

De introductie van radiotherapie met protonen in Nederland

The introduction of radiotherapy with protons in the Netherlands

J.A. Langendijk, P. Lambin, M. Schippers, A.A. van 't Veld, D. De Ruyscher en M. Verheij

Samenvatting

Radiotherapie met protonen is een veelbelovende radiotherapietechniek voor de behandeling van patiënten met kanker. Naar verwachting zullen in Nederland de eerste faciliteiten binnen 5 jaar beschikbaar zijn. De dosisafgifte van protonen in het lichaam wordt gekenmerkt door de zogenoemde 'Bragg peak', die het mogelijk maakt de dosis beter te conformeren aan de vorm van het doelgebied. De bundeleigenschappen van protonen kunnen worden gebruikt om de dosis ter plaatse van het doelgebied (tumor) te verhogen zonder extra dosis ter plaatse van de normale weefsels en/of om de dosis ter plaatse van de normale weefsels te reduceren zonder een concessie te doen aan de dosis in het doelgebied. In dit artikel worden de eigenschappen en mogelijke voordelen van protonen besproken, waarbij de verschillende categorieën indicaties kort zullen worden belicht. Daarnaast beschrijft dit artikel de uitkomsten van een aantal rapporten met betrekking tot het aantal patiënten dat in de toekomst mogelijk voordeel zal hebben bij bestraling met protonen.

(Ned Tijdschr Oncol 2012;9:117-29)

Summary

Proton therapy is an emerging radiation technique in the treatment of cancer patients that will become available in the Netherlands in the near future. It provides highly conformal dose distributions as compared to the currently used photons. These superior beam properties allow increasing the target dose without enhancing the dose to critical structures and/or offer the possibility to reduce the dose to critical structures without compromising the dose to the target. This paper introduces physical properties and advantages of the use of protons for radiation therapy and consequential clinical benefits, describes the different categories of indications and provides an estimate of the expected number of patients that may benefit from this advanced radiation technique in the near future.

Inleiding

Radiotherapie neemt een belangrijke plaats in bij de behandeling van patiënten met kanker. Ongeveer 40-50% van alle patiënten met kanker wordt op enig

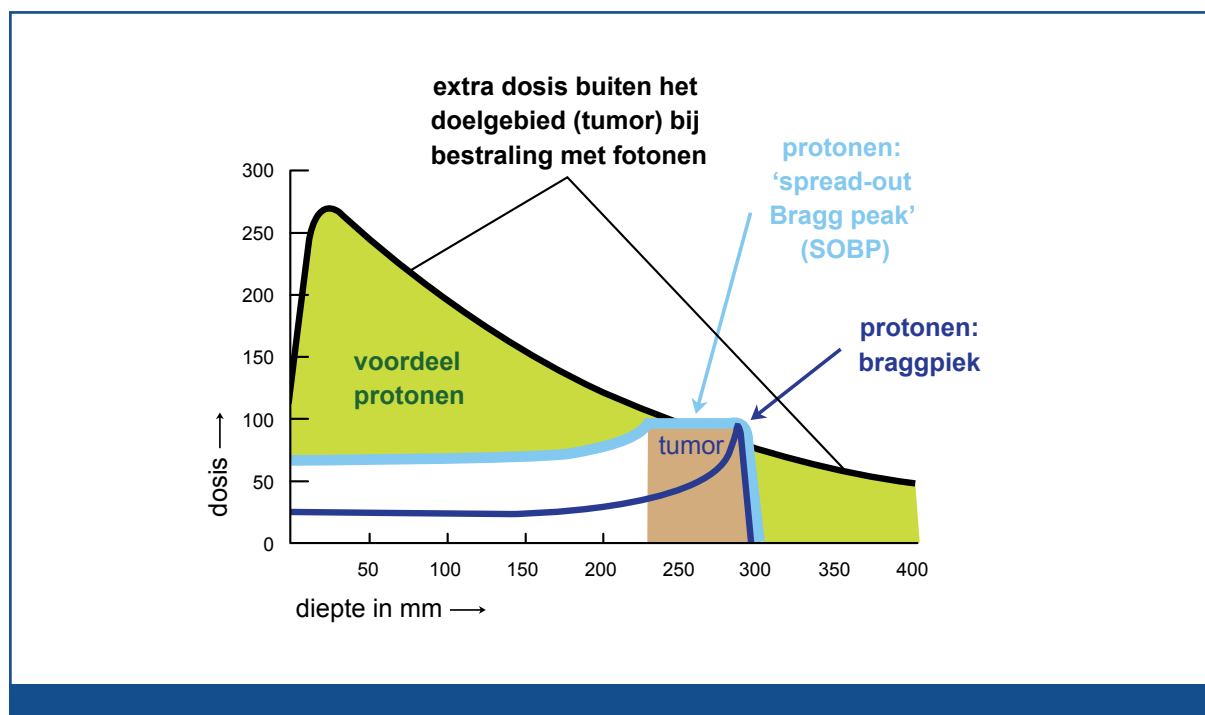
moment behandeld met radiotherapie, hetzij als monotherapie, hetzij in combinatie met andere behandelmodaliteiten zoals chirurgie, hormoontherapie, chemotherapie en/of 'targeted agents'. De meerder-

Auteurs: dhr. prof. dr. J.A. Langendijk, hoofd afdeling Radiotherapie, Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG), lid Expertgroep Protonen van College voor Zorgverzekeringen (CVZ) en voorzitter Landelijk Platform Protonentherapie, dhr. prof. dr. P. Lambin, medisch directeur, MAASTRO Clinic en lid Expertgroep Protonen van CVZ, dhr. prof. dr. ir. M. Schippers, fysicus, Paul Scherrer Instituut, Villigen, Zwitserland en bijzonder hoogleraar partikeltherapie, afdeling Radiotherapie, UMCG, dhr. dr. A.A. van 't Veld, hoofd klinische fysica, afdeling Radiotherapie, UMCG, dhr. prof. dr. D. De Ruyscher, hoogleraar radiotherapie, MAASTRO Clinic, dhr. prof. dr. M. Verheij, hoofd afdeling Radiotherapie, Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis en lid Expertgroep Protonen van CVZ. Correspondentie graag richten aan dhr. prof. dr. J.A. Langendijk, hoofd afdeling Radiotherapie, Universitair Medisch Centrum Groningen, postbus 30001, 9300 RB Groningen, tel.: 050 361 55 32, e-mailadres: j.a.langendijk@umcg.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: indicaties, protonen, radiotherapie

Key words: indications, protons, radiotherapy



Figuur 1. Vergelijking van de dieptewerking van protonen- en fotonenbundels. De fotonendosis neemt exponentieel af met de diepte (zwarte lijn). Een protonenbundel wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van de braggpiek in het gebied waar de protonen halt houden (donkerblauwe lijn). Door het over elkaar heen laten vallen (lichtblauwe lijn) van een groot aantal protonenbundels met een verschillende energie is het mogelijk om een homogene dosisverdeling te verkrijgen ('spread-out Bragg peak'; SOBP) in het doelgebied. Deze schematische afbeelding laat zien hoe met een enkele protonenbundel een dosisverlaging kan worden bereikt in het gebied voor en achter het doelgebied. In praktijk wordt bij zowel fotonen- als protonenbehandeling gebruik gemaakt van meerdere bundels uit verschillende richtingen.

heid van de bestraalde patiënten wordt behandeld met curatieve intentie, maar radiotherapie speelt ook een belangrijke rol bij palliatie van klachten.

Radiotherapie kan plaatsvinden door middel van uitwendige of inwendige bestraling (brachytherapie). Uitwendige radiotherapie wordt vrijwel altijd uitgevoerd met behulp van een lineaire versneller, waarbij afhankelijk van de gewenste dosisverdeling gebruik kan worden gemaakt van elektronen of fotonen. Bestraling met fotonen wordt in Nederland het meest toegepast.

