

Landelijk Indicatie Protocol Protonen Therapie

**(CRANIO)SPINALE AS BESTRALING
(Standaardindicatie)**

Verstuurd naar leden LPRNO	30-11-2017
Vastgesteld in LPRNO	7-12-2017
Definitieve versie	25-06-2018
Toegestuurd naar ZiN	25-06-2018
Gewijzigde versie	30-07-2019
Goedgekeurd door ZiN	26-08-2019

Inhoudsopgave

1. Inleiding
2. Omschrijving patiëntengroep
3. Effectiviteit van de behandeling
4. Complicaties van de behandeling
 - 4.1 Hematologische complicaties
 - 4.1.1 Beenmerg
 - 4.1.2 Circulerend bloed
 - 4.1.3 Milt
 - 4.2 Endocriene complicaties
 - 4.2.1 Schildklier
 - 4.2.2 Alveesklier
 - 4.2.3 Bijniere
 - 4.3 Cardiopulmonale complicaties
 - 4.3.1 Hart
 - 4.3.2 Longen
 - 4.4 Mucosale complicaties
 - 4.5 Fertiliteitscomplicaties
 - 4.6 Secundaire tumorinductie
5. Standaard uitkomsten van een bestralingstechnieken vergelijking
 - 5.1 Doelvolumen
 - 5.2 Beschrijving bestralingstechnieken
 - 5.2.1 Three-dimensional conformal radiotherapy (3D CRT)
 - 5.2.2 Volumetric modulated arc radiotherapy (VMAT)
 - 5.2.3 Pencil beam scanning (PBS)
6. Standaardindicatie protonen therapie
7. Prospectieve dataregistratie behandeluitkomsten
8. Literatuur

1 Inleiding

De craniospinale as bestraling is een techniek die gebruikt wordt in de behandeling van centraal zenuwstelsel tumoren, waarbij er een groot risico is op metastasering in de subarachnoïdale ruimte. De meest voorkomende diagnose waarvoor een craniospinale as bestraling geïndiceerd is, is het medulloblastoom (ongeacht het stadium). Er zijn echter nog andere sporadisch voorkomende tumor soorten waarvoor een craniospinale as bestraling geïndiceerd is. Aangezien het medulloblastoom een tumor is die zich voornamelijk op de kinderleeftijd presenteert, is de literatuur met betrekking tot de craniospinale as bestraling bij volwassen patiënten beperkt. Naast enkele verschillen tussen volwassenen en kinderen, zijn er vooral overeenkomsten te noemen.

Het doelvolumen bij de craniospinale as bestraling omvat de gehele subarachnoïdale ruimte, die zich uitstrekt over de gehele schedelinhoud en het wervelkanaal tot halverwege het heiligbeen. Er zijn meerdere fotonen technieken beschikbaar, waaronder 'three-dimensional conformal radiotherapy' (3D CRT), 'intensity modulated radiotherapy' (IMRT) of 'volumetric modulated arc radiotherapy' (VMAT) en tomotherapie. In de praktijk worden vooral 3D CRT en IMRT/VMAT toegepast. Bij deze technieken moeten de schedel-velden aangesloten worden op de rug-velden (bij volwassen patiënten is doorgaans een tweede rug-aansluiting noodzakelijk vanwege de lichaamslengte). Dit maakt de techniek complex in zowel de treatment planning als de uitvoering. Het voordeel van tomotherapie is dat velden niet hoeven te worden aangesloten, het nadeel daarentegen is de beperkte beschikbaarheid in Nederland.

De craniospinale as bestraling gaat gepaard met een breed spectrum aan complicaties, zowel in de acute fase (tijdens en in de eerste maanden na de behandeling) als in de late fase (jaren na de behandeling). Een deel van deze complicaties is toe te schrijven aan het grote doelvolumen dat de gehele hersenen en ruggenmerg omvat. Daarnaast zijn er complicaties die het gevolg zijn van ongewenste straling buiten het doelvolumen. Met name de uittrekkende straling vanuit de rug-velden, die terecht komt in belangrijke organen in de hals, borstholte (waaronder het hart), buikholte en het bekken is hiervoor verantwoordelijk.

Ten opzichte van bovengenoemde geavanceerde fotonentechnieken, is het belangrijkste voordeel van protonen therapie het ontbreken van de uittrekkende dosis, waardoor protonen bij uitstek geschikt zijn voor de craniospinale as bestraling.

In de laatste jaren is er wereldwijd steeds meer ervaring opgedaan met protonen therapie voor deze indicatie. Er zijn meerdere publicaties van behandelresultaten bij zowel kinderen als volwassenen¹⁻³. Aangezien de dosis ter plaatse van het doelvolumen gelijk is, is de effectiviteit van de behandeling met protonen in termen van tumorcontrole en curatiekansen gelijk aan die van fotonen. Hoewel er geen direct vergelijkende studies tussen protonen en fotonen beschikbaar zijn, zijn er gegevens die aantonen dat de meer gunstige dosisverdeling van protonen therapie zich daadwerkelijk vertaalt in klinische voordelen. Deze gegevens worden in dit document besproken.

De craniospinale as bestraling bij kinderen is een reeds bestaande standaard indicatie voor protonen therapie. In de praktijk is het helaas zo dat patiënten zich presenteren in een setting waarbij een verwijzing naar het buitenland niet goed mogelijk is. Met de komst van protonen therapie in Nederland, en de meer gecentraliseerde zorg voor hoog complexe

oncologie zal deze therapie voor medulloblastoom patiënten ook daadwerkelijk beschikbaar zijn.

In dit document wordt onderbouwd waarom protonen therapie de meest geëigende vorm van radiotherapie is voor alle volwassen patiënten waarbij er een indicatie is om de craniospinale as te bestralen. Er wordt besproken waarom een planningsvergelijking voor deze patiënten categorie overbodig is. Tenslotte worden er aanbevelingen gedaan voor de registratie van behandeluitkomsten.

2 Omschrijving patiëntengroep

De craniospinale as bestraling is geïndiceerd wanneer een patiënt zich presenteert met een tumor met een hoog risico op metastasering in de subarachnoïdale ruimte. Het doel van de behandeling is altijd curatie. Aangezien deze behandeling met veel acute complicaties gepaard gaat, is deze ongeschikt om in een palliatieve setting toe te passen. Met andere woorden, patiënten met leptomeningeale metastasen van extracraniële solide tumoren (bijv. mammacarcinoom of bronchuscarcinoom) komen niet voor deze behandeling in aanmerking.

De meest voorkomende diagnoses, waarvoor een craniospinale as bestraling onderdeel van de curatieve behandeling is, zijn onder andere: het medulloblastoom, intracraniële kiemceltumor (germinoom, non-germinoom), pineoblastoom, specifieke presentaties van het ependymoom en leukemie. Al deze diagnoses zijn zeldzaam: in Nederland wordt de indicatie craniospinale as bestraling bij circa 20 volwassen (>18 jaar) patiënten met een van deze diagnoses per jaar gesteld. Deze patiëntengroep bevindt zich ten tijde van de diagnose en behandeling grotendeels op jongvolwassen leeftijd (< 30 jaar). Ongepubliceerde data van het IKNL toont een mediane leeftijd van 28 jaar voor het medulloblastoom en 26 jaar voor de intracraniële kiemceltumoren.

