

KENNISAGENDA RADIOTHERAPIE



Nederlandse Vereniging voor
Radiotherapie en Oncologie

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

FINANCIERING

Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten

Colofon

KENNISAGENDA RADIOTHERAPIE

© 2017 Nederlandse vereniging voor Radiotherapie en
Oncologie

Postbus 8176

3503 RD Utrecht

Tel. 030 - 68 68 775

Email: secretariaat@nvro.nl, commissiekwaliteit@nvro.nl

Website: <http://www.nvro.nl/>

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de NVRO aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

1.	Inleiding	5
2.	Methode	6
	2.1 Inventarisatie kennishiaten	6
	2.2 Prioritering en opstellen kennisagenda	7
3.	Resultaten	9
	3.1 Technologische ontwikkelingen	9
	3.2 Top 10 onderzoeksvragen	9
4.	Implementatie	13
	4.1 Organisatie en financiering	13
Bijlage 1	Afkortingenlijst	15
Bijlage 2	Richtlijnen	16
Bijlage 3	Overige belanghebbenden	17
Bijlage 4	Vragenlijst radiotherapie-afdelingen	18
Bijlage 5	Onderzoekslijnen radiotherapie-afdelingen	19
Bijlage 6	Top kennishiaten per deelgebied	25

Samenstelling van de werkgroep

Dhr. Prof. dr. J.H.A.M. Kaanders (voorzitter), radiotherapeut-oncoloog, Radboudumc, Nijmegen

Mw. Prof. dr. C.L. Creutzberg, radiotherapeut-oncoloog, LUMC, Leiden

Dhr. Prof. dr. B.J.M. Heijmen, klinisch fysicus, Erasmus MC, Rotterdam

Dhr. Dr. C.W. Hurkmans, klinisch fysicus, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

Dhr. Drs. R. Keus, radiotherapeut-oncoloog, Radiotherapiegroep, Arnhem

Dhr. Prof. dr. J.A. Langendijk, radiotherapeut-oncoloog, UMCG, Groningen

Mw. Dr. I.M. Lips, namens AIOS-radiotherapie, thans radiotherapeut-oncoloog, LUMC, Leiden

Met ondersteuning van:

Mw. E.E.M. Kolsteren MSc, junior adviseur Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Mw. D. Leereveld MSc, adviseur Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Voor zorgverleners is het cruciaal om voortdurend te streven naar verbetering van de kwaliteit en innovatie van de zorg voor de patiënt. Hiervoor worden instrumenten ingezet zoals (fundamenteel) wetenschappelijk onderzoek, richtlijn- en indicatorontwikkeling, uitkomstenregistratie, kwaliteitsvisities, accreditatie, (na)scholing en voorlichting. Het ideaal is een integraal kwaliteitsbeleid waarbij de verschillende instrumenten in samenhang ontwikkeld, toegepast, geëvalueerd en verbeterd worden.

Het integraal kwaliteitsbeleid kan grafisch worden weergegeven in de zogenoemde 'kwaliteitscirkel' (figuur 1). Deze kwaliteitscirkel geeft een aantal stappen of stadia weer: het beschrijven van goede zorg in richtlijnen voor het medisch handelen, deze richtlijnen vervolgens implementeren en daarna evalueren of de implementatie (in de vorm van aanpassingen en vernieuwingen) ook daadwerkelijk plaatsvindt en de kwaliteit van zorg verbetert. Op basis van deze evaluatie kan de implementatie verbeterd worden en/of geconstateerd worden dat er kennishiaten zijn en dat er nieuwe kennis nodig is om richtlijnen aan te passen. Hierna zijn we weer terug bij de eerste stap van de cirkel. Op deze wijze vindt zorgevaluatie plaats, wat wordt gedefinieerd als klinisch evaluatieonderzoek naar de effectiviteit van bestaande zorg. Naast zorgevaluatie is ook innovatie onderdeel van de primaire zorgverlening en zijn beiden noodzakelijk voor continue verbetering van kwaliteit van zorg.

De Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NvRO) heeft de afgelopen jaren meegewerkt aan de ontwikkeling van vele landelijke multidisciplinaire richtlijnen voor oncologische zorg. Er is echter niet altijd sluitend

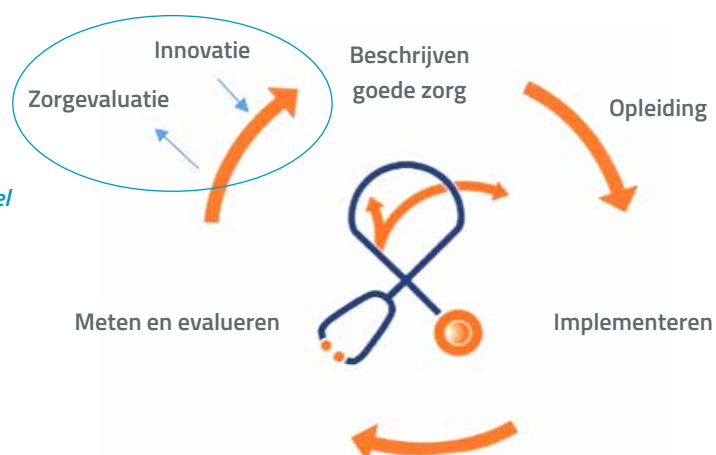
bewijs op het gebied van de verschillende radiotherapeutische zorgdomeinen. Dit maakt dat aanbevelingen in richtlijnen vaak een laag niveau van bewijskracht hebben. Bovendien gaan de ontwikkelingen in het vakgebied snel en het is daarom van belang tijdig na te denken over wat de plaats moet worden van nieuwe behandelmethoden en behandelcombinaties.

Om de wetenschappelijke basis van het radiotherapeutische vakgebied te versterken is in 2016 het project 'Kennisagenda Radiotherapie' gestart. Het doel van het project was te komen tot een kennisagenda met een beschrijving van de belangrijkste kennislacunes binnen de radiotherapie en een advies over hoe deze middels wetenschappelijk onderzoek in te vullen. Het versterken van de wetenschappelijke basis leidt tot betere, maar ook efficiëntere en doelmatigere zorg. Het identificeren van overbodige zorg en het niet meer uitvoeren daarvan bevordert de veiligheid voor de patiënt en draagt bij aan kostenbeheersing.

Het project had tot doel te komen tot een kennisagenda met een beschrijving van de belangrijkste kennishiaten en een plan van aanpak hoe deze door middel van wetenschappelijk onderzoek in te vullen. Ook zijn de huidige onderzoeksvelden van de afdelingen radiotherapie in Nederland beknopt in kaart gebracht. Dit is opgenomen in bijlage 5.

Leeswijzer

Hoofdstuk 2 beschrijft de methode die is toegepast. De resultaten van het project worden beschreven in hoofdstuk 3. Hoofdstuk 4 gaat tot slot in op de stappen die nodig zijn voor implementatie en praktische realisatie van de kennisagenda Radiotherapie.



Figuur 1: de kwaliteitscirkel

2. Methode

Het project bestaat uit drie delen:

1. inventariseren van kennishiaten in het geneeskundig handelen binnen de radiotherapie;
2. opstellen van een top 10 kennisvragen die de komende jaren de kennisagenda zal bepalen om te komen tot betere patiëntenzorg en een aanzet geeft tot een gezamenlijke uitvoering van deze agenda door de radiotherapie-afdelingen;
3. verkrijgen van inzicht in de huidige wetenschappelijke activiteiten op het gebied van de radiotherapeutische zorg in Nederland (bijlage 5).

2.1 Inventarisatie kennishiaten

De inventarisatie van onderwerpen en de wetenschappelijke onderbouwing van het dagelijks geneeskundig handelen binnen de radiotherapie heeft plaatsgevonden middels een analyse van oncologische richtlijnen, alsmede door een enquête onder leden van de NVRO en overige belanghebbenden, zoals patiëntenverenigingen en zorgverzekeraars.

2.1.1 Identificatie kennishiaten in richtlijnen

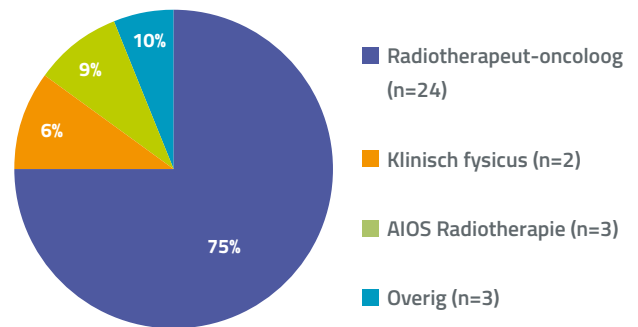
De NVRO is initiatiefnemer van twee richtlijnen die sinds 2007 zijn uitgekomen en waarin aanbevelingen worden gedaan met beoordeling van de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs. Tweeëntwintig andere multidisciplinaire oncologische richtlijnen waar de NVRO bij betrokken is geweest, werden door de werkgroep relevant geacht te includeren bij de inventarisatie van kennishiaten (bijlage 2). Uit de in totaal 24 richtlijnen werden de conclusies met een laag niveau van bewijskracht (niveau 3 en 4) en aanbevelingen voor verder onderzoek geïnventariseerd en aangewezen als kennishiaat. In sommige richtlijnen wordt (in een apart hoofdstuk) ingegaan op bestaande kennishiaten en ook deze zijn meegenomen in het proces. Vervolgens is door de werkgroep een inschatting gemaakt of onderzoek naar een op deze wijze geformuleerd kennishiaat een bijdrage zou kunnen leveren aan de oplossing van het klinische probleem. Alleen als dit het geval was, werd het kennishiaat meegenomen in de verdere inventarisatie en onderverdeeld naar tumorsoort of deelgebied. Er werden vanuit de richtlijnen 200 mogelijke onderwerpen meegenomen in de inventarisatie.

2.1.2 Kennishiaten genoemd door leden van de NVRO

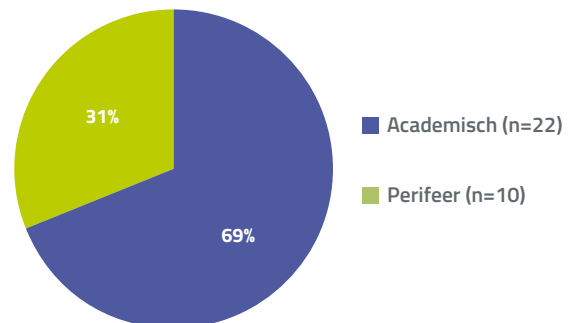
Alle leden van de NVRO zijn door middel van een online enquête gevraagd maximaal 5 kennishiaten te benoemen met betrekking tot de uitoefening van het vak in de

dagelijkse praktijk van de radiotherapeutische zorg. Het verzoek was om de kennishiaten in de vorm van een onderzoeksvraag te formuleren en hierbij een korte motivatie te geven. Tweeëndertig leden hebben gereageerd en in totaal 137 kennishiaten aangeleverd.

Figuur 2a: verdeling specialisten



Figuur 2b: verdeling setting



2.1.3 Kennishiaten genoemd door overige belanghebbenden

De overige belanghebbenden, zoals patiëntenverenigingen en zorgverzekeraars (bijlage 3) kregen via e-mail een vragenlijst toegestuurd met ook aan hen het verzoek om maximaal 5 kennishiaten aan te geven. Ook hen werd verzocht om deze bij voorkeur in de vorm van een onderzoeksvraag te formuleren met een korte toelichting. In overleg met Patiëntenfederatie Nederland en de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK) zijn door hen voor de patiënt belangrijke thema's aangedragen in plaats van onderzoeksvragen. In totaal hebben 6 van de 7 aangeschreven organisaties gereageerd en in totaal zijn er 9 kennishiaten en 5 thema's genoemd.

2.1.4 Totaal geïdentificeerde kennishiaten

In totaal zijn er 346 kennishiaten geïdentificeerd. Deze lijst is door de werkgroep gereduceerd tot 277 onderwerpen.

Deze grove selectie is gedaan op basis van:

- ontdebellen;
- verwijderen van kennishiaten waarbij de kennis wel aanwezig is en in een richtlijn is opgenomen maar (nog) niet is geïmplementeerd;
- verwijderen van kennishiaten waar al onderzoek naar gedaan wordt;
- verwijderen van kennishiaten waar al kennis voorhanden is, maar nog geen standpunt over opgenomen is in een richtlijn.

De lijst van 277 door de werkgroep geselecteerde onderwerpen is daarna onderverdeeld naar de volgende tumortypes/deelgebieden en voorgelegd aan de tumorspecifieke platformen van de NVRO voor een eerste selectie:

- generieke kennishiaten;
- neuro-oncologische tumoren;
- hoofd-hals tumoren;
- longtumoren;
- mammatumoren;
- gastro-enterologische tumoren;
- gynaecologische tumoren;
- urologische tumoren;
- huidtumoren;
- sarcomen;
- palliatie;
- ouderen;
- benigne aandoeningen;
- overige.

De selectie door de platformen heeft plaatsgevonden aan de hand van de volgende criteria:

- relevantie (impact voor individuele patiënten, prevalentie, kosten);
- urgentie;
- onderzoekbaarheid/haalbaarheid;
- impact op vakgebied/maatschappij.

Dit heeft geleid tot een reductie tot 150 kennishiaten. Deze 150 kennishiaten zijn besproken tijdens de prioriteringsbijeenkomst. De lijst is te uitgebreid voor opname in dit rapport en is beschikbaar als bijlage bij de digitale versie op de website van de NVRO (www.nvro.nl).

2.2. Prioritering en opstellen kennisagenda

2.2.1 Prioriteringsbijeenkomst

Op 14 oktober 2016 is een prioriteringsbijeenkomst georganiseerd. Aanwezig waren 17 radiotherapeuten, 4 klinisch fysici en 8 vertegenwoordigers van overige organisaties (bijlage 3). Tijdens deze bijeenkomst werden de 150 kennishiaten (beschreven in paragraaf 2.1), onderverdeeld in deelgebieden, besproken in subgroepen van aanwezigen, zo nodig geherformuleerd en vervolgens geprioriteerd op basis van de volgende criteria:

- relevantie (ernst, prevalentie, kosten);
- urgentie;
- te onderzoeken/haalbaarheid;
- en impact op vakgebied/maatschappij.