De afgelopen decennia hebben technologische ontwikkelingen ertoe geleid dat de kwaliteit van de radiotherapie sterk is verbeterd. Met behulp van moderne beeldvormende technieken, zoals computertomografie (CT), 'magnetic resonance imaging' (MRI) en positronemissietomografie (PET) kunnen zowel doelgebieden als risico-organen beter worden geïdentificeerd, kan bij herhaling van de beeldvorming de ontwikkeling tijdens het behandeltraject worden gevolgd en kan door middel van meer geavanceerde

bestralingstechnieken, zoals intensiteitsgemoduleerde radiotherapie (IMRT) en adaptieve radiotherapie (ART), een voor fotonen optimale driedimensionele dosisverdeling worden bereikt. Met optimaal wordt bedoeld een adequate stralingsdosis ter plaatse van het doelgebied (tumor) met een zo laag mogelijke dosis van de omringende gezonde weefsels. Het uiteindelijke doel is het bereiken van tumorcontrole met zo weinig mogelijk acute en late neveneffecten. In een aantal gerandomiseerde studies is inderdaad aangetoond dat met behulp van IMRT, bijvoorbeeld bij patiënten met hoofd-halskanker, een significante vermindering van de kans op xerostomie kan worden bereikt.¹

Ondanks deze verbeterde fotonentechnieken worden bestraalde patiënten nog steeds geconfronteerd met zowel acute als late stralingsgeïnduceerde neveneffecten, die soms vele jaren na bestraling kunnen optreden, progressief in ernst kunnen zijn en de kwaliteit van leven negatief beïnvloeden.²⁻⁶ Ook kan in sommige gevallen de gewenste tumordosis niet

worden bereikt zonder een onacceptabele kans op ernstige complicaties (bijvoorbeeld radiatiemyelopathie). In dergelijke gevallen wordt vaak een concessie gedaan aan de gewenste dosis ter plaatse van het doelgebied, waarbij een hogere kans op tumorrecidief wordt geaccepteerd. In veel van deze gevallen kan bestraling met protonen voordelen bieden.

In dit artikel worden de fysische voordelen van protonen voor bestraling beschreven. Daarna wordt ingegaan op de wijze waarop de fysische voordelen van protonen kunnen worden vertaald in klinische voordelen. Omdat op dit moment bij bestraling van patiënten vooral gebruik wordt gemaakt van fotonen, zullen de voordelen van protonen vooral met deze bestralingsmethode worden vergeleken. Op grond hiervan wordt een globale beschrijving gegeven van de verschillende indicatiegebieden en de te verwachten benodigde capaciteit voor radiotherapie met protonen in Nederland.

Verskil tussen fotonen en protonen

Op dit moment wordt in de radiotherapie het meest gebruik gemaakt van hoog energetische röntgenstraling, die bestaat uit pakketjes elektromagnetische straling, ook wel fotonen genoemd. Fotonen worden opgewekt in een zogenoemde lineaire versneller en hebben een sterk doordringingsvermogen, waardoor zij geschikt zijn voor de bestraling van dieper gelegen tumoren (schematisch weergegeven in *Figuur 1*).

Vanuit een fysisch perspectief hebben geladen deeltjes zoals protonen een evident voordeel boven fotonen. Fotonen hebben hun maximale dosisafgifte vlak onder de oppervlakte (huid), waarna de dosis exponentieel afneemt naarmate ze dieper in het lichaam doordringen. Protonen geven hun stralingsenergie grotendeels af ter plaatse van de zogeheten braggpiek (zie *Figuur 1*), een nauwkeurig begrensde piek op de diepte waar de straling maximaal in het weefsel doordringt. De diepte van deze braggpiek kan worden bepaald door de keuze van de energie van de protonenbundel. Door de energie van de protonenbundel te variëren, kan de braggpiek worden verlengd tot een zogenoemde 'spread-out Bragg peak' (SOBP). Op deze manier kan een homogene dosisverdeling in het doelgebied (met daarin de tumor) worden bereikt. Omdat protonen ter plaatse van de braggpiek vrijwel geheel worden geabsorbeerd, kan de dosis in de gezonde weefsels die vóór en vooral achter de tumor liggen aanzienlijk worden gereduceerd (zie *Figuur 1*).

