



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag

2023029496

Datum 14 september 2023
Betreft Marginale toetsing amendement Landelijk Indicatieprotocol
Protonentherapie Neuro-oncologische tumoren versie 1.1

Zorginstituut Nederland
Zorg
Advies Pakket en Kwaliteit
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl
T +31 (0)20 797 85 55
Contactpersoon
mw. Y. Kusumanto
T +31683156181

Onze referentie
2023029496

Geachte heer Kuipers,

In vervolg op onze eerdere rapporten en brieven over protonentherapie heeft Zorginstituut Nederland het amendement van het 'Indicatieprotocol Protonentherapie Neuro-oncologische tumoren' van de Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO) beoordeeld.¹ Onze conclusie is dat protonentherapie voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk bij de in het amendement genoemde indicaties. Na een deliberatief proces waarin verschillende bevindingen worden afgewogen, is geconcludeerd dat de conclusie over de stand van de wetenschap en praktijk na een marginale toetsing standhoudt. Voor de beoordeling van deze interventie-indicatiecombinatie kan worden volstaan met een marginale toetsing.

Ter introductie

Protonentherapie is een vorm van precisie radiotherapie, waarmee straling met een grotere nauwkeurigheid geleverd kan worden dan met de traditionele vorm van radiotherapie, namelijk fotonentherapie. Door de straling preciezer op de tumor te richten, kan de dosis op de omliggende gezond weefsels of organen worden gereduceerd. Het Zorginstituut heeft meerdere standpunten ingenomen over protonentherapie bij verschillende indicaties, waaronder in 2018 een positief standpunt over protonentherapie bij indicatie neuro-oncologische tumoren. Dit betekent niet dat iedere patiënt met een neuro-oncologische tumor automatisch in aanmerking komt voor vergoeding van protonentherapie ten laste van het basispakket. Dat is alleen het geval als de verwachting is dat zij een belangrijk voordeel zullen hebben van protonentherapie in vergelijking met een andere moderne bestralingstechniek met fotonen. Om de patiënten die in aanmerking komen voor protonentherapie zorgvuldig te kunnen selecteren, heeft de beroepsgroep van radiotherapeuten (de Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie, de NVRO) het 'Indicatieprotocol Protonentherapie Neuro-oncologische tumoren' opgesteld. In het vorig jaar door de NVRO vastgestelde amendement is een indicatie uitbreiding en een indicatieaanscherping opgenomen. Deze hebben wij beoordeeld.

¹ Het gereviseerde Landelijk Indicatie Protocol Neuro-oncologische tumoren is te vinden op de website van de NVRO: <https://nvro.nl/publicaties/rapporten>

Conclusie Zorginstituut

Onze conclusie is dat protonentherapie bij de in het amendement genoemde indicaties een te verzekeren prestatie is ingevolge de Zorgverzekeringswet. Het gaat hierbij om graad 3 astrocytomen met IDH mutatie en om niet neuro-oncologische tumoren, die gelegen zijn in de nabijheid van hersenweefsel. Voorbeelden hiervan zijn het hypofyse-adenoom, neusbijholtetumoren. Bij bestraling van deze tumoren kan het gezonde omliggende hersenweefsel ongewenste straling meekrijgen. Vanwege de lange levensverwachting van deze patiënten lopen zij risico op het ontwikkelen van late complicaties als gevolg van deze straling, waarbij met name neurocognitieve stoornissen als een belangrijk risico worden gezien. Door de straling preciezer op de tumor te richten, kan de dosis op het omliggende gezonde hersenweefsel worden gereduceerd, en daarmee wordt het risico op neurocognitieve stoornissen verkleind.

De indicatieaanscherping betreft patiënten met een graad 3 meningeoom. Aanvankelijk vormden alle graderingen van het meningeoom een indicatie voor protonentherapie. Op basis van het amendement komen alleen patiënten met een graad 1 of 2 meningeoom in aanmerking voor protonentherapie. De laatste literatuurinzichten laten namelijk zien dat patiënten met een graad 3 meningeoom een ongunstige levensverwachting hebben waardoor zij niet toekomen aan het ontwikkelen van neurocognitieve stoornissen ten gevolge van late radiatieschade.

Toelichting

Eerder is in een standpunt beoordeeld dat het aannemelijk is dat protonentherapie bij neuro-oncologische tumoren de kans op (late) neurocognitieve stoornissen verlaagt. Deze conclusie is gebaseerd op studies die een dosis-volume-effect relatie laten zien van de hoeveelheid straling op gezond hersenweefsel en het optreden van neurocognitieve stoornissen. Deze stoornissen zijn irreversibel en progressief van aard, en hebben grote impact op het functioneren en de kwaliteit van leven. Met protonentherapie kan bij een deel van de patiënten de stralingsdosis op gezond hersenweefsel in belangrijke mate gereduceerd worden in vergelijking met fotonentherapie, waarmee het risico op neurocognitieve stoornissen wordt verkleind. Aangezien deze functiestoornissen pas na circa 5-10 jaar tot uiting komen, is dit vooral relevant voor patiënten met een hersentumor met een relatief gunstige prognose.

Het Zorginstituut heeft - in navolging van het Signalement Protonenbestraling van de Gezondheidsraad uit 2009 – tot nog toe de oorsprong van de maligniteit en de kans op door de bestraling aangebrachte schade aan omliggend gezond weefsel als uitgangspunt voor de beoordeling genomen.² Er is daarbij wel direct onderkend dat bij bestraling van andere maligniteiten die qua bestraald gebied (min of meer) dezelfde lokalisatie hebben, dezelfde schade kan optreden. Dat betekent dat protonentherapie ook bij bestraling van andere maligniteiten tot klinisch relevante meerwaarde kan leiden. Dat is het geval bij de huidige indicatie uitbreiding: ook voor tumoren die niet hun oorsprong hebben in hersenweefsel, maar die wel in de buurt van hersenweefsel liggen, geldt dat behandeling met protonentherapie de kans op neurocognitieve stoornissen bij een deel van de

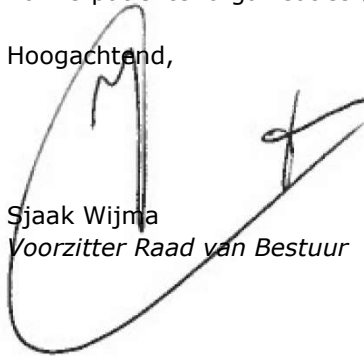
² Rapport van de Gezondheidsraad:
<https://www.gezondheidsraad.nl/binaries/gezondheidsraad/documenten/adviezen/2009/12/11/protonenbestraling/dossier-protonenbestraling.pdf>

patiënten in belangrijke mate kan verlagen.

De datum van de betreffende amendement, te weten 14 maart 2023, geldt in dit kader als ingangsdatum van de conclusie van het Zorginstituut in deze brief.

Deze brief sturen wij ter informatie en bevestiging per email aan de NVRO, Zorgverzekeraars Nederland (ZN), de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK) en de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa).

Hoogachtend,

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized 'S' followed by a smaller, more complex mark.

Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Zorg
Advies Pakket en Kwaliteit

Datum
14 september 2023

Onze referentie
2023029496

Standpunt Zvw

Marginale toetsing - Amendement Landelijk Indicatieprotocol Protonentherapie Neuro-oncologische tumoren versie 1.1

Aanleiding

De Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO) heeft een verzoek ingediend voor een indicatie uitbreiding én voor indicatieaanscherping voor protonentherapie ter preventie van (late) complicaties bij neuro-oncologische tumoren. Nieuwe inzichten vanuit de wetenschappelijk literatuur zijn de aanleiding tot deze indicatieaanpassingen. Hiervoor heeft de NVRO een amendement op het bestaande landelijk indicatie protocol protonentherapie voorgelegd. Onderliggend aan het bestaande landelijk indicatieprotocol is het positieve standpunt uit 2018 van Zorginstituut Nederland over protonentherapie bij neuro-oncologische tumoren. De NVRO geeft in het amendement de literatuuronderbouwing gegeven voor de volgende indicatieaanpassingen:

- graad 3 meningeoom behoort expliciet niet tot de doelpopulaties (indicatie aanscherping).
- graad 3 astrocytoma met IDH mutatie behoort tot een van de doelpopulaties (indicatie uitbreiding).

Achtergrond

Protonentherapie is een vorm van precisie radiotherapie, die bij bepaalde indicaties voordelen kan bieden ten opzichte van de 'state of the art' technieken met fotonen. Door de fysische eigenschappen van protonen is het mogelijk om gezond weefsel in de nabijheid van de tumor zo min mogelijk te belasten met ongewenste straling. In de afgelopen jaren heeft het Zorginstituut verschillende positieve standpunten uitgebracht over protonentherapie met als doel (late) radiatie-geïnduceerde bijwerkingen te voorkomen.^{1,2}

In 2018 heeft het Zorginstituut een positief standpunt uitgebracht over protonentherapie bij de indicatie neuro-oncologische tumoren. In het geval van hersentumoren kan het omliggend gezonde hersenweefsel als kritiek weefsel beschouwd worden waarbij schade een potentieel grote impact op de kwaliteit van leven heeft. In haar standpunt concludeert het Zorginstituut dat voldoende aannemelijk is dat protonentherapie meerwaarde heeft ten opzichte van (optimale) fotonentherapie. Protonentherapie verlaagt het risico op (late) complicaties omdat het minder ongewenste straling op omliggende kritieke hersenstructuren geeft, bij een gelijkwaardige effectiviteit op tumorcontrole en overleving ten opzichte van fotonentherapie. Dit betekent niet dat iedere patiënt met een neuro-oncologische tumor automatisch in aanmerking komt voor vergoeding van protonentherapie ten laste van het basispakket. Voor iedere individuele verzekerde zal moeten worden nagegaan of protonentherapie in haar/zijn geval de meest geëigende vorm van radiotherapie is in vergelijking met andere optimale fotonen bestralingstechnieken. Deze indicatiestelling vindt plaats aan de hand van het Landelijk indicatieprotocol neuro-oncologische tumoren van 25 juni 2018 van de NVRO. Wordt op basis van dit protocol geconcludeerd dat protonentherapie voor een verzekerde met een neuro-oncologische tumor de behandeling van eerste keuze is, dan mag de zorgverzekeraar ervan uitgaan dat de betreffende verzekerde ook 'redelijkerwijs is aangewezen op' protonentherapie en dat deze behandeling in dat geval voor vergoeding ten laste van de basisverzekering in aanmerking komt.

¹ Verzekerden met één van de hierna genoemde indicaties (model-based), komen voor (vergoeding van) protonentherapie ten laste van de basisverzekering in aanmerking, maar alleen indien een behandelaar-radiotherapeut met toepassing van de respectievelijke Landelijk indicatieprotocollen van de NVRO heeft geconcludeerd dat voor de betreffende patiënt een klinisch relevant voordeel is te verwachten. Het betreft de volgende indicaties: Hoofd-hals tumoren, Borstkanker, Neuro-oncologische tumoren, Craniospinale as bestraling, Primair longcarcinoom en overige intra-thoracale tumoren zoals genoemd in het betreffende indicatieprotocol. Zie ook: [Protonentherapie \(Zvw\) | Verzekerde zorg | Zorginstituut Nederland](#)

² Standpunt standaard indicaties voor protonentherapie: [Standpunt Protonentherapie: Indicaties voor protonentherapie \(deel 1\) - Intra-oculaire tumoren, Chordomen/chondrosarcomen en Pediatriche tumoren | Standpunt | Zorginstituut Nederland](#)

Positionering, claim en richtlijnen

Neuro-oncologische tumoren zijn relatief zeldzame tumoren. Primaire hersentumoren worden ingedeeld naar plaats van ontstaan. Gliomen, ontstaan uit steunweefsel van de hersenen, zijn een belangrijke groep hersentumoren. Gliomen worden onderverdeeld in glioblastomen, astrocytomen, oligodendrogliomen. Meningeomen zijn tumoren van het hersenvlies. De grootste groep is de jongvolwassen patiënt met veelal laaggradige gliomen (graad 1-2). Het betreft ongeveer 330 patiënten per jaar (totaal incidentie van ongeveer 1300).³ Het aantal patiënten waarvoor de NVRO indicatie uitbreiding voorstelt (astrocytoma graad 3 met IDH mutatie) gaat om circa 30-40 patiënten per jaar extra.

De prognose van patiënten met een glioom varieert sterk. Bekend zijn een aantal gunstige prognostische factoren zoals jonge leeftijd, een klein tumorvolume en een relatief gunstige tumorlocatie die chirurgische behandeling niet beperken. Bekende ongunstige factoren zijn onder andere hoge tumorload/-volume, graad 3 histologische tumorgraad. Naast deze klinische prognostische factoren zijn er, met de ontwikkelingen binnen de moleculaire pathologie, gegevens uit de literatuur die erop wijzen dat het moleculaire profiel van de tumor medebepalend is voor de prognose van patiënten, te weten de aan- of afwezigheid van een IDH mutatie⁴ of een 1p/19q co-deletie.^{4,5,6}

Positionering en claim

Protontherapie komt in de plaats van fotontherapie bij patiënten met een neuro-oncologische tumor waarbij een indicatie voor radiotherapie bestaat. Geclaimd wordt dat behandeling met protontherapie bij patiënten met een neuro-oncologische tumor in vergelijking met optimale radiotherapie met fotonen leidt tot een afname in de kans op (late) radiatie geïnduceerde neurocognitieve stoornissen met grote impact op de kwaliteit van leven van de patiënt, doordat protontherapie minder straling op het omliggende gezonde hersenweefsel geeft dan optimale radiotherapie met fotonen. In het standpunt van 2018 gaat het specifiek om de groep patiënten met een gunstige prognose gedefinieerd als een 10 jaars overleving van $\geq 50\%$. Deze patiënten lopen gezien de lange overleving, het risico op het ontwikkelen van neurocognitieve stoornissen die meestal na een latentieperiode van circa 5-10 jaar kunnen ontstaan. De doelpopulatie waarover positief geoordeeld is in het standpunt van 2018, was exclusief patiënten met graad 3 astrocytoma (zie bijlage 1), en werden patiënten met een graad 3 meningeoom niet expliciet uitgesloten, hoewel al bekend was dat hun 10 jaars overleving $< 50\%$ was. In de praktijk is de beroepsgroep zeer terughoudend geweest om patiënten met een graad 3 meningeoom (curatief) te behandelen vanwege de ongunstige prognose.