Daarnaast hebben patiëntenverenigingen vooraf aan de bijeenkomst vanuit patiëntenperspectief belangrijke thema's geformuleerd welke ook als criterium zijn gebruikt in de prioritering. Deze thema's waren de volgende:

1. Lange termijneffecten van behandeling;
2. Onder- en overbehandeling (bijvoorbeeld bij ouderen): balans (soms beperkte) overlevingswinst en kwaliteit van leven;
 - a. met name gerelateerd aan punt 1: late en lange termijneffecten;
 - b. vergelijking overlevingskansen bij behandeling zonder of met minder intensieve radiotherapie;
 - c. implementatie van onderzoeksresultaten dient rekening te houden met maatschappelijke ontwikkelingen, zoals gezamenlijke besluitvorming door patiënt en zorgverlener;
3. Implicaties van een veranderd lichaam na behandeling: radiotherapie veroorzaakt blijvende veranderingen in het lichaam. Wat zijn de gevolgen hiervan voor bijvoorbeeld andere ziekten en behandelingen, maar ook psychisch en sociaal;
4. Invloed van levensstijl (beweging, dieet) op ziekte(progressie), behandeling (effectiviteit) en bijwerkingen van behandeling.

Per deelgebied hebben achtereenvolgens twee subgroepen van aanwezigen (de eerste ronde at random ingedeeld en de tweede ronde op basis van expertise) deze onderwerpen beoordeeld, de belangrijkste geselecteerd en vervolgens geprioriteerd. Aan het einde van de prioriteringsbijeenkomst werden de aanwezigen in de gelegenheid gesteld om de persoonlijk als meest belangrijk

beoordeelde kennishiaten van alle deelgebieden tezamen, nogmaals te prioriteren door middel van vijf voorkeurstemmen per persoon (bijlage 6). De patiëntvertegenwoordigers kregen hierbij een anders gemarkeerde voorkeurstem dan de overige aanwezigen om zo inzicht te krijgen in welke kennishiaten door de patiënt(vertegenwoordigers) van belang werden geacht, en deze zo nodig doorslaggevend te laten zijn bij het selecteren van een uiteindelijke top 10.

2.2.2 Methodiek definitieve prioritering kennisagenda

In elk vakgebied is er een veelheid aan kennishiaten en onderwerpen die in wetenschappelijk onderzoek kunnen worden onderzocht. Het is belangrijk dat de kennishiaten die onderzocht gaan worden ook met grote waarschijnlijkheid opgelost kunnen worden. Daarom werd bij de definitieve keuze van de onderwerpen in de kennisagenda door de werkgroep per deelgebied allereerst gekeken naar de prioritering en motivatie hiervan door de twee subgroepen tijdens de prioriteringsbijeenkomst. Vervolgens werd aan alle aanwezigen gevraagd een algemene prioritering aan te brengen. De werkgroep heeft de onderwerpen die vijf keer of meer geprioriteerd zijn door de deelnemers nogmaals beoordeeld op basis van de criteria: relevantie (ernst, prevalentie, kosten); urgentie, onderzoekbaarheid en impact op vakgebied en maatschappij.

De werkgroep heeft bij de keuze van de 10 onderwerpen in de kennisagenda extra waarde toegekend aan de volgende weegfactoren:

- de onderzoekbaarheid. Het opzetten van wetenschappelijk onderzoek is kostbaar en vergt veel tijd. Het benodigde onderzoek moet haalbaar zijn met een grote kans op succes. Hierbij moet er bij voorkeur aansluiting kunnen zijn bij reeds bestaande infrastructuur en expertise op het gebied van de betreffende onderzoeksvraag;
- de relevantie van de onderzoeksvragen voor andere stakeholders, zoals patiëntenorganisaties, zorgverzekeraars en overheid. Dit niet alleen vanwege het maatschappelijk draagvlak, maar ook door de hieraan gerelateerde financieringsmogelijkheden voor de uitvoering van het wetenschappelijk onderzoek;
- het al in uitvoering zijn van onderzoek dat tot oplossing van het kennishiaat zal leiden;
- de aansluiting bij bestaande oncologische richtlijnen. Het is belangrijk dat kennishiaten die worden onderzocht aansluiten bij bestaande richtlijnen, zodat de oplossing van een kennishiaat makkelijker kan worden opgenomen en geïmplementeerd;
- de erkenning van belangrijke thema's binnen de radiotherapie: de top 5 per deelgebied is daarom nogmaals ter toetsing voorgelegd aan de platforms. Tevens is de algemene top 10 geaccordeerd door het NVRO-bestuur.



Dit hoofdstuk beschrijft het resultaat van de inventarisatie en geprioriteerde onderzoeksvragen.

3.1 Technologische ontwikkelingen

De komende jaren zullen in Nederland twee belangrijke nieuwe technologische ontwikkelingen in de radiotherapie klinisch geïmplementeerd worden, namelijk MR-linac en protonetherapie. Beide technieken zijn veelbelovend in het verder verbeteren van de therapeutische breedte en zullen vooral worden toegepast ter preventie van radiatiegeïnduceerde complicaties. Vanwege het innovatieve karakter en het brede spectrum van onderzoeksvragen rond deze twee nieuwe technieken is besloten om deze ontwikkelingen nog niet als apart onderwerp mee te nemen in de top 10 van onderzoeksvragen in deze Kennisagenda. Niettemin kunnen zij wel in hoge mate bijdragen aan de thema's die in deze top 10 aan de orde komen zoals adaptieve radiotherapie, beperken van late radiatieschade, behandeling van oligometastasen en orgaansparende behandelingen. Daarom is verder onderzoek van deze technieken van groot belang op verschillende aspecten variërend van de verdere ontwikkeling en optimalisatie van de technologie zelf tot aan de uiteindelijke klinische meerwaarde in termen van preventie van complicaties en verbetering van lokale tumorcontrole. De Nederlandse radiotherapiecentra spelen hierin internationaal een grote rol en zijn op onderdelen van techniekontwikkeling en onderzoeksmethodologie zelfs leidend.

3.2 Top 10 onderzoeksvragen

De top 10 die op basis van de prioriteringsbijeenkomst en discussie binnen de werkgroep is samengesteld ziet er, in willekeurige volgorde, als volgt uit:

- Wat is de rol van nieuwe beeldvormende technieken (PET en MRI) bij de voorbereiding (bepaling van dosis en doelgebied) en uitvoering (adaptatie) van radiotherapie?
- Hoe moet nazorg worden georganiseerd om de kennis van late radiatieschade te vergroten en preventie, behandeling en revalidatie hiervan te verbeteren?
- Hoe moeten de nieuwe systeemtherapieën (immuno-modulerende therapie/targeted therapie) gecombineerd worden met radiotherapie en wat zijn de consequenties voor acute en late toxiciteit?
- Wat is de waarde van radiotherapie bij oligometastasen voor kwaliteit van leven en overlevingsduur?
- Hoe kan radiotherapie zo goed mogelijk worden aangepast aan de individuele oudere/kwetsbare patiënt (doelvolumen, dosis, fractionering, wel of niet behandelen)?
- Wat zijn de optimale doses en fractioneringsschema's voor verschillende palliatieve indicaties: bloeding, weke delen massa, fractuur, dyspnoe, zenuwcompressie, lymfoedeem, oligometastasen?
- Wat is het effect op overleving en kwaliteit van leven van orgaansparende therapie (chemoradiatie) versus chirurgie bij diverse soorten tumoren, in het bijzonder bij blaas-, oesophagus- en rectumcarcinoom?
- Wat is de optimale combinatie van radiotherapie en chemotherapie bij in opzet curatieve of radicale behandeling, in het bijzonder bij het bronchuscarcinoom?
- Welke biologische kenmerken kunnen worden gebruikt om de therapiegevoeligheid, in het bijzonder de radiosensitiviteit, van de verschillende subtypen van mammacarcinoom te voorspellen?
- Wat is de effectiviteit van stereotactische radiotherapie bij levermetastasen van colorectale tumoren en hoe verhoudt deze behandeling zich tot andere behandelmodaliteiten?

3.1.1 Toelichting bij top 10 onderzoeksvragen

Wat is de rol van nieuwe beeldvormende technieken (PET en MRI) bij de voorbereiding (bepaling van dosis en doelgebied) en uitvoering (adaptatie) van radiotherapie?

In toenemende mate worden FDG-PET en (functionele) MRI gebruikt bij de voorbereiding en uitvoering van radiotherapie. Hierbij wordt opgemerkt dat:

- Er geen standaard is voor de interpretatie van PET- en MRI-beelden en hoe deze informatie gebruikt kan worden bij het intekenen van doelgebieden. Andere PET-tracers dan FDG worden alleen nog gebruikt in een experimentele setting, maar ook hier ontbreken standaarden voor interpretatie en segmentatie. Deze standaarden dienen ontwikkeld te worden.

- Dosisplanning geschiedt nog altijd volgens een binair principe: de dosis wordt bepaald door (vermoeden van) microscopische dan wel macroscopische tumorhoeveelheden. Onderzocht dient te worden of op basis van functionele beeldvorming een oordeel kan worden gegeven over de anatomische verdeling van tumorcel-dichtheid en radiosensitiviteit van de tumorcellen, en over veranderingen hierin gedurende de therapie. Op basis hiervan kan mogelijk een meer graduele dosisverdeling (dose-painting) gegenereerd worden die kan worden aangepast aan anatomische en functionele veranderingen tijdens de behandeling (adaptieve radiotherapie).

Hoe moet nazorg worden georganiseerd om de kennis van late radiatieschade te vergroten en preventie, behandeling en revalidatie hiervan te verbeteren?

Het belang van zorgvuldig en gedetailleerd graderen en registreren van radiatieschade is lang onderschat geweest en in veel klinische studies is toxiciteit onvolledig gerapporteerd. Graderen, registreren en documenteren van vooral late radiatieschade is essentieel voor het ontwikkelen van effectieve behandelprotocollen met de grootste therapeutische breedte. Met name longtoxiciteit op de zeer lange (>5 jaar) termijn (bijvoorbeeld cardiovasculaire schade, long, neurotoxiciteit) wordt onvoldoende gedocumenteerd. Onderzoek is nodig naar de incidentie van (zeer) late radiatieschade en wat mogelijkheden zijn voor preventie, behandeling en rehabilitatie.

Hoe moeten nieuwe systeemtherapieën (immunomodulerende therapie/targeted therapie) gecombineerd worden met radiotherapie en wat zijn de consequenties voor acute en late toxiciteit?

De snelle ontwikkeling van zogenoemde 'targeted therapies', in het bijzonder immunotherapie, levert vragen op over de interactie van deze middelen met radiotherapie. Enerzijds vanwege (soms onverwachte) bijwerkingen, anderzijds is nog onvoldoende bekend hoe deze middelen met radiotherapie gecombineerd moeten worden voor een optimaal effect op de tumor (dosering, concomitant of sequentieel). Systematische preklinische en klinische studies zijn nodig om deze interacties nader te onderzoeken, vooral omdat deze combinatietherapie in de toekomst steeds vaker zal worden toegepast met hoge dosis radiotherapie (hypofractionering, stereotaxie).

Wat is de waarde van radiotherapie bij oligometastasen voor kwaliteit van leven en overlevingsduur?

Oligometastasering is een concept waarover nog veel vragen bestaan. Wat is het juiste beleid of doseringsschema en de effectiviteit van het behandelen van oligometastasering? Bij welke patiëntencategorieën levert dit een aantoonbare verbetering op in levenskwaliteit en/of levensduur? Belangrijk hierbij is de uniformering van de behandeling en rapportage, bijvoorbeeld zoals deze is vastgelegd bij de landelijke consensus voor de stereotactische behandeling van hersenmetastasen.

Hoe kan radiotherapie zo goed mogelijk worden aangepast aan de individuele oudere/kwetsbare patiënt (doelvolumen, dosis, fractionering, wel of niet behandelen)?

Bij oudere/kwetsbare patiënten kan de vraag ontstaan wanneer curatieve behandeling niet meer haalbaar is. Door zwakke algehele conditie, comorbiditeit en beperkte mobiliteit kan een langdurig bestralingsschema met veel fracties en forse acute toxiciteit te zwaar zijn. Er is weinig tot niets bekend over de compliance en uitkomsten, met name kwaliteit van leven, bij (kwetsbare) ouderen die behandeld worden met radiotherapie. Er wordt wel een onderconsumptie van radiotherapie bij de oudere groep gerapporteerd. Daarnaast bestaat er weinig wetenschappelijk bewijs omtrent de effectiviteit van het medisch handelen in het algemeen en dus ook over radiotherapie bij de oudere patiënt. De vraag die beantwoord moet worden is hoe curatieve bestralingsschema's kunnen worden aangepast voor oudere en kwetsbare patiënten zodanig dat deze beter verdragen worden en toch nog uitzicht bieden op een, weliswaar geringere, curatiekans of tenminste effectieve palliatie.

Wat zijn de optimale doses en fractioneringsschema's voor verschillende palliatieve indicaties: bloeding, weke delen massa, fractuur, dyspnoe, zenuwcompressie, lymfoedeem, oligometastasen?

Binnen Nederland verschillen de toegepaste doses en fractioneringsschema's bij palliatieve indicaties. De vraag is wat het 'beste' schema is. Hiervoor moet gezocht worden naar een optimale balans tussen belasting voor de patiënt (bijwerkingen, aantal behandelingen) en het palliatieve doel: vermindering van klachten. Dit is van groot belang voor de kwaliteit van leven van de patiënt. Ook de maatschappelijke impact is groot omdat het een grote groep patiënten betreft die daarmee een significant deel van de radiotherapeutische capaciteit consumeert.

Gezien de heterogeniteit van de patiëntengroep die in aanmerking komt voor palliatieve radiotherapie is het doen van gerandomiseerd onderzoek in deze groep vaak moeilijk. Ook beperkte levensverwachting en belastbaarheid spelen hierbij een rol. Derhalve is het opzetten van een prospectieve landelijke database voor palliatieve behandelingen met gegevens over effectiviteit, kwaliteit van leven en overleving van groot belang voor het kunnen uitvoeren van cohortstudies.

Wat is het effect op overleving en kwaliteit van leven van orgaansparende therapie (chemoradiatie) versus chirurgie bij diverse soorten tumoren, in het bijzonder bij blaas-, oesophagus- en rectumcarcinoom?

Voor een aantal tumortypen (blaascarcinoom, oesofaguscarcinoom, rectumcarcinoom) waarbij chirurgie algemeen als de behandeling van keuze wordt beschouwd, worden goede resultaten bereikt met neoadjuvante chemoradiotherapie. Bij een significant deel van de patiënten wordt hiermee een (pathologisch) complete remissie bereikt. De vraag doet zich voor of bij deze goede responders chirurgie nog wel nodig is. Deze vraag is met name actueel geworden vanwege de beschikbaarheid van betrouwbare methoden voor respons-evaluatie (PET, functionele MRI). Onderzocht dient te worden hoe patiënten het best geselecteerd kunnen worden voor een orgaansparende behandeling en welke consequenties dit heeft voor overleving en kwaliteit van leven.