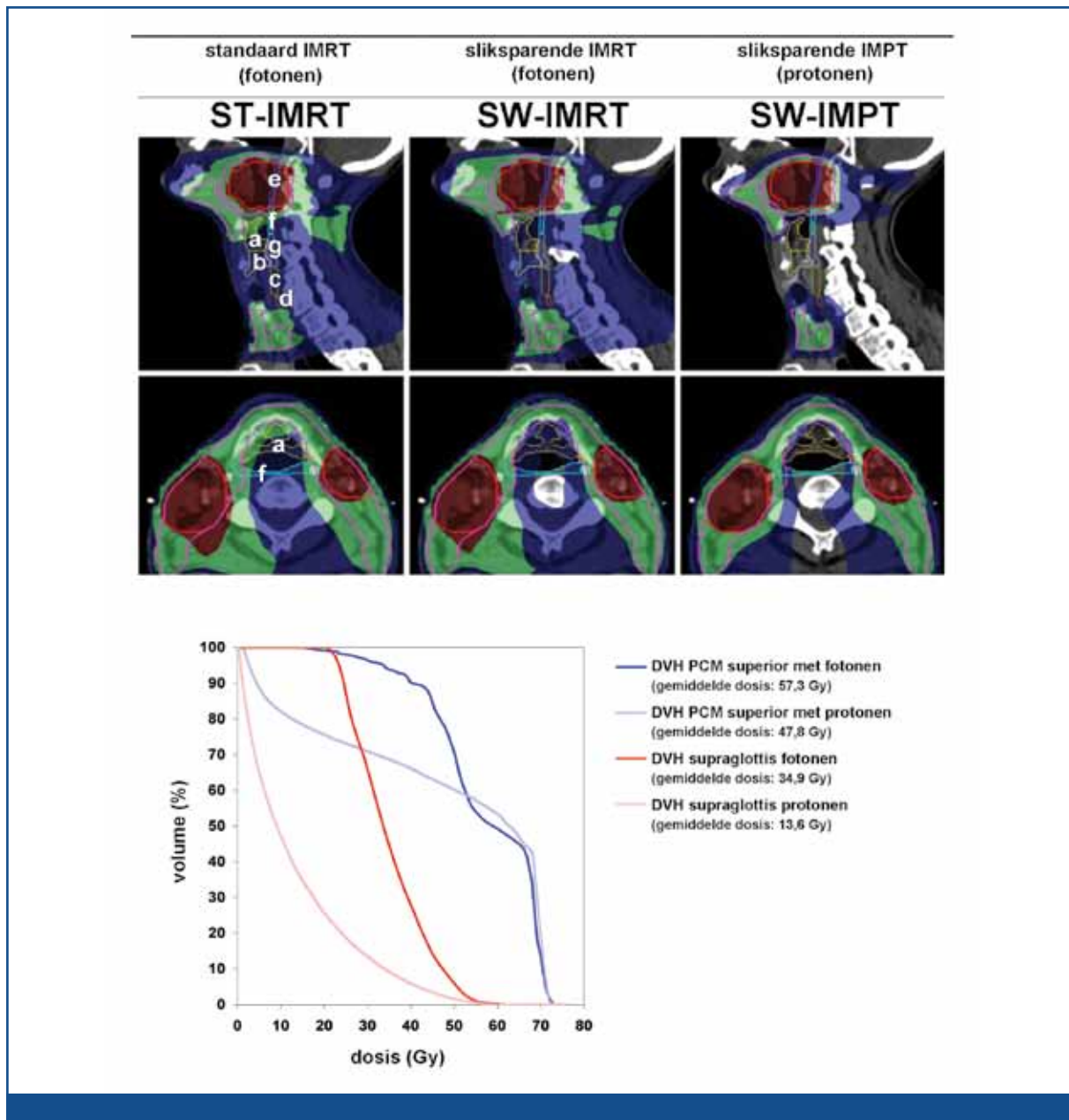
Dosisverdelingen

In de praktijk wordt bij zowel (curatieve) fotonen- als protonenbestralingen vrijwel altijd gebruik gemaakt van combinaties van bestralingsbundels uit verschillende invalshoeken. Ook wordt de intensiteitsverdeling per bundel geoptimaliseerd (bij fotonen met IMRT, bij protonen met intensiteitsgemoduleerde protontherapie (IMPT)), zodat zonder afbreuk te doen aan de homogeniteit van de dosisverdeling in het doelgebied, de dosis in de meest kritieke gebieden vóór (fotonen en protonen) en achter (fotonen) het doelgebied wordt beperkt. Bijvoorbeeld in het hoofd-halsgebied is het daarmee mogelijk om bijvoorbeeld speekselklieren te sparen en in geval van protonen bovendien een aanzienlijke dosisvermindering te bereiken in de structuren die van groot belang zijn voor een ongestoorde slikfunctie (zie *Figuur 2*, pagina 120).^{7,8}

Protonentechnieken

Voor het verkrijgen van een adequate homogene dosisverdeling in het doelgebied wordt de energie van de protonenbundel met een doorsnede van enkele millimeters over het doelgebied verspreid. Dit kan worden bereikt met de zogenoemde 'scattering' (strooi)-techniek of de 'pencil beam scanning'-techniek.

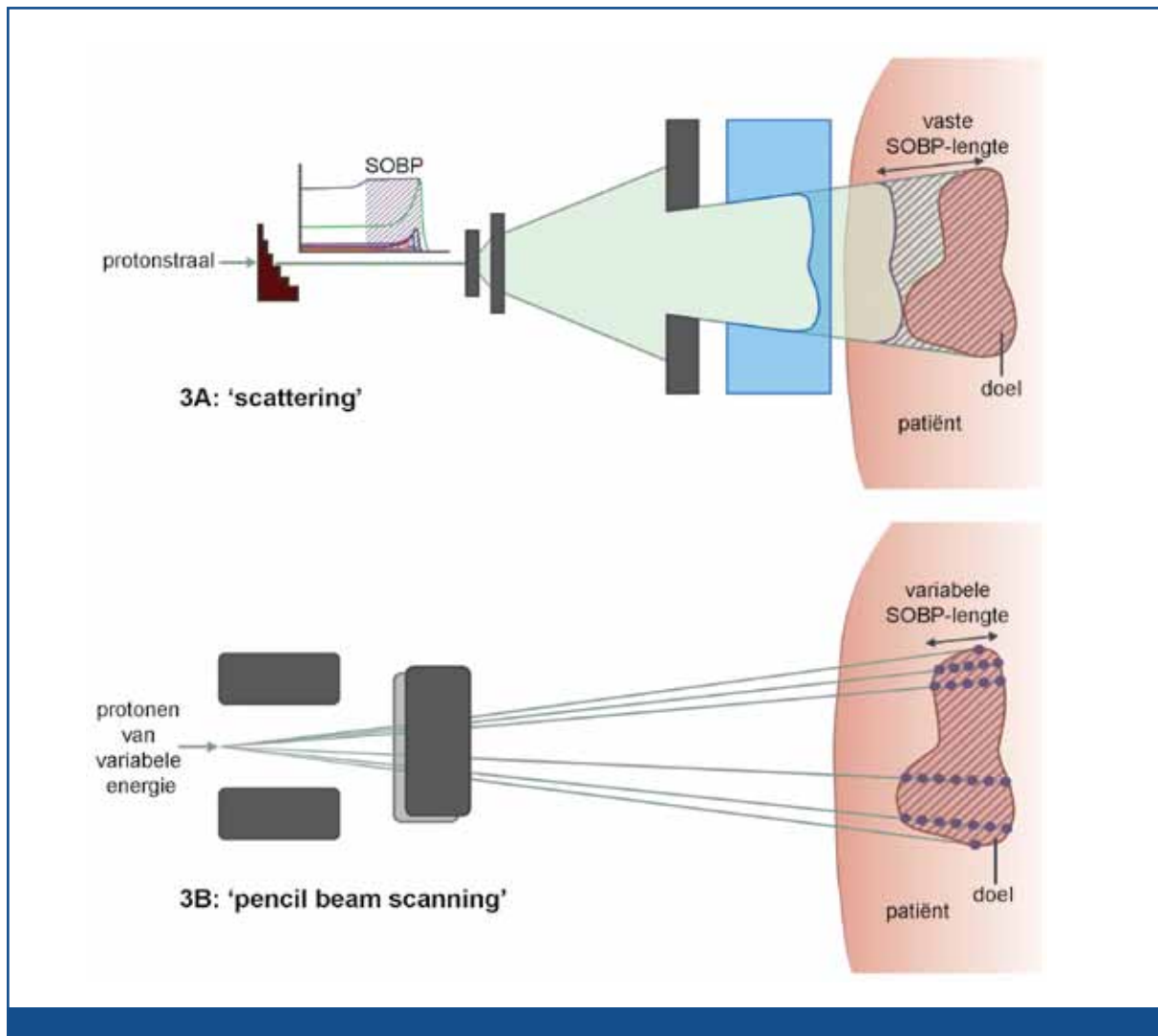
Met de strooitechniek wordt de bundel verbreed door verstrooiing in 1 of meer metaalfolies (zie *Figuur 3*, pagina 121). De bundel krijgt een breedte die groter is dan de tumordoorsnede en wordt door een opening in een metalen plaat op de tumor gericht. Protonen die de plaat treffen, worden daarin gestopt. De vorm van de opening van de metalen plaat kan zodanig worden gemaakt dat de protonenbundel wordt geconformeerd aan de vorm van het doelgebied. Een belangrijk nadeel van deze techniek is dat de dikte van de SOBP overal even groot is. Hierdoor kan de dosis in de gezonde weefsels voor of achter de wat dunnere delen van de tumor hoger worden. Een praktisch nadeel is dat voor iedere bestralingsrichting aparte hulpmiddelen, zoals bijvoorbeeld de metalen plaat, in de kop van het toestel moeten worden geplaatst, wat ten koste gaat van een efficiënt gebruik van de behandelruimte. De strooitechniek is mede door zijn robuustheid en relatieve eenvoud vanouds de enige en momenteel nog de meest gebruikte bestralingsmethode. De meest geavanceerde techniek, 'pencil beam scanning', maakt direct gebruik van de dunne (ongeveer 1 cm diameter) protonenbundel en is ontwikkeld in



Figuur 2. Bovenste panel: Voorbeeld van een planningsvergelijking tussen standaard IMRT (fotonen met sparing van de speekselklieren), sliksparende IMRT (fotonen met sparing van de speekselklieren en de meest relevant slikstructuren) en sliksparende IMPT (protonen met sparing van de speekselklieren en meest relevante slikstructuren). In alle gevallen werd een adequate dosisverdeling bereikt in het doelgebied. Onderste panel: dosisvolumehistogram van dosis in slikspieren. In de figuur is duidelijk te zien dat met IMPT-protonen de meeste sparing van de slikstructuren kan worden bereikt. Ook de dosisvermindering in de speekselklieren was het meest optimaal met protonen (niet te zien in figuur). a=supraglottische regio, b=glottische regio, c=musculus cricopharyngeus, d=bovenste slokdarmsfincter, e=musculus pharyngeus constrictor superior (PCM superior), f=musculus pharyngeus constrictor medius, g=musculus pharyngeus constrictor inferior. *IMRT=intensiteitsgemoduleerde radiotherapie*, *IMPT=intensiteitsgemoduleerde protontherapie*, *DVH=dosisvolumehistogram*, *PCM=pharyngeus constrictor musculus*.