3 Effectiviteit van behandeling

Behandeluitkomsten van het medulloblastoom op de volwassen leeftijd zijn anders dan op de kinderleeftijd. Het medulloblastoom wordt tegenwoordig ingedeeld in 4 subtypes op basis van het moleculair profiel van de tumorcellen. Deze subtypes hebben zowel prognostische als predictieve waarde. De verdeling van de subtypes is leeftijdsafhankelijk⁴.

De standaard behandeling van het medulloblastoom op de volwassen leeftijd bestaat uit 1) een resectie gevolgd door 2) bestraling van de craniospinale as met 3) aansluitend een boost bestraling op alle preoperatief zichtbare tumor (primaire tumor en eventuele metastasen). Chemotherapie verbetert de behandeluitkomsten in elk stadium medulloblastoom en wordt steeds meer in combinatie met de bestraling toegepast⁵⁻⁷. De meest optimale timing van de chemotherapie rondom de bestraling is onbekend (neo-adjuvant, concurrent, adjuvant of een combinatie hiervan). Er is in Nederland geen behandelrichtlijn voor het medulloblastoom. Vanuit de Landelijke Werkgroep voor Neuro-Oncologie (LWNO) is er een werkgroep actief die de behandeling in Nederland zoveel mogelijk probeert te uniformeren door middel van landelijke werkafspraken en registratie van behandeluitkomsten (Werkgroep Zeldzame Tumoren).

De behandeluitkomsten van het medulloblastoom op de volwassen leeftijd zijn in een aantal prospectieve en retrospectieve series beschreven^{1,3,7-11}. Een overzicht van de gerapporteerde behandeluitkomsten is gegeven in tabel 1. De prognose van deze patiënten is relatief gunstig met een 5-jaarsoverleving van ongeveer 75-85%. De consequentie hiervan is dat deze patiënten een relatief hoog risico hebben op het ontwikkelen van late complicaties als gevolg van de radiotherapie. De effectiviteit van de craniospinale as bestraling met protonen therapie lijkt goed overeen te komen met die van de fotonen therapie.

Tabel 1: overzicht van de gerapporteerde overleving van het medulloblastoom. De resultaten komen voort uit prospectieve studies, onder volwassen patiënten, behandeld met fotonen therapie tenzij anders vermeld.

Studie	Aantal patiënten	Omschrijving studie	Progressie vrije overleving	Overleving
Brandes 2007	36	Standaard en hoog risico behandeld met respectievelijk radiotherapie alleen en radio-chemotherapie	5 jaar 72%	5 jaar 75%
Friedrich 2013	70	Standaard risico behandeld met radiotherapie met en zonder chemotherapie	4 jaar 68%	4 jaar 89%
V Bueren 2015	23	Hoog risico behandeld met radio-chemotherapie	4 jaar 52%	4 jaar 91%
Barney 2014	50	Verschillende primaire tumoren behandeld met protonen therapie met en zonder chemotherapie	2 jaar 82% 5 jaar 68%	2 jaar 96% 5 jaar 84%
Brown 2013	19	Standaard en hoog risico behandeld met protonen radio-chemotherapie	2 jaar 94%	2 jaar 94%
Yock 2016	59	Kinderen en jongvolwassenen behandeld met protonen radio-chemotherapie	3 jaar 83% 5 jaar 80%	5 jaar 83%
Kann 2017	520	Retrospectieve cohort standaard en hoog risico behandeld met radio-chemotherapie		5 jaar 86%

Dat de gecombineerde behandeling met chemotherapie tijdens de craniospinale as bestraling matig verdragen wordt door de patiënten, blijkt uit de recent gepubliceerde NOA7 studie ¹². Deze studie, die zich met name op de haalbaarheid van het chemotherapie regime richt, beschrijft 33 volwassen medulloblastoom patiënten die behandeld werden met bestraling van de craniospinale as (fotonen therapie) met concurrent chemotherapie (wekelijks vincristine) gevolgd door adjuvante polychemotherapie kuren (cisplatin/ lomustine/ vincristine; 4-8 kuren per 6 weken). De haalbaarheid en de complicaties van de behandeling werden prospectief gemonitord. De behandeling moest voortijdig onderbroken worden of de intensiteit moest verminderd worden in 30% van de patiënten voor de 4e adjuvante kuur en 60% van de patiënten na 4e kuur. De belangrijkste reden hiervoor waren de hematologische complicaties: graad 3/4 leukopenie werd gezien bij 36.7% van de patiënten in de concurrent fase en 66.7% in de adjuvante fase.

Brown, et al. ¹¹ toonde aan dat craniospinale as bestraling met protonen therapie een gunstiger complicatie profiel had, onder andere ten aanzien van de hematologische complicaties. Dit zou mogelijk indirect een gunstig effect op de overlevingskansen kunnen hebben, doordat patiënten meer chemotherapie kunnen verdragen. Dit theoretische voordeel kan echter nog niet met literatuur ondersteund worden.

4 Complicaties van behandeling

De complicaties van een craniospinale as bestraling zijn zeer divers en treden op in zowel de acute fase (tijdens en de eerste maanden na de behandeling) als in de late fase (jaren na de behandeling). In deze paragraaf worden de complicaties besproken die optreden ten gevolge van ongewenste straling (zonder therapeutische waarde) buiten het doelvolume. Er wordt een indicatie gegeven over de frequentie van voorkomen en de ernst van deze complicaties alsmede de klinische relevantie. De complicaties ten gevolge van straling op organen en structuren binnen of direct naast het doelgebied (onder andere hersenen, ogen, binnenoren en hypofyse) worden in deze paragraaf niet besproken.

4.1 Hematologische complicaties

Hematologische complicaties treden frequent op in de acute fase van de craniospinale as bestraling^{3, 8, 9, 12, 13}. Een overzicht is gegeven in tabel 2. Er zijn meerdere pathofysiologische mechanismes waardoor hematologische complicaties tijdens een craniospinale as bestraling kunnen ontstaan. Daarnaast zijn er additionele effecten van chemotherapie.

Tabel 2: overzicht van de gerapporteerde hematologische complicaties graad 3 of hoger gecategoriseerd naar type radiotherapie met of zonder chemotherapie.