Wat is de optimale combinatie van radiotherapie en chemotherapie bij in opzet curatieve of radicale behandeling, in het bijzonder bij het bronchuscarcinoom?

Voor een aantal tumortypen is onvoldoende aangetoond welke combinatie van radiotherapie (dosis, fractionering) en chemotherapie (cytostatica, concomitant of sequentieel) de optimale is. Met name voor het bronchuscarcinoom zijn in Nederland veel verschillende schema's in gebruik. Uit oogpunt van kwaliteit van zorg en het ontwikkelen van toekomstige studies is het wenselijk dat hierover landelijke consensus komt. Onderzocht dient te worden wat de behandelingschema's van voorkeur zijn afhankelijk van tumorstadium, de algehele conditie van de patiënt, comorbiditeit, klachten en prognose.

Welke biologische kenmerken kunnen worden gebruikt om de therapiegevoeligheid, in het bijzonder de radiosensitiviteit, van de verschillende subtypen van mamma-carcinoom te voorspellen?

In de literatuur is aangetoond dat de lokale recidiepercentages aanzienlijk verschillen per subtype van het mamma-carcinoom (luminal A/B, her2/neu positief, triple negatief). Er zijn studies die suggereren dat luminal A type tumoren veel radiosensitiever zijn dan her2/neu positieve tumoren of triple negatieve tumoren. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat genetische profielen gebruikt kunnen worden om de radiosensitiviteit te voorspellen. Er is echter nog geen gevalideerde predictieve test voor het voorspellen van radiosensitiviteit. Tot op heden wordt de indicatie voor radiotherapie gesteld op de klinische en pathologische TNM-stadiëring en worden risicofactoren als gradering, tumor-grootte en lymfangioinvasie meegewogen. In sommige behandelprotocollen worden triple negativiteit en her2/neu positiviteit beschouwd als risicofactor. Er bestaat behoefte aan betere selectie van patiënten op basis van biologische kenmerken van radiosensitiviteit teneinde de indicatiestelling voor radiotherapie en te gebruiken doses en fractioneringsschema's te optimaliseren.

Wat is de effectiviteit van stereotactische radiotherapie bij levermetastasen van colorectale tumoren en hoe verhoudt deze behandeling zich tot andere behandel-mo-daliteiten?

De behandeling van levermetastasen middels chirurgie heeft bewezen overlevingswinst aangetoond. Stereotactische radiotherapie is een minder invasief alternatief voor een resectie. Indien de effectiviteit van stereotactische radiotherapie gelijk is aan chirurgie kan een grote groep patiënten hiervan profiteren omdat stereotactische behandeling minder toxiciteit en morbiditeit geeft en daarmee een winst in kwaliteit van leven is te verwachten. De haalbaarheid van dit onderzoek is hoog, mede doordat er al een landelijke registratiedatabase wordt opgestart.

3.1.2 Aansluiten bij richtlijnen

In tabel 1 (pagina 12) is aangegeven bij welke richtlijnen de 10 kennishiaten kunnen aansluiten.

Tabel 1: koppeling met richtlijnen

Onderzoeksvraag	Richtlijn
Wat is de rol van nieuwe beeldvormende technieken (PET en MRI) bij de voorbereiding (bepaling van dosis en doelgebied) en uitvoering (adaptie) van radiotherapie?	Alle oncologische richtlijnen
Hoe moet nazorg worden georganiseerd om de kennis van late radiatieschade te vergroten en preventie, behandeling en revalidatie hiervan te verbeteren?	Herstel na Kanker (IKNL, 2011) / alle oncologische richtlijnen
Hoe moeten nieuwe systeemtherapieën (immunomodulerende therapie/targeted therapie) gecombineerd worden met radiotherapie en wat zijn de consequenties voor acute en late toxiciteit?	Alle oncologische richtlijnen
Wat is de waarde van radiotherapie bij oligometastasen voor kwaliteit van leven en overlevingsduur?	Alle oncologische richtlijnen
Hoe kan radiotherapie zo goed mogelijk worden aangepast aan de individuele oudere/kwetsbare patiënt (doelvolumen, dosis, fractionering, wel of niet behandelen)?	Alle oncologische richtlijnen
Wat zijn de optimale doses en fractioneringsschema's voor verschillende palliatieve indicaties: bloeding, weke delen massa, fractuur, dyspnoe, zenuwcompressie, lymfoedeem, oligometastasen?	Alle oncologische richtlijnen
Wat is het effect op overleving en kwaliteit van leven van orgaansparende therapie (chemoradiatie) versus chirurgie bij diverse soorten tumoren, in het bijzonder bij-, blaas-, oesophagus- en rectumcarcinoom?	Urotheelcarcinoom van de blaas (LWRB, 2009) Oesofaguscarcinoom (NVMDL, 2015) Colorectaal carcinoom (NVRO, 2014)
Wat is de optimale combinatie van radiotherapie en chemotherapie bij in opzet curatieve of radicale behandeling, in het bijzonder bij het bronchuscarcinoom?	(Niet)-kleincellig longcarcinoom (NVALT, 2011) /alle oncologische richtlijnen
Welke biologische kenmerken kunnen worden gebruikt om de therapiegevoeligheid, in het bijzonder de radiosensitiviteit, van de verschillende subtypen van mammacarcinoom te voorspellen?	Borstkanker (NABON, 2017)
Wat is de effectiviteit van stereotactische radiotherapie bij levermetastasen van colorectale tumoren en hoe verhoudt deze behandeling zich tot andere behandelmodaliteiten?	Colorectaal carcinoom (NVRO, 2014)

4.1 Organisatie en financiering

Deze eerste Kennisagenda Radiotherapie dient als basis voor een continu zorgevaluatieproces. De geprioriteerde kennishiaten worden uitgewerkt tot onderzoeksvoorstellen. Dit dient zo veel mogelijk in multicentrische setting te worden gedaan om de aansluiting met de praktijk en de implementatie in de klinische routine zo veel mogelijk te borgen. Het is bekend dat klinisch toegepast onderzoek uitgevoerd binnen netwerken van ziekenhuizen een versnelde implementatie van de gevonden resultaten tot gevolg heeft en dus het meest effectief leidt tot kwaliteitsverbetering en vaak kostendaling. Trekkers van het onderzoek zijn bij voorkeur de centra met bewezen expertise op het betreffende onderzoeksgebied. Er kan gekozen worden voor verschillende evaluatievormen zoals vergelijkend onderzoek met behulp van bestaande of nog te bouwen kwaliteitsregistraties, een gerandomiseerde studie of doelmatigheidsstudies. De evaluatievorm is context specifiek en hangt onder andere af van het onderwerp van het onderzoek, curatie of palliatie, lange termijngevolgen, de benodigde bewijskracht etc. Bovengenoemde overwegingen zijn ook van toepassing op onderzoek dat om een multidisciplinaire aanpak vraagt.

Financiering

De belangrijkste bronnen voor financiering van onderzoek naar de geprioriteerde kennishiaten zijn:

1. Het onderzoeksprogramma van KWF Kankerbestrijding. Het KWF kent de volgende financieringsvormen:
 - reguliere onderzoeksprojecten: gedefinieerde onderzoeksvoorstellen van beperkte omvang qua duur en onderzoeksgroep(en);
 - consortium: grotere onderzoeksprojecten die worden uitgevoerd door vier of meer partijen;
 - implementatieprojecten (pilot): projectfinanciering voor activiteiten benodigd voor realisatie van de implementatie van concrete toepassingen in Nederland;
 - infrastructurele initiatieven (pilot): beogen impuls te geven aan infrastructurele initiatieven die oncologisch onderzoek ondersteunen en een snellere vertaling naar concrete toepassingen mogelijk maken.
2. Het ZonMw-programma biedt een breed onderzoeksprogramma op het gebied van gezondheidsonderzoek en zorginnovatie waaronder:
 - Doelmatigheidsonderzoek: onderzoek dat diagnostische procedures en medische behandelingen evalueert op effecten en kosten;
 - Ouderen: onderzoek naar betere zorg en welzijn voor (kwetsbare) ouderen;
 - Palliatieve zorg: onderzoek met als doel een betere aansluiting van de zorg bij de wensen en behoeften van mensen in hun laatste levensfase en hun naasten;
 - Translationeel onderzoek: onderzoek dat resultaten uit fundamenteel onderzoek vertaalt naar toepassing in de praktijk. Het kan o.a. gaan om nieuwe geneesmiddelen, behandelingen of medische hulpmiddelen;
 - Goed Gebruik Geneesmiddelen: betreft het effectief, veilig en doelmatig gebruik van geneesmiddelen nadat deze geregistreerd zijn voor gebruik.
3. NWO-domein Toegepaste en Technische Wetenschappen (TTW, voorheen Technologiestichting STW) biedt ondersteuning op een breed terrein van technologische ontwikkelingen: Het Open Technologieprogramma (OTP) is bedoeld voor projecten over de hele breedte van het technisch-wetenschappelijke onderzoek. Er zijn geen thema's in het OTP en indienen van projectvoorstellen kan het hele jaar door.
4. EU subsidies: het belangrijkste EU platform voor onderzoekssubsidies in de zorg is "Horizon 2020". Dit platform biedt een zeer breed scala aan subsidiemogelijkheden waaronder het programma "Health, Demographic Change and Wellbeing". Thema's binnen dit programma zijn o.a.: ouderen, gepersonaliseerde zorg en nieuwe modellen en middelen voor zorgverlening. De meeste EU-subsidies zijn samenwerkingsprojecten van instituten uit verschillende EU-lidstaten.

Platforms

De tumor- en thema-georiënteerde platforms van de NVRO hebben een centrale rol bij de voorbereiding en uitvoering van het onderzoek. Binnen de platforms verzamelt zich de expertise op het specifieke aandachtsgebied en is er een brede vertegenwoordiging van de Nederlandse radiotherapiecentra, zowel academisch als niet-academisch. De platforms kunnen tevens een belangrijke rol spelen bij de implementatie van onderzoeksresultaten in de praktijk. Het wordt aanbevolen de NVRO platforms in een vroeg stadium bij de ontwikkeling van een onderzoeksplan te betrekken, daarmee wordt draagvlak gecreëerd en wordt de in Nederland aanwezige expertise optimaal benut. De platforms kunnen tevens een belangrijke rol spelen bij de implementatie van onderzoeksresultaten in de praktijk.

Implementatie

In de toekomst kunnen de resultaten van de onderzoeksvorstellen met de komst van de Richtlijndatabase snel verwerkt worden in de richtlijnen. Op de Richtlijndatabase staan alle medische richtlijnen voor de tweede lijn die zijn opgesteld conform de eisen volgens het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Deze database wordt doorlopend gevuld en geactualiseerd (www.richtlijndatabase.nl). De richtlijnen in de Richtlijndatabase worden ontwikkeld door medisch specialisten en geautoriseerd door wetenschappelijke verenigingen. Zij zijn dan ook de eigenaar van de inhoud van de richtlijnen. De ontwikkeling wordt uitgevoerd door het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) en het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten in opdracht van de Commissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. De richtlijndatabase is eigendom van de Federatie Medisch Specialisten. De modulaire opbouw van de richtlijnen zal het onderhoud vergemakkelijken, omdat bij nieuwe wetenschappelijke onderbouwing niet elke richtlijn volledig herzien hoeft te worden, maar alleen die onderdelen die aanpassing behoeven. Bovendien wordt lopend onderzoek gekoppeld

aan een module. Nieuwe richtlijnen, modules of updates van modules zullen in de eerste plaats gefinancierd worden uit budget van de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS) en worden aangevraagd door het NVRO-bestuur na voordracht door de NVRO-commissie Kwaliteit.

Evaluatie en actualisatie

De werkgroep adviseert het NVRO-bestuur de Commissie Kwaliteit verantwoordelijkheid te geven voor het ondersteunen en stimuleren van initiatieven ten uitvoer van de Kennisagenda, tezamen met de platforms en de Wetenschapscommissie, en met een bemiddelende rol tussen betrokken onderzoekspartijen. De Commissie Kwaliteit evalueert en actualiseert tevens periodiek de Kennisagenda. De werkgroep stelt daarnaast voor wetenschappelijke activiteit betreffende de top 10 van kennishiaten elke twee jaar te evalueren op voortgang en elke zes jaar de gehele Kennisagenda te herzien op basis van nieuwe wetenschappelijke inzichten en andere actualiteiten uit het veld. De herziening van de gehele Kennisagenda gebeurt door een door de Commissie Kwaliteit in te stellen werkgroep.



AIOS	Arts In Opleiding tot Specialist
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
BSC	Best Supportive Care
CT	Computed Tomography
DLRA	Dutch Lung Radiotherapy Audit
EBRT	External beam radiation therapy
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FDG(-PET)	Fluorodeoxyglucose(-Positron Emission Tomography)
Gy	Gray
Her2/neu	Human Epidermal growth factor Receptor 2
HIFU	High Frequency ultrasound
ICD	Implanteerbare Cardioverter Defibrillator
IKNL	Integraal Kankercentrum Nederland
KPS	Karnofsky performance status
LWGIT	Landelijke Werkgroep Gastro-intestinale Tumoren
LWNO	Landelijke Werkgroep Neuro-oncologie
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MR Linac	Magnetic Resonance Linear Accelerator
NABON	Nationaal Borstkanker Overleg Nederland
NMW	Nederlandse Melanoom Werkgroep
NSCLC	Niet-kleincellig longcarcinoom
NKR	Nederlandse Kankerregistratie
NVALT	Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose
NVDV	Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie
NVMDL	Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
NVNG	Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde
NVOG	Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
NVR	Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
NVRO	Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie
NVU	Nederlandse Vereniging voor Urologie
NWHHT	Nederlandse Werkgroep Hoofd-Halstumoren
NWWDT	Nederlandse Werkgroep Wekeden Tumoren
PET	Positron Emission Tomography
PREM/PROM	Patient Reported Experience/Outcome Measurement
PSMA	Prostate-specific membrane antigen
QoI	Quality of life
RCT	Randomized Controlled Trial
SKMS	Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten
SRT	Stereotactische radiotherapie
TKI	Tyrosine Kinase Inhibitors
WOG	Werkgroep Oncologische Gynaecologie

Bijlage 2 Richtlijnen

De onderstaande richtlijnen, waarbij de NVRO de initiatiefnemer is, zijn gebruikt voor de inventarisatie van de potentiële kennishiaten:

- | | |
|--|------|
| 1. Colorectaal carcinoom | 2014 |
| 2. Radiotherapie patiënten met ICD/pacemaker | 2010 |

De onderstaande multidisciplinaire richtlijnen, waarbij de NVRO geen initiatiefnemer is maar wel deelnemer, zijn eveneens gebruikt voor de inventarisatie van potentiële kennishiaten. Alleen de hoofdstukken die relevant zijn voor het radiotherapeutisch vakgebied zijn meegenomen in de inventarisatie.

