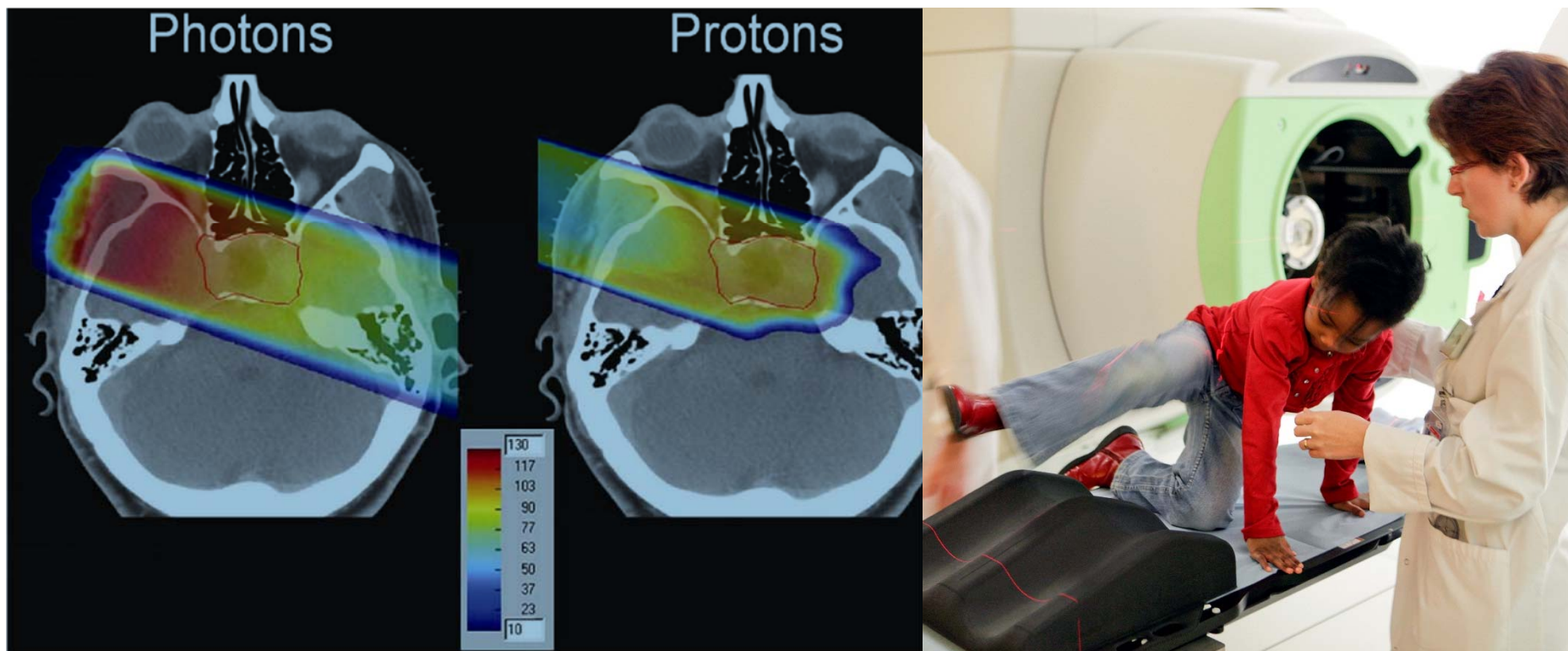


SYNTHESE

HADRON THERAPIE BIJ KINDEREN

EEN UPDATE VAN DE WETENSCHAPPELIJKE EVIDENTIE VOOR 15 KANKERS BIJ KINDEREN





Het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg

Het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg is een parastatale, opgericht door de programmawet (1) van 24 december 2002 (artikelen 259 tot 281) die onder de bevoegdheid valt van de Minister van Volksgezondheid en Sociale Zaken. Het Centrum is belast met het realiseren van beleidsondersteunende studies binnen de sector van de gezondheidszorg en de ziekteverzekering.

Raad van Bestuur

	Effectieve Leden	Plaatsvervangende Leden
Voorzitter	Pierre Gillet	
Leidend ambtenaar RIZIV (vice-voorzitter)	Jo De Cock	Benoît Collin
Voorzitter FOD Volksgezondheid (vice-voorzitter)	Dirk Cuypers	Christiaan Decoster
Voorzitter FOD Sociale Zekerheid (vice-voorzitter)	Frank Van Massenhove	Jan Bertels
Administrateur-generaal FAGG	Xavier De Cuyper	Greet Musch
Vertegenwoordigers Minister van Volksgezondheid	Brieuc Van Damme	Koen Vandewoude
	Ri De Ridder	Yolande Avontroodt
Vertegenwoordigers Minister van Sociale Zaken	Bert Winnen	Magali Pirson
	Johan De Haes	Dirk Ramaekers
Vertegenwoordigers Ministerraad	Jean-Noël Godin	Natacha Beugnier
	Marc Loix	Tijs Neutens
Intermutualistisch Agentschap	Michiel Callens	Frank De Smet
	Patrick Verertbruggen	Jean-Marc Laasmans
	Xavier Brenez	Geert Messiaen
Beroepsverenigingen van de artsen	Marc Moens	Roland Lemye
	Jean-Pierre Baeyens	Rita Cuypers
Beroepsverenigingen van de verpleegkundigen	Ellen De Wandeler	Ludo Meyers
	Myriam Hubinon	Olivier Thonon
Ziekenhuisfederaties	Johan Pauwels	Katrien Kesteloot
	Jean-Claude Praet	Pierre Smiets
Sociale partners	Rita Thys	Catherine Rutten
	Paul Palsterman	Celien Van Moerkerke
Kamer van Volksvertegenwoordigers	<i>Benoeming hangende</i>	



Controle

Regeringscommissaris

Steven Sterckx

Directie

Algemeen Directeur
Adjunct Algemeen Directeur
Programmadirectie

Raf Mertens
Christian Léonard
Kristel De Gauquier
Dominique Paulus

Contact

Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE)
Doorbuilding (10^e verdieping)
Kruidtuinlaan 55
B-1000 Brussel
België

T +32 [0]2 287 33 88

F +32 [0]2 287 33 85

info@kce.fgov.be

<http://www.kce.fgov.be>

SYNTHESE

HADRON THERAPIE BIJ KINDEREN

EEN UPDATE VAN DE WETENSCHAPPELIJKE EVIDENTIE VOOR 15 KANKERS BIJ KINDEREN

ROOS LEROY, NADIA BENAHMED, FRANK HULSTAERT, FRANÇOISE MAMBOURG, NICOLAS FAIRON, LIESBET VAN EYCKEN, DIRK DE RUYSSCHER



Titel:	Hadron therapie bij kinderen– een update van de wetenschappelijke evidentie voor 15 kankers bij kinderen – Synthese
Auteurs:	Roos Leroy (KCE), Nadia Benahmed (KCE), Frank Hulstaert (KCE), Françoise Mambourg (KCE), Nicolas Fairon (KCE), Liesbet Van Eycken (Stichting Kankerregister – Fondation Registre du Cancer), Dirk De Ruyscher (KU Leuven)
Project coordinator:	Marijke Eyssen (KCE)
Reviewers:	Raf Mertens (KCE), Sabine Stordeur (KCE), Geneviève Veereman (KCE)
Externe experts:	Edward Baert (UGent), Yves Benoit (UGent), Sylviane Carbonnelle (AFCN – FANC), Olivier de Witte (Erasmus; ULB), Bart Depreitere (KU Leuven), Lorraine Donnay (Clinique & Maternité Sainte-Elisabeth, Namur), Hilde Engels (RIZIV – INAMI), Nancy Van Damme (Stichting Kankerregister – Fondation Registre du Cancer), Paul Van Houtte (Institut Jules Bordet; ULB), Claudia Wild (Ludwig Boltzmann Institute, Austria)
Externe validatoren:	Gudrun Goitein (Since September 2014 retired from Paul Scherrer Institute, Villigen, Switzerland), Edward C. Halperin (New York Medical Centre, US), Stefaan Van Gool (KU Leuven)
Acknowledgements:	Kris Henau (Stichting Kankerregister – Fondation Registre du Cancer), Mattias Neyt (KCE), Jo Robays (KCE), Chris Segart (RIZIV – INAMI), Beate Timmerman (Westdeutsches Protonentherapiezentrum Essen, Germany), Leen Verleye (KCE)
Andere gemelde belangen:	Geen gemeld
Layout:	Ine Verhulst
Coverfoto's:	De linker coverfoto is auteursrechtelijk beschermd door Sage Publications, Inc De rechter coverfoto is auteursrechtelijk beschermd door Eric Bouvet / Institut Curie (ref. 4487)

Disclaimer:

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



Publicatiedatum: 8 januari 2015
Domein: Health Technology Assessment (HTA)
MeSH: Proton therapy; Heavy ions; Radiotherapy; Review [Publication type]
NLM classificatie: WN 250.5.P7
Taal: Nederlands
Formaat: Adobe® PDF™ (A4)
Wettelijk depot: D/2015/10.273/01

Copyright: De KCE-rapporten worden gepubliceerd onder de Licentie Creative Commons « by/nc/nd »
<http://kce.fgov.be/nl/content/de-copyrights-van-de-kce-rapporten>.



Hoe refereren naar dit document?

Leroy R, Benahmed N, Hulstaert F, Mambourg F, Fairon N, Van Eycken L, De Ruyscher D. Hadron therapie bij kinderen – een update van de wetenschappelijke evidentie voor 15 kankers bij kinderen – Synthese. Health Technology Assessment (HTA). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2015. KCE Report 235As. D/2015/10.273/01.

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



■ VOORWOORD

Als er één domein in de gezondheidszorg is dat emotioneel zwaar geladen is, dan is het wel de kankerzorg. De aanblik van een kind dat lijdt, van een stervend kind, is niet alleen ondraaglijk, maar roept in ons een gevoel van opstandigheid op, een appel om alles te proberen wat binnen onze mogelijkheden ligt om dit kind te redden. En hier is dan die hi-tech techniek van bestraling, die de belofte inhoudt nét dat tikkeltje meer te kunnen bieden. Een bestraling die minstens even doeltreffend is tegen de tumor, maar duidelijk minder collaterale schade aanricht in de weefsels eromheen, en dus ook minder secundaire, door de straling zelf geïnduceerde tumoren zou veroorzaken. De fysische modellen zijn overtuigend, de simulaties veelbelovend, en de klinische ervaring lijkt positief.