Studie	Aantal patiënten	Omschrijving studie	hematologische complicaties ≥ graad 3
Craniospinale as bestraling (fotonen therapie) zonder chemotherapie			
Brandes 2007	10	Volwassen medulloblastoom patiënten	Trombopenie: 20%
Jefferies 1998	63	Volwassen verschillende primaire tumoren	Leukopenie: 3% Trombopenie: 5%
Craniospinale as bestraling (fotonen therapie) met chemotherapie			
Dagmar 2017	30	Volwassen medulloblastoom patiënten	Leukopenie : 67% Trombopenie: 37% Anemie : 20%
Friedrich 2013	70	Volwassen medulloblastoom patiënten	Leukopenie/anemie/ trombopenie: 32%
Brandes 2007	26	Volwassen medulloblastoom patiënten	Leukopenie: 10% Trombopenie: 18%
Jefferies 1998	23	Volwassen verschillende primaire tumoren	Leukopenie: 30% Trombopenie: 13%
Craniospinale as bestraling (protonen therapie) zonder chemotherapie			
Barney 2015	10	Volwassen verschillende primaire tumoren	Leukopenie: 0%
Craniospinale as bestraling (protonen therapie) met chemotherapie			
Barney 2015	40	Volwassen verschillende primaire tumoren	Leukopenie: 13% Trombopenie: 6%

4.1.1 Beenmerg

De bloedaanmaak vindt plaats in het rode beenmerg. Patiënten op volwassen leeftijd hebben een minder groot volume rood beenmerg dan patiënten op de kinderleeftijd. Het rode beenmerg bij volwassenen is bovendien voornamelijk axiaal in het lichaam gelokaliseerd ¹⁴. Bij craniospinale as bestraling met fotonen wordt een groot deel van het rode beenmerg belast. Aangezien er bij volwassen patiënten geen indicatie is om de wervels homogeen te bestralen (op de kinderleeftijd is dit er wel i.v.m. de groei en ontwikkeling van de rug), zijn de wervellichamen geen onderdeel van het doelvolumen. Protonen therapie, zonder uitredende dosis, resulteert in een significante dosisreductie op het rode beenmerg: door gedeeltelijke sparing van het beenmerg in de wervellichamen over de gehele lengte van de rug; volledige sparing van beenmerg in de ribben, sleutelbenen en het borstbeen; en gedeeltelijke sparing van beenmerg in het bekken.

4.1.2 Circulerend bloed

Behalve de stralingsdosis op het beenmerg met negatief effect op de bloedaanmaak is er ook het negatieve effect van straling op het circulerende bloedvolume met daarin de zeer radiosensitieve lymfocyten. De D50 (dosis nodig om 50% van de cellen te elimineren) van lymfocyten ligt op slechts 2 Gy ¹⁵. Tijdens de craniospinale as bestraling met geavanceerde fotonentechnieken wordt een zeer groot bloedvolume bestraald. Aangezien er tijdens de behandeling circulatie van het bloed plaatsvindt, waardoor continu nieuw bloed de stralingsbundel passeert, wordt dit effect versterkt. Lymfopenie als complicatie van behandelingen met grote bestralingsvolumina is reeds bij andere indicaties aangetoond ¹⁶.

4.1.3 Milt

Ook de milt is een orgaan met een belangrijke hematologische functie. In een recente studie naar de effecten van bestraling van de milt werden dosis effect relaties gevonden tussen het lage dosis gebied op de milt (V5) en lymfopenie ¹⁷. Met protonen therapie kan de milt volledig gespaard worden.

4.2 Endocriene complicaties

De hypofyse bevindt zich in het doelvolumen van de craniospinale as. De straling op de hypofyse die dus onvermijdelijk is kan leiden tot endocriene complicaties. Daarnaast zijn er endocriene eindorganen (zie onder) die zich wel buiten het doelvolumen van de craniospinale as bevinden en die ongewenste straling meekrijgen met fotonen therapie terwijl die met protonen therapie gedeeltelijk of volledig gespaard kunnen worden.

4.2.1 Schildklier

Uitredende dosis op de schildklier is met fotonen technieken niet te voorkomen. De gemiddelde dosis op de schildklier met fotonen therapie ligt rond de 20 Gy. Hiermee bestaat er een risico op stralings geïnduceerde primaire hypothyreoïdie. De incidentie van deze complicatie is niet onderzocht in de volwassen medulloblastoom populatie, maar treedt op bij ongeveer 1/3 van de medulloblastoom overlevers die behandeld zijn op de kinderleeftijd ¹⁸⁻¹⁹.

De dosis effect relatie van de schildklier is in verschillende studies onderzocht. Een meta-analyse van Vogelius ²⁰ toont reeds een verhoogd risico op radiatie geïnduceerde primaire hypothyreoïdie bij relatief lage dosis (Dmean 10 Gy). Met protonen therapie kan de schildklier grotendeels gespaard worden.

4.2.2 Alveesklier

De pancreas heeft zowel een belangrijke enzymatische functie ten behoeve van de vertering, als een endocriene functie (insuline productie). De functionele eenheden voor insuline productie, de eilandjes van Langerhans, bevinden zich voornamelijk in de staart regio. De kennis over dosis-effect relaties op de pancreas is onvolledig, en beperkt zich tot retrospectieve cohort studies die het risico op straling geïnduceerde diabetes mellitus hebben onderzocht ²¹⁻²².

In een multicenter retrospectieve cohort studie ²¹ werd een dosis-effect relatie gevonden tussen de dosis op de pancreas-staart en diabetes mellitus bij overlevers van kanker op de kinderleeftijd. Deze resultaten kunnen echter niet direct geëxtrapoleerd worden naar de volwassen populatie, aangezien de leeftijd van de patiënt ten tijde van de behandeling ook een belangrijke parameter is. In een retrospectieve cohort studie ²² onder Hodgkin lymfoom overlevers die op de volwassen leeftijd behandeld waren, werd ook een dosis-effect relatie gevonden. Echter in deze studie kon geen effect van lage dosis (< 36 Gy) aangetoond worden. Deze resultaten verantwoorden een zekere alertheid ten aanzien van (onnodige) straling op de pancreas bij patiënten die in opzet curatief behandeld worden.

Bij de craniospinale as bestraling met fotonen therapie is straling in de pancreas niet te voorkomen. Afhankelijk van de fotonen techniek kan er een gemiddelde dosis in de pancreas komen die varieert tussen de 10 tot 30 Gy. Met protonen therapie kan de pancreas volledig gespaard worden.

4.2.3 Bijniere

Er zijn op dit moment geen bruikbare gegevens over dosis-effect relaties van de bijniere. Een verminderde bijnier-functie zou zich klinisch presenteren met symptomen van hypocortisolisme, ook wel bekend als de ziekte van Addison. Met fotonen therapie is dosis op de bijniere niet te voorkomen. Met protonen kunnen de bijniere volledig gespaard worden.

4.3 Cardiopulmonale complicaties

Cardiopulmonale complicaties zijn potentieel fataal. Over het voorkomen van deze complicaties na craniospinale as bestraling zijn nauwelijks gegevens. Wel zijn er relevante gegevens vanuit andere patiëntengroepen welke in meer of mindere mate vertaald kunnen worden naar de craniospinale as patiëntengroep.

4.3.1 Hart

Er zijn weinig gegevens over cardiale complicaties na medulloblastoom behandeling of craniospinale as bestraling op de volwassen leeftijd. Dat cardiale complicaties ten gevolge van straling op het hart wel degelijk een significant probleem is om rekening mee te houden volgt uit gegevens onder Hodgkin lymfoom patiënten ²³, waarbij er over 40 jaar een cumulatieve incidentie van 50% wordt gerapporteerd. Deze groep patiënten is eveneens relatief jong ten tijde van de behandeling, heeft hoge curatiekansen, en krijgt vergelijkbare stralingsdosis op het hart. Wel krijgt een groot deel van deze patiënten cardiotoxische chemotherapie, wat een additief effect heeft.