- | | |
|---|-------------|
| 3. Borstkanker, NABON | 2017 (i.o.) |
| 4. Maagcarcinoom, NVMDL, NVNG, NVR | 2016 (i.o.) |
| 5. Melanoom, NMW | 2016 |
| 6. Gliomen, LWNO | 2015 |
| 7. Niet-kleincellig longcarcinoom, NVALT | 2015 |
| 8. Oesofaguscarcinoom, NVMDL | 2015 |
| 9. Wervelmetastasen, LWNO | 2015 |
| 10. Hoofd-halstumoren, NWHHT | 2014 |
| 11. Basaalcelcarcinoom, NVDV | 2014 |
| 12. Prostaatcarcinoom, NVU | 2014 |
| 13. Cervixcarcinoom, NVOG | 2012 |
| 14. Anuscarcinoom, IKNL | 2012 |
| 15. Plaveiselcelcarcinoom van de huid, NVDV | 2011 |
| 16. Wekendelentumor, NWWDT | 2011 |
| 17. Kleincellig longcarcinoom, NVALT | 2011 |
| 18. Pancreascarcinoom, LWGIT | 2011 |
| 19. Hersenmetastasen, LWNO | 2011 |
| 20. Endometriumcarcinoom, WOG | 2011 |
| 21. Vulvacarcinoom, WOG | 2011 |
| 22. Vaginacarcinoom, WOG | 2009 |
| 23. Urotheelcarcinoom van de blaas, NVU | 2009 |
| 24. Hypofarynxcarcinoom, NWHHT | 2007 |

De onderstaande patiëntenorganisaties en overige belanghebbenden zijn benaderd om onderwerpen aan te leveren en aanwezig te zijn bij de prioriteringsbijeenkomst:

- Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ)
- KWF Kankerbestrijding (KWF)
- Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)
- Nederlandse Federatie voor Kankerpatiëntenorganisaties (NFK)*
- Patiëntenfederatie Nederland*
- Zorginstituut Nederland (ZiNL)
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN)*

**Deze organisaties waren aanwezig tijdens de prioriteringsbijeenkomst.*

Bijlage 4 Vragenlijst radiotherapie-afdelingen

Vragen

(Hoofd)onderzoekslijnen (een onderzoekslijn is een structureel, over meerdere jaren lopend onderzoek).

1. Kunt u de (hoofd)onderzoekslijnen (met aantal publicaties waarbij uw afdeling/vakgroep eerste of laatste auteurschap had in de laatste 5 jaar) van klinisch patiëntgebonden onderzoek, waaronder ook het klinisch fysisch vakgebied, binnen uw vakgroep aangeven?

(Hoofd)onderzoekslijn	Aantal publicaties afgelopen 5 jaar	Auteurschap	Vakgebied

2. Kunt u een overzicht geven van de titels van de promoties per jaar (2011-2016)?

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Hartelijk dank voor uw medewerking.

U wordt verzocht de ingevulde vragenlijst voor maandag 21 maart 2016 op te sturen naar e.kolsteren@kennisinstituut.nl.

Academisch Medisch Centrum

Onderzoekslijnen (en aantallen publicaties in afgelopen 5 jaar)

1. Oesophagus (26)
2. Kleine Bekken (15)
3. Pancreas (10)
4. Hyperthermie (33)
5. ART imaging (24)
6. Brachytherapie (23)
7. Overig (251)

Promotietitels (2011-2015)

- 2011: Betunic acid induced tumor killing.
- 2011: In vitro studies on radiation and temozolomide in human glioma.
- 2012: Building tools for image guided adaptive radiotherapy of bladder cancer.
- 2012: Improving radiation dose delivery for moving targets using image guidance.
- 2012: Loco-regional hyperthermia treatment planning. Optimisation under uncertainty.
- 2012: Molecular identification and targeting of colorectal cancer stem cells.
- 2013: Colon cancer heterogeneity: stem cells, signals and subtypes.
- 2013: On the TRAIL of innate immune responses.
- 2013: Targeting APRIL.
- 2014: Radiation-associated adverse events after childhood cancer.
- 2014: The role of APRIL (TNFSF13) in carcinogenesis.
- 2015: Cancer stem cell niche: the place to be.
- 2015: Mechanisms of Betulinic acid induced cell death.
- 2015: Opening new doors: Hedgehog signaling and the pancreatic cancer stroma.
- 2015: Prognostic factors in cervical cancer.
- 2015: Stepping source prostate brachytherapy: From target definition to dose delivery.
- 2015: Targeted therapy for treatment of pediatric glioma.
- 2015: Treatment induced hearing loss after (chemo)radiotherapy in patients with head and neck cancer.

Erasmus MC

Onderzoekslijnen (en aantallen publicaties in afgelopen 5 jaar)

1. Radiotherapy clinical trials (24)
2. High precision robotic radiosurgery, proton therapy and adaptive radiotherapy (46)
3. Automated treatment planning generation (14)

4. Biology Image Guided radiotherapy (1)
5. Intervention radiotherapy, nanoparticles and hyperthermia (47)
6. Quality of life and complication after radiotherapy (19)
7. Long living palliative patients, abscopal effect and oligo metastasis (3)
8. Radiobiology, radio-sensitization and DNA repair (27)

Promotietitels (2011-2015)

- 2011: Stereotactic Body Radiation Therapy for Liver Tumors.
- 2011: Accurate Targeting of Liver Tumors in Stereotactic Radiation Therapy.
- 2011: Stereotactic Radiotherapy for early Stage Non-small Cell Lung Cancer using Real-time Tumor Tracking.
- 2011: Fast Daily Interfraction and Intrafraction Prostate Repositioning for High Precision Radiotherapy.
- 2011: Image-Guided Intensity-Modulated Radiotherapy for Single Vocal Cord Irradiation in Early Glottic Cancers.
- 2011: Quality Assurance of Superficial Hyperthermia Treatments.
- 2012: Mechanism of Genome Protection by Homologous Recombination Repair.
- 2012: Improving Feature-based Non-rigid Registration for Applications in Radiotherapy.
- 2012: Fractionated Stereotactic Radiotherapy for Uveal Melanoma.
- 2012: Dosimetry of exposure to electromagnetic fields in daily life and medical applications.
- 2013: Towards automated treatment planning in Radiotherapy: A mathematical approach to automated and integrated multi-criterial optimization of beam Angles and IMRT fluence profiles.
- 2013: Optimization and control in deep Hyperthermia.
- 2014: Personalized Management of complex anatomy variations in cervical cancer IMRT.
- 2014: Reflections on the mechanism of DNA mismatch repair.
- 2014: Linking Structure and Function for the DNA Repair Complex Mre11-Rad50-Nbs1.
- 2014: Molecular Pathogenesis of Fibulin-4 Associated Aortic Aneurysms.
- 2014: Regulation of homologous recombination; between divergent DNA sequences by Mismatch Repair Proteins.
- 2014: Automation of contouring and planning in Radiotherapy.

2015: Optimizing planning and delivery of high-precision robotic radiotherapy and intensity-modulated proton therapy.

Leiden UMC

Onderzoekslijnen (en aantallen publicaties in afgelopen 5 jaar)

1. Rectumcarcinoom (45)
2. Gynaecologische tumoren (74)
3. Late effecten/QoL (32)
4. Palliatieve radiotherapie/zorg (15)
5. Overig (o.a. mamma, BWD) (56)

Promotietitels (2011-2015)

- 2012: IGRT bij rectumcarcinoom.
 2013: Radiation therapy in Endometrial Carcinoma.
 2013: Multimodality treatment of rectal cancer.
 2014: Late Effects after treatment for Hodgkin Lymphoma.
 2015: Tailoring follow-up in early stage breast cancer.
 2015: Avoiding the heart.

Maastricht UMC+

Onderzoekslijnen (en aantallen publicaties in afgelopen 5 jaar)

1. Proton therapy (13)
2. Organ function sparing therapy (107)
3. CT-PET and Dose guided radiotherapy (129)
4. Tumor microenvironment (113)
5. Decision support systems (126)

Promotietitels (2011-2015)

- 2011: Predicting outcome for lung cancer patients: towards individualized treatment in Radiotherapy
 2011: Regulatory ubiquitylation in DNA repair: a multifaceted role in maintaining genomic integrity
 2011: Multi-modality imaging for treatment response evaluation in rectal cancer
 2011: Novel pharmacological strategies to reduce acute radiation injury
 2011: Microarray-based expression signatures: potential application for individualized cancer treatment.
 2013: Hypoxia-Induced Metastasis: The Role of the Unfolded Protein Response
 2013: Acknowledging Patient Heterogeneity In Health Technology Assessment
 2014: Evaluation of speed of sound aberration and correction for ultrasound guided radiation therapy

2014: Predictive modeling of treatment outcome in rectal cancer

2014: The sensitivity of radiotherapy to tissue composition and its estimation using novel dual energy CT methods

2014: EGFRvIII: molecular insights and therapeutic potential

2014: SmART: Dosimetry and Applications

2014: Multifactorial decision support systems in radiation oncology; clinical predictors and radiomics.

2015: Rectal Cancer: Steps towards tailored treatment

2015: Evaluation of speed of sound aberration and correction for ultrasound guided radiation therapy

2015: Notch receptor regulation: mechanism and new therapeutic approaches

2015: Monte Carlo modelling of the patient and treatment delivery complexities for high dose rate brachytherapy

2015: The hypoxic tumor microenvironment: from imaging to targeting

2015: Autophagy in hypoxia and radioresistance: Regulation and Functional implications

2015: Image-Guided and Adaptive Radiation Therapy with 3D Ultrasound Imaging

2015: Application of Monte Carlo algorithms to the calculation of dose and RBE for low energy

2015: Preclinical validation of Notch therapeutics for cancer treatment

UMC Groningen

Onderzoekslijnen (en aantallen publicaties in afgelopen 5 jaar)

1. Prediction, prevention and treatment of radiation-induced normal tissue damage (± 150)
2. Imaging in radiotherapy (± 30)
3. Emerging technologies including proton therapy (± 50)

Promotietitels (2011-2015)

- 2011: Variation in diagnosis, treatment and outcome in colon and rectal cancer.
 2013: Potential benefits of intensity-modulated proton therapy in head and neck cancer.
 2013: Pathophysiology of thoracic irradiation.
 2013: Aspects of pain in measurement, management and health care utilization
 2014: Prediction and prevention of radiation-induced lung toxicity.

- 2014: FDG-PET/CT in staging and treatment of oesophageal cancer.
- 2014: Prediction of patient-rated radiation-induced xerostomia.
- 2014: The use of PET/CT in the radiotherapy treatment planning for esophageal cancer.
- 2014: Salivary gland stem cells.
- 2014: Clinical aspects of endocrine therapy of early breast cancer in postmenopausal women.
- 2015: The long-term side effects of postoperative radiation therapy in pituitary adenoma patients.
- 2015: Local treatment in young breast cancer patients: recurrence, toxicity and quality of life.
- 2015: Prediction and prevention of radiation-induced swallowing dysfunction.
- 2015: PET-Based Analysis of Tumor glucose metabolism and tumor hypoxia before and during anti-neoplastic treatment.

Radboudumc

Onderzoekslijnen (en aantallen publicaties in afgelopen 5 jaar)

1. Tumormicromilieu en tumormetabolisme (71)
2. Functionele beeldvorming (34)
3. Radiotherapie bij hoofd-hals carcinoom (66)
4. Radiotherapie bij prostaatacarcinoom (25)
5. Radiotherapie bij bronchuscarcinoom (18)
6. Radiotherapie bij mammacarcinoom (43)
7. Besliskunde in de oncologie (9)
8. Diversen (73)

Promotietitels (2011-2015)

- 2011: The tumor microenvironment in head and neck tumors: an exploration of the predictive potential of hypoxia-related marker profiles.
- 2012: External beam prostate radiotherapy: anorectal toxicity and the influence of endorectal balloons.
- 2013: Magnetic resonance lymphography and lymph node irradiation in prostate cancer.
- 2013: Differential prognostic value of mRNA and protein in breast cancer: the trouble with tribbles.
- 2013: Radiotherapy for head and neck cancer: the role of FDG-PET.
- 2013: Enhancing radiosensitivity in head and neck cancer by inhibition of growth factor receptor signaling: EGFR and beyond.
- 2013: Treatment planning optimisation methods for indivi-

dualised dose prescription in intensity-modulated radiation therapy.

- 2013: Tumour microenvironment and clinical diagnostic approach in lung cancer patients.
- 2013: Function and prognostic value of Lamp3 in cancer.
- 2014: The interaction of the EGFR-P13-K/AKT pathway with the tumour microenvironment in head and neck cancer.
- 2014: Oxygen-enhanced radiotherapy in advanced laryngeal cancer. An analysis of the predictive value of hypoxia-related markers.
- 2014: PET imaging for characterization of head and neck tumors.
- 2014: From recognition of malnutrition to improvement of dietary counseling for patients with head and neck cancer.
- 2015: EGFR imaging in head and neck cancer.
- 2015: The involvement of B-crystallin in cancer.
- 2015: Femoral fracture risk prediction in metastatic bone disease

UMC Utrecht

Onderzoekslijnen (en aantallen publicaties in afgelopen 5 jaar)

1. Klinische studies algemeen (55)
2. Hoofd-hals lijn (30)
3. Prostaatlijn (52)
4. MRI versneller (43)
5. MRI simulatie en tumorkarakterisatie (37)
6. MRI technologie (53)
7. Klinische fysica (58)

Promotietitels (2011-2015)

- 2011: Imaging for salivary gland sparing radiotherapy.
- 2011: MRI-guided robot for needle interventions in the prostate.
- 2011: Dynamic contrast-enhanced (DCE) imaging for tumor delineation in prostate cancer.
- 2011: External beam radiotherapy for prostate cancer: the potential for dose escalation.
- 2011: Functional MR imaging for focal radiotherapy of prostate cancer.
- 2012: Electromagnetic and thermal aspects of radiofrequency field propagation in ultra-high field MRI.
- 2013: Online MRI guidance for Radiotherapy.
- 2013: Radiofrequency solutions in clinical high field magnetic resonance.
- 2013: MRI-guided radiotherapy for renal tumours.