De inzet is alleszins hoog, en niet alleen omdat het om kanker bij kinderen gaat. Het prijskaartje voor een nieuw proton-centrum bedraagt al gauw 30 miljoen euro of meer, en de exploitatiekosten zijn navenant. Begrijpelijkerwijze verdedigen diegenen die zich op dit pad hebben begeven hun zaak door dik en dun, en zij strijden vastberaden om voor deze innovatieve techniek een plaats in het zorglandschap te veroveren. De ervaring leert dat dit soort hi-tech innovaties sowieso niet kunnen worden tegengehouden, en de recente geschiedenis bevestigt dit alleen maar.

Het mag een regelrechte schande heten dat men na gigantische investeringen wereldwijd en na minstens 120 000 behandelde patiënten, nog steeds zo goed als geen enkel sluitend bewijs heeft van de superioriteit van deze techniek bij kinderen. Terwijl goede internationale multicentrische studies, voor een fractie van de investeringskost, vrij snel de nodige inzichten zouden kunnen geven, blijven de centra en hun protagonisten zich grotendeels opstellen als concurrerende KMO's die rivaliseren om patiënten. En het is niet vanuit de hoek van de leveranciers van deze zware infrastructuur dat men steun voor dergelijke studies kan verwachten.

Op de vraag die het RIZIV ons stelde, of er voor de terugbetaalde pediatrische indicaties reeds meer bewijzen zijn, blijft het antwoord dus een bedroevend neen. In afwachting van de schaarse studies die er zitten aan te komen, is er wellicht weinig andere keuze dan de patiëntjes het voordeel van de twijfel te geven, maar zonder enige garantie dat het uiteindelijke bilan positief zal zijn. Dit is en blijft *too little, too late*.

Christian LÉONARD
Adjunct Algemeen Directeur

Raf MERTENS
Algemeen Directeur



■ SAMENVATTING

1 INTRODUCTIE

Anno 2014 zijn er in België geen hadroncentra; Belgen die in aanmerking komen voor hadrontherapie (dat is radiotherapie met protonen (PBT) of koolstofionen (CIRT)) worden naar het buitenland verwezen. Vanaf september 2014 (en tot eind september 2017) worden de kosten van hadrontherapie (d.w.z. behandeling, vervoer en verblijf) vergoed als de diagnose voorkomt op de lijst van indicaties die in aanmerking komen^a en als de Akkoordraad voor de begeleiding van hadrontherapie zijn goedkeuring geeft.

Het doel van deze studie was om de klinische effectiviteit van radiotherapie met protonen (of koolstofionen) te evalueren voor de 16 indicaties die momenteel bij kinderen worden terugbetaald door het Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV). Het betreft de volgende indicaties:

Protontherapie

- Chondrosarcoom van de schedelbasis
- Chordoom van de schedelbasis & (para)spinaal
- Craniofaryngeoom
- Ependymoom
- Esthesioneuroblastoom
- Ewingsarcoom
- Germinoom van het centraal zenuwstelsel
- Laaggradig glioom (incl. van de visuele banen)
- Medulloblastoom / primitieve neuro-ectodermale tumoren (PNET)
- Niet-reseceerbaar osteosarcoom
- Sarcoom van het bekken
- Parenchymale tumoren van de pijnappelklier (niet pineoblastoom)
- Retinoblastoom
- Rhabdomyosarcoom
- (Para)-spinaal 'volwassen type' weke delen sarcoom

^a <http://www.riziv.fgov.be/nl/professionals/verzorgingsinstellingen/ziekenhuizen/zorg/Paginas/Hadron-english.aspx>



Koolstofionenradiotherapie

- Niet-reseceerbaar of onvolledig gereseceerd hooggradig osteosarcoom met of zonder metastasen

2 METHODEN

Een systematische zoektocht naar relevante publicaties werd uitgevoerd in Medline, EMBASE en de Cochrane Library. Overzichtsartikels en primaire studies over protontherapie en/of koolstofionentherapie, gepubliceerd tussen 2007 (dat is de einddatum van de zoekstrategie van het vorige KCE Hadronrapport¹) tot en met maart 2014, werden doorzocht. Een overzicht van de in- en exclusiecriteria, de zoekstrategie en het stroomschema van het selectieproces worden gegeven in de bijlage. Een laatste actualisering van de zoekopdracht (beperkt tot Medline) werd uitgevoerd op 11 september 2014.

3 RESULTATEN

Na selectie weerhielden we 21 primaire studies over de 16 potentiële indicaties die werden onderzocht. De meeste weerhouden studies waren niet-gerandomiseerd, niet-gecontroleerd en retrospectief, met alle beperkingen die typerend zijn voor dergelijke studies (bv. selectiebias, 'recallbias'). Bovendien hadden alle studies zeer ernstige methodologische beperkingen (o.a. kleine steekproef, lange recruteringsperiode, geen duidelijke in- of exclusiecriteria, variabele behandelingsschema's, korte opvolging, geen informatie over de methoden en de intervallen van de opvolging, complicaties slechts beoordeeld in een subgroep van patiënten). Dat maakte dat wanneer GRADE² werd toegepast, het wetenschappelijk bewijsniveau voor alle uitkomsten bij alle indicaties zeer laag was.

- Op basis van bewijsmateriaal van zeer laag niveau, kan men stellen dat protontherapie bij retinoblastoom leidt tot een lager risico op het ontwikkelen van radiotherapie-geïnduceerde secundaire maligniteiten in het stralingsveld. Maar aangezien solide tumoren geïnduceerd door straling minimaal vijf tot tien jaar nodig hebben om zich te ontwikkelen en de follow-up voor sommige kinderen in de studie van korte duur was, moeten de resultaten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.
- Op basis van bewijsmateriaal van zeer laag niveau, kan men niet stellen dat bij craniofaryngeoom protontherapie in vergelijking met intensiteitsgemoduleerde radiotherapie (IMRT) resulteert in significante verschillen in de totale overleving, recidief-vrije overleving zonder cysten, nodulaire recidief-vrije overleving, toxiciteit of cystedynamiek.
- Voor chondrosarcoom, chordoom, ependymoom, esthesioneuroblastoom, Ewingsarcoom, germinoom van het centraal zenuwstelsel, glioom, medulloblastoom, inoperabel osteosarcoom (voor protontherapie en koolstofionentherapie) en rhabdomyosarcoom is er onvoldoende wetenschappelijk bewijs om protontherapie (of koolstofionentherapie) bij kinderen al dan niet aan te bevelen.
- Voor sarcoom van het bekken, parenchymale tumor van de pijnappelklier, PNET en (para-)spinaal wekedelensarcoom van het "volwassen type" is er geen wetenschappelijk bewijs om protontherapie bij kinderen al dan niet aan te bevelen.

Op basis van de gegevens 2004-2011 van het Belgische Kankerregister kan worden geschat dat in België op jaarbasis 37 kinderen (0-14 jaar) en 14 adolescenten (15-19 jaar) in aanmerking komen voor radiotherapie/protontherapie.

4 CONCLUSIES

Alhoewel er geen twijfel is dat protontherapie de stralingsdosis ter hoogte van de normale weefsels en organen reduceert, werden er voor geen enkele pediatrische kanker die bestudeerd werd in dit rapport, kwaliteitsvolle klinische gegevens over effectiviteit en schade op lange termijn van protontherapie gevonden. Prospectieve vergelijkende klinische studies zijn dringend nodig.



■ **SYNTHESE** **INHOUDSOPGAVE**

■	VOORWOORD.....	1
■	SAMENVATTING.....	2
1	INTRODUCTIE.....	2
2	METHODEN.....	3
3	RESULTATEN.....	3
4	CONCLUSIES.....	3
	INHOUDSOPGAVE.....	2
	LIJST MET AFBEELDINGEN.....	3
	LIJST VAN AFKORTINGEN & ACRONIEMEN.....	4
1	INTRODUCTIE.....	5
1.1	RATIONALE & ONDERZOEKSVRAGEN.....	5
1.2	WAT IS HADRONTHERAPIE?.....	5
	1.2.1 Protontherapie.....	6
	1.2.2 Radiotherapie met koolstofionen.....	7
1.3	WAAROM PROTONTHERAPIE BIJ KINDEREN?.....	7
1.4	PROTONTHERAPIE - DE HEILIGE GRAAL IN DE PEDIATRISCHE RADIOTHERAPIE?.....	8
2	SYSTEMATISCHE LITERATUURSTUDIE.....	8
2.1	KLINISCHE EFFECTIVITEIT VAN PROTONTHERAPIE EN GEÏNDICEERD VOOR RADIOTHERAPIE/PROTONTHERAPIE, PER TUMORTYPE.....	9
	2.1.1 Chondrosarcoom van de schedelbasis.....	9
	2.1.2 Chordoom van de schedelbasis & (para)spinaal.....	9
	2.1.3 Craniofaryngeoom.....	9
	2.1.4 Ependymoom.....	10
	2.1.5 Esthesioneuroblastoom.....	10
	2.1.6 Ewingsarcoom.....	11
	2.1.7 Germinoom van het centraal zenuwstelsel.....	11
	2.1.8 Laaggradig glioom (incl. van de visuele banen).....	12
	2.1.9 Medulloblastoom / Primitieve neuro-ectodermale tumor.....	13



2.1.10 Niet-reseceerbaar osteosarcoom.....13

2.1.11 Bekkensarcoom13

2.1.12 Parenchymale tumoren van de pijnappelklier.....14

2.1.13 Retinoblastoom14

2.1.14 Rhabdomyosarcoom15

2.1.15 (Para)spinaal wekedelensarcoom van het 'volwassen type'.....15

2.2 KLINISCHE EFFECTIVITEIT VAN RADIOTHERAPIE MET KOOLSTOFIONEN EN GESCHIKTHEID VOOR RADIOTHERAPIE/RADIOTHERAPIE MET KOOLSTOFIONEN (CIRT)16