Het risico op cardiale complicaties bij volwassenen neemt met ruim 7% per Gy gemiddelde dosis op het hart toe. Deze conclusies zijn getrokken uit onderzoek onder mammacarcinoom en Hodgkin lymfoom patiënten ²³⁻²⁴. Een meer recente retrospectieve cohortstudie ²⁵ beschrijft de resultaten van bestraling bij patiënten met mammacarcinoom en toont een toename in het risico op acute coronaire events van ongeveer 16% per Gy gemiddelde dosis

op het hart in de eerste 9 jaar na radiotherapie. Uit deze studie blijkt tevens dat er geen drempeldosis lijkt te zijn voor cardiale complicaties.

Met fotontherapie krijgt het hart afhankelijk van de gebruikte techniek een gemiddelde dosis van 6-14 Gy. Met protonen therapie kan het hart volledig gespaard worden: 0 Gy (zie paragraaf 5).

Cardiotoxiciteit komt ook vaak voor als complicatie van bestraling van borstkanker (Landelijk Indicatie Protocol Protontherapie Borstkanker). Uit de NTCP-modellen die worden toegepast bij borstkanker is bekend dat het cumulatieve excess life-time risico (i.e. Δ NTCP) als gevolg van radiotherapie op een acuut coronair event bij een gemiddelde dosis op het hart van minimaal 6 Gy uiteen loopt van 3,1% (10,0% versus 6,9%) in de meest gunstige situatie (vrouw < 40 jaar, zonder andere risicofactoren) tot 19,6% (46,0% versus 26,4%) in de meest ongunstige situatie (man < 40 jaar, gemiddelde hartsdosis 14 Gy, met risicofactoren). Zonder dosis op het hart is dit excess risico nagenoeg 0%. Protontherapie bij craniospinale as bestraling is de behandeling van eerste keuze op basis van wat bekend is over dosis-effect relaties op van het hart uit andere studies.

4.3.2 Longen

Na een craniospinale as bestraling op de kinderleeftijd is een toename van pulmonale complicaties gerapporteerd²⁶⁻²⁷. Deze complicaties zijn echter ook deels toe te schrijven aan borstwand deformaties ten gevolge van straling op jonge leeftijd bij een onvolgroeide patiënt, en derhalve niet goed te vertalen naar de volwassen patiënten. De beschikbare dosis-effect relaties van straling op de longen op de volwassen leeftijd zijn grotendeels onderzocht onder longkanker patiënten, welke eveneens niet goed te extrapoleren zijn, aangezien deze patiënten doorgaans een totaal ander risicoprofiel hebben voor pulmonale complicaties.

In een retrospectieve studie onder lymfoom patiënten²⁸ wordt gerapporteerd over de incidentie van radiatie-geïnduceerde pneumonitis na mediastinale bestraling met geavanceerde fotonen technieken. Er werd een correlatie gevonden met de gemiddelde long dosis en de V5, waarbij een V5 van > 55% de sterkste voorspeller bleek voor het risico op radiatie geïnduceerde pneumonitis. Deze gegevens zijn voor de volwassen patiënten met een craniospinale as bestraling het meest relevant.

De gemiddelde long dosis is met elke craniospinale as techniek laag. De V5 is met een geavanceerde fotonen techniek hoog, waarbij de grenswaarde zoals boven beschreven zeker relevant is.

4.4 Mucosale complicaties

Zowel de hogere als de lagere tractus digestivus krijgt bij fotonen craniospinale as bestraling dosis over een groot volume. Het is op dit moment onbekend wat de klinische gevolgen hiervan op de langere termijn zijn. In de acute fase is er een relatie met misselijkheid, braken, mucositis en enteritis. Een indirect gevolg van deze klachten is gewichtsverlies. Misselijkheid wordt ook deels door de volledige brein bestraling veroorzaakt. In de situatie van de craniospinale as kan met protonen therapie kunnen de oesofagus, maag en darmen vrijwel volledig gespaard worden. Dosis op de mucosa van de farynx en mondholte is ook met protonen therapie niet volledig te voorkomen.

Een prospectieve serie¹² onder volwassen medulloblastoom patiënten die met fotonen radiochemotherapie zijn behandeld wordt bij respectievelijk 13.3% en 6.7% van de patiënten

graad 3/4 misselijkheid en braken gerapporteerd. Deze toxiciteit wordt alleen gezien tijdens de radiotherapie fase, en is dus niet het gevolg van de chemotherapie.

In een retrospectieve cohortstudie ¹¹ onder volwassen medulloblastoom patiënten die behandeld werden met protonen therapie, werd significant minder gewichtsverlies > 5% (1.2% vs. 5.8%), misselijkheid en braken graad 2 of hoger (26% vs. 71%), en oesophagitis graad 3 (5% vs. 57%) gerapporteerd ten opzichte van historische controles behandeld met fotonen therapie.

4.5 Fertiliteitscomplicaties

De volwassen patiënten met een indicatie voor een craniospinale as bevinden zich vaak qua leeftijd in de fertiele fase. Omdat het doelgebied zich tot halverwege het sacrum uitbreidt, en er bij fotonen uittredende straling tot nabij de gonaden is te verwachten, zijn de volgende overwegingen voor start van de behandeling van belang. Bij de vrouw wordt overwogen een ovariopexie uit te voeren waarbij (een van de) de ovaria verplaatst wordt ²⁹⁻³¹. Dit betreft een operatie middels laparotomie of -scopie. Door deze verplaatsing neemt de afstand tot het bestralingsveld af waardoor de dosis op de ovaria lager wordt. In het geval van protonen therapie is de dosis ter plaatse van de ovaria nihil, derhalve is bij protonen therapie een ovariopexie niet geïndiceerd.

Een andere overweging betreft de combinatiebehandeling met chemotherapie voor een aantal indicaties. In die situaties wordt de patiënt door een fertiliteitspoli behandeld voorafgaand aan de oncologische behandelingen (chemotherapie-radiotherapie). Hierbij gaat het om cryopreservatie van het semen of cryopreservatie van embryo/oocyt ³². Echter ook in deze situatie of bij alleen radiotherapie is het belangrijk de dosis op ovarium of testis te reduceren om de mogelijkheid van een spontane zwangerschap zo groot mogelijk te houden. Wallace et al ³³ ontwikkelden een model waarbij de overlevende fractie oocyt berekend kon worden afhankelijk van de bestralingsdosis en de leeftijd van de patiënt. Bijvoorbeeld een typische casus met 6 Gy ter plaatse van de ovaria bij fotonentherapie van een 18-jarige vrouw verkort het einde van haar vruchtbare leeftijd van 50,4 jaar naar 30,3 jaar (premature menopauze). Er zijn geen vertalingen naar CTCAE 4 criteria voor dit model. Bij de vrouw is tevens de dosis ter plaatse van de uterus van belang. Signorello et al ³⁴ rapporteerden dat een dosis > 5 Gy geassocieerd is met vroeggeboorte, laag geboortegewicht en dysmaturiteit van kinderen van patiënten die op kinderleeftijd bestraald werden.

Dosis op de ovaria van 15-20 Gy geeft in alle gevallen blijvende steriliteit bij de vrouw. Bij de man geeft een dosis van 20-200 cGy een mogelijk reversibele azoöspermie, bij dosis boven de 4 Gy is deze irreversibel. Testosteron productiedaling door beschadiging van de Leydig cellen treedt op bij een dosis van 20-30 Gy ³⁵.

