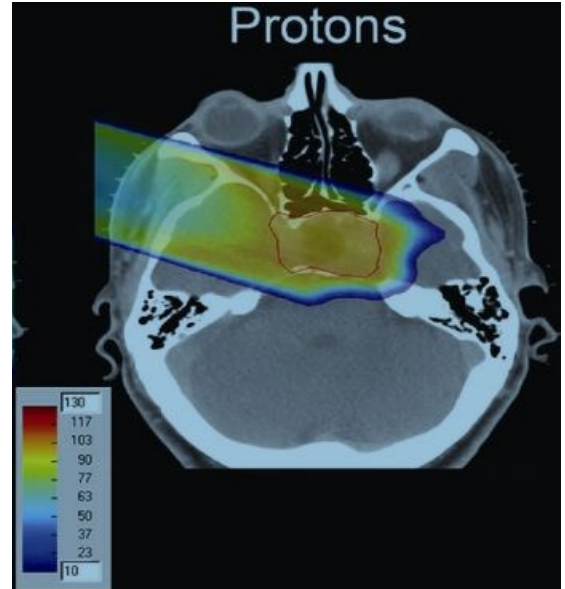


# EFFECTIVITEIT EN VEILIGHEID VAN RADIOTHERAPIE MET KOOLSTOFIONEN (CIRT)

- Oorspronkelijke publicatie: Goetz, G, Mitic, M. Carbon ion beam radiotherapy (CIRT) for cancer treatment: a systematic review of effectiveness and safety for 12 oncologic indications. HTA Project Report No. 101; 2018. Vienna: Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment.
- Deze **KCE has read for you** werd opgesteld door Lorena San Miguel en Frank Hulstaet
- Gepubliceerd op 4 februari 2019

## ■ KERNBOODSCHAPPEN VAN DE OORSPRONKELIJKE PUBLICATIE

- ➔ Slechts 1 gerandomiseerde, open label pilootstudie (hoog risico op bias) naar veiligheid en 3 case control studies (matig risico op bias)
- ➔ In totaal werden 54 indicaties bestudeerd. Voor 41 van deze indicaties werd er geen enkel bewijs gevonden, en voor de resterende 13 was er onvoldoende bewijs.
- ➔ De techniek moet momenteel als 'experimenteel' worden beschouwd.
- ➔ Bijkomend onderzoek (gerandomiseerde gecontroleerde studies - RCT) is nodig om duidelijke conclusies te trekken over de klinische waarde van CIRT voor de behandeling van kanker.



## ■ SAMENVATTING VAN DE OORSPRONKELIJKE PUBLICATIE

### Context

Radiotherapie met koolstofionen (CIRT) is een onderdeel van de familie van hadrontherapie. Het zijn radiotherapie technieken die gebruik maken van geladen deeltjes, in tegenstelling tot de conventionele radiotherapie, die met X-stralen werkt. Een ander type hadrontherapie is protontherapie (met protonen). Door de fysieke eigenschappen van CIRT kan een grote hoeveelheid energie worden afgeleverd aan het doelwit (de tumor), terwijl het minder invasief is voor het omliggende normale (gezonde)

weefsel..

In vergelijking met protontherapie heeft CIRT een hogere relatieve biologische effectiviteit, wat een voordeel is voor de tumorcontrole, maar het is wel schadelijker voor de omliggende gezonde weefsels. Daarom kan CIRT een alternatief zijn voor tumoren bij volwassenen, die diep, moeilijk te resecteren en radio-resistent zijn, terwijl protontherapie de voorkeur moet blijven krijgen bij kinderen.

### Methode

In dit systematisch literatuuronderzoek werden eerst de indicaties waarvoor CIRT werd bestudeerd, geïdentificeerd. Vervolgens werd voor de 54 weerhouden indicaties de effectiviteit en veiligheid van CIRT onderzocht.

De uitkomsten voor effectiviteit (outcomes) waren: totale overleving (OS), overleving zonder recidief (RFS), progressievrije overleving (PFS), ziektespecifieke overleving (DSS) en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL). Inzake veiligheid beoordeelden de auteurs de acute en late toxiciteit.

In vier bibliografische databanken werden alle studies opgezocht die gepubliceerd werden tot einde 2017.

Bovendien werden de studies waarnaar in deze publicaties werd gerefereerd, ook geraadpleegd, en de grijze literatuur werd handmatig opgezocht.

De kwaliteit van de RCT's werd beoordeeld met behulp van de Cochrane Bias Risk Assessment Tool en die van de case series (wel of niet gecontroleerd) met behulp van de IHE-18-checklist.

