Cruciale uitkomsten

Neurocognitieve functiestoornissen

De beschikbare evidence over dosis-volume-effect relaties met betrekking tot neurocognitieve complicaties beperkt zich voornamelijk tot de geheugenfunctie. De hippocampus heeft een belangrijk rol in de geheugenfunctie. Er zijn verschillende studies beschikbaar die een associatie vinden tussen de stralingsdosis op de hippocampus en de geheugenfunctie: *Gondi et al. (2012)*⁵⁷ vonden in een onderzoekspopulatie van 18 patiënten met een hersentumor een statistisch significante relatie tussen dosis op 40% van beide hippocampi en het verbale geheugen op t=18 maanden na radiotherapie. Een dosis van $\leq 7,3$ Gy in 40% van beide hippocampi resulteerde in minder achteruitgang van het verbale geheugen dan een hogere dosis. *Ma et al. (2017)*⁵⁸ en *Okoukoni et al. (2017)*⁵⁹ vonden eveneens een relatie tussen de dosis op de hippocampi en geheugenverlies.

⁵⁷ Gondi V, Hermann BP, Mehta MP, et al. Hippocampal dosimetry predicts neurocognitive function impairment after fractionated stereotactic radiotherapy for benign or low-grade adult brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: e487-e493.

⁵⁸ Ma TM, Grimm J, McIntyre R, et al. A prospective evaluation of hippocampal radiation dose volume effects and memory deficits following cranial irradiation. *Rad Oncol* 2017; 125: 234-240.

⁵⁹ Okoukoni C, McTyre ER, Ayala Peacock DN, et al. Hippocampal dose volume histogram predicts Hopkins Verbal Learning Test scores after brain irradiation. *Advances in Rad Oncol* 2017; 2: 624-629.

Hoewel er weinig bekend is over dosis-volume effect relaties op andere hogere hersenfuncties, geeft de studie van *Gregor et al. (1996)*⁶⁰ aanwijzingen dat patiënten met een hersentumor die behandeld waren met totale schedel bestraling (N=16) vaker neurocognitieve functiestoornissen vertoonden dan zij die met focale bestraling (N=14) behandeld waren (OR 7,1 [95% BI: 1,2-42,3]). Ook wijzen de resultaten van een studie van *Hsiao et al. (2010)*⁶¹ op een relatie tussen enerzijds de stralingsdosis op gezond hersenweefsel (in dit geval specifiek de temporaalkwabben) en het volume dat deze dosis ontvangt, en anderzijds het optreden van neurocognitieve functiestoornissen. In deze studie ondergingen 30 patiënten met een nasofarynx carcinoom een neuropsychologisch onderzoek vóór en te minste 12 maanden ná bestraling. Resultaten lieten zien dat patiënten bij wie de stralingsdosis op de temporaalkwabben >36 Gy was, een grotere afname in scores hadden in vergelijking met patiënten bij wie de dosis ≤36 Gy was. Ook patiënten bij wie het volume van de temporaalkwabben dat >60 Gy ontving >10% was, scoorden significant slechter dan patiënten bij wie dit percentage ≤10% was.

Endocriene functiestoornissen

Er zijn 2 studies die een dosis-volume-effect relatie gevonden hebben met betrekking tot endocriene functiestoornissen. *De Marzi et al. (2015)*⁶² vonden een relatie tussen stralingsdosis op de hypofyse en het vóórkomen van endocriene stoornissen (prolactine, thyroïd-releasing hormoon en panhypopituitarisme) in 140 patiënten met een chordoom of chondrosarcoom. *Pai et al. (2001)*⁶³ vonden een relatie tussen conformele radiotherapie (deels met fotonen en deels met protonen) en endocriene stoornissen bij voornamelijk patiënten met een chordoom of een chondrosarcoom. Een stralingsdosis van 50 Gy of meer op de hypothalamus en van 70 Gy of meer op de hypofyse was geassocieerd met een hogere incidentie van endocriene functiestoornissen. Beide studies includeerden in de uitkomsten elke afwijking in endocriene waarden wat overeenkomt met CTCAE graad 1 of meer toxiciteit.

Otologische stoornissen

Er zijn meerdere studies gepubliceerd waarin een relatie is gevonden tussen stralingsdosis en het optreden van gehoorstoornissen (gehoorverlies, tinnitus of otitis media). Het betrof in alle gevallen patiënten met hoofd-halstumoren. Eén van deze studies (*Yao et al. 2015*) toonde aan dat de stralingsdosis op 30% van het volume van de buis van Eustachius en de dosis op 0,5 ml van het volume van het mastoïd voorspellend was voor het optreden van gehoorstoornissen (graad 2). Er werd in deze studie geen onderscheid gemaakt naar type klachten. In 9 andere studies werd een relatie gevonden tussen stralingsdosis en gehoorverlies. In deze studies werden verschillende afkappunten gebruikt voor de definitie van klinisch relevant gehoorverlies, namelijk van 10 decibel tot 35 decibel,

⁶⁰ Gregor A, Cull A, Traynor E, et al. Neuropsychometric evaluation of long-term survivors of adult brain tumours: relationship with tumour and treatment parameters. *Radiother Oncol* 1996; 41: 55-59.

⁶¹ Hsiao KY, Yeh SA, Chang CC, et al. Cognitive function before and after intensity-modulated radiation therapy in patients with nasopharyngeal carcinoma: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77: 722-726.

⁶² De Marzi L, Feuvret L, Boulé T, et al. Use of gEUD for predicting ear and pituitary gland damage following proton and photon radiation therapy. *Br J Radiol* 2015; 88.

⁶³ Pai HH, Thornton A, Katznelson L, et al. Hypothalamic/pituitary function following high-dose conformal radiotherapy to the base of skull: demonstration of a dose-effect relationship using dose-volume histogram analysis. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2001; 49: 1079-1092.

overeenkomend met CTCAE graad 1-3 ototoxiciteit.^{64 65 66 67 68 69 70 71} In een studie van Lee *et al.* (2015)⁷² werd een relatie tussen de stralingsdosis en de incidentie van tinnitus gevonden. Een vertaling naar CTCAE ernstgradering was niet mogelijk.

Oculaire stoornissen

Er is een aantal studies gepubliceerd waarin een relatie tussen stralingsdosis en het droge ogen syndroom (DOS) is gevonden. Bath *et al.* (2013)⁷³ vonden dat elke toename van 1% van het volume van het weefsel dat 20 Gy of meer krijgt (V20) resulteerde in een toename van 4% in de kans op late CTCAE graad 1-4 toxiciteit. Bhandare *et al.* (2012) vonden dat de incidentie van DOS toenam van 6% bij 35-40 Gy naar 50% bij 45-50 Gy en 90% bij 60-65 Gy. Zowel de totale dosis als de dosis per fractie hadden invloed op de incidentie. Alle patiënten met een dosis van ≥ 65 Gy ontwikkelden een ernstig DOS. Een logistisch NTCP model gebaseerd op deze data liet bij een dosis van 34 Gy een kans van 5% en bij 38 Gy een kans van 10% op DOS zien.

7.2.2

NTCP modellen

De werkgroep LPRNO heeft onderzocht of er geschikte en betrouwbare NTCP modellen voor radiatie-geïnduceerde cruciale uitkomsten waren om de bovengenoemde dosis-volume effect relaties om te rekenen naar kansen op deze complicaties na bestraling van primaire hersentumoren. De studies over NTCP-modellen werden geëvalueerd volgens TRIPOD criteria en per studie werd het evidentieniveau bepaald.

De conclusie van de LPRNO was dat voor de groep patiënten met een primaire hersentumor geen geschikte en betrouwbare NTCP-modellen beschikbaar zijn die dosis-volume-effect relaties kunnen vertalen naar een afname in complicatiekansen vanaf CTCAE graad 2 (Δ NTCP), zoals ook in de PICOT is vastgesteld.

7.3

***In silico* planningsstudies**

In onze literatuursearch hebben we 2 *in silico* planningsstudies gevonden, waarin de dosimetrische verschillen tussen fotontherapie en protontherapie zijn onderzocht.

Dennis *et al.* (2013)⁷⁴ onderzochten dosimetrische verschillen tussen fotontherapie (IMRT) en protontherapie bestralingsplannen in 11 patiënten met een laaggradig glioom. In tabel 7.1 zijn de gepubliceerde resultaten van deze studie

⁶⁴ Cheraghi S, Nikoofar A, Bakhshandeh M, et al. Normal tissue complication probability modeling of radiation-induced sensorineural hearing loss after head-and-neck radiation therapy. *Int J Radiat Biol* 2017 Oct 18:1-7.

⁶⁵ Pan CC, Eisbruch A, Lee JS. Prospective study of inner ear radiation dose and hearing loss in head-and-neck cancer patients. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2005; 61: 1939-1402.

⁶⁶ Putten L, Bree R, Plukker JT, et al. Permanent unilateral hearing loss after radiotherapy for parotid gland tumors. *Head Neck* 2006; 28: 902-908.

⁶⁷ Honoré Hb, Bentzen SM, Moller K, et al. Sensori-neural hearing loss after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: individualized risk estimation. *Radiotherapy and Oncology* 2002; 65: 9-16.

⁶⁸ Hayden Gephart MG, Hansasuta A, Balise RR, et al. Cochlea radiation dose correlates with hearing loss after stereotactic radiosurgery of vestibular schwannoma. *World Neurosurgery* 2013; 80: 359-363.

⁶⁹ Rasmussen R, Claesson M, Stangeruo S-E, et al. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2012; 83: e607-611.

⁷⁰ Bhandare N, Antonelli PJ, Morris CG, et al. Ototoxicity after radiotherapy for head and neck tumors. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2007; 67: 469-479.

⁷¹ Theunissen EAR, Zuur C, Jóźwiak K, et al. Prediction of hearing loss due to cisplatin chemoradiotherapy. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 141: 810-815.

⁷² Lee T-F, Yeh S-A, Chao P-J, et al. Normal tissue complication probability modeling for cochlea constraints to avoid causing tinnitus after head-and-neck intensity-modulated radiation therapy. *Radiation Oncology* 2015; 10: 194.

⁷³ Bath SS, Sreeraman R, Dienes E, et al. Clinical-dosimetric relationship between lacrimal gland dose and ocular toxicity after intensity-modulated radiotherapy for sinonasal tumours. *Br J Radiol.* 2013; 86: 1032.

⁷⁴ Dennis ER, Bussiere MR, Niemierko A, et al. A comparison of critical structure dose and toxicity risks in patients with low grade gliomas treated with IMRT versus proton radiation therapy. *Technol Cancer Res Treat* 2013; 12(1): 1-9.

voor de gemiddelde dosis en het gemiddelde verschil in de equivalente uniforme dosis (EUD) weergegeven voor het klinische doelvolume, de gehele hersenen, temporaalkwabben en intracraniale structuren. De onderzoekers concludeerden dat de EUD voor de meeste omliggende gezonde hersenstructuren met protonentherapie 10-20Gy lager was dan de EUD met IMRT. Het grootste verschil is gevonden in doseringen op de hypofyse en de oogzenuwen: protonentherapie leidt gemiddeld tot een 22 Gy lagere dosering op de hypofyse en een 15,5 Gy lagere dosering op de oogzenuwen. In deze studie werd voor deze verschillen in EUD met een generiek NTCP model de afname in de kans op specifieke complicaties berekend. De auteurs geven aan dat met dit model waarschijnlijk geen goede schatting van het complicatierisico gemaakt kan worden. Daarnaast is een dergelijk NTCP-model niet als een geschikt en betrouwbaar model uit de systematische review van de werkgroep LPRNO naar voren gekomen (zie paragraaf 7.2.2). Daarom presenteren wij deze resultaten hier niet.