4.6 Secundaire tumorinductie

Inductie van een secundaire tumor door straling kent geen drempeldosis (stochastisch effect, linear no threshold (LNT) model, BEIR VII rapport ³⁶). De verhoogde kans op een secundaire tumor komt vanaf 5 tot 10 jaar na de radiotherapie tot uiting en blijft minimaal 30 tot 35 jaar bestaan. Met geavanceerde fotonen technieken neemt de integrale dosis op het lichaam toe wat zou kunnen leiden tot toename van secundaire tumoren op de lange termijn ³⁷.

Bij de craniospinale as bestraling met fotonen zijn ten gevolge van het lange doelvolumen vrijwel alle organen van de hals, borstholte, buikholte en het bekken betrokken bij dit risico. Gezien het feit dat de patiëntengroep een jonge leeftijd heeft ten tijde van behandeling en hoge curatiekansen heeft, maakt secundaire tumorinductie een klinisch relevant probleem.

Een recente review ³⁸ geeft een overzicht van verschillende modellering studies naar secundaire tumorinductie na craniospinale as bestraling op de kinderleeftijd. In deze studies werden verschillende technieken vergeleken. De conclusie is dat fotonen technieken een 2-15 maal hogere kans geven op een secundaire tumor dan protontherapie.

Een studie onder bijna 4000 Hodgkin lymfoom patiënten ³⁹ die minimaal 5 jaar na behandeling met een gemiddelde follow-up van ruim 19 jaar, rapporteert een ruim 4 maal verhoogd risico op een secundaire tumor. Er was onder deze cohort een cumulatieve incidentie na 40 jaar van 48.5%.

5 Standaard uitkomsten bestralingstechnieken vergelijking

In deze paragraaf is een typische casus van een volwassen craniospinale as patiënt uitgewerkt, waarbij er 3 verschillende bestralingstechnieken met elkaar worden vergeleken: een conventionele fotonen techniek (3D CRT), een geavanceerde fotonen techniek (VMAT) en een geavanceerde protonen techniek (PBS). De casus, afkomstig uit het UMC Groningen, is conform de bestaande en toekomstige werkwijze gepland en is derhalve een goede weerspiegeling van de werkelijke praktijk.

5.1 Doelvolumen

Het doelvolumen van de craniospinale as omvat de gehele subarachnoïdale ruimte: de hersenen inclusief de oogzenuwen en uitlopers van de hersenzenuwen in de lamina cribrosa, de meatus acusticus internus en de foramina in de schedelbasis; en het spinale kanaal inclusief de laterale uitlopers rondom de uittredende spinale wortels tot aan het filum terminale meestal gelegen op niveau S2-4. Het doelvolumen is weergegeven in figuur 1.

Figuur 1: het doelvolumen van de craniospinale as bestraling in sagittale richting en transversale richting op respectievelijk cerebraal, thoracaal en sacraal niveau.



5.2 Beschrijving bestralingstechnieken

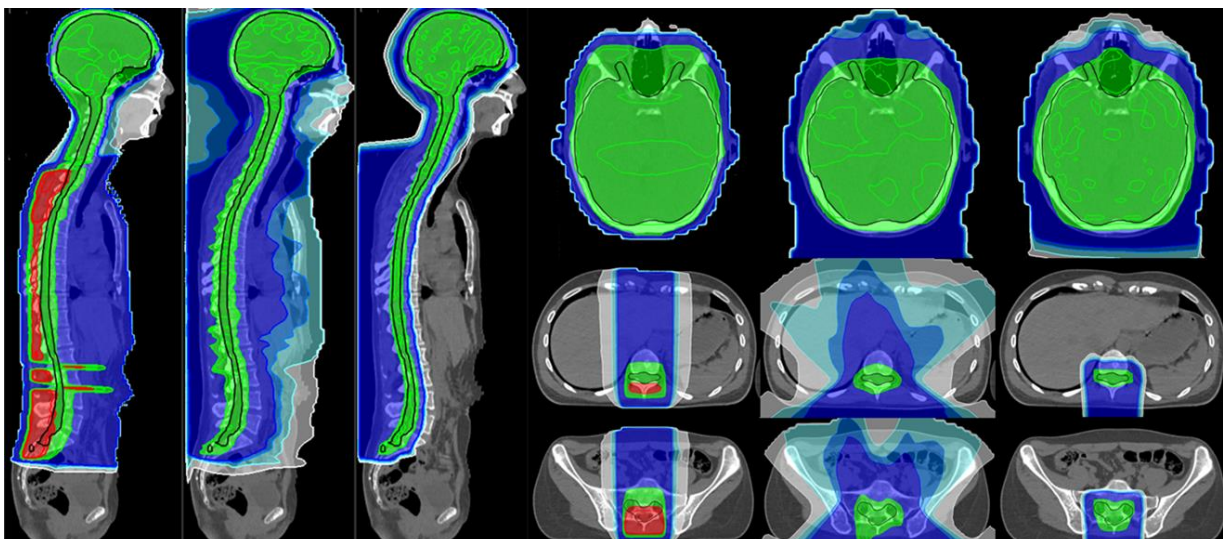
De conventionele 3D CRT-techniek is gepland met 2 lateraal opponerende schedelvelden, die zover mogelijk naar caudaal zijn uitgebreid (tot het niveau van de schouders). Vervolgens is het bovenste rugveld, vanuit posterior-anterior richting, zo goed mogelijk op de schedelvelden aangesloten. Hierbij is gebruik gemaakt van een zogenaamde slip-techniek over 1 cm. Het onderste rugveld, eveneens van posterior-anterior richting, heeft een slip-zone met het bovenste rugveld van 3 cm (1 wervel niveau). Beide rugvelden zijn geoptimaliseerd met meerdere field-in-field segmenten.

De geavanceerde fotonen techniek die gebruikt is, is een volledige VMAT techniek van zowel de schedel als de rug met (laag gradiënt) aansluitingszones over een traject van 6 cm. Een volledige 360 graden arc ter hoogte van de schedel en een partiële arc ter hoogte van de rug.

De protonen techniek is gepland met pencil beam scanning, waarbij de schedel-velden van cranio-lateraal (met een tafelrotatie) zijn gepland, een (laag gradiënt) aansluitingszone van 6 cm op de rug-velden die van posterior-anterior zijn gepland.

Een vergelijking van de verschillende technieken met hun dosisverdelingen is te zien in figuur 2. In tabel 3 staat een overzicht van de gemiddelde stralingsdosis met elke techniek op de verschillende organen. De 3D-CRT geeft een dosisverdeling waarbij de voorgeschreven dosis niet conformeel rond het doelvolumen loopt, er zijn overdoseringen dorsaal van het doelvolumen, en er is uittredende dosis over de gehele lengte van de rug-velden. Met een VMAT techniek kan de voorgeschreven dosis veel conformer rond het doelvolumen gepland worden, tegelijkertijd is er geen sprake meer van overdoseringen en de hoogte van de dosis op de organen is gereduceerd. Hier staat tegenover dat er lage dosis over een groter volume in de hals, borst, buik en bekken verdeeld wordt en de integraal dosis hoog is. De protonen techniek geeft de hoogste conformaliteit rond het doelvolumen en geen overdoseringen. Maar vooral is er geen uittredende dosis in het lichaam, waardoor de meeste organen geen straling krijgen en de integraal dosis laag is.