### Wat is KCE has read for you?

KCE has read for you is een samenvatting van een recent gepubliceerd hoogkwalitatief systematisch literatuuroverzicht of health technology assessment, dat relevant is voor het Belgische gezondheidszorgsysteem. KCE has read for you is niet gebaseerd op onderzoek dat werd gevoerd door het KCE, maar de oorspronkelijke publicatie werd wel geëvalueerd en gecontextualiseerd door KCE-onderzoekers. Meer details over de methodologie kan u vinden op de KCE-website.



[KLIK OM MEER TE LEZEN](#)

### Dit document bevat:



- De belangrijkste bevindingen uit de geëvalueerde publicatie
- Een contextualisering binnen het Belgische gezondheidszorgsysteem

### Het document bevat geen:



- Aanbevelingen
- Gedetailleerde beschrijvingen

### Betrouwbare oorspronkelijke publicatie

De methodologische kwaliteit van het systematisch literatuuroverzicht werd kritisch geëvalueerd met behulp van de AMSTAR tool



[KLIK OM MEER TE LEZEN](#)



## Resultaten

### Opgenomen studies

Alle prospectieve studies met meer dan 10 patiënten, en gepubliceerd tussen 2005 en einde 2017, werden opgenomen in dit overzicht. Enkel de case series met een zwak tot matig risico op bias werden weerhouden. In totaal werden 27 studies geïdentificeerd: slechts 1 RCT (met een hoog risico op bias), 3 case control studies, en 23 case series die de effectiviteit en/of de veiligheid van CIRT onderzochten.

### Effectiviteit en veiligheid

Uit de beoordeling van de superioriteit/inferioriteit van CIRT tegenover conventionele radiotherapie (fotonen) bleek dat er geen wetenschappelijk bewijs bestaat voor 41 indicaties en dat er voor 13 andere indicaties onvoldoende bewijs is (zie tabel 1 voor de resultaten per orgaan/gedeelte van het lichaam)

### Vergelijkende studies

De enige geïdentificeerde RCT was een open label, fase II studie waarbij de toxiciteit en de wijzigingen aan de gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit (HRQoL) bij 92 patiënten werd onderzocht. Zij hadden prostaatkanker die behandeld werd met

CIRT of met protontherapie. De studie bracht geen enkele statistisch significant verschil aan het licht over toxiciteit, en de wijzigingen aan de gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit waren vergelijkbaar in de twee groepen.

De eerste van de 3 case control studies ging over lokaal gevorderd cystisch adenoïde carcinoom van de speekselklier (1 studie, 63 patiënten), de twee anderen gingen over niet-kleincellige longkanker (2 studies, 150 patiënten).

De studie over lokaal gevorderde adenoïde carcinomen bracht geen statistisch significante verschillen aan het licht inzake effectiviteit of veiligheid tussen CIRT en protontherapie bij de combinatie CIRT + conventionele radiotherapie (fotonen) vergeleken met enkel conventionele radiotherapie.

De twee studies over longkanker brachten geen statistisch significante verschillen aan het licht inzake effectiviteit en veiligheid tussen CIRT en protontherapie. Er werd geen vergelijking gemaakt tussen CIRT en conventionele radiotherapie.

## Conclusie

Op basis van het beschikbare bewijs over de effectiviteit en veiligheid van CIRT besluiten de auteurs dat deze techniek tot op heden als 'experimenteel' moet worden beschouwd. Meer onderzoek (gecontroleerde en gerandomiseerde prospectieve studies) zijn noodzakelijk om definitieve conclusies te kunnen trekken over het klinisch belang voor de behandeling van kanker.

### Resultaten van de systematische literatuurstudie door het Ludwig Boltzmann Institute for HTA

Orgaan/gedeelte van het lichaam (meer dan één indicatie is mogelijk)	Aantal studies/aantal patiënten	Soort studie	Risico op Bias	Conclusie/resultaten*
Schedelbasis	3/112	Niet gecontroleerde case series	matig	Onvoldoende bewijs (geen vergelijkende studies) die de superioriteit of inferioriteit aantonen van CIRT vs conventionele therapie voor laaggradige chordomen en chondrosarcomen
oog	0	Nvt	Nvt	Geen bewijs
Hersenen	2/62	Niet gecontroleerde case series	matig	Onvoldoende bewijs om de superioriteit of inferioriteit voor gliomen met graad II-IV (WHO) aan te tonen.
Neus-keel-oor	5/415	1 case control studie (n=63), 4 niet gecontroleerde case series	matig	Onvoldoende bewijs om de superioriteit of inferioriteit aan te tonen voor hoofd- en hals-tumoren, neusholte en paranasale sinus tumoren, en voor adenoïde cystisch carcinoom van de speekselklieren.
Long	6/559	2 case control studies (n=150), 4 niet gecontroleerde case series	Matig	Onvoldoende bewijs om superioriteit of inferioriteit voor NSCLC aan te tonen.
Gastro-intestinale tumoren	2 /215	1 niet gecontroleerde case serie voor slokdarmkanker en 1 niet gecontroleerde case serie voor rectumkanker	Matig	Onvoldoende bewijs om superioriteit of inferioriteit aan te tonen voor plaveiselcelcarcinoom van de thoracale slokdarm en voor rectumkankers zonder metastasen op afstand.
Bot- en zachte weefsel tumoren	1/17	Niet gecontroleerde case series	Matig	Onvoldoende bewijs om superioriteit of inferioriteit voor sarcomen van zachte weefsels aan te tonen.