- 2013: Salivary gland sparing radiotherapy.
 2013: Concerto per MRI: a mathematical orchestration of RF fields for pTx systems.
 2014: Functional MR Imaging in prostate radiotherapy: relationship with prostate histology.
 2014: Electromagnetic exploration of a radiative antenna for 7T pelvic MR Imaging.
 2014: Towards MRI-guided radiotherapy in early stage breast cancer patients.
 2015: Radiotherapy of advanced cervical cancer: Impact of MRI guidance on brachytherapy.
 2015: Functional MR imaging for response prediction in rectal cancer treatment.
 2015: Towards online MRI-guided radiotherapy.
 2015: Dosimetry for the MR-linac.
 2015: Validation of imaging with pathology in laryngeal and hypopharyngeal cancer.

VU Medisch centrum

Onderzoekslijnen (en aantallen publicaties in afgelopen 5 jaar)

1. Intracraniale SRS/SRT
2. Extracraniale stereotactische bestraling (SBRT/SABR) (75)
3. Combinatie radiotherapie - nieuwe geneesmiddelen (17)
4. Automated treatment planning (3)
5. RTH for Head and Neck planning (12)
6. Gedeelde Besluitvorming (Shared Decision Making) (4)
7. MRI-guided radiotherapy

Promotietitels (2011-2015)

- 2011: Stereotactic radiation therapy for Stage I non-small cell lung cancer.
 2011: In vitro studies on radiation and temozolomide in human glioma.
 2012: Volumetric modulated arc therapy for stereotactic body radiotherapy.
 2012: The implementation of advanced technologies in high-precision radiotherapy.
 2012: Management of advanced non-small cell lung cancer: Moving towards a more personalized approach.
 2013: Combined Modality Treatment for Locally-Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The ongoing search for optimal management.
 2014: Treatment of early-stage lung cancer: Cure and survivorship.
 2015: New radiotherapeutic approaches for improving cure and palliation of lung tumors.

- 2015: The evolving role of stereotactic ablative radiotherapy in operable early stage non-small cell lung carcinoma.

MC Haaglanden

Onderzoekslijnen (en aantallen publicaties in afgelopen 5 jaar)

1. Optimalisatie borstsparende behandeling van het mammacarcinoom (waaronder hartsparring) (12)
2. Optimalisatie van radiotherapie bij intracraniale tumoren (3)
3. Partiële borstbestraling: d.m.v. IORT of APBI (3)
4. Diverse publicaties (54)

Promotietitels (2011-2015)

- 2015: Avoiding the heart. About optimising whole breast irradiation.

Antoni van Leeuwenhoek/Nederlands Kanker Instituut

Onderzoekslijnen (en aantallen publicaties in afgelopen 5 jaar)

1. Image acquisition and processing
2. EPID dosimetry
3. Treatment planning
4. Clinical application of image guided and adaptive radiotherapy
5. Quantitative functional imaging for radiotherapy dose painting
6. Breast cancer
7. Combination of radiotherapy and chemotherapy/biologicals
8. Outcome modeling
9. Brachytherapy

Promotietitels (2011-2015)

- 2011: Prognostic factors in breast cancer. One fits all?
 2011: Gene expression profiling of breast cancer to identify subtypes and to predict local recurrence after breast conserving therapy.
 2012: (Un-)certainties in radiotherapy of rectal cancer.
 2012: Gastric cancer. Staging, treatment, and surgical quality assurance.
 2013: Building tools for image-guided adaptive radiotherapy of bladder cancer.
 2014: Motion Compensation for 4D PET/CT.
 2014: Improvements in locoregional treatment of breast cancer.

- 2014: Multimodality approach towards individualized non-small cell lung cancer treatment.
- 2014: Liposomal nanomedicine with short chain sphingolipids modulate tumor cell membrane permeability and improve chemotherapy.
- 2014: Prediction of toxicity in concurrent chemoradiation for non-small cell lung cancer.
- 2015: Radiation and anthracycline induced cardiovascular damage. Late side effects of thoracic cancer treatment.

Radiotherapiegroep Deventer

Onderzoekslijnen (en aantallen publicaties in afgelopen 5 jaar)

1. Prostaatcarcinoom (5)

Promotietitels (2011-2015)

Geen.

Zuidwest Radiotherapeutisch Instituut

Onderzoekslijnen (en aantallen publicaties in afgelopen 5 jaar)

1. Radiotherapie bij longcarcinoom (0)

Promotietitels (2011-2015)

2012: High-dose radiotherapy in inoperable non-small cell lung cancer: Comparison of volumetric modulated arc therapy, dynamic IMRT and 3D conformal radiotherapy.

Radiotherapiegroep Arnhem

Onderzoekslijnen (en aantallen publicaties in afgelopen 5 jaar)

1. Brachytherapy (1)
2. a new and effective off-line correction protocol for rotational setup errors when using a robotic couch (1)

Promotietitels (2011-2015)

Geen.

Catharina Ziekenhuis Eindhoven

Onderzoekslijnen (en aantallen publicaties in afgelopen 5 jaar)

1. RTQA in trials (20)
2. Trial outcomes (15)
3. Radiotherapie varia (15)

Promotietitels (2011-2015)

2013: Locoregional control of breast cancer with an emphasis on the role of young age and lobular histology.

Verbeeten Instituut

Onderzoekslijnen (en aantallen publicaties in afgelopen 5 jaar)

1. Brachytherapie (9)
2. Dosimetrie (4)
3. Positionering (2)
4. Prognostische parameters bij radiotherapie voor myeloomcompressie en hersenmetastasen (27)

Promotietitels (2011-2015)

Geen.

Medisch Spectrum Twente

Onderzoekslijnen (en aantallen publicaties in afgelopen 5 jaar)

1. Binnen de regio Twente-Achterhoek is sinds de start van borstsparende behandeling van mammacarcinoom in de regio een uitgebreide data base opgezet. Met dit prospectieve cohort kan niet alleen de behandeling worden geëvalueerd, maar worden sinds een groot aantal jaren ook studies gedaan naar voorspellende en prognostische factoren bij mammacarcinoom (11)
2. Nauwkeurigheid 4D CT scanning (1)

Promotietitels (2011-2015)

Geen.



Tabel 2: aantal promoties radiotherapie-afdelingen van 2011 t/m 2015

Radiotherapie-afdelingen	2011	2012	2013	2014	2015	totaal
Academisch Medisch Centrum	2	4	3	2	7	18
Antoni van Leeuwenhoek/Nederlands Kankerinstituut	2	2	1	5	1	11
Catharina Ziekenhuis Eindhoven	-	-	-	-	-	1
Erasmus MC	6	4	3	6	1	19
HAGA Ziekenhuis	0	0	0	0	0	0
Isala Kliniek	0	0	0	0	0	0
Leiden UMC	0	1	2	1	2	6
Maastricht UMC+	5	0	2	6	9	22
MC Haaglanden	0	0	0	0	1	1
Medisch Centrum Alkmaar	-	-	-	-	-	-
Medisch Spectrum Twente	0	0	0	0	0	0
Radboudumc	1	1	7	4	2	15
Radiotherapeutisch Instituut Friesland	0	0	0	0	0	0
Radiotherapiegroep Arnhem	0	0	0	0	0	0
Radiotherapiegroep Deventer	0	0	0	0	0	0
Reinier de Graaf Gasthuis	0	0	0	0	0	0
UMC Groningen	1	0	3	5	4	13
UMC Utrecht	5	1	5	3	5	19
Verbeeten Instituut	0	0	0	0	0	0
VU medisch centrum	2	3	1	1	2	9
Zuidwest Radiotherapeutisch Instituut	0	1	0	0	0	1
Totaal	19	17	25	27	25	135

*Afgerond vóór eind 2016; 0 = géén promoties; - = gegevens niet bekend

Tijdens de prioriteringsbijeenkomst hebben twee subgroepen (1e ronde at random en 2e ronde experts) per deelgebied de groslijst met kennishiaten beoordeeld en geprioriteerd. Dit heeft geresulteerd in een top van maximaal 7 kennishiaten per deelgebied. Vervolgens werd met behulp van stickers (5 stickers per persoon) door alle deelnemers geprioriteerd over alle deelgebieden heen. Patiëntvertegenwoordigers kregen hierbij een andere kleur sticker. In deze bijlage worden alle top kennishiaten per deelgebied toegelicht. In de tabellen staan de kennishiaten op volgorde waarop de experts de kennishiaten hebben geprioriteerd tijdens de tweede ronde. De aantallen in de tabellen geven aan door hoeveel personen de kennishiaten daarna zijn geprioriteerd in de laatste ronde.

Generieke kennishiaten radiotherapie

1. Uitkomstregistratie.

Artsen, patiënten en zorgverzekeraars hebben behoefte aan inzicht in de kwaliteit van zorg. Betrouwbare gegevens over de uitkomsten van behandelingen zijn nodig om de zorg continu te verbeteren. In aanvulling op het meten van de klinische uitkomsten van zorg is het ook van belang gegevens vanuit patiëntenperspectief te registreren. Het gebruik van deze patiëntmetingen (PROMs en PREMs) dient meerdere doelen, zoals de individuele patiëntenzorg, kwaliteitsevaluatie en -verbetering en wetenschappelijk onderzoek. Door het koppelen van het klinisch en patiëntenperspectief ontstaat een integraal beeld van de kwaliteit van zorg. De registraties bieden de gelegenheid te onderzoeken welke factoren in het zorgproces leiden tot de beste resultaten voor de patiënt. Zorgprofessionals delen expertise en positieve ervaringen op een specifiek onderwerp, de zogenoemde 'best practices'. Het delen van positieve resultaten en de zorgprocessen die hiertoe leiden, kunnen grote kwaliteitsimpulsen geven aan de gehele gezondheidszorg. Juist door gezamenlijk en vanuit verschillende perspectieven te kijken naar de zorg, kunnen artsen en patiënten bepalen wat goede zorg is, wat er beter kan en wat de beste keuze is voor een individuele patiënt. Essentieel hiervoor is een centrale, landelijke registratie. Met de oprichting van het 'Dutch Institute for Clinical Auditing' (DICA) wordt nu aan deze behoefte tegemoetgekomen. Het is van groot belang dat de NVRO dit initiatief blijft ondersteunen en stimuleren.

2. Integratie targeted therapies, in het bijzonder immunotherapie met radiotherapie.

De snelle ontwikkeling van zogenoemde "targeted therapies", in het bijzonder immunotherapie, levert vragen op over de interactie van deze middelen met radiotherapie. Enerzijds vanwege (soms onverwachte) bijwerkingen, anderzijds is nog onvoldoende bekend hoe deze middelen met radiotherapie gecombineerd moeten worden voor

een optimaal effect op de tumor (dosering, concomitant of sequentieel). Systematische preklinische en klinische studies zijn nodig om deze interacties nader te onderzoeken, vooral omdat deze combinatietherapie in de toekomst steeds vaker zal worden toegepast met hoge dosis radiotherapie (hypofractionering, stereotaxie). Dit onderwerp komt terug in de top 10 (hoofdstuk 3).

3. Wat is de rol van hyperbare zuurstoftherapie bij toxiciteit na/van radiotherapie?

Hyperbare zuurstoftherapie wordt weliswaar regelmatig toegepast bij ernstige complicaties van radiotherapie zoals osteoradionecrose en weke delen necrose maar bewijs voor de werkzaamheid van hyperbare zuurstof is zwak. Er zijn weliswaar gerandomiseerde studies verricht maar deze zijn vaak van (te) kleine omvang en/of onvoldoende kwaliteit. Gezien de belasting voor de patiënt (reizen, vele weken dagelijkse en langdurig verblijf in de hyperbare zuurstofruimte) en de kosten van deze behandeling is er behoefte aan kwalitatief goede studies van voldoende omvang.

4. Wat is de effectiviteit van voedings- en trainingsprogramma's bij (chemo)radiotherapie?

Hoewel er voor de praktijk in richtlijnen al duidelijke adviezen gegeven worden voor de opzet van oncologische revalidatie, blijkt de meest effectieve trainingsvorm, -intensiteit, -frequentie en -duur toch nog onvoldoende bekend. Daarnaast is de rol van voeding bij patiënten met kanker nog sterk onderbelicht. Door de grote diversiteit aan ziekten en behandelingen is het niet doelmatig om alle patiënten het zelfde programma aan te bieden. Om in de nabije toekomst zorg op maat te kunnen leveren is er meer kennis nodig over de onderliggende pathofysiologische mechanismen van kanker cachexie/sarcopenie, de toepassing van verschillende trainingsmodaliteiten en de interactie tussen voeding en fysieke training.

Top 4	Generieke kennishiaten radiotherapie	Aantal keer geprioriteerd tijdens de derde prioriteringsronde
1	Uitkomstregistratie	3x (1x patiënten)
2	Integratie targeted therapies met radiotherapie	6x (1x patiënten)
3	Rol hyperbare O2 therapie in kader toxiciteit na/van radiotherapie	2x
4	Rol/effectiviteit voedings-/trainingsprogramma bij (chemo)radiotherapie	0x

Neuro-oncologische tumoren

1. Wat is de optimale radiotherapeutische strategie bij hersenmetastasen?

De overleving van patiënten met hersenmetastasen is gemiddeld slechts drie tot vier maanden en wordt bepaald door een aantal factoren waaronder de aard van de primaire tumor, leeftijd, performance status en de extracraniale tumoractiviteit de belangrijkste zijn.

Voor patiënten met 1 tot 3 hersenmetastasen met een goede performancestatus (Karnofsky Performance Status (KPS) \geq 70) is stereotactische radiotherapie (SRT) een behandeling met bewezen hoge lokale controle en goede kwaliteit van leven. Voor patiënten met meerdere hersenmetastasen, zeker voor hen in een minder goede conditie (KPS < 70), is het beleid minder duidelijk. Een recente studie uit Groot Brittannië liet zien dat totale hersenbestraling in vergelijking met best supportive care bij patiënten met multipiele hersenmetastasen van een niet-kleincellig longcarcinoom die niet in aanmerking kwamen voor chirurgie of SRT, de overleving noch de kwaliteit van leven verbeterde. Dit maakt de keuze voor het beste beleid onzeker. Voor patiënten met 4 tot 10 hersenmetastasen en een goede performancestatus loopt er momenteel een landelijke studie waarin totale hersenbestraling wordt vergeleken met SRT. Voor patiënten met meer dan 10 hersenmetastasen of een slechtere performancestatus is er behoefte aan een keuzehulp om arts en patiënt te helpen bij de keuze voor radiotherapie of best supportive care. Het betreft een grote patiëntengroep; 10 tot 30% van de patiënten met gemetastaseerde solide tumoren ontwikkelt hersenmetastasen in de loop van de ziekte.