het Paul Scherrer Instituut (PSI) in Zwitserland (zie *Figuur 3*). Deze techniek wordt wereldwijd in een toenemend aantal instituten gebruikt en zal de standaard

worden voor nieuwe behandelmethodes in Nederland. De braggpiek wordt in 3 dimensies bewogen over het doelvolume. In de 2 dwarsrichtingen worden



Figuur 3. Protonenbestraling kan worden toegepast met behulp van de 'scattering'-techniek of de 'scanning'-techniek (zie tekst). SOBP='spread-out Bragg peak'.

hiervoor snelle magneten gebruikt en in de diepte gebeurt dit door het snel (binnen 0,1-1,0 seconde) aanpassen van de bundelenergie. De diepte van de braggpiek kan worden bepaald door de energie van de bundel te variëren. Hoe hoger de energie, hoe dieper de braggpiek. Er kan een zeer nauwkeurige dosisverdeling worden bereikt door de braggpiek achtereenvolgens op discrete volume-elementen in de tumor te richten en per volume-element een voorgeschreven dosis te deponeren. Het aftasten van het gehele doelvolumen duurt ongeveer 1 tot 2 minuten. Hoewel met deze 'spot scanning'-methode een perfecte spreiding van de dosis over het doelvolumen wordt verkregen, is deze techniek gevoelig voor bewegingen van de tumor of gezonde organen tijdens de bestraling en kan leiden tot lokale over- en onderdosering. Een oplossing voor dit probleem is

onderwerp van onderzoek: het kan worden onderzocht door de bundel zeer snel (binnen enkele seconden) te bewegen over het gehele doelvolumen ('fast scanning'), waarbij de dosis binnen een duizendste seconde wordt ingesteld door aanpassing van de bundelintensiteit (aantal protonen per seconde). Deze techniek wordt nog niet klinisch toegepast, maar aan de ontwikkeling wordt gewerkt op het PSI, in Heidelberg en in Japan.

Vertaling van fysische voordelen naar klinische voordelen

De bovenbeschreven fysische voordelen van protonen kunnen op verschillende manieren worden vertaald naar klinische voordelen. Deze klinische voordelen zijn grofweg onder te verdelen in 2 categorieën, name-

lijk dosisescalatie ter plaatse van de tumor en dosisvermindering ter plaatse van de gezonde weefsels.

Dosisescalatie ter plaatse van de tumor

Bij patiënten die met fotonen worden behandeld is de toegediende bestralingsdosis helaas niet altijd voldoende voor het verkrijgen van lokale tumorcontrole, vooral wanneer de tumor in of in de nabijheid van kwetsbare organen is gelegen, waarbij dosisescalatie zou leiden tot een onacceptabel hoog risico op ernstige complicaties, zoals ernstige radiatiepneumonitis, blindheid of radiatiemyelopathie. In deze gevallen kunnen protonen worden toegepast om de stralingsdosis ter plaatse van de tumor te verhogen zonder daarbij tevens de dosis in de kwetsbare organen te verhogen. Deze strategie zal vooral van nut zijn als men de verwachting heeft dat dosisescalatie zal leiden tot een verbetering van de lokale tumorcontrole, bijvoorbeeld bij bestraling van het niet-kleincellig longcarcinoom en bij bestraling van het prostaatcarcinoom.⁹⁻¹² Het uiteindelijke doel is het bereiken van een verbeterde lokale tumorcontrole en mogelijk verbetering van overleving zonder toename van ernstige complicaties.

Dosisvermindering ter plaatse van gezonde weefsels

Radiotherapie kan leiden tot schade aan gezonde weefsels, met stralingsgeïnduceerde complicaties als gevolg. Deze bijwerkingen kan men onderverdelen in acute en late bijwerkingen. Voor praktisch alle kwetsbare organen of gezonde weefsels geldt dat de kans op stralingsgeïnduceerde complicaties afhankelijk is van de verdeling van de stralingsdosis en van het relatieve volume weefsel dat een bepaalde dosis krijgt. Hoewel acute en late complicaties, mits niet zeer ernstig, vaak als onvermijdelijk en daarmee acceptabel worden beschouwd, kunnen deze belangrijke, negatieve gevolgen hebben voor de kwaliteit van leven van patiënten.²⁻⁶ Bovendien kunnen deze leiden tot een toegenomen zorgvraag en kosten, bijvoorbeeld door vermindering van arbeidsparticipatie. Bestraling met protonen kan, vanwege de optimalere dosisverdeling, worden toegepast om de dosis in de kwetsbare organen te verminderen, wat vooral gunstig is voor patiënten bij wie niet te verwachten is dat dosisescalatie de lokale tumorcontrole zal verbeteren, maar waarbij het verminderen of het voorkómen van stralingsgeïnduceerde complicaties klinisch relevant is, bijvoorbeeld bij curatieve bestraling van patiënten met een tumor in het hoofd-halsgebied.^{2,6,13}

Indicaties voor protonen

In 2009 bracht de Gezondheidsraad een Signaleringsrapport uit waarin onder meer de verschillende indicatiegebieden voor radiotherapie met protonen zijn beschreven.¹³ Op basis van de beschikbare literatuur van dat moment is onderscheid gemaakt in 4 categorieën van indicaties, namelijk: 1) standaardindicaties, 2) potentiële indicaties, 3) 'model-based'-indicaties en 4) preventie van secundaire maligniteiten.

Standaardindicaties

Onder de standaardindicaties worden die indicaties verstaan waarover (inter)nationaal een grote mate van consensus bestaat dat protonenbestraling kan worden beschouwd als een geaccepteerde vorm van zorg, eventueel naast andere gangbare vormen van radiotherapie. Onder de standaardindicaties worden gerekend: melanomen (en enkele andere aandoeningen) van het oog, tumoren van de schedelbasis en paraspinale tumoren, en bepaalde tumoren bij kinderen.^{14,15} Het betreft in Nederland ongeveer 250 patiënten per jaar (zie *Tabel 1*).

Potentiële indicaties

Onder potentiële indicaties worden die indicaties verstaan waarbij protonen worden toegepast met als doel de lokale tumorcontrole te verbeteren. Hierbinnen zijn 2 groepen te onderscheiden. De eerste categorie betreft patiënten, bij wie de volledige gewenste bestralingsdosis niet kan worden toegediend zonder een onacceptabel risico op stralingsgeïnduceerde ernstige complicaties, bijvoorbeeld blindheid als gevolg van opticusneuropathie of een dwarslaesie als gevolg van radiatiemyelopathie. De tweede categorie omvat indicaties waarvoor 'randomized controlled trials' (RCT's) noodzakelijk zullen zijn om het mogelijke voordeel van protonen bij dosisescalatie en – als mogelijk gevolg daarvan – verbeterde lokale controle te onderzoeken.