Prostaat	8/2715	1 RCT (n=92), 3 pre- en post studies, 4 niet gecontroleerde case series	Hoog (RCT) tot matig	Onvoldoende bewijs om superioriteit of inferioriteit voor prostaatcancer aan te tonen.
Borst	0	Nvt	Nvt	Geen bewijs
Nier	0	Nvt	Nvt	Geen bewijs voor nephroblastoom
Centraal zenuwstelsel	0	Nvt	Nvt	Geen bewijs voor neuroblastoom
Hematologische kanker	0	Nvt	Nvt	Geen bewijs voor Hodgkin en non-Hodgkin lymfomen
Andere oncologische indicaties	0	Nvt	Nvt	Geen bewijs voor levermetastasen van colorectale kanker, retroperitoneale metastasen van primaire tumoren en oligo-metastasen van primaire tumoren gecontroleerd in selectieve indicaties

RT: Radiotherapy; NSCLC: Non small-cell lung cancer

## ■ COMMENTAAR VAN HET KCE

### Kwaliteit van de publicatie

De kwaliteit van de literatuurstudie werd onafhankelijk beoordeeld door 2 KCE-onderzoekers met behulp van de AMSTAR tool. Het behaalde resultaat was 10/11, wat een excellente score is.

### Belgische context

Er bestaat momenteel een terugbetalingsprocedure (RIZIV) voor radiotherapie met koolstofionen (CIRT) en met protontherapie, bij patiënten die voldoen aan bepaalde voorwaarden, en als de behandeling wordt uitgevoerd door gespecialiseerde centra. Meer gedetailleerde informatie over die specifieke voorwaarden (en over de gedekte indicaties) is te vinden op de website van het RIZIV. Nu moeten patiënten voor een behandeling met CIRT of protontherapie naar het buitenland, want er zijn nog geen gespecialiseerde centra in België. Protontherapie – niet CIRT- zou wel beschikbaar moeten worden in België tegen eind 2019, in een protontherapiecentrum dat gebouwd wordt in Leuven.

Deze KCE has read for you vormt een aanvulling op 2 recent gepubliceerde rapporten van het KCE. Het eerste, uit 2015, gaat over de indicaties van hadrontherapie (protontherapie en CIRT) bij kinderen. Het tweede, meest recente rapport (januari 2019) gaat over de effectiviteit en veiligheid van protontherapie voor 6 indicaties bij volwassenen, die in België nog niet worden terug betaald.

## ■ REFERENTIES

- *EUnetHTA Joint Action 2 WP. Levels of evidence: Internal validity (of randomized controlled trials). 2013. 2013 [cited 05/10/2017]; Available from: [http://www.eunetha.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Internal\\_Validity.pdf](http://www.eunetha.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Internal_Validity.pdf).*
- *Moga C, Guo B, Schopflocher D, Harstall C. Development of a quality appraisal tool for case series studies using a modified Delphi technique. 2012 [cited 27/09/2017]; Available from: [https://www.ihe.ca/download/development\\_of\\_a\\_quality\\_appraisal\\_tool\\_for\\_case\\_series\\_studies\\_using\\_a\\_modified\\_delphi\\_technique.pdf](https://www.ihe.ca/download/development_of_a_quality_appraisal_tool_for_case_series_studies_using_a_modified_delphi_technique.pdf).*
- *Leroy R, Benahmed N, Hulstaert F, Mambourg F, Fairon N, Van Eycken L, De Ruysscher D. Hadron therapy in children – an update of the scientific evidence for 15 paediatric cancers. Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2015. KCE Reports 235. D/2015/10.273/04.*
- *Vluyen J, García Fernández LI, Boterberg T, San Miguel L. Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2019. KCE Reports. D/2019/10.273/10.*