Niet-reseceerbaar osteosarcoom16

3 DISCUSSIE17

4 KERNBODSCHAPPEN.....18

■ **AANBEVELINGEN19**

■ **REFERENTIES20**

LIJST MET AFBELDINGEN

Figuur 1 – Dosisverdeling: fotonen versus protonen6

Figuur 2 – Passieve verstrooiing versus actieve scantechniek7



LIJST VAN AFKORTINGEN & ACRONIEMEN

AFKORTING

BCR
CFFS
CIRT
CSI
DNA
EBRT
GRADE
HTA
IMRT
Incl.
KCE
MOC
NFFS
N.v.t.
OAR
OS
PBT
PNET
RBE
RIZIV
RT
SEER
SOBP

DEFINITIE

Belgisch kankerregister (*Belgian Cancer Registry*)
Recidief-vrije overleving zonder cysten (*Cystic failure-free survival*)
Koolstofionentherapie (*Carbon ion radiotherapy*)
Craniospinale bestraling (*Craniospinal irradiation*)
Desoxyribonucleïnezuur (*Deoxyribonucleic acid*)
Uitwendige bundelbestraling (*External beam radiotherapy*)
Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
Health Technology Assessment
Intensiteitsgemoduleerde radiotherapie (*Intensity modulated radiotherapy*)
Inclusief
Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg
Multidisciplinair oncologisch consult
Nodulaire recidief-vrije overleving (*Nodular failure-free survival*)
Niet van toepassing
Risico-organen (*Organs at risk*)
Totale overleving (*Overall survival*)
Protontherapie (*Proton beam therapy*)
Primitieve neuro-ectodermale tumoren
Relatieve biologische effectiviteit
Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
Radiotherapie
Surveillance, Epidemiology and End Results (database)
'Spread-out Bragg peak'



1 INTRODUCTIE

1.1 Rationale & onderzoeksvragen

Anno 2014 zijn er geen hadroncentra in België. Belgen die in aanmerking komen voor hadrontherapie worden naar het buitenland verwezen. Vanaf september 2014 (en tot eind september 2017) worden de kosten in verband met de hadronbehandeling (d.w.z. behandeling, vervoer en verblijf) terugbetaald via een speciaal daarvoor voorzien budget van € 3,6 miljoen per jaar (een bedrag dat wordt geïndexeerd). Er is een lijst opgesteld van indicaties die in aanmerking komen bij kinderen (en volwassenen).^b Deze lijst is gebaseerd op de 'Feasibility study of a Hadron Therapy Centre in Belgium' (2013).³ Een Akkoordraad voor de begeleiding van hadrontherapie beoordeelt elke aanvraag en beslist over de terugbetaling.

Het doel van deze studie was om de klinische effectiviteit te evalueren van radiotherapie met protonen (of koolstofionen) voor de 16 indicaties die momenteel bij kinderen worden vergoed door het Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV). Het betreft de volgende indicaties:

Protontherapie

- Chondrosarcoom van de schedelbasis
- Chordoom van de schedelbasis & (para)spinaal
- Craniofaryngeoom
- Ependymoom
- Esthesioneuroblastoom
- Ewingsarcoom
- Germinoom van het centraal zenuwstelsel
- Laaggradig glioom (incl. van de visuele banen)
- Medulloblastoom / Primitieve neuro-ectodermale tumoren (PNET)
- Niet-reseceerbaar osteosarcoom
- Sarcoom van het bekken
- Parenchymale tumoren van de pijnappelklier (niet-pineoblastoom)
- Retinoblastoom

- Rhabdomyosarcoom
- (Para)-spinaal 'volwassen type' weke delen sarcoom

Koolstofionenradiotherapie

- Niet-reseceerbaar of onvolledig gereceerd hooggradig osteosarcoom met of zonder metastasen

1.2 Wat is hadrontherapie?

Hadrontherapie of bestraling met geladen deeltjes maakt gebruik van protonenbundels of andere geladen deeltjes, zoals koolstof, helium, neon, of silicium. Op dit moment worden in de klinische praktijk **alleen protonen en koolstofionen** gebruikt.⁴ Sinds 1954 zijn er wereldwijd meer dan 120.000 patiënten behandeld met hadrontherapie: meer dan 13.000 personen met koolstofionen en meer dan 105.000 met protontherapie.⁴ Bij kinderen is protontherapie slechts een paar decennia geleden ingevoerd. In de VS vertegenwoordigden pediatrie patiënten in 2012 13% van alle patiënten behandeld met PBT.⁵

Fotontherapie (d.w.z. conventionele radiotherapie) geeft het grootste deel van zijn energie af net onder de huid en in de normale weefsels voor de tumor ('proximale dosis'), geeft een dosis af thv de tumor en geeft ook thv de weefsels achter de tumor nog steeds energie af, waardoor die weefsels ook aangetast worden ("distale dosis") (Figuur 1). Bij hadrontherapie daarentegen wordt een lage dosis gedeponneerd ter hoogte van de weefsels voor de tumor en een groot deel van de dosis ter hoogte van de tumor, waar de penetratie van de stralingsbundel stopt. Weefsels buiten de tumor krijgen dus zeer weinig van de dosis. Deze typische piek in dosisverdeling staat bekend als de **Bragg Piek** (Figuur 1).⁶ De afwezigheid van straling distaal van de tumor is één van de grote voordelen van protontherapie, omdat het de omliggende weefsels spaart.

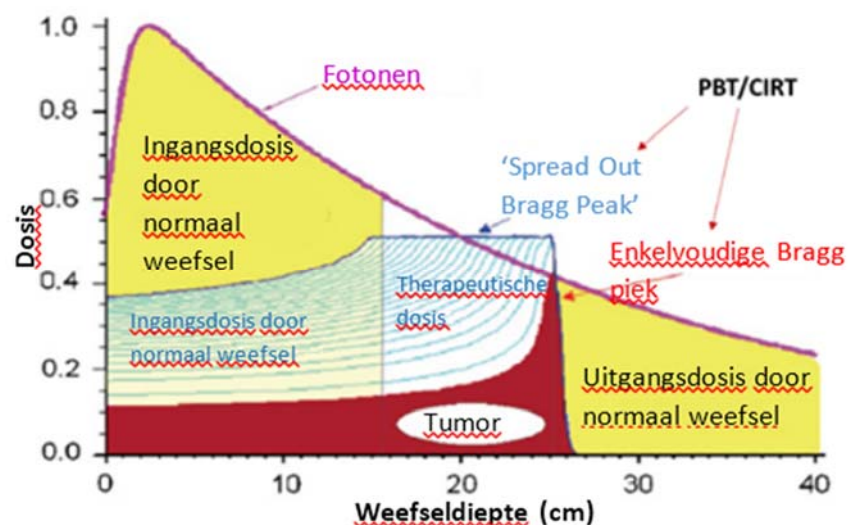
Door de energie van de geladen deeltjes en de intensiteit van de bundel aan te passen, kan men op elke plaats in het lichaam met hoge precisie vooraf bepaalde doses afleveren.⁷ Zo kan de protonenbundel worden aangepast aan de diepte en de omvang van de tumor en kan een uitstekende conformiteit worden bereikt. Omdat de Bragg piek van een mono-

^b <http://www.riziv.fgov.be/nl/professionals/verzorgingsinstellingen/ziekenhuizen/zorg/Paginas/Hadron-english.aspx; voor osteosarcoom komen zowel PBT als CIRT in aanmerking, wat leidt tot 16 indicaties bij 15 kankers.>



energetische protonenbundel smal is, worden verschillende bundels met dicht bij elkaar geplaatste penetratiediepten gebruikt om de volledige tumor te behandelen. Dit gebied van uniforme dosering over de gehele tumor wordt een '**Spread Out Bragg Peak**' (SOBP) genoemd (Figuur 1). Terwijl de SOBP de dosis die afgezet wordt voor de tumor verhoogt, blijft de ingangsdosis gewoonlijk aanzienlijk lager dan bij fotontherapie.⁸

Figuur 1 – Dosisverdeling: fotonen versus protonen



[Figuur – Bron: Cotter et al., 2012 p269⁸]

Omdat geladen deeltjes het cel-DNA op kwalitatief andere manieren beschadigen dan fotonen, kan dezelfde hoeveelheid straling veel duidelijkere biologische effecten hebben, wat resulteert in grotere celschade.⁷ De **relatieve biologische effectiviteit** (RBE) wordt gedefinieerd als de verhouding van een dosis fotonen ten opzichte van een dosis van een type geladen deeltjes om hetzelfde biologische effect te produceren. De RBE van protonen is ongeveer 1,1, wat aangeeft dat protontherapie leidt tot ongeveer 10% meer biologische schade per eenheidsdosis dan fotontherapie.⁷ Koostofionen hebben langs het stralingspad een vergelijkbare RBE ten opzichte van protonen, maar een

duidelijk verhoogde RBE (geschat op 3-4) bij hun maximale penetratiediepte. Hierdoor zijn naar verwachting de schadelijke effecten op normale weefsels proximaal van de tumor dezelfde als die van protontherapie, terwijl op een maximale diepte (d.i. ter hoogte van de tumor) de tumordoding versterkt is.⁸

1.2.1 Protontherapie

De protonen uit een cyclotron of synchrotron vormen een smalle bundel. Om een behandelingsgebied met de grootte van een tumor te bestrijken en dus een Spread Out Bragg Peak te produceren, scant de bundel het doel of wordt de bundel verstrooid door een folie. Op dit moment wordt zowel de passieve verstrooiingstechniek als de actieve scantechniek gebruikt.

Passieve verstrooiingstechniek (of 'scatter foil technique')

Passieve verstrooiing is momenteel de techniek die het meest toegepast wordt^{8, 9}. Een protonenbundel raakt de verspreidingsfolie ('scatter foil') en wordt lateraal verstrooid (Figuur 2). De bundel wordt verder gevormd door tussenstukken ('brass apertures' & 'compensators') zodat hij overeenkomt met de distale rand van de tumor.⁸ Er zijn verschillende *nadeln* verbonden aan de passieve verstrooiingstechniek. De belangrijkste is de productie van **secundaire neutronen**, die secundaire maligniteiten kunnen veroorzaken⁹⁻¹¹. Geschat wordt dat deze externe neutronen een equivalente totale lichaamsdosis afgeven die zelfs groter is dan het stralingsverlies bij conventionele lineaire versnellers.¹² Toch kan de passieve verstrooiingstechniek aangewezen zijn in die gevallen waar de tumor een vaste, niet te complexe vorm heeft (G.Goitein, persoonlijke communicatie).

Actieve scantechniek

Er zijn twee types:

Puntscanning of staafbundelscanning ('Spot-scanning' of 'pencil beam scanning')

Slechts een paar centra wereldwijd gebruiken deze techniek, waarbij magneten een kleine staafbundel van protonen op specifieke posities binnen een tumor richten zonder dat tussenstukken ('brass apertures' & 'compensators') nodig zijn (Figuur 2).⁸ De puntscanning heeft twee belangrijke *voordelen* ten opzichte van de passieve verstrooiingstechniek.