2. Wat is de optimale behandeling van een recidief glioom?

In de literatuur zijn vele kleine series beschreven van

patiënten met een recidief glioom die goed responderen op re-irradiatie, met een gemiddelde overleving van 9 maanden. Deze behandeling is echter niet direct vergeleken met andere behandelingen (heroperatie, chemotherapie) of best supportive care. Het is daarom niet duidelijk bij welke patiënten herbestraling een goede behandeloptie is en wanneer deze het beste kan worden ingezet. Ook is onduidelijk welk fractioneringsschema het beste kan worden gebruikt en of dit gecombineerd zou moeten worden met chemotherapie. Een landelijke prospectieve studie met als eindpunten overleving en toxiciteit zou veel duidelijkheid brengen. Het betreft een patiëntengroep van enkele tientallen patiënten per jaar in Nederland.

3. Wat zijn de optimale intekenmarges bij bestraling van het glioom?

Van oudsher worden bij gliomen ruime bestralingsmarges aangehouden voor microscopische tumoruitbreiding, gezien het diffuus infiltrerende karakter van de ziekte en de onderschatting van de uitbreiding op beeldvormend onderzoek. Het is echter bekend dat veruit de meeste recidieven (> 80%) lokaal optreden, dat wil zeggen binnen twee centimeter vanaf de oorspronkelijke tumor zoals zichtbaar op CT of MRI.

Ook worden momenteel nog verschillende marges aangehouden voor laaggradige versus hooggradige gliomen waarbij dit onderscheid gebaseerd wordt op de klassieke pathologie. Met de introductie van de nieuwe WHO-classificatie waarbij genetische kenmerken van diffuse gliomen een belangrijke rol spelen, is het de vraag of deze oude richtlijnen niet aangepast zouden moeten worden. Verder krijgen tegenwoordig vrijwel alle patiënten adjuvante en/of concomitante chemotherapie. Ook de beeldvorming is in vergelijking met de oudere literatuur

inmiddels fors verbeterd. De overleving van patiënten met een graad II/III glioom kan met de huidige behandelingen soms vele jaren zijn. De kans op het ontstaan van neuro-cognitieve schade hangt samen met het volume bestraald

gezond hersenweefsel. Het verkleinen van de marges voor microscopische uitbreiding zou gezien voorgaande dus wenselijk en logisch zijn, maar mag niet ten koste gaan van de lokale controle.

Top 3	Kennishiaten neuro-oncologische tumoren	Aantal keer geprioriteerd tijdens de derde prioriteringsronde
1	Hersenmetastases; hoe worden patiënten geselecteerd voor totale hersenbestraling, stereotaxie, best supportive care met oog op een zo goed mogelijke balans tussen overleving, toxiciteit en kwaliteit van leven?	0x
2	Gliomen; Hoe verder bij recidief tumor? Timing? Welke (combinatie) therapie? Risico's?	0x
3	Gliomen; Welke intekenmarges?	1x

Hoofd-hals tumoren

1. Adaptieve radiotherapie op basis van respons/predictie.

In toenemend mate worden FDG-PET en (functionele) MRI gebruikt bij de voorbereiding en uitvoering van radiotherapie. Onderzocht dient te worden of op basis van functionele beeldvorming vóór en/of tijdens de behandeling een oordeel kan worden gegeven over de therapiegevoeligheid van de tumor. Op basis hiervan kan intensivering van de behandeling geïndiceerd worden bij resistente tumoren en de-escalatie bij gevoelige tumoren om bijwerkingen te verminderen (adaptieve radiotherapie). Dit onderwerp komt terug in de top 10 (hoofdstuk 3).

2. Gebruik van beeldvorming bij intekenen.

In toenemend mate worden naast CT-scans ook FDG-PET en (functionele) MRI gebruikt bij de voorbereiding van radiotherapie. Er is echter geen standaard voor interpretatie van PET- en MRI-beelden en hoe deze informatie te gebruiken bij intekenen van doelgebieden. Andere PET-tracers worden alleen nog gebruikt in experimentele setting, maar ook hiervoor ontbreken standaarden voor interpretatie en segmentatie. Deze standaarden moeten nodig ontwikkeld worden gezien het toenemend gebruik van genoemde modaliteiten in de radiotherapie. Dit onderwerp komt terug in de top 10 (hoofdstuk 3).

3. Kennis late radiatieschade.

Het belang van zorgvuldig en gedetailleerd graderen en

registreren van radiatieschade is lang onderschat geweest en in veel klinische studies is late radiatieschade onvolledig gerapporteerd. Graderen, registreren en documenteren van vooral late radiatieschade is essentieel voor het ontwikkelen van effectieve behandelprotocollen met de grootste therapeutische breedte. Met name toxiciteit op de zeer lange (>5 jaar) termijn (bijvoorbeeld cardiovasculair, hormonaal, neurotoxiciteit) wordt onvoldoende gedocumenteerd. Onderzoek is nodig naar de incidentie van (zeer) late radiatieschade en welke de mogelijkheden zijn voor preventie, behandeling en rehabilitatie. Dit onderwerp komt terug in de top 10 (hoofdstuk 3).

4. Combinatie radiotherapie en targeted agents.

De snelle ontwikkeling van zogenoemde "targeted therapies", in het bijzonder immunotherapie, levert vragen op over de interactie van deze middelen met radiotherapie. Enerzijds vanwege (soms onverwachte) bijwerkingen, anderzijds is nog onvoldoende bekend hoe (dosering, timing, concomitant, sequentieel) deze middelen met radiotherapie gecombineerd moeten worden voor een optimaal effect op de tumor. Systematische preklinische en klinische studies zijn nodig om deze interacties nader te onderzoeken, vooral omdat deze combinatietherapieën in de toekomst steeds vaker zullen worden toegepast met hoge dosis radiotherapie (hypofractionering, stereotaxie).

Top 4	Kennishiaten hoofd-hals tumoren	Aantal keer geprioriteerd tijdens de derde prioriteringsronde
1	Adaptieve radiotherapie op basis van respons/predictie	10x (1x patiënten)
2	Gebruik van beeldvorming bij intekenen	1x
3	Kennis late radiatieschade	1x
4	Combinatie radiotherapie en targeted agents/immunotherapie	1x

Longtumoren

1. Wat zijn de beste chemoradiotherapie schema's bij longtumoren?

Binnen Nederland zijn er verschillen in de bestralingsschema's die gebruikt worden voor patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) die gelijktijdig chemotherapie krijgen. Sommige centra gebruiken een schema met lichte hypofractionering (24 x 2,75 Gy) andere centra gebruiken een conventionele fractionering (30-33 x 2 Gy).

De bestaande literatuur is helaas verouderd als gevolg van verbeteringen van de radiotherapie en de klinische stadiering van tumoren. Tevens is onvoldoende bekend of patiëntkarakteristieken (volume van de tumor, leeftijd/performance status van de patiënt) gerelateerd zijn aan de uitkomsten van behandeling. Toxiciteit is een belangrijke

uitkomstmaat die mogelijk verklaart waarom sommige centra eerder voor sequentiële behandeling kiezen. Wat is in de tegenwoordige tijd het 'beste' schema voor de patiënt op basis van de uitkomstmaten overleving, toxiciteit en afronden van de behandeling? Deze vraag heeft een belangrijke impact omdat het een grote groep patiënten betreft (450 per jaar) met een relatief goede overlevingskans (5-jaars overleving van 25%). De vraag kan beantwoord worden door uitbreiding van bestaande registraties zoals de Dutch Lung Radiotherapy Audit (DLRA) en de Nederlandse Kankerregistratie (NKR) en samenwerking met lopende studies zoals de ELDAPT. Dit onderwerp komt terug in de top 10 (hoofdstuk 3).

Top 1	Kennishiaat longtumoren	Aantal keer geprioriteerd tijdens de derde prioriteringsronde
1	Optimale fractionering en dosering chemoradiatie voor beste overleving en kwaliteit van leven	10x (1x patiënten)

Mammatumoren

1. Wat is het optimale bestralingsschema (dosis, fractionering) voor de diverse subtypen van mammacarcinoom op basis van biologische kenmerken?

In de literatuur is aangetoond dat de lokale recidiefpercentages aanzienlijk verschillen per subtype van het mammacarcinoom (luminal A/B, her2/neu positief, triple negatief). Er zijn studies die suggereren dat luminal A type tumoren

veel radiosensitiever zijn dan her2/neu positieve tumoren of triple negatieve tumoren. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat genetische profielen gebruikt kunnen worden om de radiosensitiviteit te voorspellen. Er is echter nog geen gevalideerde predictieve test voor het voorspellen van radiosensitiviteit. Tot heden wordt de indicatie voor radiotherapie gesteld op de klinische en pathologische TNM-

stadiëring en worden risicofactoren als gradering, tumor-grootte en lymfangioinvasie meegewogen. In sommige behandelprotocollen worden triple negativiteit en her2/neu positiviteit beschouwd als risicofactor. Er bestaat behoefte aan betere selectie van patiënten op basis van biologische kenmerken van radiosensitiviteit teneinde de indicatiestelling voor radiotherapie en te gebruiken doses en fractioneringsschema's te optimaliseren. Dit onderwerp komt terug in de top 10 (hoofdstuk 3).

2. Geen radiotherapie bij laag-risico mammacarcinoom op hogere leeftijd (> 70 jaar) na mammasparende therapie.

Door de steeds betere diagnostiek, chirurgie, radiotherapie en adjuvante systemische therapie is de lokale recidiefkans bij mammasparende therapie in de afgelopen decennia sterk verminderd, tot ongeveer 5% na 10 jr. Hierbij zijn er subgroepen te onderscheiden die een nog lagere recidiefkans hebben, en waarbij het recidief typisch pas zeer laat, tot 10-20 jaar na diagnose, optreedt. Dit roept de vraag op of deze patiënten niet overbehandeld worden, met name bij patiënten met een levensverwachting van minder dan 10-20 jr. Omdat radiotherapie echter altijd een inherent onderdeel van borstsparende therapie is geweest, zijn er maar weinig gegevens over de lokale recidiefkans bij achterwege laten van de bestraling, in het bijzonder voor de groep die geen adjuvante systemische therapie krijgt. Van patiënten waarbij wel adjuvante systemische therapie is gegeven zijn meer data beschikbaar, die laten zien dat het achterwege laten van de radiotherapie evenzeer veilig is als het achterwege laten van alleen de adjuvante hormonale therapie. Dit roept de vraag op wat tot een betere kwaliteit van leven leidt: geen adjuvante radiotherapie maar wel hormonale therapie of andersom? Dit onderwerp komt terug in de top 10 (hoofdstuk 3).

3. Welke invloed heeft radiotherapie op complicaties bij mammareconstructie?

Er zijn meerdere studies die laten zien dat radiotherapie na een mammareconstructie tot meer complicaties leidt dan alleen een reconstructie. Vaak is het oncologisch gezien noodzakelijk om de bestraling te geven. Echter er bestaat veel onduidelijkheid over de invloed van de timing (reconstructie voor of na de radiotherapie) en het type reconstructie (prothese of autoloog weefsel) op de complicatiekans. Belangrijke oorzaken voor deze onduidelijkheid zijn: 1) de meeste studies zijn single center studies, waarbij de lokale expertise van de plastisch chirurg een belangrijke rol

speelt; 2) de gebruikte eindpunten – complicaties – verschillen enorm per studie. Hierdoor worden in verschillende centra verschillende protocollen gehanteerd, die veelal bepaald worden door de lokale ervaringen van de plastisch chirurg, en door lokale logistieke (on)mogelijkheden. Door het ontbreken van objectieve eindpunten voor beoordeling van de verschillende reconstructieve mogelijkheden in combinatie met radiotherapie, wordt shared decision making met de patiënt ernstig gehinderd, en dus verschillend of niet toegepast. Er bestaat behoefte aan objectieve resultaten van de verschillende reconstructie methoden, al of niet in combinatie met radiotherapie, en de timing van reconstructie ten opzichte van de radiotherapie.

4. Is het effect op (ziektevrije) overleving en locoregionale controle van radiotherapie gelijk aan dat van een okselklierdissectie bij een operabel mammacarcinoom met klinisch tumorpositieve oksel?

Bij patiënten met een klinische negatieve oksel, maar met een positieve schildwachtklier, is aangetoond dat regionale radiotherapie even effectief is met betrekking tot de locoregionale controle als een okselklierdissectie, maar dat de regionale radiotherapie tot iets minder bijwerkingen (m.n. minder lymfoedeem) leidt dan het okselklierdissectie. Tot nu toe wordt bij patiënten met een klinisch positieve oksel (dat wil zeggen: een palpabele okselklier ofwel een cytologisch bewezen kliermetastase bij echo) nog altijd een okselklierdissectie verricht. Aangezien in de AMAROS-studie bij slechts 60% van de patiënten een echo van de oksel verricht was, dringt de vraag zich op of bij patiënten waarbij alleen echografisch een cytologisch bewezen kliermetastase gevonden wordt, de okselklierdissectie vervangen kan worden door radiotherapie.

5. Welke behandeling is geïndiceerd bij positieve parasternale klieren op PET bij mammacarcinoom?

Een recente EORTC-trial heeft laten zien dat electieve parasternale radiotherapie bij patiënten met een pN+ tumor, of een pN0 tumor met een mediale/centrale ligging tot een geringe verbetering van de metastase-vrije overleving leidt. Met een follow-up van 10 jaar zijn er (nog) geen aanwijzingen dat deze bestraling meer hartschade geeft, maar mogelijk is de follow-up hier nog te kort voor. Aangezien er bij de okselbehandeling steeds meer aanwijzingen zijn dat deze behandeling minder intensief kan worden (radiotherapie in plaats van een okselklierdissectie, of in een geselecteerde groep wellicht geen okselbehandeling), lijkt het niet logisch om nu de parasternale bestraling breed in

te voeren bij alle patiënten die volgens de trial hiervoor in aanmerking zouden komen. Het is echter wel waarschijnlijk dat er subgroepen te onderscheiden zullen zijn bij wie parasternale bestraling wel degelijk een overlevingswinst

zal geven, echter het is nog niet duidelijk welke subgroepen dit betreft. Voor het individualiseren van de radiotherapie is deze kennis onontbeerlijk.