Tabel 7.1 Samenvatting gepubliceerde resultaten van *Dennis et al. (2013)*

Weefsel/structuur	Gemiddelde dosis Gy (RBE)		Equivalente Uniforme Dosis (EUD)
	IMRT (Gy)	PT (Gy)	Gemiddelde verschil (IMRT-PT)
Hersenstam	36,4	24,3	10
Chiasma opticum	35,9	22,1	13
Oogzenuw links	30,3	16,4	14
Oogzenuw rechts	28,1	11,9	17
Hypofyse	33,6	11,2	22
Binnenoor links	26,9	14,3	11
Binnenoor rechts	25,3	11,7	14
Gehele hersenen	40,4	37,9	2
Temporaalkwab links	39,7	29,2	10
Temporaalkwab rechts	35,5	25,5	11
Oogbol links	18,6	4,4	14
Oogbol rechts	17,3	2,6	15
Traanklier links	20,1	6,3	14
Traanklier rechts	18,7	4,4	14
Doelvolume	55,2	55,7	-

RBE = Relatieve Biologische Effect Gy = Gray PT = Protonentherapie

*Harrabi et al. (2016)*⁷⁵ onderzochten dosimetrische verschillen tussen 3DCRT en protonen planningen bij 74 patiënten met een laaggradig glioom. In tabel 7.2 staan de gepubliceerde resultaten weergegeven als het dosimetrische verschil (in %) tussen de gemiddelde dosis en integrale dosis van 3DCRT versus protonen voor de verschillende weefsels/structuren in de hersenen. Uit de tabel valt af te lezen dat er een aanzienlijke dosisreductie bereikt kan worden met protonenbestraling ten opzichte van 3DCRT. Er is geen vertaling naar de afname in het complicatierisico (Δ NTCP) gemaakt.

⁷⁵ Harrabi SB, Bougatf N, Mohr A, et al. Dosimetric advantages of proton therapy over conventional radiotherapy with photons in young patients and adults with low-grade glioma. *Strahlenther Onkol.* 2016; 192(11): 759-769.

Tabel 7.2 Samenvatting gepubliceerde resultaten *Harrabi et al. (2016)*

Weefsel/structuur		% verschil (3DCRT versus proton)
Oogzenuw ipsilateraal	Maximale dosis	-12,8
	Gemiddelde integrale dosis	-12,9
Oogzenuw contralateraal	Maximale dosis	-35,6
	Gemiddelde integrale dosis	-40,7
Binnenoor ipsilateraal	Maximale dosis	-21,6
	Gemiddelde integrale dosis	-38,1
Binnenoor contralateraal	Maximale dosis	-63,7
	Gemiddelde integrale dosis	-74,0
Chiasma opticum	Maximale dosis	-12,7
	Gemiddelde integrale dosis	-25,2
Thalamus ipsilateraal	Maximale dosis	1,3
	Gemiddelde integrale dosis	-13,0
Thalamus contralateraal	Maximale dosis	-9,0
	Gemiddelde integrale dosis	-37,9
Subventriculaire zone ipsilateraal	Maximale dosis	-3,0
	Gemiddelde integrale dosis	-4,4
Subventriculaire zone contralateraal	Maximale dosis	-18,7
	Gemiddelde integrale dosis	-53,6
Hypothalamus	Maximale dosis	-8,2
	Gemiddelde integrale dosis	-25,2
Hippocampus ipsilateraal	Maximale dosis	-5,5
	Gemiddelde integrale dosis	-16,5
Hippocampus contralateraal	Maximale dosis	-37,2
	Gemiddelde integrale dosis	-62,7
Amygdala ipsilateraal	Maximale dosis	-9,2
	Gemiddelde integrale dosis	-7,7
Amygdala contralateraal	Maximale dosis	-35,0
	Gemiddelde integrale dosis	-37,9
Laterale ventrikel ipsilateraal	Maximale dosis	-1,3
	Gemiddelde integrale dosis	-10,1
Laterale ventrikel contralateraal	Maximale dosis	-6,7
	Gemiddelde integrale dosis	-42,9
Supratentorieel	Maximale dosis	+0,3
	Gemiddelde integrale dosis	-33,7
Infratentorieel	Maximale dosis	-2,7
	Gemiddelde integrale dosis	-48,3
Hypofyse	Maximale dosis	-24,6
	Gemiddelde integrale dosis	-37,8
Hersenstam	Maximale dosis	-8,2
	Gemiddelde integrale dosis	-47,1
Hersenen	Maximale dosis	+0,6
	Gemiddelde integrale dosis	-37,4

7.4

Conclusie

Op basis van bovenstaande concluderen wij dat met protonentherapie een aanzienlijke reductie in stralingsdosis op kritiek hersenweefsel kan worden bereikt, vergeleken met moderne fotonentechnieken. Zelfs in vergelijking met de meest geavanceerde precisie fotonentechniek, IMRT, kan met protonentherapie een gemiddelde reductie in stralingsdosis van tenminste 10-20 Gy op kritiek hersenweefsel bereikt worden. Hoewel verschillende studies laten zien dat er een relatie tussen stralingsdosis, volume bestraald gebied en het optreden van complicaties is, is het vanwege het ontbreken van valide NTCP-modellen echter niet of onvoldoende mogelijk gebleken te onderzoeken of de bereikte dosisreductie zich vertaalt in een klinisch relevante afname in het complicatierisico (Δ NTCP).

8 Vaststellen eindbeoordeling 'stand de wetenschap en praktijk'

8.1 Bespreking relevante aspecten

8.1.1 *Positionering en claim*

Protonentherapie komt in de plaats van fotonentherapie bij patiënten met een neuro-oncologische tumor waarbij een indicatie voor radiotherapie bestaat. Geclaimd wordt dat behandeling met protonentherapie bij patiënten met een neuro-oncologische tumor in vergelijking met optimale radiotherapie met fotonen leidt tot een afname in de kans op vooral (late) radiatiegeïnduceerde neurocognitieve stoornissen met grote impact op de kwaliteit van leven van de patiënt, doordat protonentherapie minder straling op het omliggende gezonde hersenweefsel geeft dan optimale radiotherapie met fotonen.

8.1.2 *Causale relatie fotonentherapie en neurocognitieve stoornissen en overige (late) complicaties bij een hersentumor*

Hoewel de beschikbare evidence beperkt is, zijn er duidelijke aanwijzingen voor een causale relatie van radiotherapie en neurocognitieve functiestoornissen, en overige cruciale complicaties bij patiënten met een laaggradig glioom. Het werkingsmechanisme van fotonenstraling en de gevoeligheid van de betrokken hersengebieden hebben waarschijnlijk tot gevolg dat celdood en afwijkingen op moleculair, cellulair en/of micro anatomisch niveau kunnen leiden tot disfunctie van de desbetreffende weefsels en structuren.

8.1.3 *Protonentherapie versus fotonentherapie*

8.1.3.1 Fysische eigenschappen

Met zowel fotonen als protonen kan de tumor bestraald worden met de voorgeschreven dosis. Beide vormen van radiotherapie veroorzaken vervolgens DNA-schade door ruptuur van enkel- en dubbelstrengen, hetgeen leidt tot celdood in de tumor. Fotonen leveren hun maximale dosis af aan de oppervlakte (bij intrede), en die dosis neemt vervolgens af naarmate de straling dieper in het lichaam doordringt, waardoor ook gezonde weefsels rondom en achter de tumor straling krijgen. De fysische eigenschappen van protonen maken, in vergelijking met de gangbare radiotherapie met fotonen, een betere dosisverdeling mogelijk, waarmee de dosis op het omringende (gezonde) weefsel beperkt kan worden. Protonen leveren namelijk vrijwel hun gehele stralingsdosis af ter plaatse van een nauwkeurig begrensde piek (de Bragg piek). Door de energie die aan een protonenbundel wordt meegegeven te variëren, kan het doelvolumen (de tumor met een marge) zeer nauwkeurig bestraald worden. Omdat de protonen ter plaatse van de Bragg piek vrijwel geheel worden geabsorbeerd, krijgt het weefsel rondom de tumor weinig of geen straling. Protonentherapie is daarmee een vorm van precisie radiotherapie.

8.1.3.2 Effecten op tumorcontrole en overleving

In het algemeen geldt dat er op basis van preklinische en in-vitro studies binnen de radiotherapie consensus is dat wanneer met eenzelfde (effectieve) stralingsdosis bestraald wordt, de effectiviteit van protonen- en fotonentherapie in termen van tumorcontrole gelijk is. Dit gaat ook op voor laaggradige gliomen, aangezien bij deze indicatie de beoogde stralingsdosis bij behandeling met protonen- en fotonentherapie gelijk is.

Hoewel de klinische evidence beperkt is, concluderen we dat het aannemelijk is dat de effectiviteit van protonentherapie in termen van overlevingskansen van patiënten

met een laaggradig glioom gelijk is aan die van fotontherapie. De beschreven effecten op overleving bij laaggradige gliomen wijzen immers allemaal in dezelfde richting.

Ook studies bij andere tumoren geven geen aanleiding de aanname van gelijke effectiviteit in twijfel te trekken.

8.1.3.3 Effecten op cruciale complicatierisico's

Uit studies naar dosis-volume-effect relaties zijn aanwijzingen gevonden dat lagere doses radiotherapie op gezond hersenweefsel/-structuren de kans op cruciale (late) complicaties verlaagt. Bevindingen uit *in silico* planningsstudies in patiënten met een hersentumor laten zien dat met protontherapie een reductie van de stralingsdosis op omringende, kwetsbare, gezonde weefsels/structuren bereikt kan worden in vergelijking met moderne fotontherapie. Zelfs in vergelijking met IMRT, de meest geavanceerde vorm van fotontherapie, is de gemiddelde dosis op hersenstructuren buiten het doelgebied met protontherapie 10-20 Gy lager. In hoeverre deze dosisreductie met protontherapie leidt tot een klinisch relevante afname in het risico op (late) cruciale complicaties is onbekend, en dit kunnen we daarom niet in een percentage uitdrukken.

8.1.4 Overige overwegingen

8.1.4.1 Hersenen als kritiek weefsel

In het verleden heeft het Zorginstituut een positief standpunt over uitgebracht over protontherapie bij oculaire tumoren, chordomen/chondrosarcomen en pediatrie tumoren. Een belangrijke reden voor radiotherapeuten om deze typen tumoren al vanaf het eerste moment dat protontherapie beschikbaar kwam met protonen te bestralen, lag in het feit dat deze tumoren omgeven zijn door kritieke structuren.⁷⁶

Eenzelfde redenering gaat op voor bestraling van primaire hersentumoren: het omliggende gezonde hersenweefsel kan onzes inziens als kritiek weefsel beschouwd worden. Radiatieschade op moleculair, cellulair en/of micro-anatomisch niveau in hersenweefsel/-structuren kan op termijn leiden tot complicaties. Met name neurocognitieve functiestoornissen openbaren zich pas vele jaren na behandeling met radiotherapie, zijn veelal ernstig, irreversibel en progressief van aard. Het grijpt in op het 'zijn' van de patiënt en heeft een negatieve invloed op de ervaren kwaliteit van leven (*Aaronson et al., 2011*).⁷⁷ Bovendien is er (nog) geen medisch interventie om de neurocognitie te verbeteren en zijn er slechts zeer beperkte mogelijkheden voor cognitieve revalidatie.

8.1.4.2 Passend bewijs

Zoals reeds uiteengezet in de inleidende hoofdstukken is het niet waarschijnlijk dat binnen afzienbare tijd onderbouwing voor late complicaties voortkomend uit RCTs beschikbaar zal komen. Daarbij wordt, net als in eerdere standpunten, protontherapie beschouwd als een technische variant van fotontherapie. Daarom worden, wederom net als in eerdere standpunten, ook andere studies en in dit specifieke geval ook modelstudies meegenomen bij de beoordeling. Modelstudies maken gebruik van simulaties o.b.v. de fysische eigenschappen van de verschillende vormen van radiotherapie. Gecombineerd met klinische gegevens kunnen vervolgens voorspellingen worden gedaan over de effectiviteit en complicatiekansen.