Het totaal aantal patiënten met potentiële indicaties in Nederland bedraagt naar schatting 1.215 per jaar. Dit betreft dus voornamelijk patiënten die zullen worden behandeld in het kader van gerandomiseerde studies en dus maar deels met protonen (zie *Tabel 1*).¹⁶

'Model-based'-indicaties

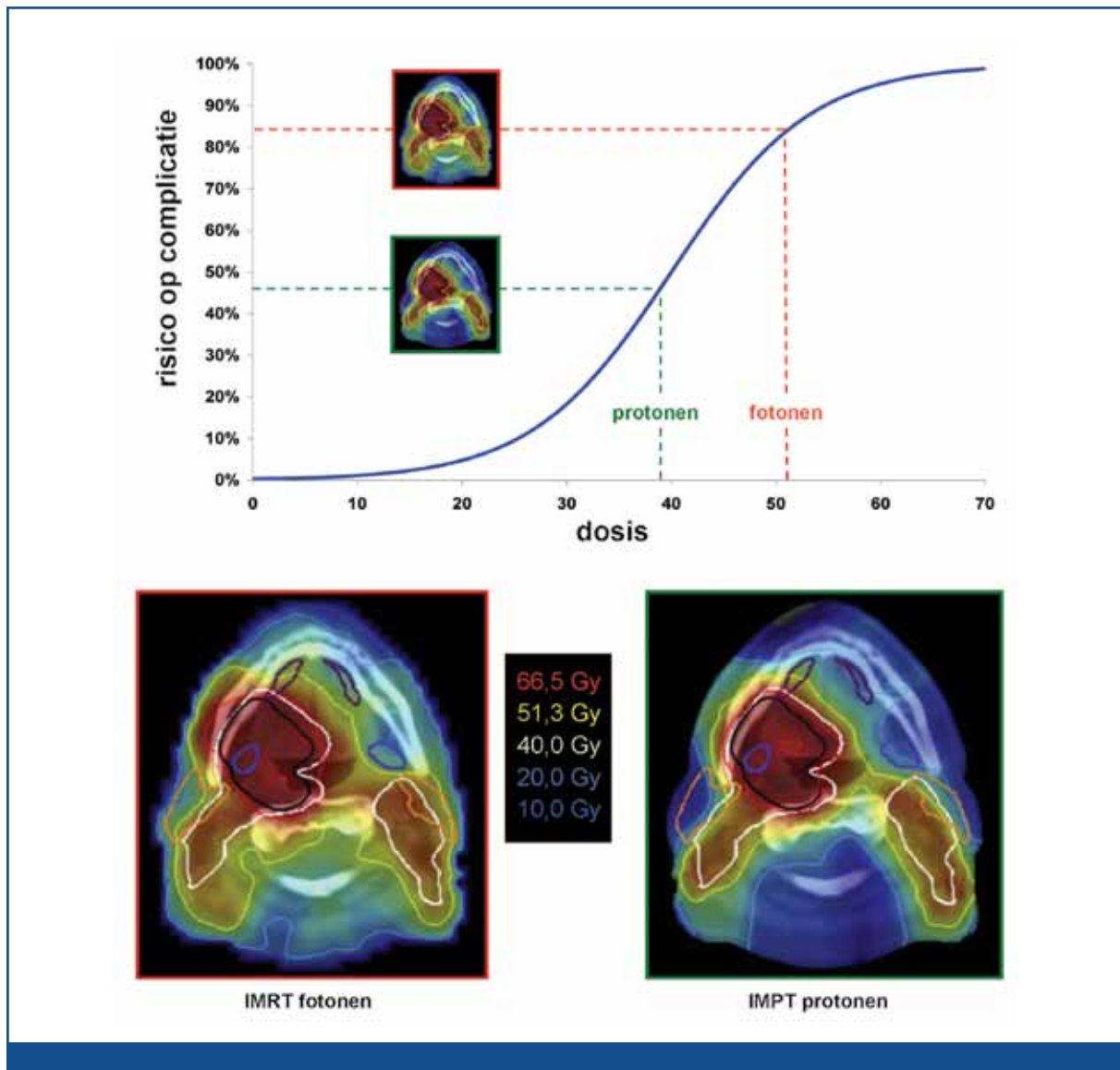
De zogenoemde 'model-based'-indicaties omvatten die indicaties waarbij protonenbestraling wordt toegepast met als doel de kans op stralingsgeïnduceer-

Tabel 1. Overzicht van verschillende indicatiecategorïeën zoals genoemd in het Signaleringsrapport Protonentherapie. De aantallen zijn gebaseerd op de Nederlandse Kanker Registratie 2005 en zijn afgerond op 100-tallen.

Categorie indicaties	Tumorplaatsen	Totaalaantal in Nederland (2005)	Aantal kandidaten voor protonentherapie (2005)
standaardindicaties internationaal geaccepteerde indicaties; positief advies CVZ en geaccepteerd door minister van Volksgezondheid	intraoculaire tumoren schedelbasis- en paraspinale tumoren tumoren bij kinderen	550	250
potentiële indicaties RCT's nodig om te testen of protonen de effectiviteit kunnen verhogen	hersentumoren hoofd-halstumoren prostaatcarcinoom longcarcinoom	21.100	1.200
'model-based'-indicaties toepassing van protonen om bijwerkingen te verminderen	meningeoma hoofd-halstumoren prostaat- en blaascarcinoom longcarcinoom mammacarcinoom gynaecologisch carcinoom gastro-intestinaal carcinoom hematologisch carcinoom sarcoma	52.800	4.800
preventie secundaire tumoren vermindering van risico op ontwikkeling van een secundaire tumor, vooral bij jonge patiënten	mammacarcinoom lymfomen tesiculair carcinoom	15.900	800
totaal		90.350	7.050

de complicaties te voorkomen of te verminderen. Binnen deze categorie kan de indicatie voor protonenbestraling op individuele basis worden gesteld op grond van een vergelijking tussen een vooraf gemaakt protonenbestralingsplan en een fotonenbestralingsplan (een zogenoemde in-silico-planningsvergelijking). Op basis van de verkregen dosisverdelingen wordt de kans op complicaties vastgesteld in het geval de patiënt met protonen zou worden bestraald en in het geval er voor een fotonenbestraling zou worden gekozen. Hierbij wordt een methodologie gebruikt waarbij met bestaande 'normal tissue complication probability' (NTCP)-modellen de relatie tussen dosisverdeling in specifieke risico-organen en de kans op complicaties wordt beschreven (zie *Figuur 4*, pagina 124).¹⁷ Deze 'model-based'-benadering maakt het

mogelijk om bij iedere individuele patiënt een vertaling te maken van verschillen in fysische dosisverdelingen tussen protonen en fotonen naar de klinische relevantie van dit verschil in termen van risicovermindering. Binnen deze categorie zal in Nederland de indicatiestelling gaan plaatsvinden via indicatieprotocollen (zie *Figuur 5*, pagina 124). De verdere klinische validering voor deze groep van indicaties zal plaatsvinden door middel van prospectieve registratiestudies of door middel van gerandomiseerde studies. De 'model-based'-indicaties omvatten een breed spectrum van verschillende indicaties (zie *Tabel 1*). In totaal betreft dit in Nederland jaarlijks ongeveer 4.800 patiënten (op basis van de Nederlandse Kanker Registratie 2005).¹⁸



Figuur 4. Schematische weergave van de ‘model-based’-benadering. De blauwe curve (de zogenoemde NTCP-curve) beschrijft de relatie tussen de dosis en de kans op een complicatie. Deze curven zijn voor veel stralingsgeïnduceerde bijwerkingen bekend. In dit voorbeeld betreft het de relatie tussen de dosis in de glandula parotis en de kans op speekselklierdisfunctie. Het onderste paneel toont bij dezelfde patiënt een in-silico-planningsvergelijking tussen fotonen-IMRT (rood) en protonen-IMPT (groen). Met protonen kan in dit geval een aanzienlijke dosisvermindering van de dosis worden bereikt ten opzichte van fotonen. Integratie van de resultaten van de in-silico-planningsvergelijking geeft een vertaling van verschil-in-dosis naar verschil-in-complicatiekans. De uitkomsten zijn per individuele patiënt verschillend. NTCP=‘normal tissue complication probability’, IMRT= intensiteitsgemoduleerde radiotherapie, IMPT= intensiteitsgemoduleerde protontherapie.

