

Protonradiotherapie

Proton radiotherapy

dr. F. Hoebbers¹, dr. M. Unipan², dr. G. Bosmans², prof. dr. L. Boersma¹

SAMENVATTING

Protontherapie is een vorm van bestraling die gezonde weefsels nog beter spaart dan de huidige moderne fotonenbestraling en is sinds 2018 in Nederland beschikbaar. Protontherapie wordt toegepast bij standaardindicaties, waaronder kindertumoren, schedelbasistumoren en oogtumoren. Daarnaast zijn er indicaties volgens de zogenoemde 'model-based' benadering, waarbij op basis van een dosisreductie op normale weefsels een vermindering van complicaties wordt verwacht. Hiervoor komen in aanmerking patiënten met hoofd-halstumoren, borstkanker, hersentumoren, longkanker en in de nabije toekomst ook lymfomen en andere tumoren. Voor de 'model-based' benadering is er een vergelijking nodig tussen een 'state-of-the-art' fotonenplan en een protonenplan. Pas wanneer de dosisreductie op de normale weefsels zich vertaalt in een reductie van complicatiekansen is protontherapie geïndiceerd. In de dagelijkse praktijk zien we dat een klein deel van de patiënten volgens deze methode in aanmerking komt voor deze bestraling. Op deze manier wordt protonen verantwoord ingezet bij alleen die patiënten bij wie een klinisch voordeel wordt verwacht. (NED TIJDSCHR ONCOL 2020;17:70-5)

SUMMARY

Proton radiotherapy is able to spare normal tissues to a greater extent compared to modern photon therapy and is in clinical use in the Netherlands since 2018. It is used for standard indications, including pediatric tumors, base of skull tumors and eye tumors. In addition to that, there is a system with model-based indications, in which proton therapy is indicated if there is a dose-reduction to organs at risk, resulting in lower complication probabilities. The model-based approach is applied in patients with head and neck tumors, breast cancer, brain tumors, lung cancer and in the near future also for lymphoma and other types of cancer. For the model-based approach, a comparison is needed between a photon plan and a proton plan. Only if the dose-reduction to normal tissues is translated in a reduction of normal tissue complication probabilities, proton therapy is indicated. In clinical practice, a small proportion of patients is eligible for proton therapy based on this approach. By this, proton therapy is used responsibly and only applied in patients, in whom a clinical benefit is expected.

INLEIDING

In de radiotherapie wordt uitwendige bestraling veelal gegeven met behulp van fotonen. Hiermee zijn in de loop van de afgelopen decennia sterke verbeteringen bereikt door het toepassen

van steeds meer conformele bestralingstechnieken, dat wil zeggen dat het doelgebied (de tumor) steeds gericht kon worden bestraald en dat de stralenbelasting op de omliggende gezonde weefsels meer kon worden beperkt. De technieken

¹radiotherapeut, ²klinisch fysicus, afdeling Radiotherapie (MAASTRO), GROW – School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC+).

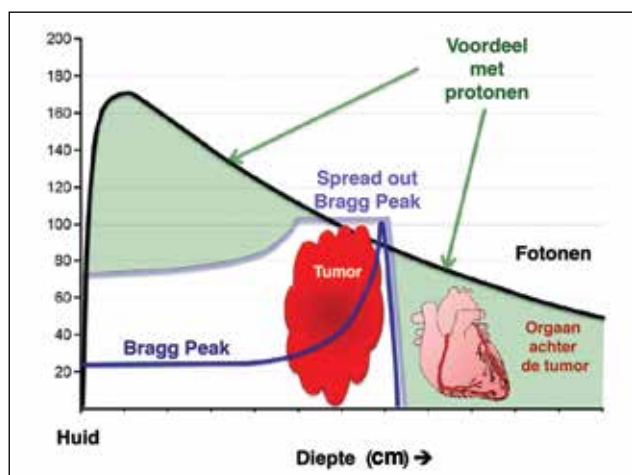
Correspondentie graag richten aan: dhr. dr. F.J.P. Hoebbers, radiotherapeut, afdeling Radiotherapie (MAASTRO), dr. Tanslaan 12, 6229 ET Maastricht, tel.: 088 44 55 600, e-mailadres: frank.hoebbers@maastro.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: protonen, radiotherapie

Keywords: protons, protontherapy, radiotherapy

ONTVANGEN 22 NOVEMBER 2019, GEACCEPTEERD 14 JANUARI 2020.