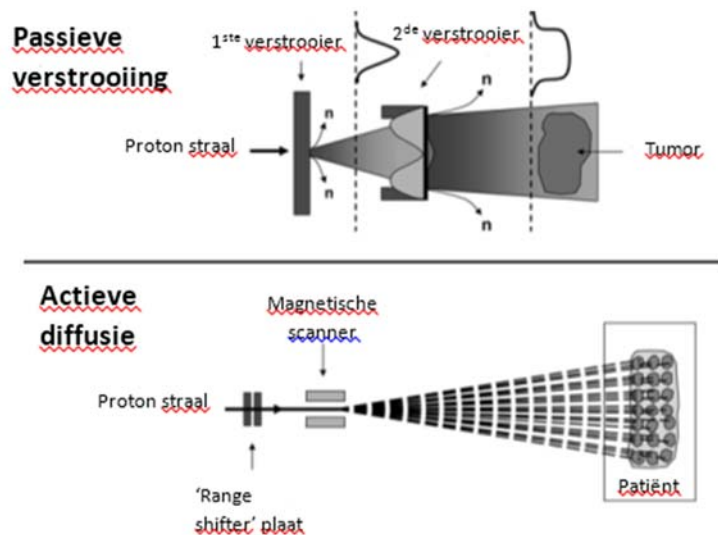


Ten eerste kan de ingangsdosis worden verlaagd terwijl een uitgangsdosis wordt vermeden. Ten tweede wordt de neutronenverstrooiing aanzienlijk verminderd, een voordeel dat bijzonder belangrijk is bij kinderen.^{8, 9} Anderzijds is puntscanning *gevoeliger* voor een verkeerde positionering of verandering in densiteit.

Uniform scansysteem

Deze techniek maakt gebruik van tussenstukken (een 'range modulator', een 'patient collimator' en een 'range compensator') zoals bij de passieve verstrooiingstechniek, maar ze gebruikt magneten in plaats van verspreidingsfolies om de bundel lateraal te verstrooien.¹³ Bij dit systeem worden de bundels gescand in een vast patroon met een uniforme intensiteit voor elke laag, terwijl bij de puntscanning de bundels worden gescand met een variabele intensiteit en een variabel patroon.¹⁴ Kortom, in vergelijking met de passieve verstrooiingstechniek, gebruikt het uniforme scansysteem minder materiaal in het verloop van de stralingsbundel en wordt het daarom geacht minder neutronen te produceren.¹³

Figuur 2 – Passieve verstrooiing versus actieve scantechniek



[Figuur – Bron: Hall 2006 p6¹²]

1.2.2 Radiotherapie met koolstofionen

Omdat radiotherapie met koolstofionen nauwelijks gebruikt wordt bij kinderen en er hierover slechts één onderzoeksvraag was, wordt de geïnteresseerde lezer verwezen naar het wetenschappelijke rapport voor meer achtergrondinformatie.

1.3 Waarom protontherapie bij kinderen?

Bij bestraling van kinderen is het uiteindelijke doel om de ziekte te behandelen met zo weinig mogelijk (acute en late) effecten van de straling op de groei en de ontwikkeling, de cognitie, de neuro-endocriene functie en vooral ook op de inductie van secundaire tumoren. De leeftijd van de pediatrische patiënt speelt een belangrijke rol bij het opzetten van het behandelingsplan. Nieuwe ontwikkelingen zijn gericht op het voorkomen en/of uitstellen van radiotherapie bij kinderen, bijvoorbeeld door het veranderen van het chemotherapieprotocol. Een verminderde blootstelling van normale weefsels aan therapeutische straling reduceert waarschijnlijk het risico op latere maligniteiten en andere stralingsgerelateerde neveneffecten.¹⁵ Juist om die reden wordt geopteerd voor hadrontherapie, en vooral dan protontherapie.

In wezen zijn er twee beweegredenen voor het gebruik van protontherapie: de dosis ter hoogte van risico-organen ('organs at risk') kan worden verminderd en/of het risico op secundaire maligniteiten kan worden verlaagd. Ten tweede kan de dosis ter hoogte van de tumor worden verhoogd zonder de risico-organen bloot te stellen aan een hogere dosis (dosisescalatie). Hoewel het laatste aantrekkelijk is, zijn dosisescalatie en hypofractionatie experimentele benaderingen die zouden moeten beperkt worden tot klinische studies.



1.4 Protontherapie - de heilige graal in de pediatrie radiotherapie?

Ondanks de degelijke fysische onderbouwing van protontherapie, die een reductie van de stralingsdosis ter hoogte van de normale weefsels en organen aangeeft, melden verschillende systematische literatuuroverzichten duidelijk dat voor de meeste klinische indicaties nog steeds **niet kan worden geconcludeerd dat protontherapie klinisch echt superieur is** aan fotontherapie.^{1, 16-19} In de kliniek is het nog niet bewezen of protonen meer geschikt zijn wanneer er dosisbeperkingen zijn omwille van de nabijheid van risico-organen die de optimale stralingsdosis ter hoogte van de tumor beperken.¹⁹ Het is ook niet bekend of protontherapie stralingsdosisescalatie toelaat zonder verhoging van bijwerkingen.¹⁹

De klinische toepassing van protontherapie lijkt bovendien nog steeds onder **een aantal technische beperkingen en nadelen**, die in het wetenschappelijk rapport uitgebreid worden besproken. Eén van de meest prangende problemen is de productie van **secundaire neutronen** met de passieve verstrooiingstechniek; zelfs lage neutronendoses hebben een hoog potentieel voor carcinogenese.²⁰ Dit is uiterst belangrijk, vooral omdat de vermindering van het secundaire kankerrisico nu net één van de belangrijkste redenen is voor de overstap van foton- naar protontherapie bij kinderen.

2 SYSTEMATISCHE LITERATUURSTUDIE

Een systematische zoekopdracht naar relevante publicaties werd uitgevoerd in Medline (via OVID), EMBASE en de Cochrane Library. Literatuuroverzichten en primaire studies over protontherapie en/of koolstofionentherapie, gepubliceerd tussen 2007 (dat is de einddatum van de zoekstrategie van het vorige KCE Hadronrapport¹) tot en met maart 2014, werden gezocht. Een overzicht van de in- en exclusiecriteria, de zoekstrategie en het stroomdiagram van het selectieproces worden gegeven in de bijlage. Een laatste actualisering van de zoekopdracht (beperkt tot Medline via OVID) werd uitgevoerd op 11 september 2014.

Na selectie weerhielden we **21 primaire studies** over de 16 potentiële indicaties die werden onderzocht. De meeste weerhouden studies waren niet-gerandomiseerd, niet-gecontroleerd en retrospectief, met alle beperkingen die typerend zijn voor dergelijke studies (bv. selectiebias, 'recallbias'). Bovendien hadden alle studies zeer ernstige methodologische beperkingen (o.a. kleine steekproef, lange recruteringsperiode, geen duidelijke in- of exclusiecriteria, variabele behandelingschema's, korte opvolging, geen informatie over de methoden en de intervallen van de opvolging, complicaties slechts beoordeeld in een subgroep van patiënten). Dat maakte dat wanneer GRADE² werd toegepast, het **wetenschappelijke bewijsniveau voor alle uitkomsten bij alle indicaties zeer laag** was.



2.1 Klinische effectiviteit van protontherapie en geïndiceerd voor radiotherapie/protontherapie, per tumortype

In de volgende paragrafen is de geschiktheid voor radiotherapie/protontherapie (RT/PBT) gebaseerd op het verslag van het multidisciplinaire oncologische consult, waar het behandelingsplan voor nieuw gediagnosticeerde kankers wordt besproken en opgesteld (MOC-verslag).

2.1.1 Chondrosarcoom van de schedelbasis

Chondrosarcomen zijn zeldzame kwaadaardige gezwellen van het kraakbeen; slechts 1% van de chondrosarcomen komt voor in de schedelbasis.²¹ Chondrosarcomen zijn zeldzaam bij kinderen, maar wanneer ze voorkomen, zijn ze meestal agressief.²² De volledige chirurgische resectie van deze tumoren wordt meestal verhinderd door hun diepe locatie. Daarom wordt meestal een combinatie van chirurgie en bestraling gegeven.²³

Incidentie in België (2004-11)^c	Kinderen (0-14 jaar): <1/jaar
Geïndiceerd voor RT/PBT (schatting)^d	Kinderen (0-14 jaar): 0
Wetenschappelijke evidentie PBT	1 retrospectieve patiëntenreeks (n=7)
Conclusie	Op dit moment is er onvoldoende wetenschappelijk bewijs om het gebruik van PBT al dan niet aan te bevelen.

^c Gegevens verstrekt door het Belgische Kankerregister. Cave: voor sommige tumorsoorten zijn de onderzochte indicaties enigszins opnieuw gedefinieerd. Ten tweede waren een aantal selectiecriteria overlappend, wat resulteert in een dubbele telling van sommige patiënten. Voor meer informatie wordt verwezen naar het wetenschappelijk rapport.

^d Gegevens verstrekt door het Belgische Kankerregister.

2.1.2 Chordoom van de schedelbasis & (para)spinaal

Chordomen zijn extra-axiale tumoren die afkomstig zijn van de resten van de chorda dorsalis. Chordomen komen zelden voor bij kinderen en adolescenten.²⁴ Bij kinderen en adolescenten is chirurgie zelden curatief omdat het moeilijk is om vrije snijranden te verkrijgen en omdat chordomas in de schedelbasis relatief ontoegankelijk zijn voor complete chirurgische excisie.²⁵ Tumorweefsel dat na een operatie achterblijft, kan efficiënt worden behandeld met radiotherapie, vooral als het maar om een klein volume gaat.²⁴

Incidentie in België (2004-11)^c	Kinderen (0-14 jaar): <1/jaar
Geïndiceerd voor RT/PBT (schatting)^d	Kinderen (0-14 jaar): n.v.t.
Wetenschappelijke evidentie PBT	2 retrospectieve patiëntenreeksen (n=41)
Conclusie	Op dit moment is er onvoldoende wetenschappelijk bewijs om het gebruik van PBT al dan niet aan te bevelen.



2.1.3 Craniofaryngeoom

Craniofaryngeomen zijn relatief zeldzame intracranieële tumoren, met een piekincidentie rond de leeftijd van 5-14 jaar.²⁶ Ondanks hun histologisch goedaardige karakter veroorzaken craniofaryngeomen vaak ernstige beperkingen als gevolg van hun nabijheid bij kritieke structuren zoals de visuele banen, de cerebrale slagaders, de hypothalamus, de hypofyse, de hersenzenuwen en het hersenparenchym.^{26-28,29} Er is geen consensus over de optimale behandeling van nieuw gediagnosticeerde craniofaryngeomen, maar chirurgie en radiotherapie zijn de hoekstenen van de behandeling³⁰. Ongeacht de behandelingsmodaliteit zijn de 5- en 10-jaar overlevingspercentages bij kinderen hoger dan 90%.³¹

Incidentie in België (2004-11)^c	Kinderen (0-14 jaar): 3/jaar
Geïndiceerd voor RT/PBT (schatting)^d	Kinderen (0-14 jaar): 1/jaar
Wetenschappelijke evidentie PBT	1 retrospectief vergelijkend onderzoek & 2 retrospectieve patiëntenreeksen (n=74)
Conclusie	Op basis van bewijsmateriaal van zeer laag niveau , kan men niet stellen dat protontherapie in vergelijking met intensiteitsgemoduleerde radiotherapie (IMRT) bij craniofaryngeoom resulteert in significante verschillen in OS, CFFS en NFFS op 3 jaar, noch in toxiciteit of cystedynamiek.