Richtlijnen en consensus

Protontherapie is nog niet opgenomen in de Nederlandse behandelrichtlijn voor neuro-oncologische tumoren. Zo ook is protontherapie nog niet opgenomen in internationale richtlijnen met betrekking tot neuro-oncologische tumoren. Er worden wel aanbevelingen gedaan over de plaats van radiotherapie (met fotonen) bij de beschreven patiëntengroep. De gebruikelijke behandeling bij primaire hersentumoren is afhankelijk van de ernstgradering. Samengevat komen deze aanbevelingen erop neer dat binnen de radiotherapie internationale consensus is dat onnodige straling op gezond hersenweefsel zoveel mogelijk voorkómen moet worden aangezien straling op gezond hersenweefsel leidt tot een verhoogd risico op late

³ <https://www.iknl.nl/oncologische-zorg/tumorteams/neuro-oncologie>

⁴ Pignatti F, van den Bent M, Curran D, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol.* 2002;20(8):2076-2084.

⁵ Chang EF, Smith JS, Chang SM, et al. Preoperative prognostic classification system for hemispheric low-grade gliomas in adults. *J Neurosurg.* 2008;109(5):817-824.

⁶ Youland RS, Schomas DA, Brown PD, et al. Changes in presentation, treatment, and outcomes of adult low-grade gliomas over the past fifty years. *Neuro Oncol.* 2013;15(8):1102-1110.

neurocognitieve schade bij patiënten met een gunstige prognose. Daarom was de consensus om een afwachtend beleid te voeren bij patiënten die ondanks laaggradige tumor toch een indicatie hebben voor radiotherapie (bijvoorbeeld bij progressieve ziekte). De internationale consensus van afwachtend beleid is echter drastisch veranderd na het verschijnen van de publicatie van Buckner et al. (2016).⁷ Uit deze publicatie komt naar voren dat direct postoperatief starten met radiotherapie in combinatie met chemotherapie, de overlevingskans aanzienlijk verbeterde bij patiënten graad II glioom. Voor patiënten met een graad III glioom geldt al langere tijd dat zij direct postoperatief behandeld worden met radiotherapie gecombineerd met chemotherapie. In alle gevallen is de behandeling in opzet curatief.

Literatuur

Passend onderzoeksprofiel

Aan de basis van het landelijk indicatieprotocol ligt het positieve standpunt van het Zorginstituut uit 2018. Het doel van toepassing van protonentherapie in voorliggende casus is het reduceren van (late) neveneffecten is. Het ligt niet voor de hand om dit d.m.v. vergelijkende studies (randomised controlled trials of RCT's) te willen aantonen. Deze bijwerkingen zijn in de regel zeldzaam en doen zich in veel gevallen tot (vele) jaren na de behandeling voor (bijvoorbeeld cardiotoxiciteit, neurotoxiciteit, secundaire tumoren). RCT's van voldoende grote om klinische relevante verschillen in deze zeldzame bijwerkingen te kunnen detecteren zijn veelal niet haalbaar. Daarnaast vereist de latentietijd van late radiatieschade een lange follow-up duur waardoor geobserveerde verschillen in bijwerkingen omgeven worden met onzekerheden door vertekening van uitkomsten (bias). Reductie van bijwerkingen kan daarom beter aangetoond worden door middel van observationele studies.^{8,9} Hoe het Zorginstituut haar positieve standpunt heeft onderbouwd voor protonentherapie bij neuro-oncologische tumoren is samengevat in bijlage 1.

De centrale vraag is of het positieve standpunt uit 2018 nog opgaat voor patiënten met een meningeoom graad 3 omdat volgens de nieuwste inzichten zij geen gunstige prognose hebben en daarmee de kans op late radiatieschade niet aan de orde is? Voor patiënten met graad 3 astrocytoma is de vraag of het standpunt uit 2018 opgaat omdat zij volgens nieuwe inzichten een gunstige prognose hebben en daarmee kans op late radiatieschade met fotonen? In de voorliggende beoordeling dient daarom de onderbouwing voor prognose (c.q. overlevingswinst onder de vigerende behandelregimes) onderzocht te worden: wat is de prognose van genoemde doelpopulaties? In klinische studies, al dan niet vergelijkend (zie hierboven) waarin de betreffende prognostische kenmerken prospectief bepaald zijn kan worden onderzocht of vigerende behandelinterventies (te weten systemische behandeling al dan niet gecombineerd met radiotherapie) bij patiënten bij wie de betreffende prognostische kenmerken, daadwerkelijk leidt tot gezondheidswinst in vergelijking met een groep patiënten zonder deze prognostische kenmerken. Om geïnccludeerd te worden als passend onderzoek is de voorwaarde gesteld dat een vergelijking is gemaakt op (cruciale) patiëntrelevante uitkomstmaten (overleving of kwaliteit van leven).

Extrapolatie naar niet neuro-oncologische tumoren

Het Zorginstituut heeft - in navolging van het Signalement Protonenbestraling van de Gezondheidsraad uit 2009 - tot nog toe de oorsprong van de maligniteit en de kans op door de bestraling aangebrachte schade aan omliggend gezond weefsel als uitgangspunt voor de

⁷ Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, et al. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. *N Engl J Med* 2016; 374(14): 1344-55

⁸ Offringa M, Assendelft W, Scholten R. Inleiding in evidence-based medicine. Klinisch handelen gebaseerd op bewijsmateriaal. Tweede, herziene druk. Bohn Stafleu van Loghum. Houten/Antwerpen 2003.

⁹ Rapport van de Gezondheidsraad:
<https://www.gezondheidsraad.nl/binaries/gezondheidsraad/documenten/adviezen/2009/12/11/protonenbestraling/dossier-protonenbestraling.pdf>

beoordeling genomen.⁹ Er is daarbij wel direct onderkend dat bij bestraling van andere maligniteiten die qua bestraald gebied (min of meer) dezelfde lokalisatie hebben, dezelfde schade kan optreden. De achtergrond (onderbouwing) hiervan is als volgt: de effecten van ioniserende straling op gezond weefsel worden bepaald door de intrinsieke gevoeligheid voor straling van dat type (gezond) weefsel en niet door de intrinsieke stralengevoeligheid van de maligniteit. Dit betekent dat bij bestraling van verschillende maligniteiten die qua bestraald gebied (min of meer) eenzelfde lokalisatie hebben, dezelfde type schade zal optreden in het omringende gezonde weefsel, ongeacht de oorsprong van de maligniteit. Omdat het Zorginstituut voor de genoemde indicaties destijds een positief standpunt heeft ingenomen, ligt het in de rede om vanuit een al positief beoordeeld LIPP eerder te bezien of extrapolatie toegepast kan worden. Dit kan bijvoorbeeld van belang zijn, als het een maligniteit betreft die zeldzaam is waardoor het ontwikkelen van een tumorspecifiek NTCP model niet haalbaar is omdat er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn om de beschreven dosisreductie te vertalen naar een schatting van de afname van het complicatierisico.

Bevindingen

De NVRO heeft op basis van voortschrijdende wetenschappelijke inzichten met betrekking tot bepaalde prognostische factoren, literatuur voorgelegd op basis waarvan zij komen tot indicatieaanscherping voor patiënten met een graad 3 meningeoom respectievelijk een indicatieuitbreiding voor graad 3 astrocytomen met een IDH mutatie.

Graad 3 meningeoom

Een recente systematisch literatuuroverzicht van Bergner et al. 2022 beschrijft 30 studies naar de effectiviteit van de radiotherapie (adjuvant of door middel van stereotaxie) bij graad 3 meningeomen. In zes van de 30 studies werden de resultaten samengevat in een meta-analyse.¹⁰ De gepoolde data laten een 5 jaars Overall Survival (OS) van 53% zien voor adjuvante radiotherapie. De drie-jaars OS na stereotactische radiotherapie was 0%.

Graad 3 astrocytoom met IDH mutatie

Van den Bent et al. 2021 onderzochten in een gerandomiseerde, open-label fase 3 studie de effectiviteit van temozolamide al dan niet gecombineerd met radiotherapie.¹¹ Het betrof een grote multicenter studie in Australië, Europa en de VS. In deze studie werden 751 patiënten met nieuw gediagnosticeerd graad 2 en 3 glioom met 1p/19q non-co-deletie (prospectief) gerandomiseerd voor behandeling met temozolamide +/- radiotherapie. In een amendement op het studieprotocol waren, op basis van voortschrijdende wetenschappelijke inzichten werden vanaf 2011 ook de IDH1 en IDH2 mutatie status deels retrospectief deels prospectief geanalyseerd. In een tweede interim-analyse wordt de 10 jaar OS gerapporteerd van 50% voor patiënten met een astrocytoom met IDH mutatie. In andere gerandomiseerde studies waarin gekeken is naar chemo-radiotherapie bij hooggradige tumoren (graad 2-3), is de moleculaire status meestal niet prospectief bepaald. Post-hoc bepalingen en subgroep analyses rapporteren een 10 jaars algehele overleving variërend van 40% tot 80% voor patiënten met een IDH mutatie. In het algemeen rapporteren studies een 10 jaars OS van circa 50%-60% met de vigerende radiotherapie technieken. Daarentegen wordt een 5 jaars OS van 15% en 20% gerapporteerd bij patiënten zonder IDH mutaties (zie tabel in bijlage 2).

Bespreking

Ten grondslag aan het Landelijk indicatieprotocol protonentherapie en het amendement ligt het positieve standpunt uit 2018. In dit standpunt concludeert het Zorginstituut dat er een (causale) relatie is tussen eerdere radiotherapie en het ontstaan van (late) complicaties zoals

¹⁰ Bergner et al. Adjuvant radiotherapy and stereotactic radiosurgery in grade 3 meningiomas - a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev.* 2022 Aug;45(4):2639-2658

¹¹ van den Bent MJ, Tesileanu CMS, Wick W, et al. Adjuvant and concurrent temozolamide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma (CATNON; EORTC study 26053-22054): second interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2021;22(6):813-823

neuro-cognitieve stoornissen. Dit geldt in het bijzonder voor patiënten met een gunstige prognose, aangezien het ontstaan van deze stoornissen een latentietijd hebben van circa 10 jaar. Er waren onvoldoende gegevens beschikbaar om de beschreven dosisreductie te vertalen naar een schatting van de afname van het complicatierisico (in een percentage). Desalniettemin is het aannemelijk, op basis van de studies die een dosis-volume-effect relatie laten zien, dat een lagere stralingsdosis op kritieke hersenstructuren de kans op (late) complicaties, die vaak irreversibel en progressief van aard zijn, en grote impact op het functioneren en de kwaliteit van leven hebben, verlaagt. Deze argumenten wegende concludeerde het Zorginstituut dat dat protonentherapie in dit specifieke geval van toepassing is op patiënten neuro-oncologische tumoren met een gunstige prognose (d.w.z. 10-jaaroverleving van meer dan $\geq 50\%$).

Op basis van nieuwe inzichten uit de wetenschappelijke literatuur bij graad 3 meningeomen is aannemelijk dat de prognose ongunstig is: met 5 jaars OS van circa 50% is het onwaarschijnlijk dat de 10 jaars OS hoger zal zijn.¹⁰ Door de korte levensverwachting is de kans op late radiatieschade met neurcognitieve stoornissen niet aan de orde. Dit maakt dat het positieve standpunt uit 2018 voor de groep patiënten met een graad 3 meningeoom niet meer van toepassing is. In het oorspronkelijke landelijke indicatieprotocol was deze groep nog opgenomen als een van de doelpopulaties voor protonentherapie.

Patiënten met graad 3 astrocytoom met een IDH mutatie lijken een goede prognose te hebben: subgroep analyses en post-hoc analyses uit diverse vergelijkende studies wijzen in dezelfde richting van een 10 jaars OS van $\geq 50\%$. De overlevingsduur is gunstig en maakt daarmee de kans op late radiatieschade met fotonen reëel. Dit maakt dat het positieve standpunt uit 2018 van toepassing is voor de groep patiënten met een astrocytoom graad 3 astrocytoom met een IDH mutatie.

In navolging van het Signalement Protonenbestraling van de Gezondheidsraad uit 2009 – kan gesteld worden dat de indicatie uitbreiding ook geldt voor tumoren die qua bestraald gebied (min of meer) dezelfde lokalisatie hebben (zie boven onder extrapolatie naar niet neuro-oncologische tumoren).¹² Niet neuro-oncologische tumoren die qua bestraald gebied overeenkomen met neuro-oncologische tumoren zijn zeldzame tumoren zoals bijvoorbeeld het hypofyse-adenoom en neusbijholtetumoren. Tumoren met een goede prognose (10 jaars OS $\geq 50\%$) lopen kans om late complicaties te ontwikkelen. Het ligt in de rede dat het positieve standpunt uit 2018 ook van toepassing is voor de groep patiënten met zeldzame tumoren met een bestraald gebied die overeenkomt met het bestralingsgebied bij neuro-oncologische tumoren.

Conclusie Stand Wetenschap en Praktijk

Op basis van de huidige wetenschappelijk onderbouwing en aanvullende argumenten concludeert het Zorginstituut dat protonentherapie bij patiënten met een graad 3 meningeoom niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Gevolg hiervan is dat deze interventie bij genoemde indicatie niet meer behoort tot te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

Op basis van de huidige wetenschappelijke onderbouwing en aanvullende argumenten concludeert het Zorginstituut dat protonentherapie bij graad 3 astrocytomen met IDH mutatie en andere zeldzame niet neuro-oncologische tumoren die gelegen zijn in de nabijheid van hersenweefsel, voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Gevolg hiervan is dat deze interventie bij genoemde indicatie behoort tot te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

¹² Rapport van de Gezondheidsraad:

<https://www.gezondheidsraad.nl/binaries/gezondheidsraad/documenten/adviezen/2009/12/11/protonenbestraling/dossier-protonenbestraling.pdf>

Waarborgen voor passende zorg

In het landelijk indicatie protocol wordt beschreven waar een prospectieve dataregistratie van late complicaties na protonetherapie minimaal aan moet voldoen. Een belangrijk initiatief in Nederland op dit vlak is ProTRAIT-project ³³. Het ProTRAIT-project is een door het KWF gesubsidieerd multicenter project met als doel: (1) de inhoud van de prospectieve dataregistraties t.b.v. protonetherapie vast te leggen, en (2) de ICT-infrastructuur hiervoor op te zetten. Hierin is het testen van neurocognitieve functies als verplicht onderdeel opgenomen.

Ingangsdatum

De datum van het gereviseerde protocol, 20 februari 2022, geldt als ingangsdatum.