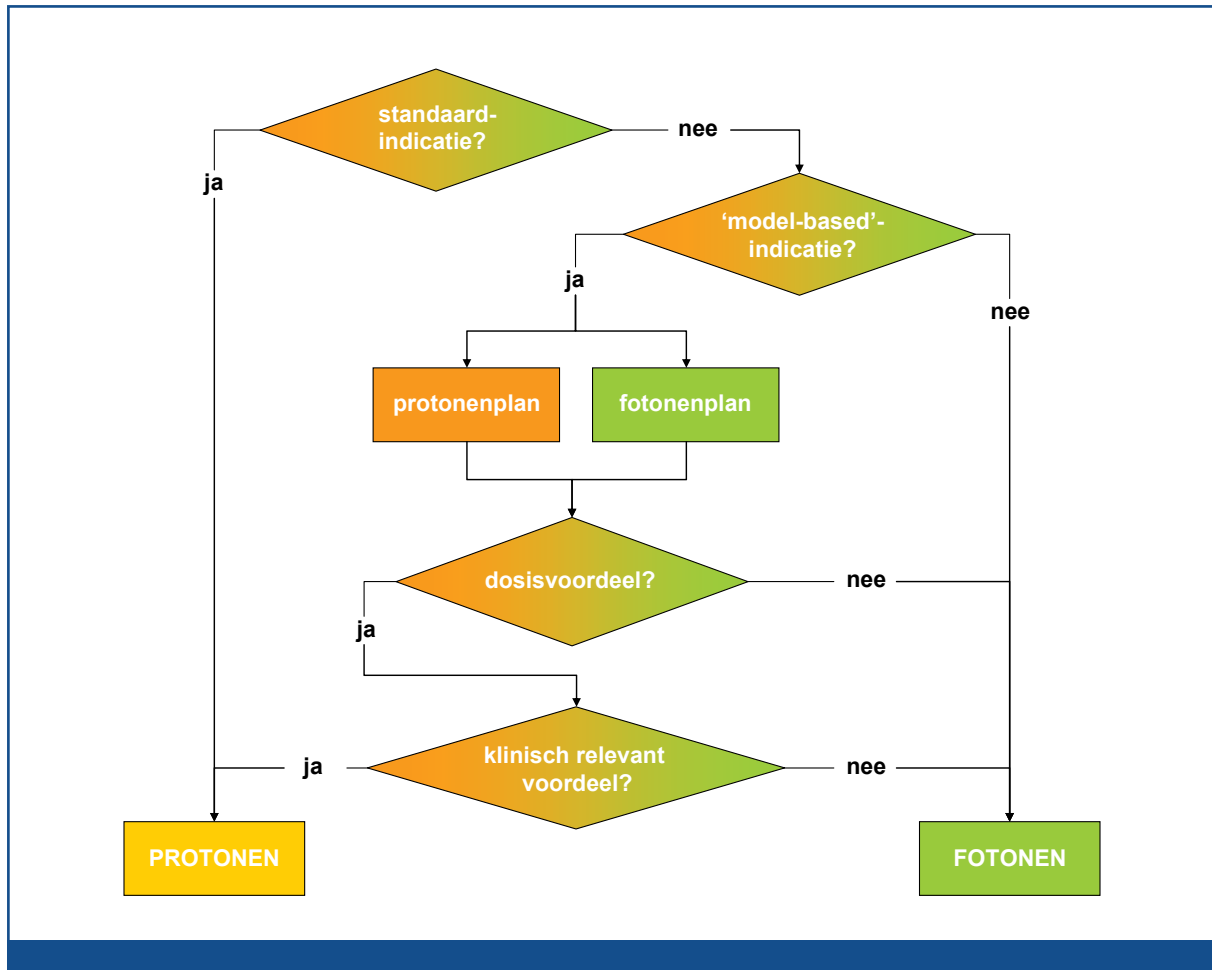
Preventie van secundaire tumoren

Bestraling kan leiden tot de inductie van secundaire tumoren. Vooral jongere patiënten hebben een verhoogd risico en de kans hierop neemt toe naarmate de leeftijd waarop de bestraling plaatsvindt lager is.¹⁴⁻¹⁶ De verhoogde kans op een secundaire maligniteit komt na ongeveer 5 tot 10 jaar na de bestralingsbehandeling tot uiting en blijft minimaal 30 tot 35 jaar

bestaan.^{18,21,22}

Verskillende studies laten zien dat het risico op stralingsgeïnduceerde secundaire tumoren toeneemt met de totale stralingsdosis in gezonde weefsels. Een dosis-effectrelatie voor tumorinductie is bijvoorbeeld aangetoond voor mammacarcinoom, longcarcinoom en voor sarcomen.^{20,23-28}

De toename van de toepassing van IMRT heeft welis-



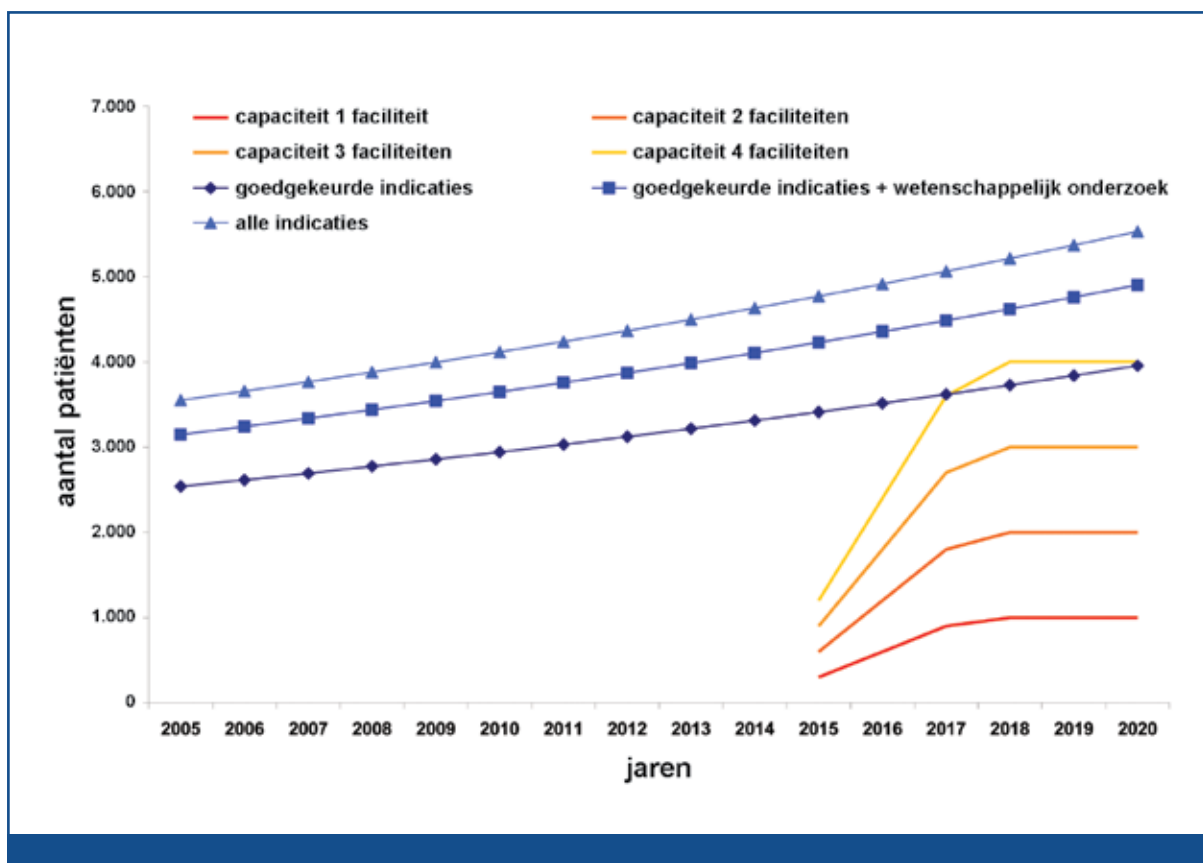
Figuur 5. Schematisch overzicht met betrekking tot de besluitvorming tot protonenradiotherapie voor de standaardindicaties en de 'model-based'-indicaties.