OS: totale overleving ('overall survival'); CFFS: Recidief-vrije overleving zonder cysten; NFFS: nodulaire recidief-vrije overleving

2.1.4 Ependymoom

Ependymomen zijn één van de drie soorten gliomen, tumoren van het steunweefsel van de hersenen. Bij kinderen ontstaan de meeste ependymomen in of rond het vierde ventrikel.³² Een derde van de gevallen wordt gediagnosticeerd voor de leeftijd van drie jaar en de overgrote meerderheid voor de leeftijd van zes jaar⁸. De standaardbehandeling voor alle graden en leeftijden omvat maximale chirurgische resectie en adjuvante radiotherapie.³³ Voor kinderen van 0-19 jaar met een ependymoom is de relatieve 5-jaarsoverleving 72,1%.³⁴

Incidentie in België (2004-11)^c	Kinderen (0-14 jaar): 6/jaar
Geïndiceerd voor RT/PBT (schatting)^d	Kinderen (0-14 jaar): 4/jaar
Wetenschappelijke evidentie PBT	1 prospectieve patiëntenreeks & 1 retrospectieve patiëntenreeks (n=78)
Conclusie	Op dit moment is er onvoldoende wetenschappelijk bewijs om het gebruik van PBT al dan niet aan te bevelen.



2.1.5 Esthesioneuroblastoom

Een esthesioneuroblastoom, ook wel bekend als olfactorisch neuroblastoom, is een zeldzame maligniteit van de neurale lijst.^{35,36} Het gedrag van de tumor varieert van een indolent langzaam groeiend neoplasme tot een zeer agressieve en lokaal invasieve maligniteit die regionaal en veraf kan metastaseren.³⁷ Bij ongeveer 7% tot 20% van de patiënten wordt de diagnose gesteld rond de leeftijd van 10 tot 24 jaar.³⁵ Chirurgie en adjuvante radiotherapie zijn de hoeksteen van de behandeling. Chemotherapie in combinatie met chirurgie en radiotherapie wordt ook toegepast.³⁷ Het geschatte 5-jaars overlevingspercentage is 73% voor chirurgie en radiotherapie, 68% voor chirurgie alleen, 35% voor radiotherapie alleen, en 26% zonder chirurgie noch radiotherapie.³⁸

Incidentie in België (2004-11)^c	Kinderen (0-14 jaar): <1/jaar
Geïndiceerd voor RT/PBT (schatting)^d	Kinderen (0-14 jaar): <1/jaar
Wetenschappelijke evidentie PBT	1 retrospectieve patiëntenreeks (n=22 ^e)
Conclusie	Op dit moment is er onvoldoende wetenschappelijk bewijs om het gebruik van PBT al dan niet aan te bevelen.

2.1.6 Ewingsarcoom

Ewingsarcomen komen voort uit mesenchymale stamcellen uit het beenmerg. Ze ontstaan vooral in bot en zelden in zachte weefsels.³⁹ De mediane leeftijd van patiënten met Ewingsarcoom is 15 jaar.³⁹ De huidige behandeling bestaat uit een multimodale benadering die chirurgie, radiotherapie en chemotherapie combineert.^{40, 41} Tussen 1975 en 2002 is het 5-jaars overlevingspercentage gestegen van 59% naar 76% voor kinderen (<15 jaar) en van 20% naar 49% voor jongeren (15-19 jaar).³⁹ Patiënten met metastasen (d.w.z. 1 op de 4) hebben een 6-jarige incidentvrije overleving van ongeveer 28% en een totale overleving van ongeveer 30%.³⁹

Incidentie in België (2004-11)^c	Kinderen (0-14 jaar): 8/jaar
Geïndiceerd voor RT/PBT (schatting)^d	Kinderen (0-14 jaar): 3/jaar
Wetenschappelijke evidentie PBT	1 retrospectieve patiëntenreeks (n=30)
Conclusie	Op dit moment is er onvoldoende wetenschappelijk bewijs om het gebruik van PBT al dan niet aan te bevelen.

^e Zowel kinderen volwassenen ingesloten



2.1.7 Germinoom van het centraal zenuwstelsel

Kiemceltumoren van het centrale zenuwstelsel treffen meestal adolescenten.⁴² Er zijn twee soorten geïdentificeerd: germinomen, die het vaakst voorkomen en de meest gunstige prognose hebben, en gemengde kwaadaardige kiemceltumoren (ook wel non-germinoma kiemceltumoren genoemd), die relatief resistent zijn tegen behandeling.⁴³ Germinomen zijn zeer radiosensitief en worden gewoonlijk alleen met radiotherapie behandeld. Craniospinale bestraling met een boost in het gebied van de primaire tumor resulteerde in 5-jaars overlevingspercentages boven de 90%.⁴⁴

Incidentie in België (2004-11)^c	Kinderen (0-14 jaar): 2/jaar
Geïndiceerd voor RT/PBT (schatting)^d	Kinderen (0-14 jaar): 2/jaar
Wetenschappelijke evidentie PBT	1 retrospectieve patiëntenreeks (n=22)
Conclusie	Op dit moment is er onvoldoende wetenschappelijk bewijs om het gebruik van PBT al dan niet aan te bevelen.

2.1.8 Laaggradig glioom (incl. van de visuele banen)

Elke tumor die ontstaat uit gliacellen is een glioom. Laaggradige gliomen zijn de meest voorkomende pediatrie hersentumoren, die meer dan 30% van alle primaire hersentumoren bij kinderen vertegenwoordigen.⁴⁵ Laaggradige gliomen zijn vaak vatbaar voor chirurgische resectie.⁴⁶ Toch kan chemotherapie de eerstelijnsbehandeling zijn voor kinderen onder de 7 à 10 jaar wanneer de kans op post-operatieve morbiditeit te hoog is. Radiotherapie wordt gebruikt wanneer tumoren zich verder ontwikkelen na chemotherapie of bij oudere kinderen.⁴⁶

Incidentie in België (2004-11)^c	Kinderen (0-14 jaar): 47/jaar
Geïndiceerd voor RT/PBT (schatting)^d	Kinderen (0-14 jaar): 9/jaar
Wetenschappelijke evidentie PBT	2 retrospectieve patiëntenreeksen (n=38)
Conclusie	Op dit moment is er onvoldoende wetenschappelijk bewijs om het gebruik van PBT al dan niet aan te bevelen.



2.1.9 Medulloblastoom / Primitieve neuro-ectodermale tumor

Medulloblastomen en primitieve neuro-ectodermale tumoren (PNET) zijn embryonale tumoren, die beide de neiging hebben om zich te verspreiden in het hele zenuwstelsel.⁴⁷ Ze komen voor op elke kinderleeftijd, maar hebben vooral de neiging om vroeg in het leven te ontstaan.⁴⁷ Chirurgische resectie is de hoeksteen van de behandeling voor alle medulloblastomen/PNET. Door de hoge tendens om te metastaseren in het centraal zenuwstelsel krijgen alle patiënten "prolyactisch" craniospinale bestraling (CSI) om onzichtbare micrometastasen te elimineren. De 5-jaars overleving voor kinderen met een medulloblastoom met standaardrisico is 75-85%.⁴⁸ In de subgroep van kinderen jonger dan 5 jaar is de controle op lange termijn veel minder goed (bijvoorbeeld variërend van 14% tot 55% afhankelijk van de tumorhistologie⁴⁹), hoewel anderen een 5-jaars progressievrije en totale overleving hebben gemeld van respectievelijk 85±8% en 95±5% bij kinderen jonger dan drie jaar met een desmoplastisch medulloblastoom.⁵⁰ Pediatriche PNET's hebben een nog somberdere prognose: de overleving op vijf jaar varieert tussen de 30 en 40%.⁴⁹

Incidentie in België (2004-11)^c	Kinderen (0-14 jaar): 12/jaar
Geïndiceerd voor RT/PBT (schatting)^d	Kinderen (0-14 jaar): 9/jaar
Wetenschappelijke evidentie PBT medulloblastoom	1 prospectieve patiëntenreeks & 2 retrospectieve patiëntenreeksen (n=147 ^f)
Wetenschappelijke evidentie PBT PNET	Geen
Conclusie medulloblastoom	Op dit moment is er onvoldoende wetenschappelijk bewijs om het gebruik van PBT al dan niet aan te bevelen.
Conclusie PNET	Op dit moment is er geen wetenschappelijk bewijs om het gebruik van PBT al dan niet aan te bevelen.

2.1.10 Niet-reseceerbaar osteosarcoom

Een osteosarcoom is een agressieve, kwaadaardige botvormende mesenchymale tumor, die voornamelijk de lange beenderen treft bij adolescenten en jongvolwassenen. Agressieve lokale groei en snelle hematogene systemische uitzaaiing zijn typische kenmerken. Succesvolle behandeling vereist meestal de combinatie van effectieve systemische chemotherapie en complete resectie van alle klinisch detecteerbare kankercellen. Osteosarcomen worden over het algemeen beschouwd als radioresistent,⁵¹ maar als volledige chirurgische resectie niet mogelijk is, kan radiotherapie een optie zijn om het progressievrije interval te verlengen.⁵² De lokale controle van de tumor is absoluut cruciaal, omdat de kans op overleving op lange termijn <10% is als er geen volledige chirurgische verwijdering van de tumor mogelijk is.⁵³

Incidentie in België (2004-11)^c	Kinderen (0-14 jaar): 9/jaar
Geïndiceerd voor RT/PBT (schatting)^d	Kinderen (0-14 jaar): <1/jaar
Wetenschappelijke evidentie PBT	1 retrospectieve patiëntenreeks (n=55 ^e)
Conclusie	Op dit moment is er onvoldoende wetenschappelijk bewijs om het gebruik van PBT al dan niet aan te bevelen.

f Dit is een overschatting aangezien sommige patiënten in 2 publicaties kunnen zijn gerapporteerd.