Zorginstituut Nederland


Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Bijlage 1. Werkwijze van beoordelen Standpunt uit 2018: Protonentherapie bij neuro-oncologische tumoren

Een RCT geeft bij de beoordeling van de effectiviteit en de complicatiekansen van een nieuwe bestralingstechniek de meest betrouwbare resultaten. Omdat laaggradige hersentumoren zeldzaam zijn, en de relevante complicaties zich vaak pas vele jaren na behandeling met radiotherapie voordoen zouden de resultaten van een RCT vele jaren op zich laten wachten. Daarnaast zou men zich kunnen afvragen of het verenigbaar is met het principe van equipose en het ALARA-principe om een RCT uit te voeren waarin een deel van de patiënten gerandomiseerd zou worden voor een behandeling (d.w.z. fotonentherapie) die een ongunstigere dosisverdeling in de gezonde weefsels heeft ten opzichte van de te onderzoeken interventie (d.w.z. protonentherapie). Om deze redenen is het niet waarschijnlijk dat onderbouwing voortkomend uit RCT's beschikbaar zijn of zullen komen. In lijn met onze eerdere standpunten aangegeven dat er sprake is van een technische variant, waardoor ook andere studies dan een RCT passend worden geacht. In het specifieke geval van protonentherapie en in lijn met eerdere standpunten betekent dit dat ook in silico modelplanningsstudies en Normal Tissue Complication Probability (NTCP) modellen – mits van voldoende kwaliteit – kunnen helpen bij het beantwoorden van de vraag of protonentherapie meerwaarde heeft ten opzichte van fotonentherapie.

Om een weloverwogen standpunt in te kunnen nemen over protonentherapie is in het rapport van 2018 bij deze indicatie eerst onderzocht of de relatie tussen bestraling van een neuro-oncologische tumor en het bestaan van een verhoogd risico op (late) complicaties voldoende aannemelijk is. Daarnaast is beoordeeld of de veronderstelde gelijkwaardige effectiviteit op tumorcontrole en overleving van protonentherapie en fotonentherapie voldoende aannemelijk is. Vervolgens is onderzocht of protonentherapie het risico op (late) complicaties kan reduceren ten opzichte van fotonentherapie bij patiënten met een neuro-oncologische tumor. In lijn met eerdere standpunten m.b.t. protonentherapie werden naast klinische studies ook in silico planningsstudies en Normal Tissue Complication Probability (NTCP) modellen (mits van voldoende kwaliteit) mee als evidence voor het beantwoorden van deze vraag. In silico planningsstudies laten zien dat bij bestraling van een hersentumor met protonentherapie een lagere stralingsdosis op gezond omliggend weefsel bereikt kan worden vergeleken met (optimale) fotonentherapie.

Op basis van de beschikbare studies concludeerde het Zorginstituut destijds dat een relatie tussen radiotherapie en neurocognitieve functiestoornissen zeer aannemelijk is. Resultaten van (pre)klinische studies bij neuro-oncologische tumoren (en andere tumoren) maken bovendien aannemelijk dat de effectiviteit, in termen van tumorcontrole en overleving, ten minste gelijkwaardig is aan die van fotonentherapie bij toepassing van de gelijke dosis en fractioneringsschema. Er waren onvoldoende gegevens beschikbaar om de beschreven dosisreductie te vertalen naar een schatting van de afname van het complicatierisico (in een percentage). Desalniettemin is het aannemelijk, op basis van de studies die een dosis-volume-effect relatie laten zien, dat een lagere stralingsdosis op kritieke hersenstructuren de kans op (late) complicaties, die vaak irreversibel en progressief van aard zijn, en grote impact op het functioneren en de kwaliteit van leven hebben, verlaagt. Deze argumenten wegende concludeerde het Zorginstituut dat protonentherapie in dit specifieke geval van neuro-oncologische tumoren met een gunstige prognose (d.w.z. 10-jaaroverleving van meer dan $\geq 50\%$), waarbij er risico is op (late) complicaties aan de omliggende kritieke hersenstructuren, voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en onderdeel is van het basispakket.

De volgende patiënten met een neuro-oncologische tumor komen in aanmerking voor protonentherapie:

- Patiënten met een neuro-oncologische tumor met een gunstige prognose, d.w.z. $> 50\%$ 10 jaars-overleving. Dit betreft bijvoorbeeld:
- Graad II-III oligodendroglioom met 1p/19q co-deletie;

- Graad II astrocytroom met IDH-mutatie;
- Graad I glioom inclusief ependymoom;
- Germinoom/non-germinoom;
- Meningeoom;
- Benigne hersentumor zoals craniopharyngeoom, adenoom, schwannoom;
- Andere niet nader omschreven (zeldzame) tumoren met dezelfde prognose.

Bijlage 2. Gliomen en IDH mutatie

	5jr overleving	10 jr overleving	Mediane overleving (jr)	Referentie
Graad 2 glioom				
Astrocytoom met IDH mutatie (IDH _{mt})	80%	75%	13.1	Buckner ⁷
Astrocytoom zonder IDH mutatie (IDH _{wt})			5.1	Buckner ⁷
Graad 3 glioom				
Astrocytoom met IDH mutatie (IDH _{mt})	55%	40%	9.5	Cairncross ¹³
	83%	53%		Vd Bent ¹⁴
Astrocytoom zonder IDH mutatie (IDH _{wt})	15%		1	Cairncross ⁵
	21%		1.7	Vd Bent ^{11, 14}

¹³ Cairncross G, Wang M, Shaw E, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. J Clin Oncol. 2013;31(3):337-343.

¹⁴ van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. J Clin Oncol. 2013;31(3):344-350

Landelijk Indicatie Protocol Protonen Therapie

NEURO-ONCOLOGISCHE TUMOREN (Standaardindicatie)

*Landelijk Platform Protonetherapie (LPPT) / Landelijk Platform
Radiotherapie Neuro-oncologie (LPRNO)*

14 maart 2023

Versie 1.1

Vastgesteld in LPRNO	14-4-2018
Toegestuurd aan ZiN	25-06-2018
Goedgekeurd door ZiN	09-07-2019
Amendement ingebracht door neuro & HH Duproton	2-11-21
Amendement vastgesteld LPRNO	2-12-21
Amendement vastgesteld LPHHT	09-02-2023
Amendement vastgesteld LPPT	14-03-2023

Inhoudsopgave

1	Inleiding	13
2	Omschrijving patiëntengroep	15
3	Standaardbehandeling	16
4	Effectiviteit van de behandeling	17
5	Neurocognitieve functiestoornissen als gevolg van de behandeling	19
5.1	Inleiding	19
5.2	Neurocognitief functioneren in glioom patiënten	19
5.3	Effect van radiotherapie op neurocognitief functioneren in glioom patiënten	20
5.4	Overige factoren	22
5.4.1	Leeftijd	22
5.4.2	Specifieke hersenstructuren	22
5.5	Conclusies	23
6	Uitkomsten bestralingstechniek vergelijking	24
6.1	Inleiding	24
6.2	Diffuse gliomen	24
6.2.1	Beschrijving doelvolumen en dosis	24
6.2.2	Beschrijving bestralingstechnieken	26
6.2.3	Uitkomsten techniek vergelijking diffuse gliomen	27
6.3	Neuro-oncologische tumoren met beperkt volume	29
6.3.1	Beschrijving doelvolumen en dosis	29
6.3.2	Beschrijving stereotactische bestralingstechniek	29
6.3.3	Uitkomsten techniek vergelijking tumoren van beperkte grootte	30
6.4	Conclusies	32
7	Aanvullende overwegingen	33
7.1	Protonen indicatie bij het meningeoom	33
7.2	Shared decision making	33
8	Indicatie protocol	35
9	Prospectieve dataregistratie van behandeluitkomsten	37
10	Literatuur	38
11	Bijlage 1: Samenstelling werkgroep Landelijk Indicatie Protocol Protonentherapie (LIPP)	41
12	Bijlage 2: ProTRAIT prospectieve dataregistratie voor primaire hersentumoren	42

Inleiding

In dit landelijk indicatieprotocol staat beschreven welke patiënten met een neuro-oncologische tumor in aanmerking komen voor protonentherapie.

De werkgroep *Selectie Landelijk Indicatie Protocol Neuro-oncologische tumoren* (LPRNO) heeft eerst een PubMed-search verricht ter identificatie van artikelen die rapporteren over NTCP-modellen voor radiatie-geïnduceerde toxiciteit na bestraling van neuro-oncologische tumoren. Deze publicaties zijn door de leden van de werkgroep geëvalueerd aan de hand van een checklist die is afgeleid van de TRIPOD-checklist.¹ Op basis hiervan zijn de artikelen geclassificeerd volgens de TRIPOD-criteria, is vervolgens van ieder artikel het evidentie niveau bepaald en is tot slot aangegeven of het gepubliceerde NTCP-model geschikt was voor model-based selectie. De uitkomst van deze review was dat er voor deze groep patiënten geen NTCP-modellen beschikbaar zijn die gebruikt kunnen worden voor model-based selectie.²

Op basis hiervan hebben de leden van het LPRNO gekozen voor een andere benadering waarbij op basis van de beschikbare literatuur gekeken is bij welke patiënten met een neuro-oncologische tumor protonentherapie de meest aangewezen bestralingstechniek is.

Onder de neuro-oncologische tumoren worden alle tumoren van het centrale zenuwstelsel, hersenvliezen en van andere direct aangrenzende structuren (onder andere de hypofyse) gerekend. De diffuse gliomen (het astrocytoom en oligodendroglioom) vormen de grootste groep primaire, intrinsieke hersentumoren op de (jong) volwassen leeftijd. In dit protocol wordt de patiëntengroep met een diffuus glioom in de grote hersenen uitvoerig beschreven, d.w.z. de prognose en standaardbehandeling, waaronder de rol van de radiotherapie.

De belangrijkste winst van protonen therapie is een dosisreductie in de hersenen buiten het doelvolumen. Het verschil in dosisverdeling wordt geïllustreerd aan de hand van een aantal casus waarbij een planningsvergelijking tussen fotonen en protonen is verricht. Naast diffuse gliomen komen er diverse andere vormen van primaire hersentumoren voor, zoals ependymomen, intracranieële kiemceltumoren, verschillende benigne hersentumoren, waarvoor dezelfde overwegingen gelden. Voor de patiëntengroep met een meningeoom, een tumor uitgaande van de hersenvliezen, gelden aanvullende overwegingen.

Op basis van de beschikbare literatuur is het aannemelijk dat minder stralingsdosis op de hersenen leidt tot minder neurocognitieve functiestoornissen op de lange termijn. Aangezien deze functiestoornissen pas na 5-10 jaar tot uiting komen, is dit vooral relevant voor patiënten met een hersentumor met een relatief gunstige prognose. De hersenen zijn op jongvolwassen leeftijd nog niet volledig uitontwikkeld, en de neurocognitieve functie vertoont in deze levensfase een stijgende lijn. Uit gegevens van patiënten die op de kinderleeftijd zijn bestraald, is bekend dat de nog ontwikkelende hersenen kwetsbaarder zijn voor schade en dat de klinische gevolgen meer uitgesproken zijn. Derhalve hebben jongvolwassen patiënten met een hersentumor met een

gunstige prognose het hoogste risico op stralingsgeïnduceerde neurocognitieve functiestoornissen.

Op dit moment zijn er geen NTCP-modellen beschikbaar die kunnen worden gebruikt voor een betrouwbare inschatting van de kans op stralingsgeïnduceerde neurocognitieve functiestoornissen op lange termijn bij individuele patiënten. De reden hiervoor is gerelateerd aan de complexiteit van het meten van neurocognitieve functies en de lange latentietijd. Duidelijk is echter wel dat een aanzienlijk deel van de patiënten meer dan 10 jaar na de bestraling, evidente neurocognitieve functiestoornissen heeft.

Neurocognitieve functiestoornissen zijn zeer ingrijpend en hebben niet alleen een negatief effect op de kwaliteit van leven en mate van zelfstandigheid van de patiënt zelf, maar ook op die van de naasten. Afhankelijk van de leeftijd van de patiënt kunnen er problemen ontstaan met het onafhankelijk worden van ouders, relatieproblematiek en de invulling van de eigen ouderrol.

Het afgelopen jaar is er onder de beroepsgroep van radiotherapeut-oncologen met expertise in de behandeling van neuro-oncologische tumoren (het Landelijk Platform Radiotherapie Neuro-Oncologie: LPRNO) gediscussieerd over de indicaties voor protonentherapie bij patiënten met neuro-oncologische tumoren. Op basis van patiënt- en tumor-kenmerken kan een patiëntengroep gedefinieerd worden met een zeer gunstige prognose die een relatief hoog risico hebben op het ontwikkelen van straling geïnduceerde neurocognitieve functiestoornissen. Voor deze groep is het daarom relevant om onnodige straling dosis op de hersenen zoveel mogelijk te voorkomen. Op basis van deze overwegingen heeft het LPRNO geconcludeerd dat voor deze patiëntengroep protonentherapie als indicatie moet worden beschouwd, op voorwaarde dat met protonentherapie een dosisvoordeel in de hersenstructuren buiten het doelgebied (supratentoriële brein-CTV dosis van meer dan 5%) kan worden bereikt ten opzichte van de meest optimale fotonentechniek. Bij elke patiënt die voor protonentherapie verwezen wordt zal derhalve door middel van een 'quality check' het dosisverschil geobjectiveerd worden middels een vergelijking tussen het protonenplan en het fotonenplan. Bij alle laaggradige tumoren die niet voor stereotactische, hoog precisie behandeling in aanmerking komen kan protonentherapie overwogen worden

De onderbouwing voor de indicatiestelling voor protonentherapie voor hersentumoren is in dit indicatieprotocol hoofdzakelijk uitgewerkt voor laaggradig gliomen, de belangrijkste vertegenwoordiger van deze patiëntengroep, waarover de meeste literatuur beschikbaar is. Dit sluit andere tumor entiteiten met gelijke kenmerken niet uit. Waar relevant zijn aanvullende overwegingen binnen dit document toegevoegd zodat de inhoud van toepassing is voor alle intracraniële neuro-oncologische tumoren.

Omschrijving patiëntengroep

Diffuse gliomen vormen de grootste groep van primaire, intrinsieke, hersentumoren. In Nederland wordt bij ongeveer 1100 patiënten per jaar de diagnose glioom gesteld.^{3,4} Deze tumoren kunnen in principe in het gehele centrale zenuwstelsel ontstaan (grote hersenen, kleine hersenen, hersenstam en ruggenmerg), met een duidelijke voorkeur voor de grote hersenen. Histomorfologisch kunnen de diffuse gliomen geclassificeerd worden als glioblastomen, astrocytomen en oligodendrogliomen. Op basis van de maligniteitsgraad vindt aanvullende subtypering plaats, waarbij graad 1 tumoren een indolent gedrag vertonen en graad 4 tumoren het meest agressieve gedrag.⁵

Een overzicht over de epidemiologie, demografie en klinische presentatie van gliomen wordt gegeven in een publicatie van de Deense Nationale Neuro-Oncologie Registratie.⁶ De belangrijkste resultaten zijn samengevat in tabel 1.

Tabel 1: Samenvatting van belangrijkste resultaten met betrekking tot de epidemiologie, demografie en klinische presentatie van gliomen ⁶.