⁷⁶ <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2010/03/23/protontherapie-indicaties-voor-protontherapie-deel-1---intra-oculaire-tumoren-chordomen-chondrosarcomen-en-pediatrie-tumoren>

⁷⁷ Aaronson NK, Taphoorn MJ, Heimans JJ et al. Compromised health-related quality of life in patients with low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2011; 29(33): 4430-4435.

- 8.1.4.3 Waarborgen door beroepsgroep
- Protonentherapie is sinds 2018 beschikbaar in 3 Nederlandse centra. De beroepsgroep (NVRO) heeft een landelijk indicatieprotocol ontwikkeld waarin beschreven wordt aan welke criteria patiënten met een primaire hersentumor moeten voldoen om in aanmerking te komen voor protonentherapie. Een belangrijk criterium is het aantonen dat met protonentherapie een dosisreductie van ten minste 5% op de hippocampus en/of de supratentoriële hersenen buiten het doelvolumen ten opzichte van de meest optimale fotonentechniek bereikt kan worden. Om dit aan te tonen zal bij elke patiënt een zogeheten 'quality check' plaatsvinden waarbij een bestralingsplan met protonentherapie vergeleken wordt met een plan met optimale fotonentherapie.

Dataregistratie

Het Zorginstituut acht het van belang dat er een onafhankelijke landelijke dataregistratie plaatsvindt van patiënten die in aanmerking komen voor protonentherapie. In het genoemde landelijke indicatieprotocol wordt globaal de opzet voor een landelijke prospectieve en uniforme dataregistratie van behandeluitkomsten beschreven, waarover de Nederlandse protonencentra binnen het ProTRAIT-project⁷⁸ onderlinge afspraken hebben gemaakt.

Wij vragen de NVRO deze globale beschrijving aan te vullen op een aantal punten, te weten:

- In het indicatieprotocol is niet beschreven hoe de wetenschappelijke kwaliteit en onafhankelijkheid van de dataregistratie zal worden geborgd. Wij vragen de NVRO hier in het indicatieprotocol aandacht aan te besteden.
- In het indicatieprotocol staat aangegeven dat van alle patiënten die behandeld worden met protonentherapie complicaties gemeten worden op basis van CTCAE criteria op baseline, en minimaal op t=5 en 10 jaar na behandeling. Alleen op indicatie wordt diepgaander onderzoek verricht. Wij verzoeken de NVRO bij alle patiënten diepgaander onderzoek te verrichten zoals een neuropsychologisch onderzoek, visusonderzoek, audiologisch onderzoek, en laboratoriumonderzoek, en de minimale meetmomenten uit te breiden met 1 jaar na behandeling. Oftewel: metingen op korte termijn (t=1 jaar), middellange termijn (t=5 jaar) en lange termijn (t=10 jaar). Bovendien adviseren wij de beroepsgroep te overwegen een controlegroep op te nemen in de registratie.
- Wij vragen de NVRO om in het indicatieprotocol expliciet aan te geven welke baselinegegevens, behandelingsgegevens en klinische uitkomsten gemeten zullen worden. Wij denken hierbij aan:
 - Baseline gegevens: demografische gegevens, voorgeschiedenis, kenmerken en locatie van de tumor, neurochirurgische behandeling, resultaten van de 'quality check';
 - Behandelingsgegevens: dosis, volume en fractionering van protonentherapie, gegevens over evt. andere behandelingen met o.a. chemotherapie;
 - Klinische resultaten van behandeling (op t=1, 5 en 10 jaar gemeten vanaf behandeling): overlijden, ziekteprogressie, aanvullende behandelingen.

- 8.1.4.4 Afweging relevante aspecten
- Een relatie tussen radiotherapie en neurocognitieve functiestoornissen is zeer aannemelijk. Op basis van de resultaten van zowel preklinische als klinische studies

⁷⁸ Het doel van ProTRAIT is voorzien in het opzetten van zowel een registratie programma als het opzetten van de ICT-infrastructuur voor de evaluatie van de meerwaarde van protonentherapie. Het project wordt gefinancierd door het KWF.

bij neuro-oncologische tumoren (en andere tumoren) is het bovendien aannemelijk dat de effectiviteit, in termen van tumorcontrole en overleving, ten minste gelijkwaardig is aan die van fotontherapie bij toepassing van de gelijke dosis en fractioneringsschema.

Wat betreft het effect op complicatierisico's zijn geen resultaten beschikbaar van studies waarin protontherapie direct vergeleken is met (optimale) fotontherapie, en het is ook niet mogelijk gebleken een indirecte vergelijking te maken. *In silico* planningsstudies laten zien dat bij bestraling van een hersentumor met protontherapie een lagere stralingsdosis op gezond omliggend weefsel bereikt kan worden vergeleken met (optimale) fotontherapie. Ook hebben studies laten zien dat er een relatie lijkt te bestaan tussen de stralingsdosis, het volume van het bestraalde gebied en het optreden van neurocognitieve functiestoornissen, endocriene functiestoornissen, otologische complicaties en oculaire complicaties. Vanwege het ontbreken van valide NTCP-modellen is het echter niet of onvoldoende mogelijk te onderzoeken of de beschreven dosisreducties met protontherapie te vertalen zijn in een klinisch relevante afname in het complicatierisico (Δ NTCP). Hoewel het niet mogelijk is om deze afname in een percentage (Δ NTCP) om te rekenen, is het aannemelijk dat een lagere stralingsdosis op hersenweefsel/-structuren de kans op deze cruciale (late) complicaties verlaagt. Maximale inspanning om schade aan gezond hersenweefsel te voorkómen is aangewezen, omdat schade grote impact heeft op kwaliteit van leven. Het is daarom van belang dat de stralingsdosis op gezond hersenweefsel zo laag als mogelijk gehouden wordt. De door de beroepsgroep opgestelde indicatiecriteria (inclusief de 'quality check') om in aanmerking te komen voor protontherapie borgen dat alleen die patiënten met een neuro-oncologische tumor in aanmerking komen voor protontherapie, die een gunstige prognose hebben, en daarmee een verhoogde kans hebben op (late) neurocognitieve functiestoornissen en overige cruciale complicaties, én bij wie inderdaad een dosisreductie op kritiek hersenweefsel bereikt kan worden op basis van individuele planningsvergelijkingen van protontherapie en fotontherapie.

Daarom concluderen wij, alle relevante aspecten afwegend, en meenend dat in dit specifieke geval van hersentumoren het omliggend gezonde hersenweefsel als kritiek weefsel beschouwd kan worden waarbij schade een potentieel grote impact op de kwaliteit van leven heeft, dat voldoende aannemelijk is dat protontherapie meerwaarde heeft ten opzichte van (optimale) fotontherapie.

In dit specifieke geval van hersentumoren waarbij de gevolgen van straling op gezond omliggend weefsel zeer ernstig kunnen zijn, komen wij tot deze conclusie ondanks het ontbreken van gevalideerde NTCP modellen. Wij willen echter benadrukken dat bij toekomstige beoordelingen van nieuwe indicaties voldoende gegevens uit NTCP-modellen en vergelijkende planningsstudies essentieel zijn om de klinische meerwaarde te kunnen bepalen van protontherapie als het doel het reduceren van (late) complicaties is. Daarnaast willen wij benadrukken dat bij toekomstige beoordelingen van nieuwe indicaties alleen op deze manier beoordeeld kan worden als er van uitgegaan kan worden dat er sprake is van gelijke effectiviteit van protontherapie en fotontherapie bij de nieuw te beoordelen indicaties.

Zorgverzekeraars kunnen aan de hand hiervan en in nauwe samenspraak met zorgaanbieders, beoordelen of protontherapie voor een bepaalde indicatie of bepaalde verzekerde tot het verzekerde pakket behoort volgens de werkwijze die in eerdere rapporten van het Zorginstituut is uiteengezet.

8.2

Conclusie

Wij concluderen dat protontherapie voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' bij patiënten met een neuro-oncologische tumor met een gunstige

prognose, die voldoen aan criteria zoals vastgelegd in het indicatieprotocol van de NVRO. Gevolg hiervan is dat protonentherapie bij genoemde indicatie behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

Dit betekent niet dat elke verzekerde met een neuro-oncologische tumor automatisch in aanmerking komt voor vergoeding van de kosten van protonentherapie. Voor iedere individuele verzekerde zal moeten worden nagegaan of protonentherapie in zijn geval de meest geëigende vorm van radiotherapie is in vergelijking met andere optimale bestralingstechnieken. Volgens het indicatieprotocol van de NVRO komen de volgende patiënten met een neuro-oncologische tumor in aanmerking voor protonentherapie:

- Patiënten met een neuro-oncologische tumor met een gunstige prognose, d.w.z. > 50% 10 jaars-overleving. Dit betreft bijvoorbeeld:
 - Graad II-III oligodendroglioom met 1p/19q co-deletie;
 - Graad II astrocytoom met IDH-mutatie;
 - Graad I glioom inclusief ependymoom;
 - Germinoom/non-germinoom;
 - Meningeoom;
 - Benigne hersentumor zoals craniopharyngeoom, adenoom, schwannoom;
 - Andere niet nader omschreven (zeldzame) tumoren met dezelfde prognose;
- Goede performance (ECOG⁷⁹ Performance Status score 0-1)/KPS⁸⁰ 80-100) (*Bron: www.pallialine.nl*);
- Goede neurocognitieve functie (grotendeels ADL en iADL onafhankelijk);
- Dosimetrische winst van protonentherapie op hersenweefsel, gedefinieerd als een gemiddelde dosis \geq 5% lager met protonentherapie ten opzichte van de beste fotonentherapie op de hippocampus (totale volume van hippocampus) en/of de supratentoriële hersenen buiten het doelvolume;
- Informed consent van patiënt voor protonentherapie na consult met radiotherapeut.

Patiënten komen niet in aanmerking voor protonentherapie, betreffende:

- Neuro-oncologische tumoren met een minder gunstige prognose: < 50% 10 jaars-overleving. Dit betreft bijvoorbeeld:
 - Graad II astrocytomen zonder IDH mutatie;
 - Graad III astrocytomen;
 - Glioblastomen.
- Suboptimale performance (ECOG Performance Status score 2 of hoger/KPS 70 of lager);
- Niet geschikt voor eventuele chemotherapie;
- Suboptimale neurocognitieve functie (d.w.z. op meerdere vlakken iADL hulp behoevend);
- Geen dosimetrische winst van protonentherapie op hersenweefsel: hogere dosis op hippocampus en andere relevante structuren (hersenslam, cochlea, hypofyse, structuren in de orbita) met protonentherapie en/of < 5% winst op gemiddelde dosis hippocampus en de supratentoriële hersenen buiten het doelvolume;
- Bestralingsvolume waarbij een stereotactische techniek de voorkeur heeft;
- Meningeoom waarvoor er alternatieve behandelopties zijn naast bestraling van een (zeer) groot volume.

⁷⁹ ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

⁸⁰ KPS: Karnofsky Performance Status

9 Beoordelingsproces en standpunt

9.1 Raadpleging partijen

9.1.1 *Voortraject*

Vanwege hun praktische kennis van en ervaring met het onderwerp hebben wij de volgende partijen op verschillende momenten in het beoordelingstraject geconsulteerd, te weten:

- de Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO)
- de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO)
- de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN)
- de Nederlandse Vereniging voor Neurochirurgie (NVvN)
- de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH)
- de Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie (NVCO)
- de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenverenigingen (NFK)
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN)

9.1.2 *Consultatie conceptstandpunt*

Het conceptstandpunt hebben wij op 15 mei 2019 ter consultatie voorgelegd aan genoemde partijen. Daarnaast hebben we specifiek aan de NVRO om een aantal waarborgen verzocht en een tweetal inhoudelijke vragen gesteld.

Reacties op de consultatie hebben wij ontvangen van de volgende partijen:

- NVRO
- NVMO
- NFK samen met de Hersentumor Contactgroep van de patiëntenvereniging Hersenletsel
- NVvN
- NVN

De NVvH heeft laten weten zich te onthouden van een reactie, omdat primaire hersentumoren niet tot het vakgebied van de heelkunde behoort.