FIGUUR 1. Procentuele dosis-diepte curve voor fotonen en protonen met op de X-as de diepte in de patiënt vanaf de huid en op de Y-as de dosis in procent. Een protonenbundel (in donkerblauw) wordt gekenmerkt door een lage dosis bij intrede in het lichaam, waarna er op een zekere diepte een sterke dosisafgifte is die daarna zeer snel afneemt tot 0 (zgn. 'Bragg peak'). Door het combineren van meerdere 'Bragg peaks' kan een tumor met homogene dosis worden bestraald (in het gebied van de zgn. 'spread out Bragg peak', in lichtblauw), terwijl een orgaan achter de tumor gespaard blijft.

hebben zich ontwikkeld van simpele tweedimensionale radiotherapie naar driedimensionale radiotherapie (3D-RT), naar intensiteits-gemoduleerde radiotherapie (IMRT) naar de huidige 'state-of-the-art' technieken zoals rotatietherapie volumetrische gemoduleerde arc-therapie (VMAT).

De toepassing van deze moderne technieken stelt ons in staat om meer gezond weefsel te sparen, hetgeen voor de patiënt een positief effect betekent op de kwaliteit van leven en minder klachten in het dagelijks leven.¹ Zeker gezien de gestegen levensverwachting van kankerpatiënten is reductie van late complicaties van groot belang.² Voorbeelden hiervan zijn onder andere het voorkomen van droge mond en slikklachten in het hoofd-halsgebied, het verminderen van radiatiepneumonitis en het voorkomen van hart- en vaatschade bij bestraling van long- en borstkanker, en het verminderen van cognitieve schade na bestraling op het brein.

'State-of-the-art' radiotherapie heeft hierin op een aantal fronten al duidelijke verbeteringen kunnen bereiken. Verdere verbetering van functionele uitkomsten voor oncologische patiënten is echter gewenst.

PROTONRADIOThERAPIE

Een manier om dit te bereiken is de toepassing van protonradiotherapie. Protonen zijn positief geladen deeltjes die in tegenstelling tot fotonen hun dosis kunnen afgeven ter plaatse

van de tumor (de zogenoemde 'Bragg peak') en daarmee gezond weefsel vooral achter de tumor kunnen sparen (zie Figuur 1). Het gebruik van protonen in de radiotherapie is niet nieuw. De eerste patiënt werd reeds met protonen bestraald in de jaren vijftig van de vorige eeuw. Sindsdien zijn er in de afgelopen decennia op meerdere plaatsen in de wereld protonencentra gevestigd. Op dit moment zijn er wereldwijd 96 faciliteiten voor protonen in klinisch gebruik en zijn er tot en met 2018 in totaal 190.000 patiënten bestraald met protonen.^{3,4} Ter vergelijking, in totaal zijn er alleen al in Europa meer dan 1.400 radiotherapieklinieken waar per jaar meer dan 1.700.000 (fotonen)radiotherapiebehandelingen worden gegeven.⁵

PROTONENTHERAPIE IN NEDERLAND

Met de opening van het protonentherapiecentrum (PTC) in UMC Groningen begin 2018 is protonentherapie ook in Nederland beschikbaar. Op dit moment zijn er drie centra waar patiënten kunnen worden behandeld met protonen. Naast Groningen zijn dat Holland PTC in Delft en Maastricht Protonentherapie in Maastricht. Halverwege oktober 2019 zijn er inmiddels ruim 450 patiënten in Nederland met protonen bestraald, van wie bijna 90 kinderen. Ongeveer 80% van deze patiënten waren afkomstig uit de PTC's zelf; slechts 20% is verwezen uit niet-protonencentra.

Op basis van het 'Signalement Protonenbestraling' uit 2009 van de Gezondheidsraad en meerdere rapporten van het Zorginstituut Nederland (ZiN), heeft het ministerie van VWS in 2012 besloten om vier centra in Nederland een vergunning te verlenen.⁶ Naast de drie genoemde centra is er een vergunning verleend aan Amsterdam PTC. Deze vergunning is voornamelijk echter niet omgezet in een concreet protonencentrum. In totaal is er met deze centra een capaciteit om maximaal 2.200 patiënten per jaar te behandelen, wat overeenkomt met ongeveer 3-4% van het totaal aantal patiënten dat jaarlijks in Nederland radiotherapie ondergaat.