		Graad I (%)	Graad II (%)	Graad III (%)	Graad IV (%)
Incidentie (tov totaal)		2.1	12.8	14.5	70.6
Leeftijd	< 40 jaar	60	43	17	3
	40-60 jaar	27	39	35	29
	> 60 jaar	13	18	48	68
Performace status	0-1	82	87	79	69
	2	15	10	14	20
	3-4	3	3	7	11
Symptomatologie	Focaal	50	34	55	72
	Epilepsie	25	58	45	24
	Cognitief	13	24	41	48
	Hoofdpijn	43	22	30	38

De incidentie van graad 1-2-3 gliomen is relatief laag en omvat ongeveer 30% van de totale gliomen incidentie. Het betreft ongeveer 330 patiënten per jaar in Nederland.³ Een groot deel van de patiënten met een graad 1-2 glioom zijn bij diagnose relatief jong, hebben een goede performance status en hebben goede neurologische en neurocognitieve functies ten tijde van de diagnose. Patiënten met hooggradige gliomen zijn over het algemeen ouder en presenteren zich bij diagnose vaker met neurologische en neurocognitieve problemen.

De patiëntengroep waar dit protocol op van toepassing is, is de totale volwassen populatie (geen leeftijdsgrens) met 1) een neuro-oncologische tumor met gunstige prognose, i.e. meer dan 50% 10-jaars overleving (paragraaf 4); en 2) een gunstige klinische uitgangssituatie (algemene performance, neurologisch en neurocognitief functioneren); en 3) geen voorkeur voor stereotactische radiotherapie (paragraaf 6). Het betreft naar schatting ongeveer 100 patiënten in Nederland per jaar.

Standaardbehandeling

Patiënten met een graad 1 glioom kunnen met chirurgie alleen gecureerd worden. Er zijn enkele situaties waarbij er een indicatie voor radiotherapie bestaat. Meestal gaat het in deze gevallen om situaties waarin de chirurgische mogelijkheden beperkt zijn, of een recidiverende en/of progressieve tumor ondanks maximale chirurgie.

Bij patiënten met een graad 2 glioom werd tot voor kort na chirurgische behandeling een afwachtend beleid gevoerd tenzij er ongunstige kenmerken waren (leeftijd, pathologie, tumor grootte en uitbreiding, symptomatologie). Dit standaard beleid is vastgesteld naar aanleiding van de in de jaren 90 gepubliceerde EORTC 22845 resultaten, waaruit bleek dat de timing van de radiotherapie (vroeg of laat) op de overleving geen effect had.⁷

Na de publicatie van de resultaten van de RTOG 9802 studie in 2016 is deze strategie drastisch veranderd.⁸ Deze studie, waarin direct postoperatieve radiotherapie met postoperatieve radiotherapie en chemotherapie werd vergeleken, toonde een significante overlevingswinst van meer dan 5 jaar voor de gecombineerde behandeling. Op basis van de resultaten van deze gerandomiseerde studie is het standaard beleid voor patiënten met een graad 2 glioom veranderd, waarbij de timing van de radiotherapie voor het merendeel van de patiënten is verschoven naar de direct postoperatieve fase met aansluitend chemotherapie.⁴ Patiënten met een graad 3 glioom worden direct postoperatief bestraald. Ook in deze patiëntengroep is een voordeel aangetoond van aanvullende chemotherapie.⁹⁻¹¹

Effectiviteit van de behandeling

Graad 1 gliomen worden in opzet curatief behandeld, ook als er een indicatie voor radiotherapie is, en kent dus een gunstige prognose.

De prognose (overleving) van graad 2-3 glioom patiënten varieert sterk. Er zijn verschillende studies waarin een aantal prognostische factoren in deze patiëntenpopulatie zijn vastgesteld.¹²⁻¹⁵ De resultaten van deze studies zijn samengevat in tabel 2.

Tabel 2: Resultaten van multivariaat geanalyseerde en gevalideerde prognostische factoren in graad 2-3 glioom patiënten.

		HR constructie set	HR validatie set	Referentie
Leeftijd	> 40 jaar	1.26 (1.06 - 1.48)	1.43 (1.17 - 1.74)	Pignatti 2002
	> 40 jaar	1.26 (0.96 - 1.65)	1.31 (1.01 - 1.70)	Youland 2013
	> 50 jaar	1.96 (1.47 - 3.77)		Chang 2008
Histologisch subtype	astrocytoom	1.30 (1.08 - 1.56)	1.46 (1.18 - 1.82)	Pignatti 2002
	astrocytoom	1.96 (1.43 - 2.69)	2.08 (1.56 - 2.76)	Gorlia 2013
	astrocytoom	1.23 (0.92 - 1.64)	1.99 (1.47 - 2.66)	Youland 2013
Tumor diameter	> 4 cm	3.43 (1.43 - 8.06)		Chang 2008
	> 5 cm	1.74 (1.25 - 2.43)	1.58 (1.22 - 2.05)	Gorlia 2013
	> 5 cm	1.79 (1.25 - 2.56)	1.49 (0.98 - 2.25)	Youland 2013
	> 6 cm	1.39 (1.16 - 1.66)	1.23 (1.02 - 1.50)	Pignatti 2002
Tumor lokatie en uitbreiding	over middenlijn	1.37 (1.15 - 1.63)	1.43 (1.11 - 1.84)	Pignatti 2002
	eloquente lokatie	4.12 (1.71 - 10.42)		Chang 2008
	totale resectie	0.46 (0.32 - 0.65)	0.61 (0.43 - 0.86)	Youland 2013
Klinische presentatie	focale klachten	1.35 (1.13 - 1.62)	1.29 (1.02 - 1.63)	Pignatti 2002
	focale klachten	1.51 (1.22 - 1.86)	1.46 (1.22 - 1.75)	Gorlia 2013
	sub optimale performance	3.53 (1.56 - 8.00)		Chang 2008

Uit dit overzicht blijkt dat er een aantal gunstige prognostische factoren voor de overleving zijn die consistent in verschillende studies worden teruggevonden. Dit zijn: 1) een jonge leeftijd; 2) een kleiner tumorvolume; en 3) een tumorlocatie en/of tumoruitbreiding die de chirurgische opties of het klinisch beeld bij de patiënt niet negatief beïnvloeden. Het is op dit moment niet duidelijk wat de prognostische waarde is van deze factoren in combinatie met de moleculaire factoren die hieronder worden besproken.

Naast deze klinische prognostische factoren is het, met de ontwikkeling van de moleculaire pathologie, voor gliomen steeds duidelijker geworden dat het moleculaire profiel van de tumor een belangrijke prognostische betekenis heeft. In de laatste versie van de WHO-classificatie voor gliomen is de classificatie nu gebaseerd op zowel traditionele histomorfologische als moleculaire kenmerken⁵. Voor de graad 2 en 3 gliomen zijn gunstige prognostische kenmerken een 1p/19q co-deletie en een gemuteerde IDH 1/2 status. Daarentegen zijn er ook moleculair ongunstige

prognostische kenmerken zoals een IDH wild type of een homozygote deletie van CDKN2A/B waardoor deze tumoren geïnclassificeerd worden als WHO graad 4 tumor.

In de grote gerandomiseerde studies waarin graad 2 en 3 gliomen zijn geïncludeerd, is de moleculaire status van de tumor niet prospectief bepaald. Post-hoc bepalingen en analyses zijn gepubliceerd van 3 studies die een behandelarm hebben met chemo-radiotherapie.^{7,8,10,11} In tabel 3 zijn de resultaten met betrekking tot de overleving uit deze studies samengevat.

Tabel 3: Overleving van verschillende graad 2-3 subtypes met de huidige standaard behandeling van chemo-radiotherapie. Enkele cijfers zijn afgelezen uit figuur en niet direct in de publicatie benoemd.

	5jr overleving	10 jr overleving	Mediane overleving (jr)	Referentie
Graad 2 glioom				
Oligodendroglioom met 1p/19q co-deletie	85%	80%	Nog niet bereikt	Buckner ⁸
Astrocytoom met IDH mutatie (IDH _{mt})	80%	75%	13.1	Buckner ⁸
Astrocytoom zonder IDH mutatie (IDH _{wt})			5.1	Buckner ⁸
Graad 3 glioom				
Oligodendroglioom met 1p/19q co-deletie	75%	60%	14.7	Cairncross ¹⁰
	76%	60%	Nog niet bereikt	Vd Bent ⁹
Astrocytoom met IDH mutatie (IDH _{mt})	55%	40%	9.5	Cairncross ¹⁰
	83%	50%		Vd Bent ¹⁶
Astrocytoom zonder IDH mutatie (IDH _{wt})	15%		1	Cairncross ¹⁰
	21%		1.7	Vd Bent ^{9,16}

Concluderend: patiënten met een graad 2-3 oligodendroglioom met 1p/19q co-deletie of een graad 2-3 astrocytoom met IDH-mutatie hebben een gunstige 10-jaars overleving. Deze patiënten hebben daarom een reëel risico op het ontwikkelen van late neurocognitieve schade ten gevolge van de radiotherapie.

Neurocognitieve functiestoornissen als gevolg van de **behandeling**

In deze paragraaf worden alleen neurocognitieve functiestoornissen als gevolg van bestraling van de hersenen besproken. Patiënten die bestraald zijn voor een neuro-oncologische tumor kunnen daarnaast nog andere late effecten ontwikkelen zoals endocriene-, oculaire-, en otologische-functie stoornissen. Deze late effecten ten gevolge van de radiotherapie worden echter niet in dit document besproken.

○ **Inleiding**

De neurocognitieve functie is een verzamelnaam voor alle hogere hersenfuncties bij de mens. Hieronder vallen alle processen die te maken hebben met het menselijk denken en de interactie met de omgeving. Er zijn verschillende domeinen die binnen het neurocognitief functioneren onderscheiden kunnen worden waaronder intelligentie, concentratie, geheugen, taal functie, persoonlijkheid en sociale cognitie. Dat neurocognitieve functiestoornissen een belangrijke rol spelen bij hersentumor patiënten, en dus ook glioom patiënten, is een feit. In de landelijke richtlijn gliomen is een volledig hoofdstuk aan dit onderwerp geweid.⁴

De neurocognitieve functie van een patiënt heeft invloed op de interactie met mensen in de directe omgeving (familie en vrienden) en de maatschappij. Bij stoornissen in het neurocognitief functioneren kan de zelfstandigheid beperkt worden (de instrumentele ADL (iADL) waaronder bijvoorbeeld de mobiliteit en basale huishoudelijke activiteiten vallen), en in ernstige situaties zelfs de autonomie. Het is derhalve niet verwonderlijk dat het neurocognitief functioneren zeer relevant is voor de kwaliteit van leven van de patiënt. Naast de directe invloed op de patiënt zelf, hebben neurocognitieve functiestoornissen ook een weerslag op de naasten van de patiënt. Afhankelijk van de persoonlijke omstandigheden en leeftijd gaat het in eerste instantie om de ouders (bij nog thuiswonende patiënt), thuiswonende kinderen en/of partner.

Het evalueren van de neurocognitieve functie in de dagelijkse klinische praktijk is complex. In de grote internationale fase 3 trials wordt de neurocognitieve functie vaak maar beperkt of als een optioneel eindpunt meegenomen. Er kunnen verschillende niveaus van evalueren benoemd worden variërend van een gestructureerde screenende vragenlijst zoals de MMSE of MOCA (duur 10 minuten) tot een volledig neuropsychologisch onderzoek waarbij alle neurocognitieve domeinen systematisch worden beoordeeld (duur: ongeveer 3 uur). Het is vanzelfsprekend dat hoe intensiever de neurocognitieve functie geëvalueerd wordt, hoe meer problemen kunnen worden opgespoord (sensitiviteit van de meting). De MMSE, die eigenlijk ontwikkeld is als diagnosticum voor dementie, is aangetoond onvoldoende sensitief voor het opsporen van neurocognitieve functiestoornissen bij glioom patiënten.¹⁷

○ **Neurocognitief functioneren in glioom patiënten**

Bij patiënten met een glioom zijn er verschillende factoren die de neurocognitieve functies kunnen aantasten. Ten eerste de tumor zelf. Gliomen zijn diffuus infiltrerende tumoren die zich tussen de witte stof banen manifesteren en uitbreiden. Wanneer een glioom een langzame groei vertoont, heeft het gezonde hersenweefsel mogelijkheden om de architectuur hierop aan te

passen waardoor specifieke neurofuncties kunnen herstellen of intact kunnen blijven. Dit fenomeen van aanpassen van het hersenweefsel wordt plasticiteit genoemd. Het is deze plasticiteit van het hersenweefsel dat verklaart waarom patiënten na (uitgebreide) chirurgische resectie van een glioom relatief goed kunnen blijven functioneren.¹⁸ Naast chirurgische behandeling, kan anti-epileptische medicatie ook de neurocognitieve functie negatief beïnvloeden.¹⁹ De rol van chemotherapie lijkt voornamelijk beperkt.²⁰ Radiotherapie is een andere belangrijke factor die het neurocognitief functioneren van de patiënt met een glioom kan aantasten, dit wordt in paragraaf 5.3 nader toegelicht.

○ **Effect van radiotherapie op neurocognitief functioneren in glioom patiënten**

Er zijn meerdere studies waarin het neurocognitief functioneren van glioom patiënten is onderzocht. De opzet, methodiek en resultaten van deze studies zijn in tabel 4 samengevat. Er is in deze samenvatting gekozen om studies met zeer kleine patiënten aantallen (< 20) niet te vermelden. Daarnaast worden enkele studies benoemd in de tabel maar verder niet besproken gezien de matige kwaliteit.²¹⁻²³

Tabel 4: overzicht klinische resultaten ten aanzien van neurocognitieve functie onder laaggradig glioom patiënten. Radiotherapie is uitgevoerd met fotonen tenzij anders vermeld. NPO=neuropsychologisch onderzoek; MMSE=minimal mental state examination, een korte screenende test voor cognitief functioneren; NCF=neurocognitieve functie; RT=radiotherapie; WBRT=whole brain radiotherapy (totale hersenvolume bestraling).