2.1.11 Bekkensarcoom

Bij de behandeling van kwaadaardige bekkensarcomen is het niet eenvoudig om lokale ziektecontrole en goede oncologische uitkomsten te verkrijgen.⁵⁴ Chirurgische resectie is moeilijk vanwege de anatomische nabijheid van vele neurovasculaire structuren, de urinewegen en darmen. Bovendien is bij uitgebreide resectie van een bekkensarcoom vaak een reconstructie vereist om ernstige functionele beperkingen te vermijden (door een verminderd draagvermogen van het skelet).⁵⁵ Op dit moment is er nog geen consensus of er een uniforme behandelingsstrategie moet worden toegepast bij alle patiënten, ongeacht de histopathologie.⁵⁴ Uit de evaluatie van de SEER-database^g bleek een 5-jaars overleving van 47%, patiënten met een osteosarcoom hebben de slechtste 5-jaars overleving (19%) terwijl patiënten met een chordoom een gemiddelde 5-jaars overleving hebben van 60%.⁵⁴

Incidentie in België (2004-11)^c	Kinderen (0-14 jaar): 6/jaar
Geïndiceerd voor RT/PBT (schatting)^d	Kinderen (0-14 jaar): 2/jaar
Wetenschappelijke evidentie PBT	Geen
Conclusie	Op dit moment is er geen wetenschappelijk bewijs om het gebruik van PBT al dan niet aan te bevelen.

2.1.12 Parenchymale tumoren van de pijnappelklier

Tumoren in de regio van de pijnappelklier zijn zeer zeldzaam. Ze vertegenwoordigen minder dan 1% van alle primaire tumoren van het centrale zenuwstelsel.⁵⁶ Parenchymale tumoren van de pijnappelklier vertegenwoordigen ongeveer 10-30% van alle tumoren in die regio.⁵⁷ De behandeling kan bestaan uit chirurgie, radiotherapie en/of chemotherapie. In het algemeen is de overleving van patiënten met parenchymale tumoren van de pijnappelklier veel twijfelachtiger in vergelijking met die van patiënten met andere tumoren in die regio. Uit de evaluatie van de SEER-database^g bleek een totale 5-jaars overleving van 47,2% en een mediane overleving van 4,5 jaar.⁵⁶

Incidentie in België (2004-11)^c	Kinderen (0-14 jaar): <1/jaar
Geïndiceerd voor RT/PBT (schatting)^d	Kinderen (0-14 jaar): 0/jaar
Wetenschappelijke evidentie PBT	Geen
Conclusie	Op dit moment is er geen wetenschappelijk bewijs om het gebruik van PBT al dan niet aan te bevelen.

g De 'Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) database' bevat de incidentie- en overlevingsgegevens voor primaire kwaadaardige tumoren verzameld in 17 registers in de Verenigde Staten.



2.1.13 Retinoblastoom

Een retinoblastoom is een relatief zeldzame tumor van de kindertijd die in het netvlies ontstaat; 95% van de gevallen wordt gediagnosticeerd voor de leeftijd van vijf jaar, en twee derde van deze gevallen wordt vastgesteld voor de leeftijd van twee jaar. Vanwege de radiosensitieve aard van retinoblastomen is uitwendige bestraling (EBRT) de belangrijkste eerstelijnsbehandeling voor retinoblastomen.⁵⁸ EBRT kan vooral bij jongere kinderen echter leiden tot vertraging van de groei van de orbita met alle esthetische gevolgen van dien. Daarom werden de behandelingsmodaliteiten verschoven naar primaire systemische chemotherapie, om eerst het tumorvolume te verminderen (chemoreductie), met daarna een aanvullende focale behandeling zoals cryotherapie, thermotherapie of brachytherapie.⁵⁸ Volgens schattingen op basis van de SEER-database⁹ kan de huidige 5-jaars overleving tot 96,5% (1995–2004) oplopen.⁵⁹

Incidentie in België (2004-11)^c	Kinderen (0-14 jaar): 12/jaar
Geïndiceerd voor RT/PBT (schatting)^d	Kinderen (0-14 jaar): 1/jaar
Wetenschappelijke evidentie PBT	1 retrospectieve vergelijkende studie (n=55)
Conclusie	Op basis van bewijsmateriaal van zeer laag niveau , kan men stellen dat protontherapie bij retinoblastoom leidt tot een lager risico op het ontwikkelen van radiotherapie-geïnduceerde secundaire maligniteiten in het stralingsveld . Maar aangezien solide tumoren die geïnduceerd zijn door straling minimaal 5 tot 10 jaar nodig hebben om zich te ontwikkelen en de follow-up voor sommige kinderen in de studie van korte duur was, moeten de resultaten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.

2.1.14 Rhabdomyosarcoom

Rhabdomyosarcomen zijn maligniteiten van mesenchymale celvoorsprong die voornamelijk ontstaan in dwarsgestreepte spierweefsels.^{8,60} Bij kinderen zijn de meest voorkomende primaire locaties de oogkas (d.w.z. 35-45% van alle rhabdomyosarcomen bij kinderen)⁶¹ en de urogenitale tractus.⁶² Er is een bimodale verdeling van de incidentiecijfers met een eerste piek op 6 jaar en een tweede piek bij de adolescentie⁸. Rhabdomyosarcomen vereisen een multidisciplinaire aanpak, met inbegrip van chirurgie, chemotherapie en radiotherapie.⁶³ De prognose hangt af van het histologische type en de tumorlocatie.⁶³ De algemene indruk is dat de overlevingskans voor de meeste subgroepen van patiënten beter is wanneer een vroege lokale therapie wordt gebruikt, waaronder RT.⁶²

Incidentie in België (2004-11)^c	Kinderen (0-14 jaar): 9/jaar
Geïndiceerd voor RT/PBT (schatting)^d	Kinderen (0-14 jaar): 4/jaar
Wetenschappelijke evidentie PBT	3 retrospectieve patiëntenreeksen (n=36)
Conclusie	Op dit moment is er onvoldoende wetenschappelijk bewijs om het gebruik van PBT al dan niet aan te bevelen.



2.1.15 (Para)spinaal wekedelensarcoom van het 'volwassen type'

Het meest voorkomende wekedelensarcoom bij kinderen jonger dan 15 jaar is het rhabdomyosarcoom; de resterende wekedelensarcomen worden gewoonlijk aangeduid als niet-rhabdomyo-wekedelensarcoom. De niet-rhabdomyo-wekedelensarcomen vertegenwoordigen ongeveer 3% van alle tumoren bij kinderen. Ze laatste worden gekenmerkt door lokale agressiviteit en een neiging tot metastaseren, die samenhangt met hun maligniteitsgraad.⁶⁴ Radiotherapie speelt een dominante rol bij die tumoren die niet operatief kunnen worden verwijderd zonder dat dit een ernstige beperking tot gevolg heeft; anderzijds kan radiotherapie ernstige late bijwerkingen veroorzaken. De totale overleving op vijf jaar bij kinderen en adolescenten met niet-rhabdomyo-wekedelensarcoom kan oplopen tot 89% bij patiënten die bij de diagnose een volledige resectie ondergingen, 79% bij patiënten met een onvolledige resectie, 52% bij aanvankelijk niet-geopereerde patiënten en 17% bij patiënten met uitzaaiingen bij aanvang.⁶⁴

Incidentie in België (2004-11)^c	Kinderen (0-14 jaar): <1/jaar
Geschikt voor RT/PBT (schatting)^d	Kinderen (0-14 jaar): <1/jaar
Wetenschappelijke evidentie PBT	Geen
Conclusie	Op dit moment is er geen wetenschappelijk bewijs om het gebruik van PBT al dan niet aan te bevelen.

2.2 Klinische effectiviteit van radiotherapie met koolstofionen en geschiktheid voor radiotherapie/radiotherapie met koolstofionen (CIRT)

Niet-reseceerbaar osteosarcoom

(Voor de pathologiebeschrijving wordt de lezer verwezen naar paragraaf 2.1.10)

Incidentie in België (2004-11)^c	Kinderen (0-14 jaar): 9/jaar
Geïndiceerd voor RT/CIRT (schatting)^d	Kinderen (0-14 jaar): <1/jaar
Wetenschappelijke evidentie CIRT	1 retrospectieve patiëntenreeks (n=78 ^e)
Conclusie	Op dit moment is er onvoldoende wetenschappelijk bewijs om het gebruik van PBT al dan niet te aan te bevelen.



3 DISCUSSIE

Dankzij zijn fysische eigenschappen spaart protontherapie de normale weefsels en organen beter dan fotontherapie. Aangezien een verlaging van de stralingsdosis ter hoogte van het gezonde weefsel het doel is van radioprotectie, is het denkbaar dat door protonen te gebruiken de afname van de stralingsdosis ter hoogte van de kwetsbare weefsels zal leiden tot een daling van belangrijke neveneffecten en van secundaire kankers.

Wereldwijd wordt een groeiend aantal kinderen behandeld met protontherapie (PBT). Belgische gegevens hebben we niet en tot op heden werd nog geen Europees register opgericht. Uit een enquête onder alle Amerikaanse protonencentra bleek dat in 2012 een totaal van 694 pediatrische patiënten werd behandeld.⁵ De zes meest frequent behandelde tumoren waren het ependymoom, medulloblastoom, laaggradig glioom, rhabdomyosarcoom, ewingsarcoom, en craniofaryngeoom⁵; indicaties waarvoor we geen of onvoldoende wetenschappelijk bewijs vonden om protontherapie al dan niet aan te bevelen.

Het is ontstellend dat **slechts een fractie van de kinderen die met PBT wordt behandeld, ook opgenomen wordt in klinische studies.**⁶⁵ Dat kan verschillende redenen hebben, waaronder het feit dat veel clinici ervan overtuigd zijn dat de superieure dosisverdeling en de lagere integrale dosis protontherapie tot voorkeursbehandeling maken, waardoor ze terughoudend zijn om patiënten te randomiseren. Bovendien kan een langdurige follow-up, van cruciaal belang om het risico op secundaire kankers te evalueren, moeilijk zijn wanneer patiënten van zeer ver of vanuit het buitenland komen.

Hoewel multicentrische studies met zekerheid de enige mogelijke manier zijn om meer gegevens te verkrijgen over de klinische effectiviteit van protontherapie, verloopt de (internationale) samenwerking tussen de centra niet vlekkeloos. Er is blijkbaar sprake van een zekere vorm van concurrentie tussen de centra onderling, en ook de financiering van dit type onderzoek ontbreekt.