PATIËNTENSELECTIE VOOR PROTONENTHERAPIE

Volgens het 'Signalement Protonenbestraling' worden door de Gezondheidsraad vier categorieën indicaties voor protonentherapie onderscheiden.⁶ De eerste groep betreft de standaardindicaties, waaronder intra-oculaire tumoren, chordomen en chondrosarcomen, en pediatrische maligniteiten. Hiervoor bestaat internationaal consensus over de meerwaarde van protonen boven fotonen. De tweede indicatiegroep betreft patiënten die door behandeling met protonen op basis van voorspellingsmodellen een lagere kans hebben op bijwerkingen dan met fotonen (zogenoemde 'model-based' indicaties, zie volgende paragraaf). De derde indicatie omvat de preventie van secundaire stralings-geïnduceerde tumoren. In de vierde

categorie vallen de potentiële indicaties, waarbij in klinische studies kan worden onderzocht of bijvoorbeeld dosisescalatie op de tumor (bij gelijkblijvende dosis op de gezonde weefsels) tot betere resultaten leidt.

In Nederland is in de PTC's begonnen met het behandelen van patiënten die vallen onder de standaardindicaties en 'model-based' indicaties.

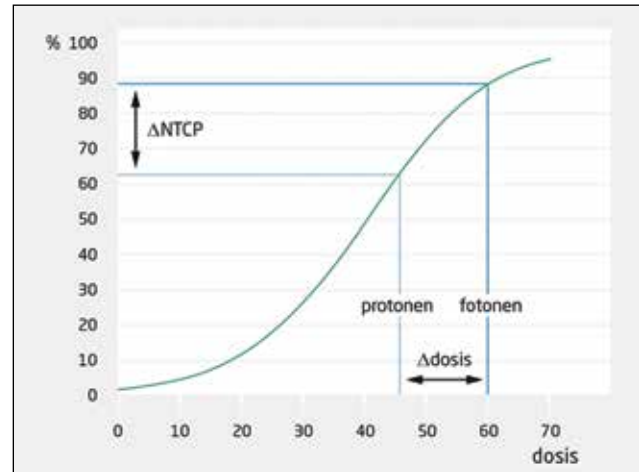
'MODEL-BASED' INDICATIE

In veel landen wordt protontherapie toegepast, omdat er op basis van in-silico-planningstudies is vastgesteld dat de dosis met protonen op een bepaald gezond orgaan minder was ten opzichte van fotonenbestraling zoals het hart of het gezonde longweefsel bij longkanker of de slikspieren bij hoofd-halskanker.⁷⁻⁹ Hierbij wordt dus enkel naar dosisreductie gekeken, maar niet naar een vermindering van daadwerkelijke bijwerkingen voor de patiënt. Protontherapie is duurder dan de standaard fotontherapie. Dit is een van de redenen geweest om in Nederland selectief met deze behandeling om te gaan. Dit wordt gedaan door alleen die patiënten te selecteren van wie kan worden verwacht dat protontherapie leidt tot een significante winst in reductie van bijwerkingen. In een kosteneffectiviteitsanalyse bleek protontherapie, mits toegepast bij deze groep geselecteerde patiënten, kosteneffectief, rekening houdend met een reductie van bijwerkingen met een positief effect op kwaliteit van leven en uiteindelijk minder secundaire gezondheidskosten.¹⁰

Er is sprake van een 'model-based' indicatie als er op basis van een vergelijking tussen een standaard fotonen- en een protonenbestralingsplan er een verschil is in dosis op normale weefsels (Δ dosis), die zich op basis van een voorspellingsmodel vertaalt in een klinisch relevant verschil in bijwerkingen ('normal tissue complication probability'; Δ NTCP). Het gaat hierbij dus niet om de dosisverlaging op de normale weefsels zelf als wel op de reductie van bijwerkingen (zie *Figuur 2*).