Hierna geven wij een samenvatting van de (inhoudelijke) reacties van partijen en ons commentaar daarop weer. In bijlage 6 is de integrale tekst van de ontvangen reacties opgenomen.

Reacties op conceptstandpunt

Alle partijen onderschrijven de conclusie van het conceptstandpunt.

De NVRO, NVMO en NFK samen met de Hersentumor Contactgroep onderschrijven de conclusie van het Zorginstituut dat protontherapie bij neuro-oncologische tumoren volgens de indicatiecriteria van de NVRO voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

NVvN

De NVvN onderschrijft het conceptstandpunt, en juicht toe dat het Zorginstituut prospectieve gerandomiseerde studies aan het positieve standpunt koppelt. Tegelijkertijd geven zij aan dat zij vrezen dat toelating tot het verzekerde pakket betekent dat deze indicatie voor eeuwig wordt vergoed en dat dit tot indicatieverbreding kan leiden, terwijl zij claimen dat de klinische meerwaarde niet vaststaat. Zij stellen dan ook dat nieuwe indicaties iedere keer kritisch beoordeeld

moeten worden op hun merites.

Reactie Zorginstituut

Voor wat betreft de koppeling aan prospectieve onderzoeken, hebben wij aangegeven dat wij het van belang achten dat er een onafhankelijke landelijke dataregistratie plaatsvindt van patiënten die in aanmerking komen voor protontherapie. De resultaten hiervan zullen op termijn geëvalueerd worden. Ten aanzien van het tweede punt willen wij benadrukken dat de indicatiecriteria nauwkeurig zijn vastgelegd in een indicatieprotocol. Wij hebben de NVRO aangegeven dat wij zullen volgen of alleen die patiënten behandeld worden met protontherapie die volgens het indicatieprotocol hiervoor in aanmerking komen. Wij denken hiermee voldoende gewaarborgd te hebben dat er geen indicatieverbreding naar andere laaggradige of goedaardige hersentumoren.

NVN

De Landelijke Werkgroep Neuro-Oncologie (LWNO) heeft namens de NVN gereageerd. Zij laten weten dat zij het conceptstandpunt onderschrijven. Aanvullend verzoeken zij patiënten met anaplastisch astrocytoom (WHO graad 3), die een IDH1 mutatie hebben op te nemen in het indicatieprotocol protontherapie bij neuro-oncologische tumoren. Recente resultaten uit de internationale studie EORTC/CATNON, gepresenteerd op 4 juni 2019 tijdens het congres van de American Society of Clinical Oncology hebben laten zien dat deze patiënten een mediane overleving hebben van 117 maanden, en dus een goede prognose.

Reactie Zorginstituut

Het Zorginstituut heeft in dit rapport geconcludeerd dat protontherapie bij neuro-oncologische tumoren met een gunstige prognose voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. De NVRO heeft een indicatieprotocol opgesteld waarin is vastgesteld welke patiënten met welk type neuro-oncologische tumor in aanmerking komen. Als daar door nieuwe inzichten andere tumoren aan toegevoegd zouden moeten worden dan adviseren wij de LWNO dit op te nemen met de NVRO. Indien daar overeenstemming over is, kan wellicht het protocol aangepast worden. Het Zorginstituut zal dan vervolgens op hoofdlijnen beoordelen of de aanpassing van het protocol op zorgvuldige en transparante wijze en met adequate onderbouwing van keuzes is verwerkt.

Reactie NVRO op specifiek verzoek/vragen Zorginstituut

Verzoek aan NVRO:

Het Zorginstituut acht het van belang dat er een onafhankelijke, landelijke dataregistratie plaatsvindt van patiënten die in aanmerking komen voor protontherapie. In het landelijke indicatieprotocol van de NVRO wordt een globale opzet voor een landelijke prospectieve en uniforme dataregistratie van behandeluitkomsten beschreven, waarover afspraken worden gemaakt tussen de Nederlandse protonencentra in het ProTRAIT-project. Het Zorginstituut heeft de beroepsgroep verzocht een aantal aanvullende zaken met betrekking tot de dataregistratie op te nemen in het indicatieprotocol, zoals gesteld in paragraaf 8.1.4.3.

Antwoord NVRO:

Inmiddels is in het ProTRAIT-project het prospectieve dataregistratie programma voor laaggradige gliomen vastgesteld. Dit is als Hoofdstuk 9 + bijlage 2 aan het protocol toegevoegd. Dit programma omvat in ieder geval ook een uitgebreide evaluatie van neurocognitie. Het programma is inmiddels gestart en wordt uitgevoerd bij zowel patiënten die met protonen als patiënten die met fotonen

worden behandeld. Op deze wijze wordt een veel bredere variatie in dosisverdeling meegenomen, waardoor een dosiseffect-relatie ook eerder kan worden vastgesteld.

Reactie van Zorginstituut

Het Zorginstituut heeft kennis genomen van de verdere uitwerking in het indicatieprotocol van de dataregistratie zoals gesteld in paragraaf 8.1.4.3 en acht met deze uitwerking voldoende gewaarborgd dat er een landelijke en onafhankelijke dataregistratie plaatsvindt op basis waarvan op termijn klinische effecten van protontherapie op neurocognitie en andere cruciale complicaties geëvalueerd kunnen worden.

Vraag aan NVRO:

Een belangrijk criterium om in aanmerking te komen voor protontherapie is dat aangetoond moet worden dat met protontherapie een dosisreductie van ten minste 5% op de hippocampus en/of de supratentoriële hersenen buiten het doelvolumen ten opzichte van de meest optimale fotonentechniek bereikt kan worden. Het Zorginstituut heeft de beroepsgroep gevraagd om te motiveren en aan te geven op basis van welke bron(nen) ze tot het afkappunt van 5% zijn gekomen.

Antwoord NVRO:

Vrijwel alle patiënten (i.e. >90%) met een primaire hersentumor, die voldoen aan de inclusiecriteria van het indicatieprotocol, voldoen ruim tot zeer ruim aan het criterium van $\geq 5\%$ verschil in gemiddelde dosis op de hippocampi en/of supratentoriële hersenen buiten het doelvolumen (zie hiervoor ook Tabel 7, blz. 15 van het Indicatieprotocol). Dit blijkt ook uit een aantal *in-silico* planningsvergelijking studies (zoals weergegeven in tabellen 7.1. en 7.2 in het concept standpunt). Dit criterium is genoemd om er zeker van te zijn dat er in ieder geval een relevant dosisverschil tussen protonen en fotonen is, waarbij men er zeker van kan zijn dat het verschil altijd uitkomt boven een mogelijk verschil in onnauwkeurigheid in dosisberekening. De NTCP-curves die er zijn (ondank de matige kwaliteit) tonen allemaal een vrij steile helling in het lage dosis gebied (zie: Gondi V, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013). De data vanuit UMCG bij hoofd-halstumoren (zie: eerder meegezonden abstract ASTRO) laten ook grote verschillen zien in cognitief functioneren bij al kleine verschillen in hippocampusdosis en/of cerebrumdosis. Bij relatief kleine tumoren kan een verschil van $\leq 5\%$ inderdaad leiden tot een niet klinisch relevant verschil in absolute dosis, maar dit zijn over het algemeen de patiënten die in aanmerking komen voor stereotactische fotontherapie en dat was ook exact de reden om die patiënten uit te sluiten (zie inclusiecriteria).

Reactie Zorginstituut

Op basis van het antwoord van de NVRO concluderen wij dat de onderbouwing van het criterium van $\geq 5\%$ verschil in gemiddelde dosis op de hippocampi en/of supratentoriële hersenen buiten het doelvolumen gebaseerd is op klinisch redeneren van de beroepsgroep, wat wordt bevestigd door *in silico* planningsvergelijkingen. Wij zullen dit verwerken in de tekst in paragraaf 5.2.5.

Vraag aan NVRO:

Op basis van het artikel van *Lambrecht et al. 2018* hebben wij geconcludeerd dat veel risicogebieden in het hoofdhalsg gebied een hogere bestralingstolerantiedosis hebben dan de voorgeschreven bestralingsdosis voor laaggradige hersentumoren, maar dat de tolerantiedoses voor de hippocampus, hypothalamus/hypofyse, cochleaire en oculaire structuren rond of lager dan de voorgeschreven dosis van 50,4 Gy liggen. Het Zorginstituut vraagt de beroepsgroep of het artikel over tolerantiedoses inhoudelijk op de juiste manier geïnterpreteerd is (zie paragraaf 4.1).

Antwoord NVRO:

In het conceptstandpunt 'Protonentherapie bij neuro-oncologische tumoren' wordt het artikel Lambrecht et al. 2018 op de juiste manier geïnterpreteerd.

9.2

Advies Wetenschappelijke Adviesraad (WAR)

Wij hebben het conceptstandpunt twee maal ter advisering voorgelegd aan de WAR. De commissie gaf tijdens de eerste bespreking op 11 februari 2019 aan dat een nadere onderbouwing van twee essentiële uitgangspunten noodzakelijk was om een weloverwogen advies te kunnen uitbrengen, te weten:

- Het bestaan van een causale relatie tussen radiotherapie en (late) neurocognitieve functiestoornissen en andere cruciale complicaties;
- De gelijke effectiviteit op de tumorcontrole en overleving van protonentherapie en fotonentherapie.

Na nadere onderbouwing van deze uitgangspunten is het positieve conceptstandpunt op 8 april 2019 opnieuw geconsulteerd ditmaal schriftelijk. De WAR is niet unaniem. Het merendeel van de leden is het eens met de positieve conclusie in het voorliggende conceptstandpunt. Enkele leden hebben echter serieuze bedenkingen; zij vinden de studies die aangehaald worden als onderbouwing voor de causale relatie tussen radiotherapie en late neurocognitieve functiestoornissen, en de studies die dienen als onderbouwing voor de gelijke effectiviteit (in de zin van tumorcontrole) van protonentherapie en fotonentherapie, te klein en van onvoldoende methodologische kwaliteit. Om deze reden zijn zij van mening dat protonentherapie bij neuro-oncologische tumoren niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Na zorgvuldige weging van de aangehaalde voor- en tegenargumenten van de commissieleden, en meenemende dat de meerderheid van de leden de positieve conclusie steunt, hebben wij besloten de (positieve) conclusie te handhaven.

9.3

Standpunt Zorginstituut Nederland

Het Zorginstituut concludeert – onder verwijzing naar de motivering in hoofdstuk 8 – dat protonentherapie voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' bij patiënten met een neuro-oncologische tumor met een gunstige prognose, die voldoen aan de criteria zoals vastgelegd in het indicatieprotocol van de NVRO. Gevolg hiervan is dat protonentherapie bij genoemde indicatie behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

Dit betekent niet dat elke verzekerde met een neuro-oncologische tumor automatisch in aanmerking komt voor vergoeding van de kosten van protonentherapie. Voor iedere individuele verzekerde zal moeten worden nagegaan of protonentherapie in zijn geval de meest geëigende vorm van radiotherapie is in vergelijking met andere optimale bestralingstechnieken. Het landelijk indicatieprotocol neuro-oncologische tumoren van de NVRO vormt daarvoor het uitgangspunt (zie ook paragraaf 10.2).

10 Consequenties voor de praktijk

10.1 Ingangsdatum standpunt

Om de ingangsdatum van het standpunt vast te stellen, moet worden bezien op welk moment de gegevens die bepalend, doorslaggevend zijn voor de conclusie dat de zorg voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk', door publicatie openbaar zijn geworden. In dit geval houden wij de datum 25 juni 2018 aan. Dit is de datum waarop de NvRO naar buiten is getreden met het landelijk indicatieprotocol protontherapie neuro-oncologische tumoren, waarin men onderbouwd heeft welke patiënten binnen het indicatiegebied neuro-oncologische tumoren in aanmerking komen voor protontherapie. De ingangsdatum van dit standpunt is dus 25 juni 2018.