	Aantal patiënten	RT volume en dosis (totaal dosis/fractie)	Follow-up tijd in jaren (mean)	Evaluatie methode NCF	Resultaten
Prospectieve studies >5 jaar FU					
Sherman 2016 ²⁴	20	Focaal protonen 54/1.8 Gy	5	NPO	Geen NCF achteruitgang
Brown 2003 ²⁵	203	Focaal 50.4/1.8 Gy en 64.8/1.8 Gy	7.4 (mediaan)	MMSE	5.3% heeft afname in MSSE score na 5 jaar
Tabriz 2019 ²⁶	20	Focaal 54/1.8 Gy	6.8	NPO	Overall geen NCF achteruitgang, echter subset achteruitgang bij Dmax >20 Gy op hypothalamus-hypofyse as
Prospectieve studies < 5 jaar FU					
Laack 2005 ²⁷	20	Focaal 50.4/1.8 Gy en 64.8/1.8 Gy	3	NPO	Geen NCF achteruitgang

Armstrong 2022 ²³	26 (diverse tumoren)	Focaal 54/1.8 Gy	3	NPO	Milde achteruitgang visuele geheugen na 5 jaar
Reijneveld 2016 ²⁸	117	Focaal 50.4/1.8 Gy OF geen RT (chemotherapie)	3	MMSE	Geen NCF achteruitgang beide groepen
Park 2022 ²⁹	37	Focaal 54/1.8	2	NPO	Geen NCF achteruitgang
Klein 2021 ³⁰	98	Focaal 50.4/1.8 Gy OF geen RT (chemotherapie)	1	NPO	Geen verschil NCF achteruitgang beide groepen
Retrospectieve studies >5 jaar FU					
Gregor 1996 ²¹	30	Focaal of totaal 54/1.8 Gy	6.8	NPO	WBRT patiënten 7 maal groter risico op cognitieve stoornissen
Surma-aho 2011 ²²	28	Focaal of totaal 60/2 Gy	7	NPO	Afname in IQ en visuele geheugen
Klein 2002 ³¹	104	Focaal of totaal	6.1	NPO	Geheugen achteruitgang bij fractiedosis >2 Gy
Douw 2009 ³²	65	Focaal of totaal of geen RT	12	NPO	RT patiënten progressieve afname in aandacht functies tussen 6-12 jaar FU; 53% van de RT patiënten toont een cognitieve achteruitgang ten opzichte van 27% van de niet-RT patiënten
Habets 2014 ²⁰	27	Focaal 59.4/1.8 Gy	12.3	NPO	30% van de patiënten vertoont ernstige NCF stoornissen; 19% kan niet meer thuis wonen
Cayuela 2019 ³³	48	Focaal 60/2	2 - 14	NPO	Met name NCF achteruitgang >5 jr na RT met op MRI atrofie en leukoencefalopathie

Prospectieve studies hebben als voordeel dat het neurocognitief functioneren op verschillende momenten in de tijd is gemeten. Deze studies hebben echter vaak kleine patiënten aantallen, een korte follow up duur en zijn at risk voor een belangrijke bias, namelijk dat patiënten die slechter gaan functioneren niet meer op momenten later in de tijd worden getest, waardoor de ernst van de problematiek kan worden onderschat. Cross-sectionele en retrospectieve studies hebben daarnaast het probleem dat de uitgangssituatie voor radiotherapie niet is gemeten waardoor het niet mogelijk is de veranderingen in de tijd te corrigeren voor de uitgangssituatie. Hierdoor wordt

het nog moeilijker te beoordelen in hoeverre de veranderingen in neurocognitief functioneren gerelateerd zijn aan de radiotherapie.

In de prospectieve studies met een langere follow up is het opvallend dat in de studie waarbij patiënten zijn bestraald met protonentherapie en waarbij sensitieve neurocognitieve functietesten zijn verricht, geen achteruitgang in de tijd wordt gevonden.²⁴ Dit, terwijl er in de studie met fotonentherapie met een minder sensitieve evaluatie methode wel neurocognitieve functie achteruitgang werd waargenomen.²⁵

Er is één prospectieve studie waarin gerandomiseerd is tussen wel of geen radiotherapie.²⁸ Helaas is de follow up tijd en de methodiek van deze studie beperkt en kunnen er geen goede conclusies uit deze studie worden getrokken.

De retrospectieve studies van Klein en Douw rapporteren eveneens over zowel bestraalde als niet-bestraalde patiënten.^{31,32} Er wordt specifiek gerapporteerd over patiënten die op de lange termijn evaluatie nog steeds vrij zijn van tumorprogressie. Na 6 jaar worden er geen verschillen gevonden tussen de bestraalde en niet-bestraalde patiënten. Na 12 jaar werden er echter grote verschillen gevonden in neurocognitief functioneren, waarbij 53% van de bestraalde patiënten tussen de 6 en 12 jaar een cognitieve achteruitgang vertoont, ten opzichte van 27% in de niet-bestraalde patiëntengroep.

○ **Overige factoren**

▪ **Leeftijd**

De leeftijd van een patiënt is een factor die in de overwegingen moet worden meegenomen. Bij de geboorte zijn de hersenen nog niet volledig ontwikkeld en een groot deel van de hersenontwikkeling vindt op de kinderleeftijd plaats. Deze ontwikkeling, waarbij naast het aanleggen van nieuwe verbindingen ook myelinisatie en optimalisering van de hersenarchitectuur een belangrijke rol speelt, gaat echter door tot op jongvolwassen leeftijd (25-30 jaar).³⁴ Daarnaast is er bij jonge patiënten een relatief groot potentieel voor herstel van neurologische functies aanwezig ten gevolge van de hoge mate van plasticiteit van het hersenweefsel.¹⁸ Deze 2 factoren maken dat, hoe jonger de leeftijd van de patiënt ten tijde van de behandeling is, hoe meer effect van het reduceren van straling op het hersenweefsel te verwachten is. Protonen therapie bij kinderhersentumoren is derhalve reeds een bestaande standaard indicatie.

▪ **Specifieke hersenstructuren**

Het is mogelijk om specifieke neurocognitieve functies toe te schrijven aan een specifieke regio in de hersenen. Technieken om deze regio's te herkennen en te omzeilen worden binnen de chirurgie planning beperkt toegepast (wakkere craniotomie, intra-operatieve neuro-monitoring, functionele MRI), echter binnen de radiotherapie nog nauwelijks. Een uitzondering hierop is de hippocampus.

De hippocampus is een hersenstructuur waarover de meeste preklinische en klinische data zijn verkregen in relatie tot straling dosis. Straling ter plaatse van de hippocampale regio kan een negatief effect hebben op de geheugenfunctie afhankelijk van de dosis.³⁵ Het is in de meeste Nederlandse radiotherapie centra standaard om bij de optimalisatie van de bestralingsplannen straling dosis op de hippocampus zoveel mogelijk te beperken.

Samenvattend leidt bestraling van de hersenen tot neurocognitieve functiestoornissen. Hoe jonger de leeftijd van de patiënt ten tijde van de radiotherapie, des te groter het risico op neurocognitieve functiestoornissen. De hippocampus is een regio in de hersenen die met name relevant is om, indien mogelijk, stralingsdosis in te beperken.

○ **Conclusies**

Neurocognitief functioneren is zeer relevant voor zowel de patiënt als de naasten. Het wordt beïnvloed door verschillende factoren, en deze functiestoornissen treden relatief laat op (6-12 jaar na de behandeling). Dit maakt dat het evalueren van de neurocognitieve functie en het modelleren van dosis effect relaties moeilijk uitvoerbaar is.

Radiotherapie op de hersenen kan neurocognitieve functiestoornissen veroorzaken. Een aanzienlijk deel van de glioom patiënten krijgt hiermee te maken. Op de middellange termijn (5 jaar) is niet altijd een effect van de radiotherapie meetbaar. Zowel de prevalentie als ernst van neurocognitieve functiestoornissen neemt toe met de tijd, waardoor patiënten met een relatief gunstige prognose, dat wil zeggen meer dan 50% kans om na 10 jaar nog in leven te zijn, een aanzienlijk risico hebben op het ontwikkelen van neurocognitieve functiestoornissen ten gevolge van de behandeling.

De neurocognitieve schade van radiotherapie is meer uitgesproken bij patiënten die een jonge leeftijd hebben bij behandeling. Echter bij alle patiënten, ongeacht de leeftijd, die een hersentumor hebben met een gunstige prognose is het relevant om onnodige straling dosis in de hersenen inclusief de hippocampus zoveel mogelijk te vermijden, om het risico op neurocognitieve schade ten gevolge van de behandeling te doen verminderen.

Uitkomsten bestralingstechniek vergelijking

○ Inleiding

Ter illustratie worden in deze paragraaf de resultaten besproken van bestralingstechniek vergelijkingen die bij twee verschillende patiëntengroepen met een neuro-oncologische tumor zijn verricht: 1) patiënten met een diffuus (graad 2) glioom; 2) patiënten met een neuro-oncologische tumor van beperkte grootte, die in aanmerking komen voor stereotactische radiotherapie (fotonen). De patiënten zijn een steekproef van patiënten die in 2017-2018 in het UMC Groningen zijn behandeld. Dit hoofdstuk heeft als doel de verschillen van de bestralingstechnieken te demonstreren en de conclusies te ondersteunen.

In deze paragraaf wordt gesproken over lage, intermediaire en hoge dosis, gedefinieerd als respectievelijk 5-25%, 25-75% en 75-95% van de voorgeschreven dosis. Bij de vergelijkingen wordt het dosisverschil op hersenstructuren (supratentoriale hersenen en hippocampus) besproken, omdat deze structuren het meest relevant zijn voor het eindpunt neurocognitieve functie. Dosisverschillen in andere intracraniale structuren zoals de hypofyse, structuren in de orbita en cochlea worden enkel besproken in situaties waarbij dit relevant is.

Bij iedere patiënt die voor protonen therapie verwezen wordt zal het dosimetrische voordeel geobjectiveerd worden door middel van een 'quality check'. Een quality check is een bestralingstechniek vergelijking waarbij de dosisverdeling van protonentherapie met de meest optimale fotonentechniek wordt vergeleken. Anders dan bij een planvergelijking in het kader van een model-based indicatie zal er geen delta-NTCP berekend worden. In dat geval wordt gesproken van een planningsvergelijking. Wel zal er gecontroleerd worden of er werkelijk een dosimetrisch voordeel is van protonen therapie, en dat er geen andere relevante nadelen zijn.

○ Diffuse gliomen

▪ Beschrijving doelvolume en dosis

Het doelvolume voor een diffuus glioom wordt bepaald aan de hand van een MRI die wordt gefuseerd met de plannings-CT. Tijdens de radiotherapie plannings-CT en alle fracties wordt het hoofd van de patiënt geïmmobiliseerd door een masker. Voor een graad 2 glioom wordt 5 mm marge rondom de T2/FLAIR-zone aangehouden [werkafspraken LPRNO]. Hierbij wordt rekening gehouden met de anatomische barrières en waar nodig het volume aangepast (bot, falx, tentorium). De dosis die wordt voorgeschreven is 50.4 Gy in 28 fracties van 1.8 Gy (volgens ICRU-norm: 95-107%).

In tabel 6 wordt een overzicht gegeven van de verschillende doelvolumina in de steekproef van 4 patiënten. Tussen patiënten kan de grootte en de locatie van het doelgebied sterk verschillen.

Tabel 6: Overzicht doelvolumina: grootte, locatie en uitbreiding van de 4 casussen met een diffuus glioom in de bestraling techniek vergelijking.

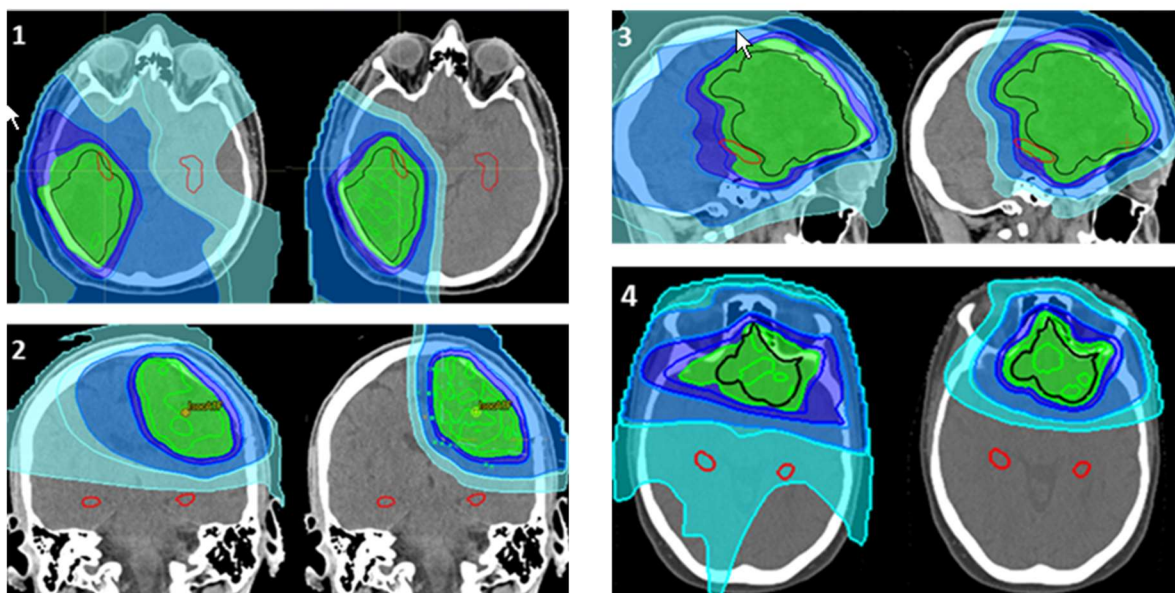
Casus	Volume doelgebied (CTV, cc)	Lokatie doelgebied	Uitbreiding over midline
1	83	Rechts temporo-occipitaal	Nee
2	82	Links hoog frontaal	Nee
3	172	Links fronto-temporaal	Nee
4	149	Bifrontaal	Ja

▪ **Beschrijving bestralingstechnieken**

Voor de fotonen plannen is gebruik gemaakt van een volledige Volumetric Arc techniek (VMAT) of een partial VMAT-techniek (70% bijdrage, tafelpositie 0) met 1 non-coplaire conformele statische bundel (30% bijdrage, tafelpositie 90 met de meest optimale gantry hoek). Tijdens het optimaliseren is zoveel mogelijk gestuurd op de hippocampus (contralateraal > ipsilateraal) en contralaterale hersenhelft. Daarnaast is de dosis in de ogen, hypofyse en cochlea zo laag mogelijk gehouden. Goede dosis dekking van het doelvolumen heeft een hogere prioriteit dan sparing van gezonde structuren. Dit is de huidige standaard in de meeste Nederlandse centra.

Voor de protonen plannen is gebruik gemaakt van 2 tot 3 IMPT-velden waarvan de gantry hoeken en tafelpositie individueel bepaald zijn. Voor de optimalisering zijn dezelfde doelen nagestreefd als de fotonen plannen. In Figuur 1 is per patiënt een overzicht van de dosisverdeling van zowel de fotonen als de protonen techniek weer gegeven.

Figuur 1: Overzicht van de dosisverdeling van 4 graad 2 glioom patiënten met in elke afbeelding links een fotonen en rechts een protonen techniek. Per casus is de meest illustratieve coupe en richting weergegeven van het doelvolumen en dosisverdeling. Groen: de voorgeschreven dosis (95-107%); donkerblauw: hoge dosis (75-95%) midden blauw: intermediaire dosis (25-75%); licht blauw: lage dosis (5-25%). Zwart: doelvolumen (CTV); Rood: hippocampi.