Er is hierbij in het algemene indicatieprotocol protontherapie bepaald wat een klinisch relevante reductie van bijwerkingen is, zoals kan worden uitgedrukt conform de 'Common Terminology Criteria for Adverse Events', versie 4.0.^{11,12} Om voor protonen in aanmerking te komen wordt voor de matig ernstige bijwerkingen (graad 2) een Δ NTCP van 10% of meer aangehouden, voor ernstige (graad 3) bijwerkingen 5% of meer en voor levensbedreigende of lethale (graad 4-5) bijwerkingen 2% of meer.

In 2012 bepaalde ZiN dat protonenbestraling voor de 'model-based' indicaties zorg is conform de stand van de wetenschap en praktijk.^{11,13} Protontherapie voor deze indicaties maakt daarom deel uit van het basispakket en is daarmee verzekerde zorg. De indicaties die het instituut tot nu toe heeft beoordeeld zijn hoofd-halskanker, borstkanker, long-



FIGUUR 2. Schematische weergave van de 'model-based' benadering.

De reductie in het complicatierisico (Δ NTCP) is te bepalen met de 'model-based' benadering. In dit voorbeeld geeft een reductie in dosis van 60 naar 45 Gy een reductie van de kans op een complicatie van bijna 88 naar 63%. *Figuur met toestemming overgenomen uit Boersma et al., Ned Tijdschr Geneeskd 2018;162:D2250.*

kanker en hersentumoren. De hersentumoren zijn, voor een geselecteerde categorie patiënten met een goede prognose, als standaardindicatie erkend, bij gebrek aan goede voorspellingsmodellen. Op het moment ligt het indicatieprotocol voor mediastinale lymfomen bij ZiN ter beoordeling.

Deze nieuwe benadering, de 'model-based' benadering genoemd heeft ook internationaal veel belangstelling gekregen en wordt intussen ook wel 'the Dutch Model' genoemd.¹⁴

NTCP-MODELLEN EN LANDELIJKE INDICATIEPROTOCOLLEN PROTONEN

Om de 'model-based' benadering te kunnen toepassen in de praktijk zijn predictiemodellen noodzakelijk die de kans op een bijwerking (NTCP) kunnen voorspellen aan de hand van een aantal factoren, waaronder dosis-volumeparameters op de normale weefsels en eventuele individuele patiënt- en/of tumorkarakteristieken.

Voordat een NTCP-model kan worden gebruikt voor een tumor-specifiek protocol in de 'model-based' benadering wordt in het algemeen een vijftal stappen doorlopen. Eerst wordt het meest veelbelovende model geselecteerd uit de literatuur of wordt een model ontwikkeld volgens de TRIPOD-criteria.¹⁵ Vervolgens vindt veelal een externe validatie van het model plaats, indien nodig, op een onafhankelijke dataset. Bij dit proces van het ontwikkelen en valideren van voorspellingsmodellen wordt samengewerkt met een onafhankelijke partner, 'The Health INnovation Center' (THINC) van het Julius

TABEL 1. Overzicht van de landelijke indicatieprotocollen voor protonentherapie.

Landelijk indicatieprotocol voor	NTCP-modellen beschikbaar voor	Graad complicaties	Benodigde Δ NTCP	Status per 1-1-2020
Tumoren in hoofd-halsgebied	<ul style="list-style-type: none"> Xerostomie Dysfagie 	Graad 2&3 Graad 2&3	10%&5% 10%&5%	Goedgekeurd
Borstkanker	<ul style="list-style-type: none"> 'Acute coronary events' 	Graad 4-5	2%	Goedgekeurd
Longkanker	<ul style="list-style-type: none"> Dysfagie Pneumonitis 2-jaars 'overall' mortaliteit (gerelateerd aan hartschade) 	Graad 2 Graad 2 Graad 4-5	10% 10% 2%	Goedgekeurd
Hersentumoren	Geen (zie tekst)	n.v.t.	n.v.t.	Goedgekeurd
Mediastinale lymfomen	<ul style="list-style-type: none"> 'Acute coronary events' 	Graad 4-5	2%	Ter beoordeling bij ZiN
Slokdarmkanker	<ul style="list-style-type: none"> Postoperatieve complicaties 2-jaars 'overall survival' (gerelateerd aan hartschade) 'Total toxicity burden' (samengesteld eindpunt) 	Graad 2&3 Graad 4-5 In ontwikkeling	10%&5% 2% In ontwikkeling	In ontwikkeling

Centrum van UMC Utrecht. Hierna vindt een 'invitational conference' plaats waar betrokken stakeholders input kunnen geven. In de volgende stap wordt het indicatieprotocol nogmaals besproken en vastgesteld in het landelijke tumor-specifieke tumorplatform van de NVRO. Ten slotte moet het indicatieprotocol worden goedgekeurd door ZiN.