10.2 Rechten van verzekerden

Verzekerden ontlenen hun recht op (vergoeding van) zorg aan de zorgverzekering die zij met een zorgverzekeraar hebben gesloten. In alle zorgverzekeringen is de voorwaarde opgenomen dat zorg – wil deze onder dekking van de zorgverzekering vallen – in ieder geval moet voldoen aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Wordt vastgesteld dat bepaalde zorg bij een bepaalde indicatie wel of niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' dan werkt dat direct door in alle individuele zorgverzekeringen. Aanpassing van de zorgverzekeringen is daar niet voor nodig.

Dat geldt ook voor het in dit rapport vervatte standpunt over protontherapie bij neuro-oncologische tumoren. Het standpunt werkt terug tot en met 25 juni 2018. Dit betekent dat protontherapie bij genoemd indicatiegebied vanaf die datum verzekerde zorg is op grond van een zorgverzekering. Verder is relevant dat aan de hand van het per die datum geldende Landelijk indicatieprotocol neuro-oncologische tumoren van de NvRO voor de individuele patiënt met een neuro-oncologische tumor kan worden bepaald of protontherapie in zijn of haar geval de meest geëigende vorm van radiotherapie is in vergelijking met andere optimale bestralingstechnieken. Wordt resp. is op basis van dit protocol geconcludeerd dat protontherapie in zijn of haar geval de behandeling van eerste keuze is, dan mag ervan worden uitgegaan dat de betreffende verzekerde ook 'redelijkerwijs is aangewezen op' protontherapie en dat deze behandeling voor vergoeding ten laste van de basisverzekering in aanmerking komt.

Wij hebben begrepen dat de protonencentra in Groningen en in Delft op basis van het indicatieprotocol inmiddels (vanaf 25 juni 2018) gestart zijn met behandeling van patiënten met protontherapie. Wij adviseren deze centra om – in samenspraak met de betreffende patiënt – over de declaratie van deze zorg ten laste van de basisverzekering contact op te nemen met de zorgverzekeraar van de patiënt/verzekerde.

10.3 Declaratie van verleende protontherapie

Het behandelen met protontherapie in Nederland is vergunningplichting.⁸¹ De minister van VWS heeft aan vier centra in Nederland een vergunning verleend.⁸² In aansluiting op de vergunningverlening door de minister heeft de NZa per centrum

⁸¹ De vergunningplicht steunt op de Wet op bijzondere medische verrichtingen (WBMV).

⁸² Vergunninghouders zijn: Protonen Therapie Centrum Groningen (PTCG), Holland Particle Therapy Centre (HPTC), Zuidoost Nederland Proton Therapy Centre (ZON-PTC) en Amsterdam Proton Therapy Centre (APTC). Alle centra zijn in bedrijf, behalve APTC. APTC heeft besloten vooralsnog niet te starten met de bouw van een protonencentrum.

een individuele tariefbeschikking afgegeven op basis waarvan de centra prestaties voor protonentherapie in rekening mogen brengen. Verder heeft de NZa protonentherapie met ingang van 1 januari 2019 opgenomen in de dbc-productstructuur. Tot die tijd gold een overbruggingsscenario.

De NZa heeft laten weten dat binnen de NZa-regelgeving de declaratie van verleende protonentherapie bij de indicatie neuro-oncologische tumoren zonder probleem kan plaatsvinden, hetgeen de NVRO heeft bevestigd.⁸³

Verder is relevant dat een aantal voor declaratie van protonentherapie te gebruiken zorgactiviteit-codes een oranje aanspraakcode (2601) heeft. Een oranje aanspraakcode betekent dat vergoeding ten laste van de basisverzekering mogelijk is, maar alleen indien de betreffende verzekerde protonentherapie op grond van zijn zorgverzekering recht heeft op (vergoeding van) protonentherapie. In het "Overzicht zorgactiviteiten met aanspraakcode Zvw" van het Zorginstituut zullen wij melding maken van het positieve standpunt betreffende protonentherapie bij neuro-oncologische tumoren.⁸⁴

10.4 Financiële paragraaf

Voor het ramen van de budgetimpact van de instroom in het verzekerde pakket van protonentherapie bij neuro-oncologische tumoren gaan wij ervan uit dat op basis van het Landelijk indicatieprotocol neuro-oncologische tumoren ongeveer 100 patiënten per jaar voor protonentherapie in aanmerking komen, dat deze behandeling in de plaats komt van state-of-the-art fotonentherapie en dat de meerkosten van de protonentherapie t.o.v. fotonentherapie per patiënt liggen in de orde van € 10.000 tot € 15.000.⁸⁵ De meerkosten van protonentherapie t.o.v. fotonentherapie bedragen op jaarbasis dan circa € 1 miljoen (100 patiënten x € 10.000) tot €1,5 miljoen (100 patiënten x € 15.000). In deze berekening is de kostenbesparing op de lange termijn als gevolg van de te verwachten afname in late complicaties en daarmee gepaard gaande afname in secundaire zorgkosten niet meegerekend.⁸⁶

10.5 Evaluatie en monitoring

Het Zorginstituut zal de toepassing van protonentherapie monitoren. Wij zullen met belangstelling volgen dat volgens de indicatiecriteria in het landelijk indicatieprotocol protonentherapie neuro-oncologische tumoren van de NVRO dd. 25 juni 2018 alleen die patiënten behandeld worden met protonentherapie bij wie op basis van een individuele planningsvergelijking is aangetoond dat met protonentherapie een dosisreductie van ten minste 5% op de hippocampus en/of de supratentoriële hersenen buiten het doelvolume bereikt kan worden ten opzichte van de meest optimale fotonentechniek.

⁸³ Dit geldt zowel voor de actuele situatie (per 1 januari 2019) als voor de periode ervoor (ten tijde van het overbruggingsscenario). De per 1 januari 2019 geldende prestatiebeschrijvingen en verdere declaratieregels zijn vastgelegd in respectievelijk de Beleidsregel Prestaties en tarieven protonentherapie – BR/REG-19139 en de Regeling registratie en declaratie protonentherapie – NR/REG-1911. Voor de overbruggingsperiode tot 1 januari 2019 golden de gelijknamige beleidsregel met aanduiding BR/REG-177186 en de gelijknamige regeling met aanduiding NR/REG-1743. Deze documenten zijn te vinden op de website van de NZa.

⁸⁴ Dit document is te vinden op de website van het Zorginstituut:

<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/publicatie/2017/07/13/overzicht-zorgactiviteiten-met-aanspraakcode-zvw>

⁸⁵ De aantallen hebben wij ontleend aan het Landelijk indicatieprotocol neuro-oncologische tumoren. De overige informatie hebben wij ontleend aan de schriftelijke mededeling van de NVRO, verkregen per email van 7 december 2018.

⁸⁶ Toevoeging ontleend aan schriftelijke mededeling van de NVRO, verkregen per email van 7 december 2018. In deze mail maakt de NVRO ook nog melding van besparing op maatschappelijke kosten, bijvoorbeeld kosten vanwege arbeidsongeschiktheid als gevolg van neurocognitieve functiestoornissen.

Daarnaast zullen we de ontwikkeling van de landelijke registratie volgen, en vinden wij het belangrijk om na 1, 5 en 10 jaar een overzicht van de uitkomsten zoals aangegeven in paragraaf 8.1.4.3 te ontvangen. Indien toekomstige data daartoe aanleiding geven zullen wij protonentherapie bij neuro-oncologische tumoren opnieuw beoordelen.

De Raad van Bestuur van het Zorginstituut heeft het standpunt vastgesteld in de vergadering van 25 juni 2019. De ingangsdatum van het standpunt is 25 juni 2018.

Zorginstituut Nederland

Plv. Voorzitter Raad van Bestuur



Tiana van Grinsven

Bijlage 1 – Wet- en regelgeving

De overheid stelt de inhoud en omvang van het basispakket van de Zorgverzekeringswet (Zvw) vast. In de Zvw en in de daarop gebaseerde lagere regelgeving – het Besluit zorgverzekering (Bzv) en de Regeling zorgverzekering (Rzv) - is het basispakket omschreven. De zorgverzekeraars zijn verplicht om het in de regelgeving omschreven basispakket – ook wel de te verzekeren prestaties genoemd – op te nemen in de zorgverzekeringen die zij op de markt brengen. Een interventie behoort alleen tot het te verzekeren basispakket, als deze valt onder een van de omschrijvingen in de regelgeving. In dit rapport draait het om toetsing aan de volgende artikelen.

Artikel 10 Zorgverzekeringswet

Het krachtens de zorgverzekering te verzekeren risico is de behoefte aan:

a. geneeskundige zorg, waaronder de integrale eerstelijnszorg zoals die door huisartsen en verloskundigen pleegt te geschieden [...].

Artikel 2.1 Besluit zorgverzekering

2. De inhoud en omvang van de vormen van zorg of diensten worden mede bepaald door de stand van de wetenschap en praktijk en, bij ontbreken van een zodanige maatstaf, door hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg en diensten.

3. Onverminderd hetgeen is bepaald in de artikelen 2.4 tot en met 2.15, heeft de verzekerde op een vorm van zorg of een dienst slechts recht voor zover hij daarop naar inhoud en omvang redelijkerwijs is aangewezen.

Artikel 2.4 Besluit zorgverzekering

1. Geneeskundige zorg omvat zorg zoals huisartsen, medisch-specialisten, klinisch-psychologen en verloskundigen die plegen te bieden, zintuiglijk gehandicaptenzorg als bedoeld in artikel 2.5a, zorg bij stoppen-met-rokenprogramma als bedoeld in artikel 2.5b, geriatrische revalidatie als bedoeld in artikel 2.5c en paramedische zorg als bedoeld in artikel 2.6

Bijlage 2 – Overzicht standpunten/aanbevelingen andere organisaties

Organisatie	Omschrijving	Standpunt/aanbeveling	Datum laatste update
AETNA	Amerikaanse verzekeraar	AETNA beschouwt protonentherapie bij patiënten met een neuro-oncologische tumor ouder dan 21 jaar als experimenteel en een behandeling die vooralsnog alleen in onderzoeksverband mag worden toegepast, vanwege gebrek aan gegevens over effectiviteit	September 2018
Blue Cross	Amerikaanse verzekeraar	Blue Cross beschouwt protonentherapie bij patiënten met hoofd-halstumoren anders dan chordomen of chondrosarcomen als experimenteel en een behandeling die vooralsnog alleen in onderzoeksverband mag worden toegepast.	2018
ICER	Institute for clinical and economic review	ICER heeft op basis van het beschikbare bewijs geconcludeerd dat protonentherapie bij hersentumoren een bescheiden voordeel heeft vergeleken met andere behandelingen	Mei 2014
HCA	Amerikaanse verzekeraar	HCA vergoedt protonentherapie bij tumoren in het centrale zenuwstelsel	Mei 2014
CIGNA	Amerikaanse verzekeraar	CIGNA beschouwt protonentherapie bij patiënten met een laaggradig glioom als een (nog) niet medisch noodzakelijke behandeling, omdat de effectiviteit (nog) niet bewezen is	Juli 2019
CADTH	Canadees HTA instituut	CADTH heeft op basis van de beschikbare klinische trials geconcludeerd dat protonentherapie (al dan niet in combinatie met fotonentherapie) bij meningeomen effectiever is vergeleken met andere vormen van radiotherapie. Andere typen hersentumoren werden niet besproken.	Augustus 2017
G-BA	Duitse Nationaal beslisorgaan inzake kwaliteit van zorg	G-BA heeft geen standpunt ingenomen over laaggradige gliomen; in afwachting van studieresultaten die op korte termijn zullen verschijnen, heeft G-BA een voorlopig positief	September 2018