In de medische literatuur zijn geanimeerde debatten gehouden over de noodzaak of de ethische verantwoording van gerandomiseerde gecontroleerde studies om de klinische effectiviteit van protontherapie aan te tonen.⁶⁶⁻⁶⁹ Gezien het feit dat systematische literatuuroverzichten geen duidelijk bewijs van een klinische superioriteit van protontherapie hebben kunnen aantonen, is het moeilijk te begrijpen waarom het onethisch zou zijn om gerandomiseerde studies uit te voeren,^{67, 69} behalve dan in die gevallen waar er manifeste anatomische en fysieke redenen zijn tegen het gebruik van fotonen (bijv. laaggradig glioom, craniofaryngeoom, chordoom van de schedelbasis en osteosarcoom van de schedelbasis). Voor prevalentie indicaties (bijvoorbeeld bij volwassenen) zou er geen discussie mogen zijn over de noodzaak om de superioriteit en kosteneffectiviteit van protontherapie te bewijzen via gerandomiseerde klinische studies.

Voor kinderen (en voor volwassenen met zeldzame kankers) kunnen er wel verzachtende omstandigheden worden ingeroepen: naast de hierboven genoemde factoren, is het aantal kinderen met kanker dat radiotherapie nodig heeft als onderdeel van zijn of haar behandeling zo klein dat het onwaarschijnlijk is dat prospectieve gerandomiseerde studies kunnen worden uitgevoerd om te testen of verschillende dosisverdelingen inderdaad een klinisch verschil maken.⁷⁰

Zoals eerder werd opgemerkt, heeft de klinische toepassing van protontherapie bovendien nog steeds te kampen met **ernstige technische beperkingen en nadelen**: de grootte van de laterale penumbra, de onzekerheid over de distale rand van degradatie, onnauwkeurigheden in penetratiediepte, onzekerheden i.v.m. de patiëntpositie, operationele problemen en uiteindelijk ook kosteneffectiviteitsaspecten. Met een extra kost van 70% tot 150%^{71, 72} verdient de - publieke of particuliere - betaler het te weten hoeveel beter de resultaten zijn.



Aangezien de behandeling van kinderen **specifieke vaardigheden en voorzorgsmaatregelen** vereist (bijv. bij bijna de helft van de kinderen is anesthesie noodzakelijk⁵), moet het concentreren van kinderen in een beperkt aantal centra verplicht worden. **Kwaliteitsbewaking** is een ander belangrijk aspect dat niet mag worden verwaarloosd. Een goede kwaliteit kan alleen worden geleverd als de operatoren voldoende tijd krijgen. Economische druk om de output van het toestel te verhogen, mag nooit de bovenhand halen boven kwaliteit. De protocollen die worden ontwikkeld door de Particle Therapy Co-Operative Group (PTCOG)^h zijn een belangrijk initiatief in dat opzicht.

Prospectieve vergelijkende klinische studies zijn dringend nodig. Bovendien zou de oprichting van een **Europees hadrontherapieregister** (EHTR), dat (geanonimiseerde) gegevens bijhoudt van patiënten behandeld in Europese hadroncentra, een eenvoudige maar effectieve oplossing zijn voor het huidige gebrek aan coherent gepubliceerde gegevens.⁷³ In de VS werd met dat doel onlangs de Pediatric Proton Consortium Registry (PPCR) opgericht.⁷⁴

4 KERNBODSCHAPPEN

- Op basis van de incidentiegegevens 2004-2011 kan worden geschat dat in België op jaarbasis 37 kinderen (0-14 jaar) en 14 adolescenten (15-19 jaar) in aanmerking zouden komen voor radiotherapie/protontherapie (RT/PBT).
- Het gebruik van PBT bij kinderen is gesteund op fysische gegevens die een belangrijke reductie van de stralingsdosis ter hoogte van de gezonde weefsels aangeven. Echter, tot op de dag van vandaag zijn er geen klinische gegevens over de effectiviteit en nadelen op lange termijn bij het gebruik van PBT bij de 15 bestudeerde pediatrische kankers.

h <http://www.ptcog.ch/index.php/clinical-protocols>



■ AANBEVELINGENⁱ

Aan de artsen:

- Patiënten (of hun ouders of vertegenwoordigers) dienen volledig te worden geïnformeerd dat, ondanks de fysische onderbouwing van protontherapie, de klinische werkzaamheid voor de indicaties besproken in dit rapport, nog niet werd bevestigd in klinische studies.
- Kinderen moeten verwezen worden naar die protoncentra waar de nodige expertise in de behandeling van die specifieke pathologie aanwezig is en waar men betrokken is bij klinische studies met langdurige follow-up (indien die in Europa lopen).
- Het wordt aanbevolen om de gegevens van de chemotherapie en radiotherapie (inclusief hadrontherapie) die aan kinderen worden toegediend, op te nemen in het bestand van het Belgisch Kankerregister (BCR). Aan de hand van deze registratie kan onder andere de bewaking van secundaire maligniteiten worden uitgevoerd.

Aan de Technische Medische Raad en het Verzekeringscomité van het RIZIV:

- De huidige terugbetaling voor PBT moet regelmatig opnieuw worden geëvalueerd wanneer nieuwe wetenschappelijke gegevens beschikbaar worden gesteld over de effectiviteit en de veiligheid. Ondertussen zou de leeftijdsdrempel van 15 jaar voor bepaalde indicaties opnieuw moeten worden bekeken.
- De terugbetaling voor pediatrische patiënten dient rekening te houden met de complexiteit van de toediening van de behandeling (bijvoorbeeld eventuele nood aan anesthesie). De terugbetaling moet afhankelijk worden gemaakt van de registratie in de BCR-database.

Aan het RIZIV, het Kankerregister, het FANC en de wetenschappelijke/ beroepsverenigingen:

- Ons land moet de oprichting van een Europees Hadronregister bevorderen.

Aanbevelingen voor verder onderzoek

- Er is dringend behoefte aan meer onderzoek, niet alleen naar klinische werkzaamheid, bijwerkingen, en nadelen, maar ook naar de economische aspecten, fysica en biologie van protontherapie. Klinisch onderzoek moet bij voorkeur worden uitgevoerd op een internationaal gecoördineerde manier.

ⁱ Alleen het KCE is verantwoordelijk voor de aanbevelingen.



■ REFERENTIES

1. Huybrechts M, Obyn C, Gailly J, Mambourg F, Vinck I, Ramaekers D. Hadrontherapy (Structured abstract). Health Technology Assessment Database. 2007(1).
2. Guyatt G, Oxman AD, Sultan S, Brozek J, Glasziou P, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(2):151-7.
3. Annemans L, Colardyn F, De Croock R, De Neve W, Duprez F, Gulyban A, et al. Feasibility study of a Hadron therapy centre in Belgium. Brussels: 2013.
4. Jermann M. Particle therapy statistics in 2013. *International Journal of Particle Therapy.* 2014;1(1):4.
5. Chang AL, Yock TI, Mahajan A, Hill-Kaiser C, Keole S, Loredó L, et al. Pediatric proton therapy: patterns of care across the United States. *International Journal of Particle Therapy.* 2014;1(2):11.
6. Larsson B, Leksell L, Rexed B, Sourander P, Mair W, Andersson B. The high-energy proton beam as a neurosurgical tool. *Nature.* 1958;182(4644):1222-3.
7. Terasawa T, Dvorak T, Ip S, Raman G, Lau J, Trikalinos TA. Systematic review: Charged-particle radiation therapy for cancer. *Ann. Intern. Med.* 2009;151(8):556-65.
8. Cotter SE, McBride SM, Yock TI. Proton radiotherapy for solid tumors of childhood. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2012;11(3):267-78.
9. Timmermann B. Proton beam therapy for childhood malignancies: Status report. *Klin. Padiatr.* 2010;222(3):127-33.
10. Brenner DJ, Hall EJ. Secondary neutrons in clinical proton radiotherapy: a charged issue. *Radiother Oncol.* 2008;86(2):165-70.
11. Amsbaugh MJ, Zhu XR, Palmer M, Poenisch F, McAleer MF, Mahajan A, et al. Spot scanning proton therapy for craniopharyngioma. *Pract. Radiat. Oncol.* 2012;2(4):314-8.
12. Hall EJ. Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(1):1-7.



13. Islam MR, Collums TL, Zheng Y, Monson J, Benton ER. Off-axis dose equivalent due to secondary neutrons from uniform scanning proton beams during proton radiotherapy. *Phys Med Biol*. 2013;58(22):8235-51.
14. Zheng Y, Liu Y, Zeidan O, Schreuder AN, Keole S. Measurements of neutron dose equivalent for a proton therapy center using uniform scanning proton beams. *Med Phys*. 2012;39(6):3484-92.
15. Bekelman JE, Schultheiss T, Berrington De Gonzalez A. Subsequent malignancies after photon versus proton radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;87(1):10-2.
16. Olsen DR, Bruland OS, Frykholm G, Norderhaug IN. Proton therapy - a systematic review of clinical effectiveness. *Radiother Oncol*. 2007;83(2):123-32.
17. Brada M, Pijls-Johannesma M, De Ruyscher D. Current clinical evidence for proton therapy. *Cancer J*. 2009;15(4):319-24.
18. Ramaekers BL, Pijls-Johannesma M, Joore MA, Ende P, Langendijk JA, Lambin P, et al. Systematic review and meta-analysis of radiotherapy in various head and neck cancers: comparing photons, carbon-ions and protons (Structured abstract). *Cancer Treatment Reviews*. 2011;37(3):185-201.
19. De Ruyscher D, Mark Lodge M, Jones B, Brada M, Munro A, Jefferson T, et al. Charged particles in radiotherapy: a 5-year update of a systematic review. *Radiother Oncol*. 2012;103(1):5-7.
20. Measurements. NCoRP. The Relative Biological Effectiveness of Radiations of Different Quality - Report 104. 1990.
21. Bloch O, Parsa AT. Skull Base Chondrosarcoma. Evidence-Based Treatment Paradigms. *Neurosurg. Clin. North Am*. 2013;24(1):89-96.
22. Mavrogenis AF, Gambaroti M, Angelini A, Palmerini E, Staals EL, Ruggieri P, et al. Chondrosarcomas revisited. *Orthopedics*. 2012;35(3):e379-e90.
23. Bloch OG, Jian BJ, Yang I, Han SJ, Aranda D, Ahn BJ, et al. A systematic review of intracranial chondrosarcoma and survival. *J Clin Neurosci*. 2009;16(12):1547-51.
24. Walcott BP, Nahed BV, Mohyeldin A, Coumans JV, Kahle KT, Ferreira MJ. Chordoma: Current concepts, management, and future directions. *Lancet Oncol*. 2012;13(2):e69-e76.
25. National Cancer Institute. Other Rare Unusual Cancers of Childhood [Web page]. National Institutes of Health 2014 [updated 2014-08-10; cited 2014-07-11]. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/unusual-cancers-childhood/patient/page7>
26. Iannalfi A, Fragkandrea I, Brock J, Saran F. Radiotherapy in craniopharyngiomas. *Clin. Oncol*. 2013;25(11):654-67.
27. Laffond C, Dellatolas G, Alapetite C, Puget S, Grill J, Habrand JL, et al. Quality-of-life, mood and executive functioning after childhood craniopharyngioma treated with surgery and proton beam therapy. *Brain Inj*. 2012;26(3):270-81.
28. Muller HL. Childhood craniopharyngioma. *Pituitary*. 2013;16(1):56-67.
29. Luu QT, Loredó LN, Archambeau JO, Yonemoto LT, Slater JM, Slater JD. Fractionated proton radiation treatment for pediatric craniopharyngioma: preliminary report. *Cancer Journal*. 2006;12(2):155-9.
30. Kortmann RD. Different approaches in radiation therapy of craniopharyngioma. *Frontiers in Endocrinology*. 2011;2(100).
31. National Cancer Institute. Childhood Craniopharyngioma Treatment [Web page]. National Institutes of Health;2014 [updated 2014-08-12; cited 2014-07-11]. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/child-cranio/healthprofessional>
32. National Cancer Institute. General Information About Childhood Ependymoma [Web page]. National Institutes of Health 2014 [updated 2014-07-10; cited 2014-08-14]. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childependymoma/Patient>
33. Wright KD, Gajjar A. Current treatment options for pediatric and adult patients with ependymoma. *Curr. Treat. Options Oncol*. 2012;13(4):465-77.