De nauwkeurigheid van het radiotherapie planningsysteem, de (re)positionering van de patiënt en de afgifte van de dosis bepaalt de onzekerheidsmarges waarbinnen de dosis op het doelvolumen gepland wordt. Deze marges kunnen per techniek en per centrum minimaal verschillen. In deze vergelijking is voor zowel de fotonen als de protonen planning rekening gehouden met 3 mm setup onnauwkeurigheid. In het geval van VMAT is dit vertaald in een PTV-marge van 3 mm. Voor protonen is gebruik gemaakt van een CTV-based robuuste planning met 3 mm setup onnauwkeurigheid en 3% range onzekerheid.

▪ **Uitkomsten techniek vergelijking diffuse gliomen**

De uitkomsten van de techniek vergelijking zijn in tabel 7 weergegeven. Over het algemeen kan met zowel fotonen als protonen de voorgeschreven dosis zeer nauwkeurig rond het doelvolumen gepland worden. Het hoge dosisgebied in de hersenen buiten het doelvolumen kan met beide technieken beperkt gehouden worden. Met de fotonentechniek krijgt een groot deel van het hersenvolumen echter een intermediaire dosis en krijgen vrijwel de gehele hersenen een lage dosis. Met protonentherapie kan zowel de intermediaire als de lage dosis in een groot deel van de hersenstructuren tot nul worden gereduceerd.

De dosis op de hippocampus kan per patiënt sterk verschillen, en wordt in belangrijke mate beïnvloed door de locatie van het doelgebied in de hersenen. De dosis in de ipsilaterale hippocampus is over het algemeen met de protonen techniek gelijkwaardig of lager. De contralaterale hippocampus kan in vrijwel elke situatie met de protonen techniek volledig gespaard worden. Met de fotonen techniek kan de contralaterale hippocampus redelijk goed gespaard worden van intermediaire dosis, maar lage dosis is in de meeste situaties niet te voorkomen.

Tabel 7: Uitkomsten van de techniek vergelijking van 4 glioom patiënten fotonen (VMAT) en protonen (IMPT). Groen: voordeel protonen; Rood: nadeel protonen.

DVH parameter	Casus	VMAT	IMPT	Vershil (%)
Dmean ipsilaterale supratentiele hersenen buiten doelgebied (Gy)	1	19	16	16
	2	12	6	50
	3	39	30	23
	4	18	14	22
Dmean contralaterale supratentoriele hersenen buiten doelgebied (Gy)	1	6	0	100
	2	8	0	100
	3	10	2	80
	4	17	11	35
Dmean ipsilaterale hippocampus (Gy)	1	48	45	6
	2	2	0	100
	3	47	41	13
	4	5	0	100
Dmean contralaterale hippocampus (Gy)	1	4	0	100
	2	1	0	100
	3	5	0	100
	4	5	0	100

○ Neuro-oncologische tumoren met beperkt volume

▪ Beschrijving doelvolume en dosis

Er zijn verschillende neuro-oncologische tumoren die zich kunnen presenteren met een beperkte grootte en uitbreiding. Veruit de meeste van deze tumoren presenteren zich in de schedelbasis, een intracraniële locatie waarbij veel belangrijke structuren dicht bij elkaar gelegen zijn (hersenzenuwen, hypofyse, cochlea, orbita, hersenstam, grote vaatstructuren). Het doelgebied kan meestal beperkt worden tot de zichtbare tumor met een beperkte marge. Derhalve bevatten deze doelgebieden van beperkte grootte doorgaans relatief weinig niet-tumoreus weefsel, en zijn (zeer) nabij belangrijke structuren gelegen.

Afhankelijk van het type tumor en de grootte, uitbreiding en locatie van het doelgebied, worden deze tumoren conventioneel gefractioneerd behandeld tot een dosis van 45-60 Gy in 25-30 fracties of sterk gehyponfractioneerd (3-6 fracties) of zelfs radiochirurgisch (eenmalige fractie/ 'single shot') behandeld.

Voor deze techniek vergelijking zijn verschillende tumoren geselecteerd die voor stereotactische behandeling in aanmerking komen. Een overzicht van de casus inclusief de voorgeschreven dosis zijn weergegeven in tabel 8.

Tabel 8: Overzicht tumor type, locatie, volume en voorgeschreven dosis van 4 casus met een doelgebied van beperkte grootte die in aanmerking komen voor stereotactische radiotherapie waarvoor een planvergelijking met protonen therapie is verricht.

Casus	Type tumor	Locatie doelgebied	Volume doelgebied (cc)	Dosis (Gy)
1	Pilocytair astrocytoom	Capsula interna	8.53	50.4
2	Hypofyse adenoom	Sella	0.22	45.0
3	Meningeoom	Prepontien	4.28	54.0
4	Acousticus schwanoom	Cerebro-pontiene hoek	9.35	54.0

▪ Beschrijving stereotactische bestralingstechniek

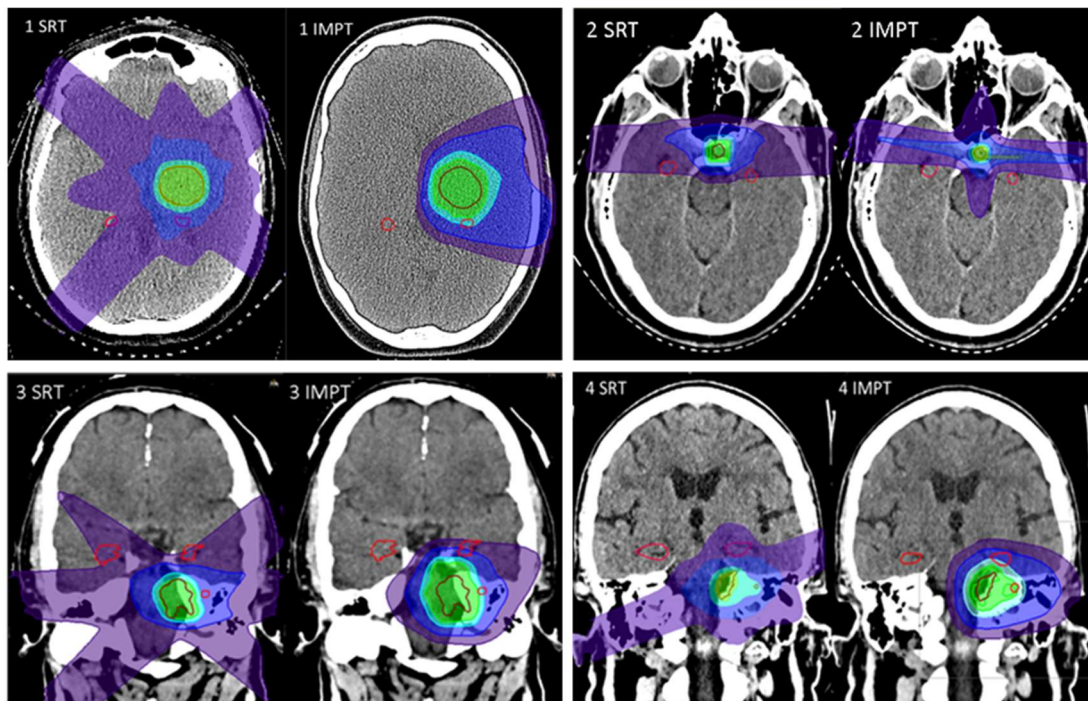
Bij een stereotactische bestralingstechniek is er sprake van een zeer nauwkeurige methode om de bestraling dosis te richten op de tumor. Deze hoog precisie behandelingen hebben bij de uitvoering slechts een onzekerheidsmarge van 0-1 mm, ten opzichte van 3 mm bij niet-stereotactische technieken inclusief protonen therapie. Verder kenmerkt de stereotactische techniek zich door een snelle dosisafname direct buiten het doelgebied. Zeker wanneer een tumor een beperkte afmeting heeft en nabij belangrijke structuren gelegen is, kan deze winst in de nauwkeurigheid en snelle dosisafname een belangrijk verschil uitmaken. Een ander bijkomend voordeel is de mogelijkheid om de dosis gehyponfractioneerd of met een eenmalige fractie toe te dienen, waardoor deze behandeling zeer patiëntvriendelijk is.

De dosis op de hippocampus kan per patiënt sterk verschillen, en wordt in belangrijke mate beïnvloed door de locatie van het doelgebied in de hersenen. Hetzelfde geldt voor dosis op andere relevante intracraniële structuren zoals de cochlea, hypofyse en structuren in de orbita. Indien

het doelvolumen zeer nabij een relevante structuur is gelegen, kan met een stereotactische techniek de stralingsdosis in deze structuur het laagst gehouden worden.

Bij patiënten met een neuro-oncologische tumor van beperkte grootte die in aanmerking komen voor stereotactische behandeling is de winst van protonen therapie ten aanzien van de dosis op hersenstructuren beperkt, en gaat bovendien ten koste van hoge dosis op hersenstructuren of andere relevante structuren. Voor deze patiënten is stereotactische radiotherapie de techniek van voorkeur.

Figuur 2: Overzicht van de dosisverdeling van 4 casus met neuro-oncologische tumoren van beperkte grootte die in aanmerking komen voor stereotactische radiotherapie. Bestraling techniek vergelijking met gefractioneerde stereotactische fotonen (links) en protonen (rechts). Per casus is de meest illustratieve coupe en richting weergegeven van het doelvolumen en dosisverdeling. Groen: de voorgeschreven dosis (95-107%); licht blauw: hoge dosis (75-95%) midden blauw: intermediaire dosis (25-75%); paars: lage dosis (5-25%). Donkerrood: doelvolumen (CTV); rood: hippocampi en cochlea.



▪ **Uitkomsten techniek vergelijking tumoren van beperkte grootte**

De uitkomsten van de techniek vergelijking zijn in tabel 9 weergegeven. Over het algemeen kan met de stereotactische fotonen techniek de voorgeschreven dosis nauwkeuriger rond het doelvolumen gepland worden. De dosis in nabij gelegen relevante structuren kan hierdoor lager zijn dan met protonen therapie. De intermediaire en hoge dosis in de hersenstructuren is met beide technieken vrijwel gelijk. Ten aanzien van de lage dosis op de hersenstructuren zijn er wel voordelen van protonen therapie.

Tabel 9: Uitkomsten van de techniek vergelijking van 4 casus stereotactische radiotherapie (SRT) en protonen (IMPT). Groen: voordeel protonen; rood: nadeel protonen.

DVH parameter	Casus	SRT	IMPT	Vershil (%)
Dmean hersenen buiten doelgebied (Gy)	1	4.6	2.5	46
	2	0.8	0.7	13
	3	1.9	1.6	16
	4	3.5	7.22	52
Dmean ipsilaterale hippocampus (Gy)	1	29.0	46.7	38
	2	0.4	1.3	70
	3	3.4	9.9	66
	4	7.8	27.8	72
Dmean contralaterale hippocampus (Gy)	1	1.5	0	100
	2	0.3	0.4	15
	3	2.6	0.1	96
	4	0.6	0	100
Dmax ipsilaterale cochlea (Gy)	1	nvt	nvt	nvt
	2	nvt	nvt	nvt
	3	39.9	54.7	27
	4	52.8	56.0	6

○ Conclusies

Het doelvolumen van neuro-oncologische tumoren kan per patiënt sterk wisselen qua grootte en locatie. Patiënten met een graad 2-3 glioom hebben doorgaans een groter doelvolumen waarbij met protonen therapie een aanzienlijke winst kan worden bereikt ten aanzien van de intermediaire en de lage dosis in het hersenweefsel inclusief de hippocampi.

Bij patiënten met een neuro-oncologische tumor van beperkte grootte die in aanmerking komen voor stereotactische behandeling is de winst van protonen therapie ten aanzien van de dosis op hersenstructuren beperkt, en kan bovendien minder gunstig zijn ten aanzien van het hoge dosisgebied op hersenstructuren of andere relevante structuren. Voor deze patiënten is stereotactische radiotherapie de techniek van voorkeur.

Definitie dosimetrische winst

De gemiddelde dosis op de hippocampus (totaal volume hippocampus - CTV) en/of de gemiddelde dosis op de supratentoriale hersenen buiten het doelvolumen (supratentoriale hersenen – CTV) is met protonen therapie >5% lager ten opzichte van de meest optimale fotonen techniek.

Aanvullende overwegingen

○ Protonen indicatie bij het meningeoom

Het LPRNO is van mening dat er voor de patiëntengroep met een meningeoom aanvullende overwegingen gelden aangezien er in mindere mate evidentie en consensus bestaat over de indicatie voor radiotherapie en de uitvoering hiervan.³²

Veel meningeomen komen in aanmerking voor stereotactische radiotherapie of radiochirurgie. Echter, er kan een indicatie voor protonen therapie bestaan indien stereotactische radiotherapie niet de behandeling van voorkeur is, de patiënt aan de overige vastgestelde criteria voor protonen therapie voldoet (goede klinische uitgang situatie, gunstige prognose, dosimetrische winst ten aanzien van hersenstructuren), en bovendien de alternatieve opties om straling dosis op de hersenen te voorkomen en/of voor een significante termijn uit te stellen zijn overwogen. Voorbeelden van alternatieven zijn: aanvullende chirurgie, het bestralingsvolume beperken tot enkel de progressieve postoperatieve resttumor, expectatief beleid, of een combinatie hiervan.³⁶

Concluderend komen patiënten met een meningeoom voor protonen therapie in aanmerking conform andere neuro-oncologische tumoren. Daarnaast moeten alternatieve behandelopties voor een groot volume radiotherapie geëxploreerd zijn. In sommige situaties kan dit betekenen dat een second opinion vanuit een ander centrum met neuro-oncologische expertise gewenst is voordat een indicatie voor protonen therapie vastgesteld kan worden.

○ Shared decision making

Het ondergaan van een protonen therapie behandeling is voor de patiënt ingrijpender om te ondergaan dan reguliere radiotherapie door middel van fotonen. In deze paragraaf worden een aantal nadelen van protonentherapie benoemd die bij elke patiënt afgewogen moeten worden tegen de te verwachten voordelen. Shared decision making is bij de indicatiestelling en eventuele verwijzing voor protonen therapie zeer belangrijk.

Ten eerste is er de beperkte beschikbaarheid van protonen therapie in Nederland waardoor voor veel patiënten de reisafstand tot het behandelcentrum groter zal zijn. Dit kan bijvoorbeeld de consequentie hebben dat er tijdelijke huisvesting nabij het behandelcentrum geregeld moet worden omdat dagelijks langdurig reizen tijdens de behandeling niet haalbaar is.

Voor patiënten is de behandelduur van elke fractie in het algemeen langer dan met de meest complexe fotonen technieken. Dit kan echter per patiënt verschillend zijn. Aangezien patiënten tijdens de behandeling een immobiliserend masker op moeten hebben, kan dit met name voor minder fitte en angstige/claustrofobische patiënten als zeer belastend worden ervaren.