Figuur 2: dosisverdeling 3 technieken 3D CRT, VMAT en PBS weergegeven in sagittale en transversale richting op 3 niveaus. De groene kleur is de voorgeschreven dosis van 36 Gy (95-100%), rood is dosis hoger dan de voorgeschreven dosis (overdosering >38.5 Gy (107%)), in blauw is dosis lager dan de voorgeschreven dosis (30-5 Gy).



Tabel 3: overzicht van de gemiddelde orgaandosis (Dmean) van een craniospinale as bestraling bij een volwassen vrouw, waarbij gepland is met 3 technieken: 3D CRT, VMAT en PBS. Voor enkele organen is ook het volume dat 5 Gy of meer ontvangt weergegeven (V5 Gy). In de rechter 2 kolommen zijn de verschillen van de gemiddelde dosis tussen de fotonen technieken en de protonen techniek weergegeven. Groene getallen betekenen lagere dosis met protonen, rode getallen betekenen hogere dosis met protonen.

ROI		3D CRT		VMAT		PBS		Dosis verschil protonen-fotonen (Gy)	
Regio	Structuur	Dmean (Gy)	V5 Gy (%)	Dmean (Gy)	V5 Gy (%)	Dmean (Gy)	V5 Gy (%)	3D CRT	VMAT
Hoofd/hals	Ogen	29.6		19.0		10.8		18.8	8.2
	Oog lenzen	19.6		9.8		2.4		17.2	7.4
	Netvlies	33.5		24.1		17.0		16.5	7.1
	Traanklieren	36.1		30.4		23.5		12.6	6.9
	Mondholte	2.8		6.5		0.9		1.9	5.6
	Keelholte	10.3		13.6		14.7		4.3	1.1
	Strottenhoofd	3.6		12.6		3.5		0.1	9.1
	Parotis klieren	31.1		15.0		11.2		18.9	3.8
	Submandibularis klieren	3.6		10.5		7.4		3.8	3.1
	Schildklier	21.6		20.7		6.0		15.6	14.7
Binnenoren	35.7		36.6		36.1		0.4	0.5	
Borstholte	Hart	15.9		10.6		0.2		15.7	10.4
	Longen	5.6	24	8.4	60	1.7	10	3.9	6.7
	Slokdam	30.7		23.4		1.5		29.2	21.9
	Borst klieren	1.1	2	3.9	17	0.0	0	1.1	3.9
Buikholte	Maag	3.2		8.7		0.0		3.2	8.7
	Alvleesklier	32.9		13.0		0.0		32.9	13.0
	Milt	1.3	1	3.2	12	0.1	0	1.2	3.1
	Lever	6.4		7.2		0.1		6.3	7.1
	Darmen	10.0		9.3		0.1		9.9	9.2
	Nieren	4.7		10.0		1.0		3.7	9.0
Bijnieren	29.4		22.1		1.9		27.0	20.2	
Bekken	Blaas	0.5		0.6		0.0		0.5	0.6
	Endeldarm	0.8		0.9		0.1		0.7	0.8
	Baarmoeder	0.9		1.3		0.0		0.9	1.3
	Vagina	0.3		0.3		0.0		0.3	0.3
	Eierstokken	1.9		3.4		0.0		1.9	3.4
		Integrale dosis		Integrale dosis		Integrale dosis			
		V1 Gy (%)	V5 Gy (%)	V1 Gy (%)	V5 Gy (%)	V1 Gy (%)	V5 Gy (%)		
Lichaam buiten het doelvolume (body-CTV)		53	24	68	42	15	12		

6 Standaardindicatie protonen therapie

De craniospinale as bestraling met fotonen therapie leidt in alle gevallen tot bestraling van een groot aantal risico-organen, waaronder het beenmerg, het circulerende bloedvolume, de milt, het hart, de longen, de schildklier, de alveesklier, het maagdarmkanaal, en de gonaden. Daarnaast heeft het een grotere integrale dosis op het lichaam. De stralingsdosis die met de verschillende fotonen technieken wordt gegeven is relatief constant en leidt tot zowel acute als late complicaties die gezien de ernst en frequentie als klinisch zeer relevant moeten worden beschouwd. Bij gebruik van protonen therapie kan de dosis in deze organen in vrijwel alle gevallen worden verlaagd of zelfs tot nul worden gereduceerd.

Het risico op door de radiotherapie geïnduceerde cardiale complicaties zal met protonen therapie afwezig zijn, aangezien er geen dosis in het hart komt. Met de fotonen technieken varieert de gemiddelde hart dosis tussen de 6 tot 14 Gy. Het cumulatieve excess risico op een acuut coronaire event bij deze dosis op het hart is dan altijd groter of gelijk aan 3.1%.

Aangezien de relatie van het doelvolumen ten opzichte van alle risico organen in iedere individuele situatie hetzelfde is, zullen ook de uitkomsten van een planningsvergelijk dezelfde resultaten opleveren. Het maken van een planningsvergelijking voor iedere individuele patiënt in de setting van een craniospinale as indicatie is derhalve overbodig. Daarom heeft de LPRNO geconcludeerd dat **craniospinale as bestraling als standaardindicatie voor protonentherapie** moet worden beschouwd.

Er zijn geen redenen om aan te nemen dat de dosiseffect-relatie bij deze patiënten anders zal zijn dan die is gevonden bij patiënten met borstkanker en mediastinale lymfomen. Voor deze groep patiënten is dus sprake van een standaardindicatie op basis van model-based overwegingen zoals vastgelegd in het Landelijk Indicatie Protocol Protonentherapie borstkanker.

Van belang is te noemen dat het werkelijke voordeel van protonentherapie bij craniospinale as bestraling groter is dan op basis van het hartmodel gekwantificeerd wordt. Door de substantieel lagere dosis op diverse andere risico-organen wordt het risico op een breed spectrum aan andere late complicaties en secundaire tumoren verminderd, maar deze winst is op dit moment nog niet in maat en getal uit te drukken.

Bij sommige patiënten is er geen indicatie voor bestraling van de herseninhoud, maar wel van (een significant deel van) de spinale as. Gezien het feit dat de grootste winst van protonentherapie te verwachten ten aanzien van sparing van borst- en buikholte-organen gelden voor deze patiënten dezelfde overwegingen

Er moet worden voldaan aan de volgende inclusiecriteria:

1. Patiënten met tumor waarbij er een indicatie bestaat voor bestraling van de (cranio)spinale as;
2. Er is sprake van een in opzet curatieve behandeling;
3. Informed consent van patient voor protonen therapie.

7 Prospectieve dataregistratie van behandeluitkomsten

Het is evident dat de complicaties van de craniospinale as bestraling met fotonen therapie zeer divers zijn. Aangezien er met protonen therapie een groot aantal structuren geen of zeer weinig dosis ontvangen is het overbodig om de ‘fotonen complicaties’ leidraad te laten zijn voor de prospectieve follow-up en dataregistratie van met protonen behandelde patiënten.