Top 5	Kennishiaten mammatumoren	Aantal keer geprioriteerd tijdens de derde prioriteringsronde
1	Subtypen, onder- en overbehandeling, +/- neoadjuvant	10x (3x patiënten)
2	Geen radiotherapie bij laag-risico (en >70 jaar) mammacarcinoom en mammasparende therapie	6x (1x patiënten)
3	Complicaties reconstructies (grote impact, shared decision)	3x (2x patiënten)
4	Okselklierdissectie versus radiotherapie bij cN+	1x (1x patiënten)
5	Positieve parasternale klieren	1x (1x patiënten)

Gastro-enterologische tumoren

1. Effectiviteit SBRT bij levermetastasen (landelijke database is opgestart).

De behandeling van levermetastasen middels chirurgie heeft bewezen overlevingswinst aangetoond. Stereotactische radiotherapie is een minder invasief alternatief voor een resectie. Indien de effectiviteit van stereotactische radiotherapie gelijk is aan chirurgie kan een grote groep patiënten hiervan profiteren omdat stereotactische behandeling minder toxiciteit en morbiditeit geeft en daarmee een winst in kwaliteit van leven is te verwachten. De haalbaarheid van dit onderzoek is hoog mede doordat er al een landelijke registratie database wordt opgestart. Dit onderwerp komt terug in de top 10 (hoofdstuk 3).

2. Kan de in opzet curatieve behandeling voor het oesofaguscarcinoom geïndividualiseerd worden op basis van respons op behandeling?

Na neoadjuvante chemoradiatie heeft een kwart van de patiënten een pathologisch complete response bij resectie. Indien deze patiënten vooraf geselecteerd kunnen worden, zou een intensief wait & scan beleid kunnen worden ingezet en zou de resectie (die met morbiditeit en mortaliteit gepaard gaat) mogelijk veilig achterwege gelaten kunnen worden met als doel verbetering van de kwaliteit van leven. Voor de patiëntengroep waarbij uiteindelijk geen respons wordt gezien op de neoadjuvante behande-

ling, zou het voordelig zijn om dit al vroeg tijdens of voor de neoadjuvante behandeling te weten. In dat geval zou kunnen worden overwogen om eerder tot resectie over te gaan en daarmee patiënten de toxiciteit van de neoadjuvante behandeling te besparen.

3. Wat is de optimale dosis, fractionering en radiotherapiemodaliteit voor de behandeling van passageklachten bij het oesofaguscarcinoom?

Door het eerdere initiatief binnen de LPRGE voor een gerandomiseerde studie (brachytherapie versus 5 x 4 Gy externe radiotherapie (EBRT)) en latere registratiestudie is gebleken dat er landelijk een groot draagvlak is voor het onderzoeken van de optimale bestralingsbehandeling voor het oesophaguscarcinoom bij patiënten in de palliatieve fase. Het is namelijk niet bekend wat de optimale behandelmodaliteit (uitwendige of inwendige radiotherapie) en wat het optimale schema (1x8 Gy, 5x4 Gy, 10x3 Gy, 13x3 Gy) is en welke prognostische karakteristieken voor deze keuze van belang zijn.

4. Wat is de effectiviteit van palliatieve radiotherapie bij het lokaal gevorderd pancreascarcinoom?

De grootste groep patiënten met een pancreascarcinoom presenteert zich in een incurabel stadium met uitgebreide lokale ziekte die pijnklachten kan veroorzaken. Het is niet

goed bekend of lokale radiotherapie een waardevolle rol kan spelen bij palliatie van deze pijnklachten. Vanuit patiëntenverenigingen wordt benadrukt dat het ook belangrijk is om bij minder voorkomende ziektebeelden kennishiaten op te lossen om daarmee de behandeling bij deze groep te verbeteren.

5. Wat is de rol van dosis de-escalatie bij de primaire behandeling van het anuscarcinoom?

De optimale dosis voor het controleren van macroscopi-

sche en microscopische tumoruitbreiding van het anuscarcinoom is niet goed bekend en loopt internationaal uiteen. De landelijke richtlijn adviseert een dosis tussen 36 en 45 Gy. Mogelijk is het veilig om de dosis in de electieve kliergebieden te verlagen, waardoor vermindering van toxiciteit en daarmee verbetering van kwaliteit van leven te verwachten is. Bij een thans goede lokale controle moet dit gerandomiseerd worden onderzocht.

Top 5	Kennishiaten gastro-enterologische tumoren	Aantal keer geprioriteerd tijdens de derde prioriteringsronde
1	Effectiviteit SBRT bij levermetastasen (landelijke database is opgestart)	9x (2x patiënten)
2	Optimale palliatie bij dysfagie bij oesofaguscarcinoom (protocol is gereed)	3x (2x patiënten)
3	Na neoadjuvante chemoradiatie bij oesofaguscarcinoom, chirurgie achterwege laten (SANO)	1x
4	Effectiviteit pijnpalliatie met radiotherapie bij pancreascarcinoom	3x (2x patiënten)
5	Mogelijke dosis de-escalatie bij anuscarcinoom	1x

Gynaecologische tumoren

1. Rol van PET en MRI bij stadiering en responsmeting tijdens en na radiotherapie.

Bij primaire radiotherapie van gynaecologische tumoren wordt in toenemende mate gebruikt gemaakt van beeldgestuurde, adaptieve radiotherapie met intensiteitsmodulatie, volumetric arc en stereotactische technieken. Deze technieken bieden een grotere precisie, waardoor dosis-escalatie in de tumor en afname van dosis in omliggende organen bereikt wordt. Kan op basis van deze beeldvorming beter geselecteerd worden welke patiënten escalatie of de-escalatie van therapie nodig hebben, kan hierdoor selectieve dosisescalatie in de tumor bereikt worden en kan hierdoor op individuele basis meer effectiviteit bij verminderde toxiciteit en betere kwaliteit van leven bereikt worden?

2. Onderzoek naar goede nazorg.

Het belang van zorgvuldig en gedetailleerd graderen en registreren van radiatieschade is lang onderschat geweest en in veel klinische studies is toxiciteit onvolledig gerapporteerd. Graderen, registreren en documenteren van

vooral late radiatieschade is essentieel voor het ontwikkelen van effectieve behandelprotocollen met de grootste therapeutische breedte. Met name toxiciteit op de zeer lange (>5 jaar) termijn wordt onvoldoende gedocumenteerd. Onderzoek is nodig naar de incidentie van (zeer) late radiatieschade en wat mogelijkheden zijn voor preventie, behandeling en rehabilitatie. Dit onderwerp komt terug in de top 10 (hoofdstuk 3).

3. Seksuele rehabilitatie.

Patiënten met gynaecologische tumoren zijn vaak relatief jong en krijgen een intensieve, vaak gecombineerde behandeling van radiotherapie (uitwendig en brachytherapie) met chemotherapie en/of chirurgie. Specifiek voor de patiënten met gynaecologische tumoren (en in mindere mate ook andere tumortypen in het bekken) zijn de gevolgen van de behandeling op seksueel gebied vaak groot. Is een specifiek programma met informatie, coaching en rehabilitatie na de behandeling effectief om de seksuele activiteit en satisfactie te vergroten en angst, vermijding en (relationele en persoonlijke) problematiek te verminderen?

4. Effectiviteit salvage radiotherapie bij klierrecidief.

Bij gynaecologische tumoren, specifiek cervixcarcinoom en endometriumcarcinoom, komt geïsoleerd (para-aortaal) klierrecidief regelmatig voor en is lokale hoog gedoseerde radiotherapie effectief voor vermindering van de klachten en verlenging van ziektevrij interval. Is er met hoog gedoseerde precisie radiotherapie een curatiekans met acceptabele morbiditeit?

5. Rol adjuvante radiotherapie vulvacarcinoom.

Adjuvante radiotherapie na chirurgie voor vulvacarcinoom is bewezen effectief bij lymfkliermetastasen. In toenemende mate wordt bij lokaal gevorderd vulvacarcinoom radiotherapie gecombineerd met chemotherapie ter maximalisering van de kans op blijvende controle en curatie, analoog aan behandeling van cervixcarcinoom en met bewezen effectiviteit. Hierbij zijn verschillen combinaties effectief gebleken – radiotherapie met 5-FU en mitomycine; met wekelijks cisplatin, met capecitabine. Er zijn nog belangrijke hiaten in de kennis over de beste benadering. Wat is de optimale dosis radiotherapie in het aangedane lieskliergebied? Bij welke risicofactoren moet ook de vulva in het doelgebied worden opgenomen, en wanneer moet hierbij ook de contralaterale zijde worden bestraald? Wanneer moet chemotherapie worden toegevoegd, en welk schema is optimaal?

6. Reïradiatie lokaal/regionaal recidief.

Na standaard behandeling van gynaecologische tumoren met radiotherapie van het bekkengebied met concurrent chemotherapie is de lokale controle hoog. Echter, als toch een lokaal recidief optreedt binnen het bestraalde gebied of in de randen van het bestraalde gebied kan de lokale problematiek groot zijn en wordt vaak gekozen voor re-irradiatie. Hierbij worden verschillende schema's, doses en combinaties met hyperthermie of chemotherapie toegepast. Wat is de effectiviteit en toxiciteit van re-irradiatie op korte en lange termijn? Wat is de optimale dosis? Wat is de rol van precisie technieken zoals stereotactische radiotherapie?

7. Adjuvante radiotherapie endometrioïde type ovariumcarcinoom/solitair recidief.

Sinds de introductie van platinum-houdende chemotherapie voor ovariumcarcinoom is de rol van radiotherapie in de primaire behandeling van ovariumcarcinoom vrijwel verdwenen. Toch zijn er aanwijzingen dat voor het minder frequente subtype endometrioïd ovariumcarcinoom radiotherapie zeer effectief is in het bereiken van lokale controle en verlenging van het ziektevrij interval. Is radiotherapie effectiever dan 2e lijns chemotherapie bij bekkenrecidief van endometrioïd type ovariumcarcinoom? Zou de combinatie van adjuvante chemotherapie met radiotherapie, analoog aan endometrioïd endometriumcarcinoom, effectiever zijn bij behandeling van endometrioïd type ovariumcarcinoom?

Top 7	Kennishiaten gynaecologische tumoren	Aantal keer geprioriteerd tijdens de derde prioriteringsronde
1	PET/MRI bij staging/respons tijdens en na radiotherapie	5x
2	Onderzoek naar "goede nazorg"	6x (1x patiënten)
3	Seksuele rehabilitatie	3x
4	Effectiviteit salvage radiotherapie bij klierrecidief	1x
5	Rol adjuvante radiotherapie vulvacarcinoom	0x
6	Reïradiatie lokaal/regionaal recidief	0x
7	Adjuvante radiotherapie endometrioïde type ovariumcarcinoom/ solitair recidief	0x

Urologische tumoren

1. Blaassparende radiotherapie +/- chemotherapie versus chirurgie.

De behandeling van patiënten met spierinvasief blaascarcinoom kan bestaan uit het verwijderen van de blaas (cystectomie) of uit een blaassparende behandeling. Bij de blaassparende behandeling wordt bij voorkeur radiotherapie gecombineerd met chemotherapie. Beide behandelingen zijn in opzet curatief met aanwijzingen dat ook de overleving gelijk is al ontbreekt het gerandomiseerd vergelijk. Bij de blaassparende therapie behoudt minstens 70% van de patiënten na behandeling nog een goede blaasfunctie. De directe kosten en de gevolgcosten van een cystectomie zijn ook hoger dan voor een blaassparende therapie en de toxiciteit lijkt groter. In Nederland wordt in verhouding tot andere Europese landen vaker een cystectomie uitgevoerd. Er lijkt hier dus sprake van een onderconsumptie van de blaassparende therapie. Onderzocht dient te worden wat de redenen zijn waarom in Nederland relatief veel cystectomieën worden verricht, en of het alternatief van een blaassparende behandeling met iedere patiënt besproken wordt. Dit onderwerp komt terug in de top 10 (hoofdstuk 3).

2. Oligometastasen en de rol van stereotactische radiotherapie in relatie tot systeemtherapieën, invloed op kwaliteit van leven en overleving bij prostaatcarcinoom.

Patiënten met prostaatcarcinoom worden veelal primair behandeld met een combinatie van radiotherapie, hormoontherapie en/of chirurgie. Voor een deel van de patiënten keert de kanker na de primaire therapie terug in de lymfeklieren in de buikholte. Vaak worden deze patiënten nu op eenzelfde manier behandeld als de patiënten waarbij de kanker op afstand terugkeert. Hierbij wordt hormoon- of chemotherapie gegeven. Deze therapie heeft een negatief effect op de kwaliteit van leven. Recent is het echter mogelijk geworden om deze lymfeklieren zeer nauwkeurig met een hoge dosis te bestralen (stereotactische radiotherapie). Het idee is dat door deze bestraling de toediening van hormoontherapie kan worden uitgesteld. De eerste resultaten hiermee in kleine patiëntgroepen zijn hoopgevend. De invloed van deze nieuwe behandeling op de kwaliteit van leven en overleving dient middels klinische trials verder te worden onderzocht. Deze vraagstelling is relevant maar lastig te onderzoeken vanwege het moeilijk definiëren van goede eindpunten.

3. Vergelijking toxiciteit chirurgie versus brachytherapie versus HIFU versus cryotherapie versus uitwendige radiotherapie in primaire setting en recidief-setting bij prostaatcarcinoom.

Patiënten met prostaatcarcinoom worden veelal primair behandeld met een combinatie van radiotherapie, hormoontherapie en/of chirurgie. Echter, High Frequency Ultrasound (HIFU) therapie en cryotherapie worden recent steeds vaker toegepast. Er zijn nog maar weinig vergelijkende gerandomiseerde studies waarin de relatieve effectiviteit van de verschillende behandelingen onderzocht wordt. Ook zijn er weinig studies waarin de toxiciteit van de verschillende behandelingen wordt vergeleken. Er dienen vergelijkende klinische trials te worden gestart om de effectiviteit en toxiciteit van deze behandelingen onderling te kwantificeren. De vraagstelling is door de vele modaliteiten echter erg breed waardoor onderzoek moeilijk uitvoerbaar wordt. Het voorstel is daarom om deze vraagstelling te beperken tot de situatie van het lokale recidief en tot vergelijking van alleen chirurgie met brachytherapie in de primaire behandelsituatie.

4. Locoregionale electieve radiotherapie bij prostaatcarcinoom.

Het optimale beleid bij patiënten met prostaatcarcinoom welke regionaal is uitgezaaid is niet geheel duidelijk. Soms worden deze patiënten electief op de bekkenklieren bestraald. Er is behoefte aan duidelijkere criteria welke patiënten baat hebben bij deze electieve behandeling en welke niet. Hierdoor kan het aantal patiënten dat wordt onderbehandeld dalen, waardoor de locoregionale tumorcontrole en mogelijk de overleving verbetert. Tevens zal het aantal patiënten dat wordt overbehandeld kunnen reduceren. Deze groep kan een onnodige electieve behandeling worden bespaard waardoor minder toxiciteit. Dit zal niet alleen de patiënten ten goede komen maar ook de doelmatigheid van de zorg.

5. (Early) salvage versus adjuvante radiotherapie in de postoperatieve situatie na radicale prostatectomie.