Ten slotte is het essentieel dat patiënten die voor protonen therapie verwezen worden na de behandeling intensief vervolgd worden (zie paragraaf 9). Met name de neuro-cognitieve testen kunnen door de patiënt als intensief en belastend worden ervaren. Aangezien de belangrijkste voordelen van protonen therapie ten aanzien van de neurocognitieve functiestoornissen op de

lange termijn worden verwacht (> 10 jaar na de behandeling), zullen de patiënten langdurig vervolgd worden.

Indicatie protocol

Patiënten met neuro-oncologische tumoren vormen een heterogene groep. Op basis van verschillende tumor- en patiënt-karakteristieken is er een groep te definiëren met een gunstige prognose (meer dan 50% kans op 10 jaar overleving). Onder deze gunstige groep glioom patiënten bevinden zich patiënten met een goede neurocognitieve functie en goede performance. Naast gliomen, zijn er ook andere neuro-oncologische tumoren die op de volwassen leeftijd voorkomen, waarvoor dezelfde overwegingen gelden, bijvoorbeeld: meningeomen, ependymomen, germinomen, non-germinomen, hypofysaire adenomen, neurinomen, craniopharyngeomen etc. Naar schatting betreft het ongeveer 100 patiënten in Nederland per jaar.

Vrijwel elke glioom patiënt heeft als standaard onderdeel van de behandeling een indicatie voor radiotherapie. Volgens de landelijke richtlijn wordt aanbevolen om vroeg in het ziektebeloop radiotherapie in combinatie met chemotherapie in te zetten. De belangrijkste zorg van vroege radiotherapie bij patiënten met een gunstige prognose is de ontwikkeling van radiatie-geïnduceerde neurocognitieve functiestoornissen op de lange termijn.

Er zijn aanwijzingen dat de stralingsdosis op de hersenen op de lange termijn klinisch relevant is. Gezien het belang van de neurocognitieve functie op zowel de kwaliteit van leven van de patiënt als van diens naasten, is het relevant om bij hersentumor patiënten met een gunstige prognose die in een goede klinische uitgangssituatie verkeren onnodige straling op de hersenen zoveel mogelijk te voorkomen.

Ter preventie van neurocognitieve functiestoornissen is de ontwikkeling van de intracraniële radiotherapie de laatste jaren vooral gericht op het zoveel mogelijk reduceren van de dosis op de hersenen en de hippocampus. Voorbeelden hiervan zijn reductie van de voorgeschreven dosis, beperking van het doelvolumen en verhogen van de nauwkeurigheid door middel van image guidance. Voorbeelden van technische innovaties binnen de radiotherapie die voor dit doel reeds zijn geïmplementeerd zijn stereotaxie, intensiteit gemoduleerde radiotherapie (IMRT) zoals Volumetric Arc radiotherapie (VMAT), Cone beam CT. Met de introductie van protonen therapie kan met name voor de grotere tumoren een aanzienlijke verdere verbetering worden gerealiseerd om onnodige bestraling van de hersenen te voorkomen. Voor tumoren van beperkte grootte kan stereotactische radiotherapie de techniek van voorkeur zijn.

Bij patiënten met een neuro-oncologische tumor kan afhankelijk van de grootte en locatie van de tumor de dosis op hersenweefsel inclusief hippocampus zoveel mogelijk beperkt worden met protonen therapie. Op dit moment is het echter niet mogelijk om bij patiënten met een gunstige prognose op basis van NTCP-modellen de kans op neurocognitieve functie stoornissen in maat en getal te voorspellen. Daarom is ervoor gekozen om de patiëntengroep met een neuro-oncologische tumor met gunstige prognose en een klinisch goede uitgangssituatie, die het hoogste risico hebben op neurocognitieve functie stoornissen ten gevolge van de bestraling, standaard in aanmerking te laten komen voor protonentherapie. Voor elke patiënt die voor protonen therapie wordt verwezen zullen de dosimetrische voordelen over de beste fotonen techniek ten aanzien van hersenstructuren worden gecontroleerd door middel van een quality check.

Patiënten met een neuro-oncologische tumor (conform definitie blz. 4 inclusief tumor in de nabijheid van de hersenen) komen in aanmerking voor protonen therapie mits zij aan de volgende inclusie en exclusiecriteria voldoen:

Inclusie criteria:

1. Neuro-oncologische tumor met gunstige prognose, d.w.z. > 50% 10 jaars-overleving. Dit betreft bijvoorbeeld:
 - a. graad 2-3 oligodendroglioom met 1p/19q co-deletie
 - b. graad 2 astrocytoom met IDH-mutatie (IDH_{mt})
 - c. graad 3 astrocytoom met IDH mutatie (IDH_{mt})³⁷
 - d. graad 1 glioom inclusief ependymoom
 - e. germinoom/non-germinoom
 - f. meningeoom graad 1 en 2
 - g. benigne tumor zoals craniopharyngeoom, adenoom, schwannoom
 - h. andere niet nader omschreven (zeldzame) tumoren in de nabijheid van de hersenen (bv. hypofyse-adenoom, neusbijholletumoren, etc) met dezelfde gunstige prognose;
2. Goede performance (ECOG score 0-1 / KPS 80-100) (bijlage 2);
3. Goede neurocognitieve functie (grotendeels ADL en iADL onafhankelijk) (bijlage 2);
4. Dosimetrische winst van protonentherapie op hersenweefsel, gedefinieerd als een gemiddelde dosis $\geq 5\%$ lager met protonentherapie ten opzichte van beste fotonentechniek op de hippocampus (totale volume van hippocampus) en/of de supratentoriele hersenen buiten het doelvolumen (supratentoriele hersenen - CTV);
5. Informed consent van patiënt voor protonen therapie na consult met een radiotherapeut

Exclusie criteria:

1. Neuro-oncologische tumoren met minder gunstige prognose; < 50% 10 jaars-overleving. Dit betreft bijvoorbeeld:
 - a. graad 2-3 astrocytomen zonder IDH mutatie
 - b. graad 4 astrocytomen (glioblastoom; inclusief het graad 2-3 astrocytoom met CDKN2A/B mutatie, diffuus midline glioom, biologisch glioblastoom)³⁷
2. Suboptimale performance (ECOG score 2 of hoger / KPS 70 of lager);
3. Suboptimale neurocognitieve functie (d.w.z. op meerdere vlakken iADL hulp behoevend);
4. Geen dosimetrische winst van protonentherapie op hersenweefsel: hogere dosis op hippocampus en andere relevante structuren (hersenslam, cochlea, hypofyse, structuren in de orbita) met protonen therapie en/of <5% winst op gemiddelde dosis hippocampus en de supratentoriele hersenen buiten het doelvolumen (supratentoriele hersenen – CTV)
5. Bestralingsvolume waarbij een stereotactische techniek de voorkeur heeft
6. Meningeoom waarvoor er alternatieve behandelopties zijn naast bestraling van een (zeer) groot volume

Prospectieve dataregistratie van behandeluitkomsten

Voor alle primaire hersentumoren geldt dat radiotherapie op het brein een scala aan late complicaties kan veroorzaken. In deze paragraaf wordt beschreven waar de prospectieve dataregistratie van late complicaties na protonentherapie minimaal aan moet voldoen. Aanbevolen wordt om deze prospectieve dataregistratie ook te gebruiken bij patiënten die met fotonentherapie worden behandeld. Op deze wijze wordt de variantie in dosisverdelingen vergroot en kan het minimaal aantal patiënten dat nodig is voor het ontwikkelen en valideren van NTCP-modellen in een veel eerder stadium worden bereikt.

Dit standaard indicatie protocol is met name toegespitst op de neurocognitieve functiestoornissen die kunnen ontstaan op de (zeer) lange termijn na bestraling in of rondom de hersenen. Er zijn echter andere belangrijke structuren in of rond de hersenen welke klinisch significante dosis kunnen ontvangen met bijbehorende complicaties.² De huidige kennis met betrekking tot dosis effect relaties van deze complicaties is op dit moment onvoldoende voor model-based selectie. Het is daarom belangrijk dat de behandeluitkomsten van patiënten die bestraald zijn voor een primaire hersentumor prospectief worden geëvalueerd en geregistreerd.

Gezien de zeldzaamheid en diversiteit van neuro-oncologische tumoren is het een uitdaging om tot voldoende data te komen. Een andere uitdaging vormt de noodzaak om patiënten langdurig te vervolgen, langer dan 10 jaar. Het is belangrijk dat de registraties van de verschillende (protonen) bestralingscentra zoveel mogelijk op elkaar aansluiten, zodat samenvoegen van data in de toekomst mogelijk zal zijn.

Een belangrijk initiatief in Nederland op dit vlak is ProTRAIT-project³³. Het ProTRAIT-project is een door het KWF gesubsidieerd multicenter project met als doel: (1) de inhoud van de prospectieve dataregistraties t.b.v. protonentherapie vast te leggen, en (2) de ICT-infrastructuur hiervoor op te zetten. Inmiddels is de inhoud van de prospectieve dataregistratie voor patiënten met hersentumoren vastgesteld (Bijlage 2). Hierin is het testen van neurocognitieve functies als verplicht onderdeel (level 1) opgenomen. De meeste centra hebben ervoor gekozen om in dit prospectieve dataregistratie programma zowel patiënten die met protonentherapie als met fotonentherapie behandeld worden te includeren. Voordeel hiervan is dat van meer patiënten data worden verkregen en dat de variantie in dosis toeneemt wat een voordeel is bij het ontwikkelen van NTCP-modellen.

Neurocognitieve functietests worden gedaan voor aanvang van de bestraling en daarna op vaste tijdstippen na de bestraling, te beginnen 2.5 jaar na behandeling.

Naast nationale afspraken wordt er ook op Europees niveau intensief samengewerkt binnen the European Particle Therapy Network (EPTN). De neuro-oncologie groep van de EPTN heeft in 2018 reeds meerdere consensus aanbevelingen gedaan om tot uniformering van werkprocessen te komen³⁸⁻⁴⁰. Door een soortgelijk programma op Europees niveau uit te voeren kunnen veel eerder resultaten worden geproduceerd.

➤ Literatuur

1. Moons KG, Altman DG, Reitsma JB, et al. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2015;162(1):W1-73.
2. (LPRNO) LPPLLPRN-o. Normal Tissue Complication Probability (NTCP) modellen neurologische tumoren. 2018.
3. Ho VK, Reijneveld JC, Enting RH, et al. Changing incidence and improved survival of gliomas. *Eur J Cancer.* 2014;50(13):2309-2318.
4. (LWNO) LWN-O. Landelijke Richtlijn Gliomen. *Richtlijndatabase - Kennisinstituut van de Federatie van Medisch Specialisten.* 2018.
5. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231-1251.
6. Rasmussen BK, Hansen S, Laursen RJ, et al. Epidemiology of glioma: clinical characteristics, symptoms, and predictors of glioma patients grade I-IV in the the Danish Neuro-Oncology Registry. *J Neurooncol.* 2017;135(3):571-579.
7. van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet.* 2005;366(9490):985-990.
8. Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, et al. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. *N Engl J Med.* 2016;374(14):1344-1355.
9. van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *J Clin Oncol.* 2013;31(3):344-350.
10. Cairncross G, Wang M, Shaw E, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol.* 2013;31(3):337-343.
11. van den Bent MJ, Baumert B, Erridge SC, et al. Interim results from the CATNON trial (EORTC study 26053-22054) of treatment with concurrent and adjuvant temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma: a phase 3, randomised, open-label intergroup study. *Lancet.* 2017;390(10103):1645-1653.
12. Pignatti F, van den Bent M, Curran D, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol.* 2002;20(8):2076-2084.
13. Chang EF, Smith JS, Chang SM, et al. Preoperative prognostic classification system for hemispheric low-grade gliomas in adults. *J Neurosurg.* 2008;109(5):817-824.
14. Gorlia T, Wu W, Wang M, et al. New validated prognostic models and prognostic calculators in patients with low-grade gliomas diagnosed by central pathology review: a pooled analysis of EORTC/RTOG/NCCTG phase III clinical trials. *Neuro Oncol.* 2013;15(11):1568-1579.
15. Youland RS, Schomas DA, Brown PD, et al. Changes in presentation, treatment, and outcomes of adult low-grade gliomas over the past fifty years. *Neuro Oncol.* 2013;15(8):1102-1110.
16. van den Bent MJ, Tesileanu CMS, Wick W, et al. Adjuvant and concurrent temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma (CATNON; EORTC study 26053-22054): second interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2021;22(6):813-823.

17. Meyers CA, Wefel JS. The use of the mini-mental state examination to assess cognitive functioning in cancer trials: no ifs, ands, buts, or sensitivity. *J Clin Oncol*. 2003;21(19):3557-3558.
18. Duffau H. The huge plastic potential of adult brain and the role of connectomics: new insights provided by serial mappings in glioma surgery. *Cortex*. 2014;58:325-337.
19. Soffietti R, Baumert BG, Bello L, et al. Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO Task Force. *Eur J Neurol*. 2010;17(9):1124-1133.
20. Habets EJ, Taphoorn MJ, Nederend S, et al. Health-related quality of life and cognitive functioning in long-term anaplastic oligodendroglioma and oligoastrocytoma survivors. *J Neurooncol*. 2014;116(1):161-168.
21. Gregor A, Cull A, Traynor E, Stewart M, Lander F, Love S. Neuropsychometric evaluation of long-term survivors of adult brain tumours: relationship with tumour and treatment parameters. *Radiother Oncol*. 1996;41(1):55-59.
22. Surma-aho O, Niemelä M, Vilkki J, et al. Adverse long-term effects of brain radiotherapy in adult low-grade glioma patients. *Neurology*. 2001;56(10):1285-1290.
23. Armstrong CL, Hunter JV, Ledakis GE, et al. Late cognitive and radiographic changes related to radiotherapy: initial prospective findings. *Neurology*. 2002;59(1):40-48.
24. Sherman JC, Colvin MK, Mancuso SM, et al. Neurocognitive effects of proton radiation therapy in adults with low-grade glioma. *J Neurooncol*. 2016;126(1):157-164.
25. Brown PD, Buckner JC, O'Fallon JR, et al. Effects of radiotherapy on cognitive function in patients with low-grade glioma measured by the folstein mini-mental state examination. *J Clin Oncol*. 2003;21(13):2519-2524.
26. Tabrizi S, Yeap BY, Sherman JC, et al. Long-term outcomes and late adverse effects of a prospective study on proton radiotherapy for patients with low-grade glioma. *Radiother Oncol*. 2019;137:95-101.
27. Laack NN, Brown PD, Ivnik RJ, et al. Cognitive function after radiotherapy for supratentorial low-grade glioma: a North Central Cancer Treatment Group prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(4):1175-1183.
28. Reijneveld JC, Taphoorn MJB, Coens C, et al. Health-related quality of life in patients with high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol*. 2016;17(11):1533-1542.
29. Park DY, Tom MC, Chen Y, et al. Cognitive function after concurrent temozolomide-based chemoradiation therapy in low-grade gliomas. *J Neurooncol*. 2022;158(3):341-348.
30. Klein M, Drijver AJ, van den Bent MJ, et al. Memory in low-grade glioma patients treated with radiotherapy or temozolomide: a correlative analysis of EORTC study 22033-26033. *Neuro Oncol*. 2021;23(5):803-811.
31. Klein M, Heimans JJ, Aaronson NK, et al. Effect of radiotherapy and other treatment-related factors on mid-term to long-term cognitive sequelae in low-grade gliomas: a comparative study. *Lancet*. 2002;360(9343):1361-1368.
32. Douw L, Klein M, Fagel SS, et al. Cognitive and radiological effects of radiotherapy in patients with low-grade glioma: long-term follow-up. *Lancet Neurol*. 2009;8(9):810-818.
33. Cayuela N, Jaramillo-Jiménez E, Càmarà E, et al. Cognitive and brain structural changes in long-term oligodendroglial tumor survivors. *Neuro Oncol*. 2019;21(11):1470-1479.
34. Lebel C, Deoni S. The development of brain white matter microstructure. *Neuroimage*. 2018;182:207-218.
35. Gondi V, Hermann BP, Mehta MP, Tomé WA. Hippocampal dosimetry predicts neurocognitive function impairment after fractionated stereotactic radiotherapy for