34. CBTRUS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2004-2008 (March 23, 2012 Revision). 2012. Available from: www.cbtrus.org
35. Mahooti S, Wakely PE, Jr. Cytopathologic features of olfactory neuroblastoma. *Cancer*. 2006;108(2):86-92.
36. Soler ZM, Smith TL. Endoscopic versus open craniofacial resection of esthesioneuroblastoma: what is the evidence? *Laryngoscope*. 2012;122(2):244-5.
37. Bak M, Wein RO. Esthesioneuroblastoma: a contemporary review of diagnosis and management. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2012;26(6):1185-207.
38. Platek ME, Merzianu M Fau - Mashtare TL, Mashtare TI Fau - Popat SR, Popat Sr Fau - Rigual NR, Rigual Nr Fau - Warren GW, Warren Gw Fau - Singh AK, et al. Improved survival following surgery and radiation therapy for olfactory neuroblastoma: analysis of the SEER database. *Radiat Oncol*. 2011;6(41):6-41.
39. National Cancer Institute. Ewing Sarcoma Treatment [Web page]. National Institutes of Health 2014 [updated 2014-08-15; cited 2014-08-14]. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/ewings/HealthProfessional>
40. Gray ST, Chen YL, Lin DT. Efficacy of proton beam therapy in the treatment of ewing's sarcoma of the paranasal sinuses and anterior skull base. *Skull Base*. 2009;19(6):409-16.
41. Iwata S, Yonemoto T, Ishii T, Kumagai K, Imai R, Hagiwara Y, et al. Efficacy of carbon-ion radiotherapy and high-dose chemotherapy for patients with unresectable Ewing's sarcoma family of tumors. *Int J Clin Oncol*. 2013;18(6):1114-8.
42. MacDonald SM, Trofimov A, Safai S, Adams J, Fullerton B, Ebb D, et al. Proton radiotherapy for pediatric central nervous system germ cell tumors: Early clinical outcomes. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2011;79(1):121-9.
43. Robertson PL, Jakacki R, Hukin J, Siffert J, Allen JC. Multimodality therapy for CNS mixed malignant germ cell tumors (MMGCT): results of a phase II multi-institutional study. *J Neurooncol*. 2014;118(1):93-100.
44. National Cancer Institute. Childhood Central Nervous System Germ Cell Tumors Treatment [Web page]. National Institutes of Health 2014 [updated 2014-08-14; cited 2014-05-09]. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childCNS-germ-cell/healthprofessional>
45. Minturn JE, Fisher MJ. Gliomas in children. *Curr. Treat. Options Neurol*. 2013;15(3):316-27.
46. Rombi B MS, Maurizio A, Tarbell NJ, Yock TI. Proton Radiotherapy for Childhood Tumors: an Overview of Early Clinical Results. *Nucl Med radiat Ther*. 2013;4(4):1-9.
47. National Cancer Institute. Childhood Central Nervous System Embryonal Tumors Treatment [Web page]. National Institutes of Health 2014 [updated 2014-05-02; cited 2014-08-07]. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childCNSembryonal/healthprofessional>
48. Brodin NP, Munck Af Rosenschold P, Aznar MC, Kiil-Berthelsen A, Vogelius IR, Nilsson P, et al. Radiobiological risk estimates of adverse events and secondary cancer for proton and photon radiation therapy of pediatric medulloblastoma. *Acta Oncol*. 2011;50(6):806-16.
49. Jimenez RB, Sethi R, Depauw N, Pulsifer MB, Adams J, McBride SM, et al. Proton radiation therapy for pediatric medulloblastoma and supratentorial primitive neuroectodermal tumors: Outcomes for very young children treated with upfront chemotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2013;87(1):120-6.
50. Rutkowski S, Bode U, Deinlein F, Ottensmeier H, Warmuth-Metz M, Soerensen N, et al. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. *N Engl J Med*. 2005;352(10):978-86.
51. Oya N, Kokubo M, Mizowaki T, Shibamoto Y, Nagata Y, Sasai K, et al. Definitive intraoperative very high-dose radiotherapy for localized



- osteosarcoma in the extremities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51(1):87-93.
52. Group EESNW, Blay J-Y, Blomqvist C, Bonvalot S, Boukovinas I, Casali PG, et al. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23 Suppl 7:vii100-9.
53. Blattmann C, Oertel S, Schulz-Ertner D, Rieken S, Haufe S, Ewerbeck V, et al. Non-randomized therapy trial to determine the safety and efficacy of heavy ion radiotherapy in patients with non-resectable osteosarcoma. *BMC Cancer.* 2010;10.
54. Jawad MU, Haleem AA, Scully SP. Malignant sarcoma of the pelvic bones: treatment outcomes and prognostic factors vary by histopathology. *Cancer.* 2011;117(7):1529-41.
55. Han I, Lee YM, Cho HS, Oh JH, Lee SH, Kim H-S. Outcome after surgical treatment of pelvic sarcomas. *Clin Orthop Surg.* 2010;2(3):160-6.
56. Al-Hussaini M, Sultan I, Abuirmileh N, Jaradat I, Qaddoumi I. Pineal gland tumors: experience from the SEER database. *J Neurooncol.* 2009;94(3):351-8.
57. Stoiber EM, Schaible B, Herfarth K, Schulz-Ertner D, Huber PE, Debus J, et al. Long term outcome of adolescent and adult patients with pineal parenchymal tumors treated with fractionated radiotherapy between 1982 and 2003--a single institution's experience. *Radiat Oncol.* 2010;5:122.
58. Chang JW, Yu YS, Kim JY, Shin DH, Choi J, Kim JH, et al. The clinical outcomes of proton beam radiation therapy for retinoblastomas that were resistant to chemotherapy and focal treatment. *Korean J Ophthalmol.* 2011;25(6):387-93.
59. Broaddus E, Topham A, Singh AD. Survival with retinoblastoma in the USA: 1975-2004. *Br J Ophthalmol.* 2009;93(1):24-7.
60. Punyko JA MA, Baker KS, Ness KK, Robison LL, Gurney JG. Long-term survival probabilities for childhood rhabdomyosarcoma. A population-based evaluation. *Cancer* 2005;103(7):1475-83.
61. Ge X, Huang DS, Shi JT, Ma JM. Multidisciplinary collaborative therapy for 30 children with orbital rhabdomyosarcoma. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(8):4641-6.
62. National Cancer Institute. Childhood Rhabdomyosarcoma Treatment [Web page]. National Institutes of Health 2014 [updated 2014-08-19; cited 2014-06-13]. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childrhabdomyosarcoma/HealthProfessional>
63. Jurdy L, Merks JHM, Pieters BR, Mourits MP, Kloos RJHM, Strackee SD, et al. Orbital rhabdomyosarcomas: A review. *Saudi J. Ophthalmol.* 2013;27(3):167-75.
64. Ferrari A, Casanova M, Collini P, Meazza C, Luksch R, Massimino M, et al. Adult-type soft tissue sarcomas in pediatric-age patients: experience at the Istituto Nazionale Tumori in Milan. *J Clin Oncol.* 2005;23(18):4021-30.
65. Merchant TE. Clinical controversies: Proton therapy for pediatric tumors. *Semin. Radiat. Oncol.* 2013;23(2):97-108.
66. Goitein M, Cox JD. Should randomized clinical trials be required for proton radiotherapy? *J Clin Oncol.* 2008;26(2):175-6.
67. Glatstein E, Glick J, Kaiser L, Hahn SM. Should randomized clinical trials be required for proton radiotherapy? An alternative view. *J Clin Oncol.* 2008;26(15):2438-9.
68. Tepper JE. Protons and parachutes. *J Clin Oncol.* 2008;26(15):2436-7.
69. Macbeth FR, Williams MV. Proton therapy should be tested in randomized trials. *J Clin Oncol.* 2008;26(15):2590-1; author reply 3-6.
70. Halperin EC. Randomized prospective trials of innovative radiotherapy technology are necessary. *J Am Coll Radiol.* 2009;6(1):33-7.
71. Lievens Y, Van den Bogaert W. Proton beam therapy: too expensive to become true? *Radiother Oncol.* 2005;75(2):131-3.
72. Goitein M, Jermann M. The relative costs of proton and X-ray radiation therapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2003;15(1):S37-50.



73. Lodge M, Pijls-Johannesma M, Stirk L, Munro AJ, De Ruyscher D, Jefferson T. A systematic literature review of the clinical and cost-effectiveness of hadron therapy in cancer>. *Radiother. Oncol.* 2007;83(2):110-22.
74. Kasper HBR, L.; Indelicato, D.J.; Symecko, H.; Hartsell, W.; Mahajan, A.; Hill-Kayser, C.; Perkins, S.M.; Chang, A.L.; Childs, S.; Buchsbaum, J.C.; Laurie, F.; Khan, A.J.; Giraud, C.; Yeap, B.Y.; Yock, T.I. The Pediatric Proton Consortium Registry: A Multi-institutional Collaboration in U.S. Proton Centers. *International Journal of Particle Therapy.* 2014;1(2):11.