In deze landelijke indicatieprotocollen worden per tumorsoort niet alleen de NTCP-modellen beschreven; ook worden aanbevelingen gedaan voor uniforme registratie van acute en late bijwerkingen en andere relevante variabelen.

HUIDIGE TOEPASSINGEN VAN PROTONEN OP BASIS VAN 'MODEL-BASED' INDICATIES

Op dit moment (januari 2020) zijn er landelijke indicatieprotocollen beschikbaar voor patiënten met hoofd-halstumoren, borstkanker, longkanker en hersentumoren. Een overzicht hiervan is te zien in *Tabel 1*.

Voor hersentumoren zijn er nog geen NTCP-modellen beschikbaar. Met protonen is echter een zeer duidelijke winst te behalen in de dosis op het gezonde hersenweefsel en de hippocampus.¹⁶ Sparen van deze structuren is relevant voor het behoud van neurocognitie na radiotherapie. Daarom is in het goedgekeurde landelijke indicatieprotocol voor hersentumoren geen NTCP-model opgenomen, maar een reductie in gemiddelde dosis in hersenen en in de hippocampus van meer dan 5% voor patiënten die een goede prognose hebben (waaronder de laaggradige gliomen).

De gegevens van alle patiënten die volgens de nu geldige landelijke indicatieprotocollen en bijbehorende NTCP-modellen met protonen worden behandeld, worden prospectief

geregistreerd in een centrale database in het kader van het ProTRAIT-project, waarbij onder andere de volgende parameters op een uniforme manier worden vastgelegd: 'baseline' patiënt-, tumor- en behandelkarakteristieken, acute en late toxiciteitgegevens (volgens CTCAE en door middel van kwaliteit-van-leven-vragenlijsten) en overleving en recidieven. Hiermee zullen in de nabije toekomst de NTCP-modellen worden gevalideerd en waar nodig worden aangepast. Deze validatie zal cyclisch worden herhaald, via 'rapid learning'-technieken, waarbij de NTCP-modellen continu worden aangepast aan de gegevens van een steeds groter wordende groep patiënten die met protonen zijn behandeld.¹⁷

PROTONENTHERAPIE IN DE PRAKTIJK

Een patiënt die voor bestraling in aanmerking komt en valt binnen de categorie van een van de genoemde indicatieprotocollen ondergaat zoals gebruikelijk een planning-CT-scan om de (fotonen)bestraling voor te bereiden. Op deze CT-scan wordt de tumor (het 'gross tumor volume'; GTV) en het te bestralen gebied (GTV inclusief gebieden van microscopische ziekte, het zogenoemde 'clinical target volume'; CTV) gedefinieerd, alsmede alle relevante normale weefsels. Vervolgens wordt in het 'treatment planning system' (TPS) een 'state-of-the-art' fotonenplan gemaakt, waarmee de patiënt kan worden bestraald. Om te beoordelen of een patiënt ook in aanmerking kan komen voor protonen, dient een planningsvergelijk te worden gemaakt, waarbij een planning met protonen wordt gemaakt. Hierbij dient eenzelfde bestralingsdosis te worden gegeven op het GTV en CTV. Indien de dosis op de normale weefsels voldoende wordt verminderd en wordt voldaan aan



FIGUUR 3. Een planningsvergelijk voor een hoofd-halspatiënt met cT3N3M0 supraglottisch larynxcarcinoom. Coupe van een CT van de hals, ter hoogte van de electieve halsklierbestraling beiderzijds met een zogenoemde 'boost' op halskliermetastasen. Links wordt de dosisverdeling van het protonenplan getoond, in het midden de dosisverdeling van het VMAT-fotonenplan en rechts het dosisverschil tussen beide. Het CTV is weergegeven in de roze lijnen, de bovenste slikspier is weergegeven in lichtgroen. Over de CT heen is de bestralingsdosis geprojecteerd in zogenoemde 'color-wash', waarbij de dosis in wit (50,07 Gy) het CTV omhult. In dit geval is duidelijk dat met name de bovenste slikspier en de mondholte met behulp van protonen beter kan worden gespaard met dosisverschillen die oplopen van 5 tot meer dan 10 Gy. In dit voorbeeld was de Δ NTCP voor graad 3-dysfagie 8,81%.

de reductie in de bijbehorende NTCP's komt de patiënt in aanmerking voor protonen. Zie *Figuur 3* voor een planningsvergelijk tussen fotonen en protonen.