- benign or low-grade adult brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;85(2):348-354.
36. Neuro-Oncologie LW. Landelijke richtlijn intracranieel meningeoom. 2012.
 37. Weller M, van den Bent M, Preusser M, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021;18(3):170-186.
 38. Eekers DB, In 't Ven L, Roelofs E, et al. The EPTN consensus-based atlas for CT- and MR-based contouring in neuro-oncology. *Radiother Oncol*. 2018;128(1):37-43.
 39. Lambrecht M, Eekers DBP, Alapetite C, et al. Radiation dose constraints for organs at risk in neuro-oncology; the European Particle Therapy Network consensus. *Radiother Oncol*. 2018;128(1):26-36.
 40. De Roeck L, van der Weide HL, Eekers DBP, et al. The European Particle Therapy Network (EPTN) consensus on the follow-up of adult patients with brain and skull base tumours treated with photon or proton irradiation. *Radiother Oncol*. 2022;168:241-249.

➤ **Bijlage 1: Samenstelling werkgroep Landelijk Indicatie Protocol Protonentherapie (LIPP)**

dr. I. Compter, *lid werkgroep*

Radiotherapeut, MAASTRO Clinic, Maastricht

dr. I.E.M. Coremans, *lid werkgroep*

Radiotherapeut, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

dr. D.B.P. Eekers, *lid werkgroep*

Radiotherapeut, MAASTRO Clinic, Maastricht

dr. Y. Klaver, *lid werkgroep*

Radiotherapeut, Holland PTC, Delft

dr. A. Mendéz-Romero, *lid werkgroep*

Radiotherapeut, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Drs. H.L. van der Weide, *lid werkgroep*

Radiotherapeut, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

Drs. T. Opbroek, *tijdelijk lid amendement werkgroep*

AIOS Radiotherapie, Maastricht

Drs. B. Oei, *voormalig lid werkgroep*

Radiotherapeut, Verbeeten Instituut, Tilburg

Drs. R. Wiggenraad, *voormalig lid werkgroep*

Radiotherapeut, MC Haaglanden, Den Haag

Begeleidingscommissie

Prof. dr. L.J. Boersma, *lid begeleidingscommissie*

Hoogleraar radiotherapie, MAASTRO Clinic, Maastricht

Prof. dr. J.A. Langendijk, *voorzitter begeleidingscommissie*

Hoogleraar radiotherapie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

Dr. ir. A. van der Schaaf, *lid begeleidingscommissie*

Klinisch fysicus, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

Prof. dr. M. van Vulpen, lid begeleidingscommissie
 Medisch directeur, Holland PTC, Delft

➤ Bijlage 2: ProTRAIT prospectieve dataregistratie voor primaire hersentumoren.

ProTrait Level I, II and III ASSESSMENTS clinical outcome CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Variables	Time points				
	Baseline	Follow up after RT			
		12 months	2 years	5 years	10 years
	dd/mm/yyyy	dd/mm/yyyy	dd/mm/yyyy	dd/mm/yyyy	dd/mm/yyyy

General						
Performance Score	LIST	Level 1		Level 1	Level 1	Level 1
Use of steroids	YES/NO	Level 1		Level 1	Level 1	Level 1
Use of anti-epileptic medication	YES/NO	Level 1		Level 1	Level 1	Level 1
<i>Relevant comorbidity / new events</i>						
Psychiatric		Level 1		Level 1	Level 1	Level 1
Extracranial malignancy		Level 1		Level 1	Level 1	Level 1
<i>Charlston Comorbidity Index items</i>						
Age	LIST / of overnemen Generiek?		moet nog in overleg met Hans			
Myocardial infarction	YES/NO	Level 1				
Heart failure	YES/NO	Level 1				
Claudication intermittens or bypass in the legs	YES/NO	Level 1				
Aortic aneurysm	YES/NO	Level 1				
CVA	YES/NO	Level 1		Level 1	Level 1	Level 1
TIA	YES/NO	Level 1		Level 1	Level 1	Level 1
Dementia	YES/NO	Level 1				
Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	YES/NO	Level 1				
Connective Tissue Disease	YES/NO	Level 1				
Peptic Ulcer Disease	YES/NO	Level 1				
Liver Disease	LIST	Level 1				
Diabetes mellitus	YES/NO	Level 1				
If yes: status DM	LIST	Level 1				
Hemiplegia	YES/NO	Level 1				
Chronic Kidney Disease	LIST	Level 1				
Solid tumor (none/ localized/ metastatic)	Based on "Focality", in this list	Level 1				
Leukemia	Scored in Generic list: 'other CA?'	Level 1				
Lymphoma	Scored in Generic list: 'tumour site'	Level 1				
Aids	YES/NO	Level 1				

Baseline tumor factors		
Date of diagnosis (first pathology, otherwise radiologic)	dd/mm/yyyy	Level 1
Histological confirmation	YES/NO	Level 1
Histologic type	LIST	Level 1
If glioma: molecular IDH	LIST	Level 1
If glioma: molecular codeletion 1p/19q	LIST	Level 1
Differentiation (highest grade on PA)	LIST	Level 1
Laterality	LIST	Level 1
Focality	LIST	Level 1
Location primary lesion (multiple options allowed)	LIST	Level 1

Radiotherapy related factors			
Planning phase			
Reirradiation	YES/NO	Level 1	
Target volume	LIST	Level 1	
Dose prescription	LIST	Level 1	
Total dose prescribed to primary lesion	Gy	Level 1	
Fraction dose	Gy	Level 1	
Number of fractions	number	Level 1	
Volume CTV total	cc	Level 1	
If boost: Volume CTV boost	cc	Level 1	
Dose to OARs	LIST	Level 1	
Robust treatment planning or PTV margin?	LIST	Level 1	
If PTV margin: PTV margin used (x,y,z, in cm)	VALUE	Level 1	
Robustness evaluation performed	YES/NO	Level 1	
If yes: Robustness evaluation Translation value (x,y,z, in cm)	VALUE	Level 1	
If yes: Robustness evaluation range uncertainty	% / NA	Level 1	
If yes: Robustness evaluation rotation (pitch, roll, yaw)	VALUE / NA	Level 1	
Type of imaging	LIST	Level 1	
Type of position correction	LIST	Level 1	
Number of isocenters	VALUE	Level 1	
Dose engine	LIST	Level 1	
If Monte Carlo: MC uncertainty	%	Level 1	
Treatment Technique	LIST	Level 1	
Photon related factors:			
If Treatment Technique Photons: Radiotherapy technique	LIST	Level 1	
Proton related factors:			
If Treatment Technique Protons: Radiotherapy technique	LIST	Level 1	
Type of repainting	LIST	Level 1	
Number of repainting's	VALUE	Level 1	
Type of beam absorber	LIST	Level 1	
Treatment phase			
Date of first RT (actual)	dd/mm/yyyy	Level 1	
Date of last RT (actual)	dd/mm/yyyy	Level 1	
Total dose given tot primary lesion	Gy	Level 1	
Other Treatment modalitues			
Surgery			
Date of (last) tumor surgery	dd/mm/yyyy	Level 1	
Extent of resection	LIST	Level 1	
If meningioma: Simpson classification	LIST	Level 2	
Total number of tumor surgeries	LIST	Level 1	
Chemotherapy			
RT combined with systemic treatment?	YES/NO	Level 1	
Date of first chemotherapy	dd/mm/yyyy		Level 2
Date of last chemotherapy	dd/mm/yyyy		Level 2
Number of cycles given	number		Level 2
Type of chemotherapy	LIST	Level 1	
Sequencing (multiple options allowed)	LIST	Level 1	
Dose reduction?	YES/NO		Level 2
Total number of systemic treatment courses (incl. current)	number	Level 1	

Radiation-induced side effects according to the CTCAEv4.03								
Hair								
Alopecia	YES/NO			Level 1				
Neurological								
Epilepsy score	LIST	Level 1		Level 1	Level 1	Level 1	Level 1	
Headache	CTCAEv4.0	Level 1		Level 1	Level 1	Level 1	Level 1	
Dizziness	CTCAEv4.0	Level 1		Level 1	Level 1	Level 1	Level 1	
Neurological function impairment	NANO scale	Level 1		Level 1	Level 1	Level 1	Level 1	
Dysgeusia	CTCAEv4.0	Level 2		Level 2	Level 2	Level 2	Level 2	
Dysarthria	CTCAEv4.0	Level 2		Level 2	Level 2	Level 2	Level 2	
Cranial nerve disorder (multiple options allowed)	LIST	Level 2		Level 2	Level 2	Level 2	Level 2	
CNS necrosis	CTCAEv4.0	Level 2		Level 2	Level 2	Level 2	Level 2	
Neurocognitive								
Cognitive disturbance	CTCAEv4.0	Level 1		Level 1	Level 1	Level 1	Level 1	
Concentration impairment	CTCAEv4.0	Level 1		Level 1	Level 1	Level 1	Level 1	
Memory impairment	CTCAEv4.0	Level 1		Level 1	Level 1	Level 1	Level 1	
Neurocognitive function impairment	MOCA	Level 2		Level 2	Level 2	Level 2	Level 2	
Neurocognitive function impairment	HVLT-R, TMT Part A/B, COWA	Level 1		Level 1	Level 1	Level 1	Level 1	
Endocrinological								
Endocrine problems (no blood test)	YES/NO	Level 1		Level 1	Level 1	Level 1	Level 1	
Endocrine replacement therapy (no blood test)	YES/NO	Level 1		Level 1	Level 1	Level 1	Level 1	
Abnormal thyroid hormone (blood test)	CTCAEv4.0	Level 2		Level 2	Level 2	Level 2	Level 2	
Abnormal prolactin (blood test)	CTCAEv4.0	Level 2		Level 2	Level 2	Level 2	Level 2	
Abnormal corticotrophin (blood test)	CTCAEv4.0	Level 2		Level 2	Level 2	Level 2	Level 2	
Abnormal gonadotrophin (blood test)	CTCAEv4.0	Level 2		Level 2	Level 2	Level 2	Level 2	
Abnormal growth hormone (blood test)	CTCAEv4.0	Level 2		Level 2	Level 2	Level 2	Level 2	
Visual and ocular								
Vision problems	YES/NO	Level 1		Level 1	Level 1	Level 1	Level 1	
Dry eye	CTCAEv4.0	Level 1		Level 1	Level 1	Level 1	Level 1	
Eye pain	CTCAEv4.0	Level 1		Level 1	Level 1	Level 1	Level 1	
Retinopathy	CTCAEv4.0	Level 2		Level 2	Level 2	Level 2	Level 2	
Keratitis	CTCAEv4.0	Level 2		Level 2	Level 2	Level 2	Level 2	
Cataract	CTCAEv4.0	Level 2		Level 2	Level 2	Level 2	Level 2	
Visual acuity disturbance (optic nerve disorder)	CTCAEv4.0	Level 3		Level 3	Level 3	Level 3	Level 3	
Visual field defect (visual field test)	YES/NO	Level 3		Level 3	Level 3	Level 3	Level 3	
Visual field defect (visual field test)	LIST	Level 3		Level 3	Level 3	Level 3	Level 3	
Otological								
Tinnitus	CTCAEv4.0	Level 1		Level 1	Level 1	Level 1	Level 1	
Vertigo	CTCAEv4.0	Level 1		Level 1	Level 1	Level 1	Level 1	
Hearing impaired (not enrolled in monitoring program)	CTCAEv4.0	Level 1		Level 1	Level 1	Level 1	Level 1	
Vestibular disorder	CTCAEv4.0	Level 2		Level 2	Level 2	Level 2	Level 2	
Middle ear inflammation	CTCAEv4.0	Level 2		Level 2	Level 2	Level 2	Level 2	
Hearing impaired (enrolled in monitoring program/audiometry)	CTCAEv4.0	Level 3		Level 3	Level 3	Level 3	Level 3	
Patient-reported outcome measures (PROM)								
EUROQOL-5D (ADL)	questionnaire	Level 1		Level 1	Level 1	Level 1	Level 1	
EORTC QLQ-C30 (Quality of Life general)	questionnaire	Level 2		Level 2	Level 2	Level 2	Level 2	
EORTC QLQ-BN20 (Quality of Life brain specific)	questionnaire	Level 2		Level 2	Level 2	Level 2	Level 2	
Tumor Follow Up								
Local recurrence	YES/NO			Level 1				
If YES, date of local recurrence	dd/mm/yyyy			Level 1				
Regional recurrence	YES/NO			Level 1				
If YES, date of regional recurrence	dd/mm/yyyy			Level 1				
Distant metastases	YES/NO			Level 1				
If YES, date of distant metastases	dd/mm/yyyy			Level 1				
Date of last follow up	dd/mm/yyyy			Level 1				
Status at last follow up	LIST			Level 1				
Radiological Follow-up								
Imaging changes	YES/NO	Level 1	Level 1	Level 1	Level 1	Level 1	Level 1	Level 1
If imaging changes: new enhancement	YES/NO	Level 1	Level 1	Level 1	Level 1	Level 1	Level 1	Level 1
If new enhancement: increased perfusion	YES/NO	Level 2	Level 2	Level 2	Level 2	Level 2	Level 2	Level 2
If imaging changes: radionecrosis	YES/NO	Level 1	Level 1	Level 1	Level 1	Level 1	Level 1	Level 1
If imaging changes: white matter hyperintensities	LIST	Level 3	Level 3	Level 3	Level 3	Level 3	Level 3	Level 3
If imaging changes: cerebral atrophy	LIST	Level 3	Level 3	Level 3	Level 3	Level 3	Level 3	Level 3