De nadruk van de prospectieve data registratie zou moeten liggen op de tumor gerelateerde behandeluitkomsten: de recidieven inclusief het recidiefpatroon en de overleving. Daarnaast zou de tolerantie van de chemotherapie nauwkeurig geregistreerd moeten worden, aangezien de verwachting is dat dit mogelijk zal verbeteren. Met betrekking tot deze uitkomsten is er reeds een landelijk initiatief voor registratie gaande vanuit de ‘werkgroep zeldzame tumoren’ van de LWNO.

De complicaties in de acute en late fase die voor protonen therapie relevant zijn zouden het best prospectief gemonitord moeten worden. In de acute fase betekent dit regelmatige polibezoeken tijdens en kort na de behandeling inclusief bloedcontroles en gewicht monitoring. In de late fase betekent dit in frequente integrale beoordelingen welke het best georganiseerd kunnen worden in een late-effecten poli conform de lymfoom patiëntengroep (BETER poli) en de patiëntengroep behandeld op de kinderleeftijd (LATER poli). Een overzicht van relevante complicaties is gegeven in tabel 4.

Tabel 4: overzicht prospectieve data registratie van acute en late complicaties van de craniospinale as bestraling met protonen therapie. Niveau 1 betreft een basis registratie van complicaties; niveau 2 beschrijft een meer intensieve monitoring.

		Niveau 1	Niveau 2	Frequentie
Acute complicaties	Hematologisch	Bloed afname		wekelijks
	Mucosaal	Gewicht		wekelijks
		Radiotherapeut, relevante CTCAE items		wekelijks
Late complicaties	Endocrien	Bloed afname	Endocrinoloog	3 jaarlijks
	Gehoor	Radiotherapeut, relevante CTCAE items	Audiometrie	3 jaarlijks
	Neurologisch	Radiotherapeut, relevante CTCAE items	Neuroloog	3 jaarlijks
	Neurocognitief	Radiotherapeut, relevante CTCAE items en MOCA	Neuropsycholoog	3 jaarlijks
Algemeen	QOL	Patient vragenlijst (PROM)	Verpleegkundige patiënt en naasten	3 jaarlijks
	Socio-economische status	Patient vragenlijst (PROM)	Verpleegkundige	3 jaarlijks
	ADL en iADL	Patient vragenlijst (PROM)	Verpleegkundige patiënt en naasten	3 jaarlijks

8 Referenties

1. Yock TI, Yeap BY, Ebb DH, Weyman E, Eaton BR, Sherry NA, Jones RM, MacDonald SM, Pulsifer MB, Lavally B, Abrams AN, Huang MS, Marcus KJ, Tarbell NJ. Long-term toxic effects of proton radiotherapy for paediatric medulloblastoma: a phase 2 single-arm study. *Lancet Oncol*. 2016 Mar;17(3):287-98.
2. Eaton BR, Esiashvili N, Kim S, Weyman EA, Thornton LT, Mazewski C, MacDonald T, Ebb D, MacDonald SM, Tarbell NJ, Yock TI. Clinical Outcomes Among Children With Standard-Risk Medulloblastoma Treated With Proton and Photon Radiation Therapy: A Comparison of Disease Control and Overall Survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 Jan 1;94(1):133-8.
3. Barney CL, Brown AP, Grosshans DR, McAleer MF, de Groot JF, Puduvalli V, Tucker SL, Crawford CN, Gilbert MR, Brown PD, Mahajan A. Technique, outcomes, and acute toxicities in adults treated with proton beam craniospinal irradiation. *Neuro Oncol*. 2014 Jan;16(2):303-9.
4. Gajjar AJ, Robinson GW. Medulloblastoma-translating discoveries from the bench to the bedside. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014 Dec;11(12):714-22.
5. Franceschi E, Bartolotti M, Paccapelo A, Marucci G, Agati R, Volpin L, Danieli D, Ghimenton C, Gardiman MP, Sturiale C, Poggi R, Mascarini M, Balestrini D, Masotto B, Brandes AA. Adjuvant chemotherapy in adult medulloblastoma is it an option for average risk patients? *J Neurooncol* 2016 128: 235-240.
6. Kocakaya S, Beier CP, Beier D. Chemotherapy increases long-term survival in patients with adult medulloblastoma—a literature-based metaanalysis. *Neuro Oncol*. 2016;18(3):408–416.
7. Kann BH, Lester-Coll NH, Park HS, Yeboa DN, Kelly JR, Baehring JM, Becker KP, Yu JB, Bindra RS, Roberts KB. Adjuvant chemotherapy and overall survival in adult medulloblastoma. *Neuro oncology* 2017 19(2) 259-269.
8. Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, Blatt V, Ermani M. Long-term results of a prospective study on the treatment of medulloblastoma in adults. *Cancer*. 2007;110(9):2035–2041.
9. Friedrich C, von Bueren AO, von Hoff K, et al. Treatment of adult nonmetastatic medulloblastoma patients according to the paediatric HIT 2000 protocol: a prospective observational multicentre study. *Eur J Cancer*. 2013;49(4):893–903.
10. von Bueren AO, Friedrich C, von Hoff K, et al. Metastatic medulloblastoma in adults: outcome of patients treated according to the HIT2000 protocol. *Eur J Cancer*. 2015;51(16):2434–2443.
11. Brown AP, Barney CL, Grosshans DR, McAleer MF, de Groot JF, Puduvalli VK, Tucker SL, Crawford CN, Khan M, Khatua S, Gilbert MR, Brown PD, Mahajan A. Proton beam craniospinal irradiation reduces acute toxicity for adults with medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Jun 1;86(2):277-84.
12. Dagmar D, Proescholdt M, Reinert C, Pietsch T, Jones DTW, Pfister SM, Hattingen E, Seidel C, Dirven L, Luerding R, Reijneveld J, Warmuth-Metz M, Bonsanto M, Bremer M, Combs S, Rieken S, Herrlinger U, Kuntze H, Mayer-Steinacker R, Moskopp D, Schneider T, Beringer A, Schlegel U, Stummer W, Welker H, Weyerbrock A, Paulsen F, Rutkowski S, Weller M, Wick W, Kortmann RD, Bogdahn U, Hau P. Multicenter pilot study of radio-chemotherapy as first-line treatment for adults with medulloblastoma (NOA-07). *Neuro Oncol*. 2017 Aug 21.
13. Jefferies S, Rajan B, Ashley S, Traish D, Brada M. Haematological toxicity of cranio-spinal irradiation. *Radiother Oncol*. 1998 Jul;48(1):23-7.
14. Ellis RE. The distribution of active bone marrow in the adult. *Phys Med Biol*. 1961 Jan;5:255-8.
15. Schae D, McBride. T lymphocytes and normal tissue responses to radiation. *Front Oncol*. 2012 Sep 19(2):119.