Voor patiënten die worden behandeld in een van de PTC's is dit proces in de dagelijkse logistiek vrij eenvoudig in te richten. Ook voor patiënten uit andere radiotherapieklinieken is een verwijzingsprocedure ingericht die binnen 1-2 dagen uitsluitsel kan geven of er een indicatie voor protonentherapie bestaat. Hiervoor wordt de planning-CT-scan van het verwijzende centrum verstuurd naar het PTC, inclusief de relevante ingetekende structuren (tumor en normaal weefsel) en de fotonen-radiotherapiedosisverdeling. Deze scan kan worden ingelezen in het TPS en vervolgens wordt een protonenplan gemaakt. Indien er een relevante Δ NTCP wordt bereikt, kan de patiënt worden verwezen naar het PTC voor behandeling met protonen. Vanwege de reproduceerbaarheid van de intekeningen van zowel de structuren voor GTV en CTV alsmede voor de normale weefsels, is veel aandacht besteed aan uniformering van deze procedures binnen de landelijke tumorspecifieke platforms voor radiotherapie in Nederland conform de internationale richtlijnen.¹⁸⁻²⁰

Er is een aantal situaties die behandeling met protonen lastig maakt. Dit is vooral het geval indien in of nabij het doelvolumen artefacten op de CT-scan aanwezig zijn, bijvoorbeeld afkomstig van de amalgaamvullingen of metalen reconstructiemateriaal in de mandibula bij hoofd-halspatiënten.

Bij long- en borstkankerpatiënten kan de beweging van de tumor of van het gezonde weefsel effect hebben op de behandeling. Hiervoor moeten dan ook speciale maatregelen worden genomen, afhankelijk van de grootte van deze beweging. Vanwege de directe dosisafval van een protonenbundel na de 'Bragg peak' is de impact van eventuele positioningson-nauwkeurigheid en van anatomische veranderingen tijdens de bestraling op de radiotherapiedosis groter dan bij fotonen. Bijvoorbeeld bij hoofd-halstumoren en schedelbasistumoren kunnen dosisveranderingen optreden als gevolg van verandering van luchthoudendheid van bijvoorbeeld de neusbijholten. Deze invloed is bij een protonenbundel veel groter dan bij een fotonenbestraling. Daarom wordt bij protonentherapie dagelijks extra beeldvorming gedaan op het protonentoestel om de exacte instelling te reproduceren. Tevens wordt voorlopig nog wekelijks een planning-CT-scan herhaald waarop de dosis wordt berekend en indien nodig kan een planaanpassing worden verricht. Mogelijk kan deze extra beeldvorming in de loop der tijd worden verminderd; hiervoor is het echter nodig eerst meer gegevens te verzamelen en te analyseren.

CONCLUSIE

Protonentherapie is nu beschikbaar voor patiënten in Nederland. De toepassing vindt met name plaats op basis van de zogenoemde 'model-based' benadering. Hierbij worden op basis van predictiemodellen alleen die patiënten geselecteerd.

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Bestraling met protonen kan in vergelijking met de standaard fotonenradiotherapie de dosis op normale weefsels bij een vergelijkbare tumordosis verminderen.
- 2** Protonentherapie is nu beschikbaar in Nederland voor standaardindicaties (kindertumoren, oogtumoren en chordomen/chondrosarcomen) en voor zogenoemde ‘model-based’ indicaties.
- 3** Door middel van de ‘model-based’ benadering worden patiënten geselecteerd voor protonentherapie als er op basis van een planvergelijking tussen fotonen en protonen een klinisch significante reductie in late bijwerkingen mag worden verwacht.
- 4** Protonentherapie is een goed voorbeeld van ‘personalized medicine’, rekening houdend met kosteneffectiviteit.