Organisatie	Omschrijving	Standpunt/aanbeveling	Datum laatste update
		standpunt ingenomen over protonentherapie bij hooggradige gliomen	
KCE	Belgisch Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg	KCE concludeert dat er onvoldoende wetenschappelijk bewijs is voor een klinisch voordeel om protonentherapie bij laaggradige gliomen aan te bevelen	2019
NICE	Nationale Gezondheidsinstituut UK	Hersentumoren bij volwassenen is geen indicatie voor verwijzing naar een protonencentrum	2019
RIVIZ	Belgische Rijksintstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering	Binnen de groep patiënten met een neuro-oncologische tumor vergoedt RIVIZ alleen protonentherapie (in buitenlandse centra) voor patiënten met een meningeoom, die voldoen aan vastgestelde voorwaarden	Maart 2019

Bijlage 3 – Lopend onderzoek

NCT01024907	Proton beam therapy in treating patients with low grade gliomas
Sponsor(s)	Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania
Condition/disease	Adult Brain Tumor Adult Brain Stem Glioma Adult Diffuse Astrocytoma Adult Ependymoma Adult Grade II Meningioma Adult Melanocytic Lesion Adult Meningeal Hemangiopericytoma Adult Mixed Glioma Adult Oligodendroglioma Adult Pineal Gland Astrocytoma Adult Pineocytoma Recurrent Adult Brain Tumor
Phase	Phase I/II
Estimated enrollment	50
Ages	18 years and older
Study design	Interventional
Start date	July 2009
Completion date	Phase I: February 2014/ongoing
Primary outcome	Feasibility (Phase I) Acute toxicity (NCI CTC v 3.0)

NCT01117844	Proton radiation for meningiomas and hemangiopericytomas
Sponsor(s)	Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania
Condition/disease	WHO Grade I-III Meningioma and Hemangiopericytoma With Adequate Bone Marrow Function
Phase	Phase I/II
Estimated enrollment	50
Ages	Not reported
Study design	Interventional
Start date	February 2010
Completion date	Phase I: February 2017 Phase II: ongoing
Primary outcome	Feasibility and safety

NCT01358058	Phase II Study of proton radiation therapy for low grade and favourable grade 3 gliomas
Sponsor(s)	Massachusetts General Hospital
Condition/disease	Low Grade Glioma WHO Grade 3 Glioma With IDH1 Mutation WHO Grade 3 Glioma With 1p/19q Codeletion
Phase	Phase II
Estimated enrollment	63
Ages	18 years and older
Study design	Interventional/single group assignment
Start date	May 2011

Completion date	May 2020
Primary outcome	Efficacy: progression free survival (time frame 7 years)

NCT03286335	Local Control, Quality of Life and Toxicities in Adults With Benign or Indolent Brain Tumors Undergoing Proton Radiation Therapy
Sponsor(s)	Massachusetts General Hospital
Condition/disease	Brain tumor
Phase	
Estimated enrollment	100
Study design	Interventional/single group assignment
Start date	September 2018
Completion date	September 2024
Primary outcome	Duration of local control

NCT01795300	Randomized Comparison of Proton and Carbon Ion Radiotherapy With Advanced Photon Radiotherapy in Skull Base Meningiomas: The PINOCCHIO Trial.
Sponsor(s)	University Hospital Heidelberg
Condition/disease	Skull base meningioma
Phase	Not reported
Estimated enrollment	80
Ages	18 years and older
Study design	Interventional/parallel assignment
Start date	May 2019
Completion date	May 2022
Primary outcome	Toxicity graded according to CTCAE Version 4.1 after 1 year (Time Frame: 1 year)

NCT02607397	In Silico Clinical Trial on Irradiation Low Grade Glioma, Comparing Photon and Proton Therapy: A Multicentric Planning Study Based on a Reference Dataset of Patients
Sponsor(s)	Maastricht Radiation Oncology
Condition/disease	Low grade glioma
Phase	-
Estimated enrollment	25
Ages	18 years and older
Study design	Observational (retrospective)
Start date	May 2015
Completion date	March 2017
Primary outcome	Dmean [Time Frame: 1 month] The normal tissue dose volume parameters per tumor type are defined as Hippocampus: Dmean Dmax [Time Frame: 1 month] The normal tissue dose volume parameters per tumor type are defined as Hippocampus: Dmax

NCT02824731	Comparison of Proton and Photon Radiotherapy of Brain Tumors: Efficiency and Side Effects in Clinical Standard Doses
Sponsor(s)	Technische Universität Dresden
Condition/disease	Brain tumors

Phase	Not applicable
Estimated enrollment	346
Ages	18 years and older
Study design	Non-randomized clinical trial
Start date	July 2016
Completion date	July 2026
Primary outcome	Late toxicity as cumulative measure [Time Frame: 1 year after end of treatment] Events for the endpoint are: <ul style="list-style-type: none"> •any late toxicity CTCAE 4.0 \geq grade II (except pre-existing conditions) •decrease in Quality of life (EORTC-QLQ-C30 and BN20) by >10% •decrease in brain function (MOCA test) by more than 10%

NCT02978677	Proton Dose Escalation for Patients With Atypical or Anaplastic Meningiomas
Sponsor(s)	Technische Universität Dresden
Condition/disease	Meningioma
Phase	Not applicable
Estimated enrollment	90
Ages	18 years and older
Study design	Interventional/parallel assignment
Start date	October 2019
Completion date	December 2028
Primary outcome	Progression-free survival (time frame: 5 years after start of radiotherapy) Late toxicity CTC-AE 4.0 (time frame: 5 years after start of radiotherapy)

NCT02797366	Proton Radiotherapy for Primary Central Nervous System Tumours in Adults - a Prospective Swedish Multicentre Study
Sponsor(s)	Uppsala University
Condition/disease	Central Nervous System Tumour Arteriovenous Malformation
Phase	Phase II
Estimated enrollment	500
Ages	18 years and older
Study design	Interventional/single group assignment
Start date	August 2015
Completion date	July 2030
Primary outcome	Acute adverse events [Time Frame: 3 months] Long-term adverse events [Time Frame: 10-15 years]

NCT03055364	Observational Study Evaluating Neurocognitive Function in Patients With Primary CNS Malignancy Receiving Radiation Treatment to the Brain
Sponsor(s)	Mayo clinic
Condition/disease	CNS Malignancy

Phase	-
Estimated enrollment	160
Ages	4 years and older
Study design	Observational (case-only)
Start date	May 2017
Completion date	May 2021
Primary outcome	characterize the rate and magnitude of change in cognitive performance within 12 months of completion of therapy in patients with intracranial malignancies receiving photon- or proton-based cranial irradiation with curative intent (Time Frame: baseline, completion of treatment, 3 months, 6 months, 1 year and 2 years after radiotherapy)

NCT03180502	A Phase II Randomized Trial of Proton Vs. Photon Therapy (IMRT) for Cognitive Preservation in Patients With IDH Mutant, Low to Intermediate Grade Gliomas
Sponsor(s)	NRG Oncology
Condition/disease	1p/19q Co-deletion Anaplastic Astrocytoma Diffuse Astrocytoma Glioma IDH1 Gene Mutation IDH2 Gene Mutation Oligoastrocytoma Oligodendroglioma WHO Grade III Glioma
Phase	Phase II
Estimated enrollment	120
Ages	18 years and older
Study design	Interventional/parallel assignment
Start date	August 2017
Completion date	January 2030
Primary outcome	Change in cognition as measured by the CTB COMP score (Time Frame: Baseline to up to 10 years)

Bijlage 4 – Level of evidence voor NTCP modellen

Level	Omschrijving
1a	Externe validatie van NTCP-model in onafhankelijke dataset in een ander centrum en met de nieuwe techniek (protonen)
1b	Externe validatie van NTCP-model in onafhankelijke dataset in een ander centrum met dezelfde techniek of in hetzelfde centrum met de nieuwe techniek (protonen)
1c	NTCP-model o.b.v. meta-analyse van goede kwaliteit
2a	Externe validatie van NTCP-model in onafhankelijke dataset waarbij de dataset non-random is gesplitst in twee groepen: één voor NTCP-model ontwikkeling en één voor de evaluatie van model-performance (externe validatie)
2b	De dataset is at random gesplitst in groepen: één voor NTC-model in ontwikkeling en één voor de evaluatie van model performance (externe validatie)
3	NTCP-model met alleen interne validatie
4a	Multivariate NTCP-model zonder intern of externe validatie
4b	Univariabel NTCP-model zonder interne of externe validatie

Bijlage 5 – Zoekstrategie

Zoekstrategie gepubliceerde studies

De zoekstrategie is uitgevoerd in de Medline (PubMed) database per cruciale uitkomstmaat. De zoekstrategie is uitgevoerd op 1 oktober 2018.

Voor neurocognitieve complicaties zijn de volgende zoektermen gehanteerd: ("Neurocognitive Disorders"[Mesh] OR neurocognit* OR cognit* OR memory OR neuropsych*) AND ("Glioma/radiotherapy"[Mesh] OR "Brain Neoplasms/radiotherapy"[Mesh] OR (glioma*[tiab] AND (radia*[tiab] OR radioth*[tiab]))) AND (low-grade[tiab] OR low grade[tiab]) NOT "Brain Neoplasms/secondary"[mesh] NOT (animals[mesh] NOT humans[mesh])). Dit resulteerde in 167 referenties.

Voor endocriene functiestoornissen zijn de volgende zoektermen gehanteerd: ("Endocrine System/abnormalities"[Mesh] OR endocrine abnormalit* OR endocrinopathy OR neuroendocr*[tiab]) AND ("Glioma/radiotherapy"[Mesh] OR "Brain Neoplasms/radiotherapy"[Mesh] OR (glioma*[tiab] AND (radia*[tiab] OR radioth*[tiab]))) AND (low-grade[tiab] OR low grade[tiab]) NOT "Brain Neoplasms/secondary"[mesh] NOT (animals[mesh] NOT humans[mesh])). Dit resulteerde in 41 referenties.

Voor otologische complicaties zijn de volgende zoektermen gehanteerd: ("Glioma/radiotherapy"[Mesh] OR "Brain Neoplasms/radiotherapy"[Mesh] OR (glioma*[tiab] AND (radia*[tiab] OR radioth*[tiab]))) AND (low-grade[tiab] OR low grade[tiab]) NOT "Brain Neoplasms/secondary"[mesh] NOT (animals[mesh] NOT humans[mesh]) AND ("Cochlea"[majr] OR "Cochlear Diseases"[majr] OR cochlea*[tiab] OR "Hearing Disorders"[majr] OR "hearing"[tiab] OR "deafness"[tiab] OR "Ear Diseases"[majr] OR "ear"[tiab] OR "ears"[tiab])). Dit resulteerde in 14 referenties.

Voor oculaire complicaties zijn de volgende zoektermen gehanteerd: ("Vision Disorders"[Mesh] OR visual OR vision OR "Lacrimal Apparatus Diseases"[majr] OR "Lacrimal Apparatus"[majr] OR lacrim*[tiab] OR "Dry Eye Syndromes"[majr] OR "dry eye"[tiab] OR "dry eyes"[tiab]) AND ("Glioma/radiotherapy"[Mesh] OR "Brain Neoplasms/radiotherapy"[Mesh] OR (glioma*[tiab] AND (radia*[tiab] OR radioth*[tiab]))) AND (low-grade[tiab] OR low grade[tiab]) NOT "Brain Neoplasms/secondary"[mesh] NOT (animals[mesh] NOT humans[mesh])). Dit resulteerde in 85 referenties.

Selectie van de gevonden artikelen vond plaats in twee stappen. In de eerste stap werden potentieel relevante artikelen geselecteerd op basis van titel en abstract. In de tweede stap zijn de inclusie criteria toegepast op de volledige tekst van de potentieel relevante artikelen.

Resultaten zoekstrategie

Late neurocognitieve functiestoornissen

Voor late neurocognitieve complicaties leverde de zoekstrategie 167 referenties op. Op basis van titel en abstract werden 25 referenties geselecteerd waarvan de volledige publicatie werd beoordeeld. Het betrof 9 vergelijkende studies waarin het effect van fotontherapie versus geen bestraling op het neurocognitief functioneren werd onderzocht, 15 niet-vergelijkende studies naar het effect van fotontherapie op het neurocognitief functioneren en 1 niet-vergelijkende studie naar het effect van

protonentherapie op deze uitkomst.