waar geleid tot een vermindering van de (hoge) dosis in bepaalde risico-organen, maar leidt in het algemeen tot een toename van de integrale dosis, wat een belangrijke risicofactor is voor het ontwikkelen van secundaire tumoren. Dit zou kunnen betekenen dat door de toepassing van IMRT het risico op secundaire tumoren op lange termijn kan toenemen.^{29,30} In dit kader zijn bij bestraling van relatief jonge patiënten met een gunstige levensverwachting, bijvoorbeeld jonge patiënten met mammacarcinoom of lymfomen, protonen te verkiezen boven fotonen. Naar verwachting betreft dit ongeveer 800 patiënten per jaar in Nederland.

Begeleide introductie van protonenradiotherapie in Nederland

Het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) heeft de categorieën standaard en 'model-based' aangemerkt

als verzekerde zorg. Dit betreft in totaal ongeveer 5.000 patiënten (op basis van de Nederlandse Kanker Registratie 2005). De Gezondheidsraad adviseert om protonenradiotherapie in Nederland in 2 fasen te introduceren. In de eerste fase zal sprake moeten zijn van een beperkt aantal faciliteiten voor protonenradiotherapie die een belangrijke taak zouden moeten krijgen in de verdere klinische validatie van de meerwaarde van protonen ten opzichte van fotonen. Zo zal de introductie van protonen in Nederland langzaam worden geïntroduceerd en zal de capaciteit eventueel worden uitgebreid op basis van de uitkomsten van klinische studies. In deze eerste fase is daarom ook extra capaciteit nodig voor het verrichten van klinische studies binnen de categorie potentiële indicaties. Op basis van de uitkomsten van de eerste fase, die naar verwachting 5 tot 10 jaar gaat duren, kan een vervolgplan worden uitgewerkt ter bepaling van de definitieve capaciteitsbehoefte.



Figuur 6. Weergave van de groei van het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor protonenbestraling op basis van 3% groei per jaar volgens 3 scenario's. Scenario 1 betreft alleen indicaties met positief advies van het College voor Zorgverzekeringen. Scenario 2 betreft indicaties van scenario 1 + extra capaciteit voor klinisch wetenschappelijk onderzoek. Scenario 3 betreft alle in het Signaleringsrapport genoemde indicaties. In alle scenario's is rekening gehouden met een verwijzing van 50% (utiliteitsfactor) van het aantal in principe in aanmerking komende patiënten. Verder is weergegeven de capaciteitsgroei bij 1 tot 4 faciliteiten voor protonenbestraling in Nederland.

De Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NvRO) heeft een Landelijk Platform Protonen Therapie (LPPT) opgericht, waarin alle radiotherapiecentra vertegenwoordigd zullen zijn. Dit platform zal zich de komende jaren bezig gaan houden met een verdere uitwerking van indicatieprotocollen, de opzet en uitvoering van klinische studies en de uitwerking van logistieke aspecten rond indicatiestelling (bijvoorbeeld wat wordt verstaan onder klinisch relevant) en verwijzing.

Voorwaarden

De bundeleigenschappen van protonen hebben belangrijke voordelen ten opzichte van die van de momenteel gebruikte fotonen, waarbij het aannemelijk is dat deze zich zullen vertalen in klinisch relevante voordelen in termen van vermindering van de kans

op complicaties, preventie van secundaire tumoren en verbetering van lokale tumorcontrole. Voor het veilig toepassen van radiotherapie met protonen moet echter wel aan een aantal voorwaarden worden voldaan. De betere dosisconformatie (verschil in dosis tussen doelgebied en gezonde weefsels) die met protonen kan worden bereikt stelt hoge eisen aan de nauwkeurigheid van het bepalen van het tumorgebied en de overige doelgebieden. Dit vereist een hoge kwaliteit van de beeldvorming die wordt gebruikt voor de bepaling van zowel het 'gross tumour volume' (GTV; oftewel de macroscopisch zichtbare tumor) als het 'clinical target volume' (CTV; oftewel de gebieden die mogelijk microscopische tumor bevatten). Bij een toegenomen conformatie zou de kans op zogenoemde 'geografische missers' immers kunnen toenemen en daarmee de kans op een lokaal recidief. Bovendien zouden veranderingen in de anatomie

Aanwijzingen voor de praktijk

1. De fysische eigenschappen van protonen maken het mogelijk huidige dosisverdelingen verder te verbeteren, dat wil zeggen het verschil tussen de dosis in het doelgebied en de dosis in gezonde weefsels (de 'therapeutische index' te vergroten).
2. De fysische voordelen van protonen ten opzichte van fotonen kunnen worden vertaald in een verbetering van de lokale tumorcontrole door escalatie van de dosis in het doelgebied zonder een toename van stralingsgeïnduceerde complicaties of een vermindering van complicaties met gelijke tumorcontrole.
3. Vermindering van stralingsgeïnduceerde complicaties zal naar verwachting het belangrijkste indicatiegebied vormen voor protonen.
4. Door het integreren van individuele in-silico-planningsvergelijkingen in 'normal tissue complication probability'-modellen kan bij iedere patiënt het potentiële klinische voordeel worden bepaald.
5. Om in de behoefte te voorzien zijn in Nederland op korte termijn 3 tot 4 faciliteiten nodig.

tijdens de bestraling, bijvoorbeeld als gevolg van tumorreductie en/of gewichtsverlies, kunnen leiden tot een onderdosering in de tumor, dan wel een hogere dosis in risico-organen dan berekend in het bestralingsplan voorafgaand aan de radiotherapie. Dit betekent dat ook tijdens de radiotherapie herhaalde beeldvorming nodig is ter bepaling van anatomische veranderingen en de consequenties daarvan voor de dosisverdeling. In voorkomende gevallen zal het bestralingsplan moeten worden aangepast (adaptieve radiotherapie). Het probleem van het verkrijgen van een adequate dosisverdeling van bewegende tumoren hangt wel af van de techniek (minder bij 'scattering'). De bestraling van bewegende tumoren (bijvoorbeeld als gevolg van de ademhaling) met protonen vormt een nieuwe technische uitdaging, vooral indien gebruik gemaakt gaat worden van de 'scanning'-techniek. Naar verwachting zal de 'fast scanning'-techniek meer mogelijkheden bieden voor het adequaat bestralen van bewegende tumoren.

Een belangrijk nadeel van protonen zijn de hogere kosten per behandeling. De kosten van een volledige behandeling met protonen zijn ongeveer 2 tot 2,5 keer hoger dan die van fotonen, wat vooral wordt veroorzaakt door de hoge investeringskosten voor de apparatuur en het gebouw, de additionele kosten voor 'quality assurance' (QA), herhaalde beeldvorming en adaptieve radiotherapie.³¹ De verwachting is echter dat door de verdere ontwikkelingen in de technolo-

gie (zoals compacte 'gantries') en door gebruik van hypofractionering de kosten in de toekomst kunnen worden verminderd.