Wat heeft de voorkeur: bij ongunstige pathologische kenmerken na prostatectomie direct adjuvante radiotherapie geven of wachten op de eerste signalen van een lokaal recidief en dan pas radiotherapie inzetten. Het voordeel van de laatste optie is dat de radiotherapie een deel van de patiënten bespaard kan blijven. Hierbij speelt naast de

psychologische impact van de beslissing al dan niet te behandelen op de patiënt ook het kostenaspect een rol. Alhoewel relevant lijkt de praktijk en het beschikbaar komen

van de PSMA-scan de vraagstelling wat achterhaald te hebben, en daarmee nu moeilijk in een gerandomiseerde setting uit te voeren.

Top 5	Kennishiaten urologische tumoren	Aantal keer geprioriteerd tijdens de derde prioriteringsronde
1	Blaassparende radiotherapie +/- chemotherapie versus chirurgie	8x (3x patiënten)
2	Oligo-klierrecidief prostaatacarcinoom, zinvolheid radiotherapie?	2x (2x patiënten)
3	Brachytherapie versus cryotherapie versus HIFU versus chirurgie versus uitwendige radiotherapie voor lokale behandeling van het (recidief) prostaatacarcinoom	0x
4	Locoregionale electieve radiotherapie bij prostaatacarcinoom	0x
5	Salvage versus adjuvante radiotherapie prostaat	0x

Huidtumoren

1. Wat is de effectiviteit van radiotherapie in vergelijking tot excisie bij behandeling van een primair basaalcelcarcinoom of plaveiselcelcarcinoom van de huid?

Er zijn aanwijzingen dat radiotherapie alleen genezings-

kansen (>90%) biedt die vergelijkbaar zijn met andere behandelingen en in specifieke omstandigheden het beste cosmetische en/of functionele resultaat zal geven. Het is een makkelijk te onderzoeken vraag.

Top 1	Kennishaat huidtumoren	Aantal keer geprioriteerd tijdens de derde prioriteringsronde
1	Effectiviteit van radiotherapie versus excisie bij behandeling van basaalcel- en plaveiselcelcarcinomen. Uitkomstmaten: genezingskans, cosmetisch resultaat	0x

Sarcomen

1. Kan er afgezien worden van postoperatieve radiotherapie bij ruim verwijderde weke delen sarcomen ten gunste van minder morbiditeit?

Er zijn aanwijzingen dat bij ruim verwijderde weke delen sarcomen (met name bij oppervlakkig gelegen tumoren) van postoperatieve radiotherapie afgezien kan worden ten gunste van een verminderde kans op morbiditeit. Dit onderzoek kan in een gerandomiseerde studie worden onderzocht. Het brengt potentieel kostenbesparingen met zich mee (geen radiotherapie) en kan een positieve impact

op kwaliteit van leven van patiënten hebben. Het betreft wel een kleine groep patiënten hetgeen gerandomiseerd onderzoek compliceert.

2. Wat is de rol van een boostdosis bij postoperatieve radiotherapie bij R0 resectie bij graad II/III weke delen sarcomen?

Deze vraag wordt al uitgewerkt in een Canadese trial en het is goed als Nederland hier bij kan aansluiten. De vraag is goed te onderzoeken.

Top 2	Kennishiaten sarcomen	Aantal keer geprioriteerd tijdens de derde prioriteringsronde
1	Afzien van postoperatieve radiotherapie bij ruim verwijderde weke delen sarcomen ten gunste van verminderde morbiditeit?	2x
2	Rol van boostdosis bij postoperatieve radiotherapie bij R0 resectie bij graad II/III weke delen sarcomen?	0x

Palliatie

1. Wat is het meest optimale fractioneringsschema en techniek voor verschillende palliatieve indicaties: bloeding, weke delen, fractuur, dyspnoe, zenuwcompressie, lymfoedeem, oligometastasen?

Binnen Nederland verschillen de toegepaste doses en fractioneringsschema's bij palliatieve indicaties. De vraag is wat het 'beste' schema is. Hiervoor moet gezocht worden naar een optimale balans tussen belasting voor de patiënt (bijwerkingen, aantal behandelingen) en het palliatieve doel: vermindering van klachten. Dit is van groot belang voor de kwaliteit van leven van de patiënt. Ook de maatschappelijke impact is groot omdat het een grote groep patiënten betreft die daarmee een significant deel van de radiotherapeutische capaciteit consumeert. Gezien de heterogeniteit van de patiëntengroep die in aanmerking komt voor palliatieve radiotherapie is het doen van gerandomiseerd onderzoek in deze groep vaak moeilijk. Ook beperkte levensverwachting en belastbaarheid spelen hierbij een rol. Derhalve is het opzetten van een prospectieve landelijke database voor palliatieve behandelingen met gegevens over effectiviteit, kwaliteit van leven

en overleving van groot belang voor het kunnen uitvoeren van cohortstudies. Dit onderwerp komt terug in de top 10 (hoofdstuk 3).

2. Toxiciteit nieuwe systemische middelen

Vanuit de literatuur is er weinig bekend over gebruik van palliatieve radiotherapie tijdens het gebruik van nieuwe antikankermiddelen, zoals Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-remmers, Tyrosine Kinase Inhibitors (TKI's), anti-PD-1 remmers, Her-2-neu remmers. Er zijn wel case reports verschenen waarin ernstige en zelfs fatale toxiciteit na de combinatie van radiotherapie met deze middelen wordt beschreven, ook na lange intervallen. Er is internationaal behoefte aan meer kennis over het toxiciteitsprofiel van deze gecombineerde behandelingen en de optimale timing van het geven van radiotherapie (tegelijkertijd, of met een bepaalde wachttijd). Een registratiestudie kan hierin helderheid geven. Aansluiting bij de landelijke database palliatieve radiotherapie is het meest gewenst. Dit onderwerp komt terug in de top 10 (hoofdstuk 3).

Top 2	Kennishiaten palliatie	Aantal keer geprioriteerd tijdens de derde prioriteringsronde
1	Wat is het meest optimale fractioneringsschema en techniek voor verschillende palliatieve indicaties: bloeding, weke delen, fractuur, dyspnoe, zenuwcompressie, lymfoedeem, oligometastasen?	10x (2x patiënten)
2	Toxiciteit nieuwe systemische middelen	3x (2x patiënten)

Ouderen

1. Wat is de beste keuze voor een oudere patiënt? Niet behandelen versus wel behandelen, curatief versus palliatief schema, conventionele fractionering versus hypofractionering. Hoe komt men tot een optimale balans tussen effectiviteit, toxiciteit, kwaliteit van leven en prognose?

Bij oudere/kwetsbare patiënten kan de vraag ontstaan wanneer curatieve behandeling niet meer haalbaar is. Door zwakke algehele conditie, comorbiditeit en beperkte mobiliteit kan een langdurig bestralingschema met veel fracties en forse acute toxiciteit te zwaar zijn. Er is weinig tot niets bekend over de compliance en uitkomsten, met name kwaliteit van leven, bij (kwetsbare)

ouderen die behandeld worden met radiotherapie. Er wordt wel een onderconsumptie van radiotherapie bij de oudere groep gerapporteerd. Daarnaast bestaat er weinig wetenschappelijk bewijs omtrent de effectiviteit van het medisch handelen in het algemeen en dus ook over radiotherapie bij de oudere patiënt. De vraag die beantwoord moet worden is hoe curatieve bestralingschema's kunnen worden aangepast voor oudere en kwetsbare patiënten zodanig dat deze beter verdragen worden en toch nog uitzicht bieden op een, weliswaar geringere, curatiekans of tenminste effectieve palliatie. Dit onderwerp komt terug in de top 10 (hoofdstuk 3).

Top 1	Kennishiaat ouderen	Aantal keer geprioriteerd tijdens de derde prioriteringsronde
1	Wat is de beste keuze voor een oudere patiënt? Niet behandelen versus wel behandelen, curatief versus palliatief schema, conventie versus hypofractionering, effectiviteit t.o.v. toxiciteit/kwaliteit van leven/prognose	9x

Benigne aandoeningen

1. Wat is de waarde van radiotherapie bij benigne afwijkingen als M. Dupuytren en M. Ledderhose?

Benigne aandoeningen, zoals M. Dupuytren en M. Ledderhose worden meestal geopereerd. De resultaten van chirurgie zijn wisselend en in het geval van M. Ledderhose slecht. In sommige landen (Duitsland o.a.) wordt vaak hier-

voor bestraald. De resultaten van radiotherapie lijken goed, de bijwerkingen zijn gering. Er zijn echter geen gerandomiseerde studies die de verschillende modaliteiten vergelijken. Daardoor zijn zorgverzekeraars en artsen terughoudend. De behandeling wordt niet vergoed. Het gaat om een kleine groep patiënten. Het is een goed te onderzoeken vraag.

Top 1	Kennishiaat benigne aandoeningen	Aantal keer geprioriteerd tijdens de derde prioriteringsronde
1	Waarde van radiotherapie bij M. Ledderhose en M. Dupuytren, meerwaarde t.o.v. chirurgie	3x

Overige kennishiaten

In deze groep zijn kennishiaten over uiteenlopende onderwerpen opgenomen. Tijdens de prioriteringsbijeenkomst werden zes onderwerpen uit deze groep geselecteerd. De thema's geformuleerd door de patiëntverenigingen komen met name bij 1, 3 en 6 nadrukkelijk aan bod.

1. Oligometastasering

Oligometastasering is een concept waarover nog veel vragen bestaan. Wat is het juiste beleid of doseringsschema en de effectiviteit van het behandelen van oligometastasering? Bij welke patiëntencategorieën levert dit een aantoonbare verbetering op in levenskwaliteit en/of levensduur? Belangrijk hierbij is de uniformering van de behandeling en rapportage, bijvoorbeeld zoals deze is vastgelegd bij de landelijke consensus voor de stereotactische behandeling van hersenmetastasen. Dit onderwerp komt terug in de top 10 (hoofdstuk 3).

2. Protonen

Welke winst is mogelijk met protonenbestraling in het thoraxgebied bij bijvoorbeeld long-, slokdarm en mammatumoren. Welke techniek zoals 4D-robuste planning, dosisaccumulatie en adaptatie zijn optimaal? Deze vraagstelling gericht op het thoraxgebied is gedreven door de complexiteit van de protonenbehandeling bij bewegende tumoren. Deze vraag is echter ook relevant voor andere doelgebieden, zoals hoofd-hals tumoren door slikbewe-

gingen en tumor groei/krimp. Omdat protonentherapie thans een belangrijke ontwikkeling is binnen de radiotherapie wordt dit onderwerp niet als één kennishiaat, maar in brede zin opgenomen binnen de Kennisagenda Radiotherapie (zie hoofdstuk 3).

3. Hoe moet de follow-up worden georganiseerd?

Na een curatieve behandeling wordt de patiënt niet zelden levenslang geconfronteerd met de neveneffecten van radiotherapie. Goede follow-up is daarom essentieel voor het beoordelen van de kwaliteit van de behandeling. In welke mate kunnen 'patient reported outcome measures' (PROMs) en rehabilitatie projecten bijdragen aan kwaliteit van leven na radiotherapie? Wat is het effect van late bijwerkingen op arbeidsparticipatie? Er dient onderzocht te worden hoe deze essentiële informatie op een efficiënte wijze de patiënt langdurig volgend, en met behoud van kwaliteit, kan worden verzameld en vastgelegd. Dit onderwerp komt terug in de top 10 (hoofdstuk 3).

4. Wat is de effectiviteit van adaptieve radiotherapie?

Wat is de meest optimale manieren van aanpassen gedurende de behandeling? Op basis van welke (imaging) data zou je moeten aanpassen? Met landelijke studies is het mogelijk om de beste adaptatiestrategie voor verschillende doelgebieden te vinden. Dit onderwerp komt terug in de top 10 kennishiaten (hoofdstuk 3).

5. Wat is de tolerantiedosis bij herbestraling?

Steeds meer patiënten overleven hun kanker maar ook steeds meer patiënten leven langer mét kanker. Mede hierom wordt hernieuwde bestraling van een reeds eerder bestraald gebied steeds vaker toegepast. De gehanteerde complicatierisico's bij deze herbestralingen berusten op globale schattingen en variëren sterk per behandelcentrum en zelfs per behandelaar. Er is behoefte aan betere en consistentere data over weefseltolerantie bij herbestraling. Ook hiervoor is een algemene landelijke registratie van follow-up gegevens zeer wenselijk (punt 1). Op basis van deze gegevens kunnen op termijn uniforme richtlijnen geformuleerd worden.

6. Hoe kan beter tegemoet gekomen worden aan de voorkeuren en verwachtingen van de patiënt?

Patiënten hebben verschillende wensen en verwachtingen

bij een voorgestelde therapie. Levensfase, comorbiditeit en psychosociale elementen spelen daarbij een belangrijke rol. Het is van groot belang hier rekening mee te houden en de behandeling individueel aan te passen zodat de patiënt zo weinig mogelijk over- of onderbehandeling ervaart.

Gebruikmakend van een betere dataverzameling (punt 1) kunnen op termijn predictieve modellen gecreëerd worden. Het model-based concept, zoals dat geïntroduceerd is voor protonetherapie, kan zich breder ontwikkelen, onder andere door ook PROMs op te nemen in het databestand. Het is echter ook belangrijk om de wens van de patiënt mee te nemen in de behandelkeuzen. De modellen zullen zodanig vertaald moeten worden dat ze gebruikt kunnen worden voor 'shared decision-making' met de patiënt.

Top 6	Overige kennishiaten	Aantal keer geprioriteerd tijdens de derde prioriteringsronde
1	Oligometastasering	6x (1x patiënten)
2	Rol protonen in de thorax/long/mamma/oesophagus	1x
3	Organisatie follow-up	10x (1x patiënten)
4	Adaptieve radiotherapie	0x
5	Herbestraling (tolerantie dosis organen)	0x
6	Voorkeuren en verwachtingen patiënt	2x (1x patiënten)



Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie
t.a.v.
Postbus 8176
3503 RD Utrecht

datum 22 mei 2017
ons kenmerk 2017-37
voor informatie j.vanderkraan@patientenfederatie.nl;
a.tenbrinke@patientenfederatie.nl
uw kenmerk
onderwerp **Kennisagenda NVRO 2017**

Geacht bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie,

Middels deze brief geven wij aan dat de kennisagenda van de NVRO met inbreng van patiënten(organisaties) tot stand is gekomen.

De 10 geprioriteerde thema's worden zowel door radiotherapeuten als patiënten onderkend als belangrijk kennishiaten.

Namens Patiëntenfederatie Nederland,



Mr. Heleen Post
Manager Kwaliteit