Beschrijving resultaten klinische studies

Nadere analyse van de 25 publicaties leverde geen studies op waarin de incidentie van late neurocognitieve functiestoornissen in relatie tot protonentherapie onderzocht werd bij minimaal 20 patiënten met een hersentumor tenminste 5 jaar na de behandeling. De enige klinische studie (N=20) waarin het effect van protonentherapie op neurocognitieve functiestoornissen werd gemeten, had een mediane follow-up duur van 3,2 jaar (*Sherman, et al. (2016)*). Negen van de 20 patiënten werden minimaal 5 jaar gevolgd. Geen van hen vertoonde neurocognitieve functiestoornissen.⁸⁷

In 3 van de overige 24 studies is het vóórkomen van late neurocognitieve functiestoornissen ten minste 5 jaar na behandeling met fotonentherapie onderzocht. De resultaten van deze 3 studies worden hieronder kort samengevat.

Klein et al. (2002) en *Douw et al. (2009)* rapporteerden over de incidentie van neurocognitieve functiestoornissen bij nog in leven zijnde, klinisch en radiologisch stabiele patiënten uit hetzelfde basiscohort die in het verleden (jaren '80 en '90) behandeld waren in verband met een laaggradig glioom met of zonder fotonentherapie: *Klein et al. (2002)* gemiddeld 6 jaar na diagnose en *Douw et al. (2009)* gemiddeld 12 jaar na diagnose. De gemiddelde stralingsdosis in de studie van *Klein et al.* was 55,6 Gy (met of zonder boost), met een gemiddelde fractiedosis van 2 Gy. In de studie van *Douw et al. (2009)* was dit 56,6 Gy (met of zonder boost), en het gemiddeld aantal fracties was 30,6.

De studie van *Klein et al. (2002)* toonde dat 39% van de patiënten die wel met fotonentherapie behandeld waren neurocognitieve beperkingen had tegenover 29% van de patiënten die niet met fotonentherapie behandeld waren. Dit verschil was niet statistische significant. In de studie van *Douw et al. (2009)* waren deze percentages 53% met fotonentherapie en 27% zonder fotonentherapie ($p < 0,05$). De resultaten van de studie van *Surma-Aho et al. (2001)* ondersteunen deze bevinding. In de studie van *Surma-Aho et al. (2001)* werden patiënten met een glioom die in het verleden met of zonder fotonentherapie behandeld waren met elkaar vergeleken. Patiënten die met fotonentherapie behandeld waren vertoonden gemiddeld 7 jaar na behandeling statistisch significante slechtere neuropsychologische testresultaten dan patiënten die zonder radiotherapie behandeld waren gemiddeld 10 jaar na hun behandeling.

Endocriene functiestoornissen

Voor endocriene functiestoornissen leverde de zoekstrategie 41 referenties op. Op basis van titel en abstract werden 2 referenties geselecteerd waarvan de volledige publicatie werd beoordeeld (*Shih et al. (2015)* en *Appelman-Dijkstra et al. (2011)*). Hieraan werd 1 referentie toegevoegd die na screening van de referentielijsten werd gevonden (*Baumert et al. (2017)*). Deze 3 publicaties worden hieronder kort samengevat.

Beschrijving resultaten klinische studies

In een prospectieve éénarmige studie onderzochten *Shih et al. (2015)* de incidentie van endocriene functiestoornissen na behandeling met protonentherapie bij 20 patiënten met een laaggradig glioom. Patiënten werden gevolgd tot ziekteprogressie met een maximum van 5 jaar. De mediane follow-up duur was 3,2 jaar. De gemiddelde (focale) stralingsdosis was 54 Gy in fracties van 1,8 Gy. Eén jaar na diagnose had 15% van de patiënten een dysfunctie van de hypothalamus-hypofyse

⁸⁷ Definitie stoornis: Z-scores tenminste 1,5 SD lager dan het gemiddelde per domein van neurocognitief functioneren

as ontwikkeld, na 3 jaar was dat 25% en na 5 jaar 30%.

In de systematische review en meta-analyse van *Appelman-Dijkstra et al. (2011)* werden 8 studies met in totaal 265 patiënten met een primaire hersentumor geïnccludeerd, bij wie de relatie tussen radiotherapie met fotonen en endocriene functiestoornissen is onderzocht. De onderzochte populaties waren zeer heterogeen voor wat betreft leeftijd, type en ernstgradering van de tumor (inclusief hooggradige tumoren) en interventie (al dan niet in combinatie met chemotherapie). De gemiddelde stralingsdosis op de tumor varieerde van 40-54 Gy. Een aantal studies rapporteerde over de stralingsdosis op de hypofyse, variërend van 0-50 Gy. De gemiddelde follow-up duur varieerde van 2 tot 13,1 jaar. De gepoolde prevalentie van endocriene functiestoornissen (alle ernstgraderingen) was 0,66 (95% BI: 0,55-0,76).

In een gerandomiseerde studie van *Baumert et al. (2017)*, waarin de effectiviteit van chemotherapie versus radiotherapie (met 3D conformele fotonentherapie, 3DCRT) werd onderzocht, ontwikkelde 3,9% van de 240 patiënten uit de radiotherapie groep een graad 1-2 endocriene functiestoornissen.⁸⁸ De mediane follow-up duur was 48 maanden.

Otologische complicaties

Met betrekking tot otologische complicaties leverde de zoekstrategie 41 referenties op. Na screening van titels en abstracts werd 1 studie geselecteerd (*Jeremic et al. (2003)*). Hier werden 3 studies aan toegevoegd die na screening van de referentielijsten werd gevonden (*Shaw et al. (2002)*, *Shih et al. (2015)* en *Baumert et al. (2017)*). De resultaten worden hieronder kort samengevat.

Beschrijving resultaten klinische studies

In de prospectieve studie van *Shih et al. (2015)* naar protonentherapie (uitgebreider beschreven bij endocriene functiestoornissen) ontwikkelden 2 patiënten een CTCEA graad 2 otologische complicatie gedurende de mediane follow-up periode van 3,2 jaar.

Lange termijn follow-up van een fase II studie waarin 37 patiënten met een laaggradig glioom tussen 1988 en 1993 behandeld werden met een relatief hoge dosis radiotherapie met fotonen (72,6 Gy in fracties van 1,1 Gy, 2x per dag), liet zien dat 1 van de 37 patiënten een graad 2 otologische complicatie⁸⁹ ontwikkelde gedurende een mediane follow-up periode van 10 jaar (*Jeremic et al. (2003)*). Een gerandomiseerde studie (inclusie van patiënten tussen 1986-1994) waarin de effectiviteit van een hoge (64,8 Gy/36 fracties) versus lage dosis (50,4 Gy/28 fracties) radiotherapie met fotonen werd onderzocht, liet zien dat 6% van de in totaal 203 patiënten met een laaggradig glioom een otitis (geen gradering beschreven) ontwikkelde (*Shaw et al. (2002)*). De mediane follow-up tijd van het gehele cohort wordt niet vermeld in de publicatie, van de nog in leven zijnde patiënten was de mediane follow-up tijd 6,4 jaar. Er was geen verschil in de incidentie van otitis tussen beide studiearmen. In de eerder beschreven gerandomiseerde studie van *Baumert et al. (2017)* waarin de effectiviteit van chemotherapie vergeleken werd met 3DCRT ontwikkelde 16,2% van de 240 patiënten in de radiotherapie groep een graad 1-2 gehoorstoornis en 1,8% een graad 3 gehoorstoornis. De mediane follow-up was 2 jaar.

Oculaire complicaties

Voor oculaire complicaties leverde de zoekstrategie 50 referenties op. Op basis van screening van titels en abstracts werden geen geschikte studies gevonden. Via

⁸⁸ In de studie is niet vermeld hoe de ernst is gegradeerd.

⁸⁹ Otologische complicaties zijn in deze studie gedefinieerd volgens de criteria van de joint Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) en de European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)

screening van referentielijsten werd 1 artikel geselecteerd: de eerder beschreven studie van *Baumert et al. (2017)* toonde dat 15,8% van de 240 patiënten in de radiotherapie groep een graad 1-2 oculaire complicatie of visusstoornis ontwikkelde.

Slotconclusie

De gevonden klinische studies laten zien dat er slechts beperkt gegevens zijn over het optreden van de in de PICOT opgenomen complicaties na behandeling met protonentherapie vanwege een primaire hersentumor. Er zijn van slechts 9 patiënten gegevens gepubliceerd over het vóórkomen van neurocognitieve stoornissen minimaal 5 jaar na behandeling met protonentherapie (*Sherman et al. (2015)*). Op basis van dit lage aantal patiënten werd deze studie voor deze uitkomstmaat uitgesloten. Het is immers niet mogelijk om de resultaten van de studies van *Klein et al. (2002)*, *Douw et al. (2009)* en *Surma-Aho et al. (2001)* indirect te vergelijken met de resultaten van een dergelijk beperkt cohort. Voor de overige complicaties (endocriene functiestoornissen, otologische complicaties en/of oculaire complicaties) zijn gegevens van 20 patiënten met minimaal 1 jaar follow-up gerapporteerd. Hoewel deze studies daarmee wel voldeden aan ons inclusie criterium van minimaal 20 onderzochte patiënten, is het ook voor deze complicaties niet mogelijk om een indirecte vergelijking te maken met 'state-of the art' fotonentherapie. De studies waarin de relatie tussen fotonentherapie en het optreden van deze complicaties onderzocht werden, betroffen immers veelal studies waarin patiënten 20 tot 30 jaar geleden met fotonentherapie behandeld werden (en daarmee niet op die wijze die momenteel als 'state-of the art' fotonentherapie gezien wordt). In de overige studies werden de complicaties niet volgens CTCAE gedefinieerd of werden verschillende ernstgraderingen samengenomen.

Bijlage 6 – Reacties van partijen op conceptstandpunt

Van: "Beumer, Hillie" <h.beumer@heelkunde.nl>

Datum: 21 mei 2019 om 6:24:55 PM CEST

Aan: "'AChorus@zinl.nl'" <AChorus@zinl.nl>

Kopie: "'a.j.witkamp@umcutrecht.nl'" <a.j.witkamp@umcutrecht.nl>, 'R Meerwaldt' <R.Meerwaldt@mst.nl>, "Wollenberg, Maureen" <m.wollenberg@heelkunde.nl>

**Onderwerp: FW: Schriftelijke consultatie conceptstandpunt
Protontherapie bij neuro-oncologische tumoren**

Geachte mevrouw Chorus, beste Astrid,

Onderhavig verzoek betreft primaire hersentumoren; het gaat niet om metastasen. Dit betreft niet ons vakgebied. De NVvH onthoudt zich derhalve van een reactie. Wij wensen u veel succes met het vervolg van het beoordelingsproces en denken een volgende keer uiteraard graag mee wanneer de inhoud hier aanleiding toe geeft.

Hartelijke groet,

drs. Hillie Beumer MA
Senior Adviseur

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Postbus 20061
3502 LB Utrecht
M 06 25 03 64 19
T 030 – 282 38 25
www.heelkunde.nl

Van: Haiko.Bloemendal@radboudumc.nl [mailto:Haiko.Bloemendal@radboudumc.nl]

Verzonden: maandag 3 juni 2019 13:56

Aan: Chorus, mw. A. <AChorus@zinl.nl>

CC: P.Vermeeren@meandermc.nl

Onderwerp: Re: Schriftelijke consultatie conceptstandpunt Protonentherapie bij neuro-oncologische tumoren

Geachte mevrouw Chorus,

Onderstaande verzoek is in het dagelijks bestuur van de NVMO en met ons gemandateerde NVMO lid van de LWNO besproken. Wij staan achter de door u geformuleerde voorlopige conclusie.