Benodigde capaciteit

In het Signaleringsrapport van de Gezondheidsraad is een schatting gemaakt van het totaal aantal patiënten dat in Nederland in aanmerking komt voor protonenbestraling (zie *Tabel 1*, pagina 123).¹⁸ Uitgaande van de cijfers van de Nederlandse Kanker Registratie wordt rekening gehouden met naar schatting 7.100 patiënten per jaar (peiljaar 2005) die in principe in aanmerking komen voor protonenbestraling. Op dit moment zijn er in Nederland nog geen faciliteiten voor protonenbestraling beschikbaar. Bij positieve besluitvorming door het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport in 2012 zullen de eerste faciliteiten niet eerder dan in 2015 operationeel zijn. De verwachting is dat tot 2015 het aantal nieuwe kankerpatiënten met ongeveer 3% per jaar zal toenemen.³² Dit betekent dat op het moment van operationeel worden in 2015 de kankerincidentie met ongeveer eenderde zal zijn toegenomen ten opzichte van bovengenoemde getallen en daarmee ook het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor protonen.

De genoemde getallen moeten worden beschouwd als maximum. Het is niet te verwachten dat alle ge-

schikte patiënten ook daadwerkelijk zullen worden verwezen en behandeld met de beperkte klinische capaciteit die in de eerste fase beschikbaar zal komen, onder meer doordat indicaties niet worden herkend, patiënten de behandeling weigeren of om andere redenen. Vanuit dit gezichtspunt lijkt het redelijk om te veronderstellen dat voor maximaal de helft van het geschatte aantal patiënten dat in principe in aanmerking komt voor protonenbehandeling, ook daadwerkelijk die faciliteit en capaciteit beschikbaar moeten zijn. Op basis van ervaringen in buitenlandse centra is het realistisch uit te gaan van een capaciteit van gemiddeld 1.000 (800 tot 1.200) patiënten per jaar per protonenfaciliteit met 2 tot 3 behandelunits per jaar. Dit betekent dat in Nederland op korte termijn ongeveer 3 tot 4 faciliteiten nodig zijn om bij benadering te voorzien in de benodigde capaciteit voor reguliere behandeling en klinisch wetenschappelijk onderzoek (zie *Figuur 6*, pagina 126).

Conclusie

Radiotherapie met protonen kan worden beschouwd als een waardevolle aanvulling in het behandelingsarsenaal van de radiotherapeut en naar verwachting zal een aanzienlijk aantal van de patiënten met kanker baat hebben bij bestraling met protonen. De komende jaren zal verder onderzoek nodig zijn voor een nadere bepaling en validering van indicaties en doorontwikkeling van technologie. Om dit te kunnen realiseren is een begeleide introductie in een beperkt aantal instellingen noodzakelijk, waarbij protonenfaciliteiten worden ondergebracht in instellingen die in staat zijn om klinische behandeling, wetenschappelijk onderzoek, technologische expertise en ontwikkeling als ook onderzoek naar kosteneffectiviteit optimaal te combineren.

Referenties

- Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, et al. PARSPORT trial management group. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12:127-36.
- Langendijk JA, Doornaert P, Verdonck-de Leeuw IM, et al. Impact of late treatment-related toxicity on quality of life among patients with head and neck cancer treated with radiotherapy. *J Clin Oncol* 2008;26:3770-6.
- Mrozek E, Shapiro CL. Survivorship and complications of treatment in breast cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2005;3:211-22.
- Egawa S, Shimura S, Irie A, et al. Toxicity and health-related quality of life during and after high dose rate brachytherapy followed by external beam radiotherapy for prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2001;31:541-7.
- Murata A, Brown CJ, Raval M, et al. Impact of short-course radiotherapy and low anterior resection on quality of life and bowel function in primary rectal cancer. *Am J Surg* 2008;195:611-5.
- Ramaekers BL, Joore MA, Grutters JP, et al. The impact of late treatment-toxicity on generic health-related quality of life in head and neck cancer patients after radiotherapy. *Oral Oncol* 2011;47:768-74.
- Van de Water TA, Lomax AJ, Bijl HP, et al. Potential benefits of scanned intensity-modulated proton therapy versus advanced photon therapy with regard to sparing of the salivary glands in oropharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:1216-24.
- Van de Water TA, Bijl HP, Schilstra C, et al. The potential benefit of radiotherapy with protons in head and neck cancer with respect to normal tissue sparing: a systematic review of literature. *Oncologist* 2011;16:366-77.
- Bradley J. A review of radiation dose escalation trials for non-small cell lung cancer within the Radiation Therapy Oncology Group. *Semin Oncol* 2005;32(2 Suppl 3):S111-3.
- Belderbos JS, Heemsbergen WD, De Jaeger K, et al. Final results of a phase I/II dose escalation trial in non-small-cell lung cancer using three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:126-34.
- Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006;24:1990-6.
- Dearnaley DP, Hall E, Lawrence D, et al. Phase III pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: PSA control and side effects. *Br J Cancer* 2005;92:488-98.
- Pijls-Johannesma M, Houben R, Boersma L, et al. High-dose radiotherapy or concurrent chemo-radiation in lung cancer patients only induces a temporary, reversible decline in QoL. *Radiother Oncol* 2009;91:443-8.
- Lodge M, Pijls-Johannesma M, Stirk L, et al. A systematic literature review of the clinical and cost-effectiveness of hadron therapy in cancer. *Radiother Oncol* 2007;83:110-22.
- Brada M, Pijls-Johannesma M, De Ruyscher D. Proton therapy in clinical practice: current clinical evidence. *J Clin Oncol* 2007;25:965-70.
- Roelofs E, Engelsman M, Rasch C, et al.; on behalf of the ROCOCO Consortium. Results of a multicentric in silico clinical trial (ROCOCO): comparing radiotherapy with photons and protons for non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012;7:165-176.
- Grutters JP, Abrams KR, De Ruyscher D, et al. When to wait for more evidence? Real options analysis in proton therapy. *Oncologist* 2011;16:1752-61.
- Signalement Protonenbestraling. Gezondheidsraad 2009.
- Aleman BM, Van den Belt-Dusebout AW, Klokman WJ, et al. Long-

- term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2003;21:3431-9.
20. Travis LB, Hill DA, Dores GM, et al. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *JAMA* 2003;290:465-75.
21. Dores GM, Metayer C, Curtis RE, et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years. *J Clin Oncol* 2002;20:3484-94.
22. Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, et al. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2001;19:3163-72.
23. Van Leeuwen FE, Klokman WJ, Stovall M, et al. Roles of radiation dose, chemotherapy, and hormonal factors in breast cancer following Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:971-80.
24. Hooning MJ, Aleman BM, Hauptmann M, et al. Roles of radiotherapy and chemotherapy in the development of contralateral breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5561-8.
25. Travis LB, Gospodarowicz M, Curtis RE, et al. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:182-92.
26. Gilbert ES, Stovall M, Gospodarowicz M, et al. Lung cancer after treatment for Hodgkin's disease: focus on radiation effects. *Radiat Res* 2003;159:161-73.
27. Hawkins MM, Wilson LM, Burton HS, et al. Radiotherapy, alkylating agents, and risk of bone cancer after childhood cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:270-8.
28. Nguyen F, Rubino C, Guerin S, et al. Risk of a second malignant neoplasm after cancer in childhood treated with radiotherapy: correlation with the integral dose restricted to the irradiated fields. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:908-15.
29. Franklin J, Pluetschow A, Paus M, et al. Second malignancy risk associated with treatment of Hodgkin's lymphoma: meta-analysis of the randomised trials. *Ann Oncol* 2006;17:1749-60.
30. De Bruin ML, Sparidans J, Van 't Veer MB, et al. Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: lower risk after smaller radiation volumes. *J Clin Oncol* 2009;27:4239-46.
31. Goitein M, Jermann M. The relative costs of proton and X-ray radiation therapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003;15(1):S37-50.
32. Rapport KWF. Kanker in Nederland tot 2020: trends en prognoses. *Ontvangen 12 oktober 2011, geaccepteerd 2 februari 2012.*