teerd bij wie mag worden verwacht dat deze vorm van radiotherapie leidt tot minder langetermijncomplicaties. Bij slechts een beperkte groep patiënten heeft protonentherapie daarom meerwaarde. Zodoende is protonentherapie ook een vorm van ‘personalized medicine’, vooral gericht op functiebehoud na bestraling, waarbij we ook oog hebben voor kosteneffectiviteit. Tot op heden blijken vooral patiënten die primair in de PTC’s worden gezien, te worden behandeld met protonen; er zijn nog weinig verwijzingen van andere radiotherapiecentra voor patiënten die volgens de indicatieprotocollen wel voor een vergelijking en daarmee voor een behandeling met protonen in aanmerking zouden kunnen komen. Verklaringen hiervoor zijn dat deze nieuwe behandeling nog relatief onbekend is bij professionals en bij patiënten en dat van tevoren niet direct duidelijk is of een patiënt voordeel zal hebben. Daarnaast spelen logistieke redenen een rol, zoals het verwijzen zelf, het moeten herhalen van de voorbereidingen voor bestraling en bijvoorbeeld reisafstand naar een PTC.

REFERENTIES

1. Nutting CM, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12:127-36.
2. IKNL, cijfers over kanker. Te raadplegen via www.cijfersoverkanker.nl, bekeken op 24 oktober 2019.
3. Proton facilities in operation. Te raadplegen via www.ptcog.ch/index.php/facilities-in-operation, bekeken op 15 oktober 2019.
4. Number of patients treated with particle therapy. Te raadplegen via www.ptcog.ch/index.php/patient-statistics, bekeken op 15 oktober 2019.
5. Zubizarreta E, et al. Analysis of global radiotherapy needs and costs by geographic region and income level. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2017;29:84-92.
6. Signalement protonenbestraling. Den Haag: Gezondheidsraad, 2009.
7. Roelofs E, et al. Results of a multicentric in silico clinical trial (ROCOCO): comparing radiotherapy with photons and protons for non-small cell lung cancer. *J Thoracic Oncol* 2012;7:165-76.
8. Wink KC, et al. Photons, protons or carbon ions for stage I non-small cell lung cancer - Results of the multicentric ROCOCO in silico study. *Radiother Oncol* 2018;128:139-46.
9. Van der Laan HP, et al. The potential of intensity-modulated proton radiotherapy to reduce swallowing dysfunction in the treatment of head and neck cancer: a planning comparative study. *Acta Oncol* 2013;52:561-9.
10. Ramaekers BL, et al. Protons in head-and-neck cancer: bridging the gap of evidence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:1282-8.
11. Rapport protonentherapie. Diemen: College voor Zorgverzekeringen, 2009.
12. Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0. Te raadplegen via www.eortc.be/services/doc/ctc, bekeken op 24 oktober 2019.
13. Rapport Indicaties voor protonentherapie (deel 2): model-based indicaties. Diemen: College voor Zorgverzekeringen, 2011.
14. Langendijk JA, et al. Selection of patients for radiotherapy with protons aiming at reduction of side effects: the model-based approach. *Radiother Oncol* 2013;107:267-73.
15. Collins GS, et al. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD). *Ann Intern Med* 2015;162:735-6.
16. Eekers DB, et al. Intensity-modulated proton therapy decreases dose to organs at risk in low-grade glioma patients: results of a multicentric in silico ROCOCO trial. *Acta Oncol* 2019;58:57-65.
17. Lambin P, et al. Modern clinical research: how rapid learning health care and cohort multiple randomised clinical trials complement traditional evidence based medicine. *Acta Oncol* 2015;54:1289-300.
18. Brouwer CL, et al. CT-based delineation of organs at risk in the head and neck region: DAHANCA, EORTC, GORTEC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology and TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 2015;117:83-90.
19. Gregoire V, et al. Delineation of the primary tumour clinical target volumes (CTV-P) in laryngeal, hypopharyngeal, oropharyngeal and oral cavity squamous cell carcinoma: AIRO, CACA, DAHANCA, EORTC, GEORCC, GORTEC, HKNPCSG, HNCIG, IAG-KHT, LPRHHT, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology, PHNS, SBRT, SOMERA, SRO, SSHNO, TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 2018;126:3-24.
20. Eekers DB, et al. The EPTN consensus-based atlas for CT- and MR-based contouring in neuro-oncology. *Radiother Oncol* 2018;128:37-43.