Met vriendelijke groet,
Haiko Bloemendal

Dr. H.J. (Haiko) Bloemendal
Internist-oncoloog
Voorzitter NVMO
Radboudumc
Centrum voor Oncologie
Geert Grooteplein-Zuid 10 (route 547)
T 024-3655751
E haiko.bloemendal@radboudumc.nl

Aanvullende inhoudelijke vragen

Wij verzoeken de beroepsgroep ook de volgende vragen te beantwoorden.

Dataregistratie (waarborgen)

Het Zorginstituut acht het van belang dat er een onafhankelijke, landelijke dataregistratie plaatsvindt van patiënten die in aanmerking komen voor protonentherapie. In het landelijke indicatieprotocol van de NvRO wordt een globale opzet voor een landelijke prospectieve en uniforme dataregistratie van behandeluitkomsten beschreven, waarover afspraken worden gemaakt tussen de Nederlandse protonencentra in het ProTRAIT-project. Wij verzoeken de beroepsgroep een aantal aanvullende zaken met betrekking tot de dataregistratie op te nemen in het indicatieprotocol, zoals gesteld in paragraaf 8.1.4.3.

REPLY: Inmiddels is in het ProTRAIT-project het prospectieve dataregistratie programma voor laaggradige gliomen vastgesteld. Dit is als Hoofdstuk 9 + bijlage 2 van het protocol. Dit programma omvat in ieder geval ook een uitgebreide evaluatie van neurocognitie. Het programma is inmiddels gestart en wordt uitgevoerd bij zowel patiënten die protonen als met fotonen worden behandeld. Op deze wijze wordt een veel bredere variatie in dosisverdeling meegenomen, waardoor een dosis-effect-relatie ook eerder kan worden vastgesteld.

Vraag 1:

Een belangrijk criterium om in aanmerking te komen voor protonentherapie is dat aangetoond moet worden dat met protonentherapie een dosisreductie van ten minste 5% op de hippocampus en/of de supratentoriale hersenen buiten het doelvolume ten opzichte van de meest optimale fotonentechniek bereikt kan worden.

Kunt u motiveren en aangeven op basis van welke bron(nen) u tot het afkappunt van 5% bent gekomen?

REPLY: In vrijwel alle patiënten (i.e. >90%) met een primaire hersentumor, die voldoen aan de inclusiecriteria van het indicatieprotocol, voldoen ruim tot zeer ruim aan het criterium van $\geq 5\%$ verschil in gemiddelde dosis in de hippocampi en/of supratentoriale hersenen buiten het doelvolume (zie hiervoor ook Tabel 7, blz. 15 van het Indicatieprotocol). Dit blijkt ook uit een aantal in-silico planningsvergelijking studies zoals weergegeven in tabellen 7.1. en 7.2 in het concept standpunt).

Dit criterium is genoemd om er zeker van te zijn dat er in ieder geval een relevant dosisverschil tussen protonen en fotonen is, waarbij men er zeker van kan zijn dat het verschil altijd uitkomt boven een mogelijk verschil in onnauwkeurigheid in dosisberekening. De NTCP-curves die er zijn (ondank de matige kwaliteit) tonen allemaal een vrij steile helling in het lage dosis gebied (zie: Gondi V, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013). De data vanuit UMCG bij hoofd-halstumoren (zie: eerder meegezonden abstract ASTRO) laten ook grote verschillen zien in cognitief functioneren bij al kleine verschillen in hippocampusdosis en/of cerebrumdosis. Bij relatief kleine tumoren kan een verschil van $\leq 5\%$ inderdaad leiden tot een niet klinisch relevant verschil in absolute dosis, maar dit zijn over het algemeen de patiënten die in aanmerking komen voor stereotactische fotonentherapie en dat was ook exact de reden om die patiënten uit te sluiten (zie inclusie criteria).

Vraag 2:

Op basis van het artikel van *Lambrecht et al. 2018* hebben wij geconcludeerd dat veel risicogebieden in het hoofdhalssgebied een hogere bestralingstolerantiedosis hebben dan de voorgeschreven bestralingsdosis voor laaggradige hersentumoren, maar dat de tolerantiedoses voor de hippocampus, hypothalamus/hypofyse, cochleaire en oculaire structuren rond of lager dan de voorgeschreven dosis van 50,4 Gy liggen.

Hebben wij het artikel over tolerantiedoses inhoudelijk op de juiste manier geïnterpreteerd (zie paragraaf 4.1)?



ZINL
t.a.v. A.Chorus, M. Biegstraten
Eekholt 4
1112XH Diemen

Postbus 9067
3903 PD Diemen
Directiebestuur / Zvw
Gedebelidskaartnr: 005
001-01111111
058-0027777
secretariaat@nfk.nl
nfk.nl

KvK: 14040114 / 4003388
IBAN: NL68ING00030703948
BIC: INGBNL33

datum: 6 juni 2019

kenmerk: 2019-065-PE-920

onderwerp: conceptbeoordeling WAR Protonentherapie bij neuro-oncologische tumoren

Geachte Mevrouw Corus en mevrouw Biegstraten,

De Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties en de Hersentumor Contactgroep van de patiëntenvereniging Hersenletsel maken graag gebruik van de mogelijkheid om hun mening te geven over het concept standpunt van de WAR 'Protonentherapie bij neuro-oncologische tumoren'.

Uiteraard zijn wij het eens met het standpunt van ZINL dat behandeling van hersentumoren met protonen therapie tot de verzekerde zorg zal gaan behoren. Vanuit patiënten perspectief is daarbij vooral het onderstaande van belang.

Patiënten met primaire hersentumoren zijn vaak jonge mensen, met nog een leven voor zich. Over het algemeen hebben zij een goede prognose. Op pagina 46 van het rapport worden de specifieke subgroepen van patiënten aangegeven met een gunstige prognose die volgens het NVRO indicatieprotocol voor protonen therapie in aanmerking zullen komen.

De hersenen behoren worden beschouwd als 'kritiek weefsel', onmisbaar voor het goed functioneren van menselijk lichaam en geest. Uit de literatuur is bekend dat bestraling van de hersenen leidt tot neuro-cognitieve schade die soms pas op langere termijn manifest wordt. Deze schade is irreversibel en er is geen symptomatische behandeling. Vermindering van cognitief functioneren is ingrijpend voor de patiënt, maar ook vaak voor de omgeving en leidt tot ernstige aantasting van kwaliteit van leven. Afhankelijk van het te bestralen gebied kan ook schade aan zicht en gehoor optreden en endocriene schade. Als er opties zijn om de stralingsdosis op gezond hersenweefsel te voorkomen moeten die dus altijd benut worden.

Ondanks het feit dat het effect van protonentherapie op dit moment (nog) niet kwantificeerbaar is (er zijn bijvoorbeeld nog geen goede dNTCP modellen), is het zonneklaar dat het protonen bestraling zal leiden tot minder neuro-cognitieve schade en dus tot een betere kwaliteit van leven voor patiënten met hersentumoren met een gunstige prognose.

Zorginstituut Nederland
Team Bewegingsapparaat en Neurologie
Afdeling Zorg
t.a.v. dr. Ir. Astrid Chorus, adviseur
Willem Dudokhof 1 | 1112 ZA | Diemen
Postbus 320 | 1110 AH | Diemen

Betreft: conceptstandpunt protonentherapie bij neuro-oncologische tumoren

Nijmegen, 11 juni 2019

Geachte mevrouw Chorus,

Op verzoek van het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN) heeft het bestuur van de Landelijke Werkgroep Neuro-Oncologie (LWNO) het conceptstandpunt over de protonentherapie voor neuro-oncologische tumoren beoordeeld.

De LWNO is een multidisciplinaire werkgroep waarin medisch specialisten, die werkzaam zijn op het gebied van de neuro-oncologie, verenigd zijn. In het bestuur zijn de betrokken wetenschappelijke verenigingen vertegenwoordigd. Uit hoofde van het aandachtsveld waarin wij werkzaam zijn, zijn wij op de hoogte van de indicaties voor protonentherapie bij neuro-oncologische tumoren en van de onzekerheden die omtrent deze behandeling voor gliomen en andere (laaggradige) hersentumoren nog bestaan. Het voorliggende conceptstandpunt heeft als basis het landelijke indicatieprotocol van de NVRO, uit 2018. Het conceptstandpunt adresseert de onzekerheden van de protonentherapie bij laaggradige tumoren, geeft duidelijk aan welke protocollering moet worden gevolgd en voorziet daarmee in een verantwoorde indicatiestelling. Het is belangrijk dat er, zeker ook voor patiënten, duidelijkheid is omtrent de indicaties voor protonentherapie.

De LWNO heeft echter een aanvullend verzoek. Op 4 juni 2019 werd op de ASCO (American Society of Clinical Oncology), de resultaten van de EORTC/CATNON gepresenteerd. Uit deze studie blijkt dat patiënten met een anaplastisch astrocytoom (WHO graad 3), die een IDH1 mutatie hebben, en behandeld worden met radiotherapie en temozolomide chemotherapie, een mediane overleving hebben van 117 maanden (zie bijlage, met name dia 10). Mede namens prof M. van den Bent, neuro-oncoloog Erasmusmc Rotterdam, de PI van deze internationale studie, het dringend verzoek deze patiënten met een goede prognose in de indicaties voor protonenbehandeling mee te nemen.

Aanvullend overleg is uiteraard altijd mogelijk. We horen heel graag uw reactie.

Met vriendelijke groet,



Anja Gijtenbeek, voorzitter LWNO

Bijlage:

- presentatie EORTC-studie



AAN
Zorginstituut Nederland (e-mail)

Referentie 19-054
Betreft Reactie conceptstandpunt Protonentherapie bij neuro-oncologische tumoren
Datum 6 juni 2019

Geachte mevrouw Chorus, geachte mevrouw Biegstraaten,

Met belangstelling hebben wij kennisgenomen van het conceptstandpunt protonentherapie. Wij willen onze waardering uitspreken voor de kwaliteit van het voorliggende stuk. Als vereniging kunnen wij dit concept standpunt onderschrijven, waarbij wij wel één kanttekening maken.

In de conclusie 4.5 wordt gesteld dat op basis van laag bewijs ook laaggradige tumoren in aanmerking komen voor protonentherapie. Op grond hiervan komt u tot een advies laaggradige gliomen als indicatie voor protonen bestraling goed te keuren voor vergoeding door de verzekeraar, zodat vervolgens prospectief gerandomiseerde studies kunnen plaats vinden om aan te tonen of dit werkelijk het geval is of niet. In de aanbevelingen wordt dit ook zo gesteld.

Wij juichen toe dat de onderzoeksvraag expliciet hieraan gekoppeld wordt. Tegelijkertijd uiten wij onze vrees dat dit een opening is naar het voor eeuwig vastleggen van deze indicatie voor protonentherapie, terwijl een meerwaarde niet aanwezig is of nog niet bewezen. Ook kan dit een vrijbrief zijn om andere laaggradige tumoren of zelfs in oorsprong goedaardige tumoren als indicatie op te nemen.

Wij ondersteunen uw conceptstandpunt, maar hopen dat onze kritische noot verwerkt wordt. Dit kan door duidelijke tijdslijnen vast te stellen met daaraan gekoppelde te bereiken doelen. Nieuwe indicaties zullen iedere keer kritisch beoordeeld moeten worden op hun merites.

Met vriendelijke groet,
Mede namens het bestuur en de sectie oncologie



Prof. dr. R.H.M.A. Bartels, voorzitter

Bestuur NVN
Prof. dr. R.H.M.A. Bartels, voorzitter
Prof. dr. C.M.F. Dirven, vice-voorzitter
Dr. C.L.A. Vleggeert-Lankamp, secretaris
Dr. P.W.A. Willems, penningmeester
Dr. H. Ardon, lid
M.B. Lequin, lid
Dr. M.P. ter Laak-Poort, lid

Secretariaat
Emmstraat 2A
4811 AG Breda

E-MAIL bestuur@nvn.org
WEBSITE www.nvn.org