16. Davuluri R, Jiang W, Fang P, Xu C, Komaki R, Gomez DR, Welsh J, Cox JD, Crane CH, Hsu CC, Lin SH. Lymphocyte Nadir and Esophageal Cancer Survival Outcomes After Chemoradiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 Sep 1;99(1):128-135.
17. Liu J, Zhao Q, Deng W, Lu J, Xu X, Wang R, Li X, Yue J. Radiation-related lymphopenia is associated with spleen irradiation dose during radiotherapy in patients with hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol*. 2017 May 30;12(1):90.
18. Chin D, Sklar C, Donahue B, Uli N, Geneiser N, Allen J, Nirenberg A, David R, Kohn B, Oberfield SE. Thyroid dysfunction as a late effect in survivors of pediatric medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumors: a comparison of hyperfractionated versus conventional radiotherapy. *Cancer*. 1997 Aug 15;80(4):798-804.
19. Paulino AC. Hypothyroidism in children with medulloblastoma: a comparison of 3600 and 2340 cGy craniospinal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Jul 1;53(3):543-7.
20. Vogeliuss IR, Bentzen SM, Maraldo MV, Petersen PM, Specht L. Risk factors for radiation-induced hypothyroidism: a literature-based meta-analysis. *Cancer*. 2011 Dec 1;117(23):5250-60.
21. De Vathaire F, El-Fayech C, Ben Ayed FF, Haddy N, Guibout C, Winter D, et al. Radiation dose to the pancreas and risk of diabetes mellitus in childhood cancer survivors: a retrospective cohort study. *The Lancet Oncology*. 2012; 13:1002-1010.
22. Van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CPM, Krol AD, Raemaekers JM, Kremer LC, et al. Risk of Diabetes Mellitus in Long-Term Survivors of Hodgkin Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 32:3257-3263.
23. Van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ, Janus CP, Krol AD, Hauptmann M, Kooijman K, Roesink J, van der Maazen R, Darby SC, Aleman BM, van Leeuwen FE. Radiation Dose-Response Relationship for Risk of Coronary Heart Disease in Survivors of Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2016 Jan 20;34(3):235-43.
24. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, Correa C, Cutter D, Gagliardi G, Gigante B, Jensen MB, Nisbet A, Peto R, Rahimi K, Taylor C, Hall P. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2013 Mar 14;368(11):987-98.
25. Van den Bogaard VA, Ta BD, van der Schaaf A, Bouma AB, Middag AM, Bantema-Joppe EJ, van Dijk LV, van Dijk-Peters FB, Marteiijn LA, de Bock GH, Burgerhof JG, Gietema JA, Langendijk JA, Maduro JH, Crijns AP. Validation and Modification of a Prediction Model for Acute Cardiac Events in Patients With Breast Cancer Treated With Radiotherapy Based on Three-Dimensional Dose Distributions to Cardiac Substructures. *J Clin Oncol*. 2017 Apr 10;35(11):1171-1178.
26. Huang TT, Chen Y, Dietz AC, Yasui Y, Donaldson SS, Stokes DC, Stovall M, Leisenring WM, Sklar CA, Diller LR, Mertens AC, Armstrong GT, Green DM, Robison LL, Ness KK. Pulmonary outcomes in survivors of childhood central nervous system malignancies: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Feb;61(2):319-25.
27. Green DM, Merchant TE, Billups CA, Stokes DC, Broniscer A, Bartels U, Chintagumpala M, Hassall TE, Gururangan S, McCowage GB, Heath JA, Cohn RJ, Fisher MJ, Srinivasan A, Robinson GW, Gajjar A. Pulmonary Function After Treatment for Embryonal Brain Tumors on SJMB03 That Included Craniospinal Irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015 Sep 1;93(1):47-53.
28. Pinnix CC, Smith GL, Milgrom S, Osborne EM, Reddy JP, Akhtari M, Reed V, Arzu I, Allen PK, Wogan CF, Fanale MA, Oki Y, Turturro F, Romaguera J, Fayad L, Fowler N, Westin J, Nastoupil L, Hagemeister FB, Rodriguez MA, Ahmed S, Nieto Y, Dabaja B. Predictors of radiation pneumonitis in patients receiving intensity modulated radiation therapy for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015 May 1;92(1):175-82.

29. Mossa B, Schimberni M, Di Benedetto L, Mossa S. Ovarian transposition in young women and fertility sparing. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015 Sep;19(18):3418-25.
30. Suhag V, Sunita BS, Sarin A, Singh AK, Dashottar S. Fertility preservation in young patients with cancer. *South Asian J Cancer*. 2015 Jul-Sep;4(3):134-9.
31. Lester-Coll NH, Morse CB, Zhai HA, Both S, Ginsberg JP, Gracia CR, Lustig RA, Tochner Z, Hill-Kayser CE. Preserving Fertility in Adolescent Girls and Young Women Requiring Craniospinal Irradiation: A Case Report and Discussion of Options to Be Considered Prior to Treatment. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2014 Jun 1;3(2):96-99.
32. Tosoni A, Balestrini D, Brandes AA. Fertility preservation in women with CNS tumors. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017 May;17(5):439-445.
33. Wallace WH, Thomson AB, Saran F, Kelsey TW. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Jul 1;62(3):738-44.
34. Signorello LB, Cohen SS, Bosetti C, Stovall M, Kasper CE, Weathers RE, Whitton JA, Green DM, Donaldson SS, Mertens AC, Robison LL, Boice JD Jr. Female survivors of childhood cancer: preterm birth and low birth weight among their children. *J Natl Cancer Inst*. 2006 Oct 18;98(20):1453-61.
35. Zavras N, Siristatidis C, Siatelis A, Koumarianou A. Fertility Risk Assessment and Preservation in Male and Female Prepubertal and Adolescent Cancer Patients. *Clin Med Insights Oncol*. 2016 Jun 28;10:49-57.
36. Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. National Research Council. Health Risks from Exposure to low levels of Ionizing Radiation: BEIR VII – Phase 2. Washington DC, National Academies Press 2006.
37. Signalement protonenbestraling. Gezondheidsraad 2009.
38. Ho ESQ, Barrett SA, Mullaney LM. A review of dosimetric and toxicity modeling of proton versus photon craniospinal irradiation for pediatrics medulloblastoma. *Acta Oncol*. 2017 Aug;56(8):1031-1042.
39. Schaapveld M, Aleman BM, van Eggermond AM, Janus CP, Krol AD, van der Maazen RW, Roesink J, Raemaekers JM, de Boer JP, Zijlstra JM, van Imhoff GW, Petersen EJ, Poortmans PM, Beijert M, Lybeert ML, Mulder I, Visser O, Louwman MW, Krul IM, Lugtenburg PJ, van Leeuwen FE. Second Cancer Risk Up to 40 Years after Treatment for Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2015 Dec 24;373(26):2499-511.

Bijlage 1: Samenstelling werkgroep LIPP

Prof. dr. L.J. Boersma, *lid begeleidingscommissie*
Hoogleraar radiotherapie, MAASTRO Clinic, Maastricht

Drs. I.E.M. Coremans, *lid werkgroep*
Radiotherapeut, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Drs. D.B.P. Eekers, *lid werkgroep*
Radiotherapeut, MAASTRO Clinic, Maastricht

Drs. Y. Klaver, *lid werkgroep*
Radiotherapeut, Holland PTC, Delft

Prof. dr. J.A. Langendijk, *voorzitter begeleidingscommissie*
Hoogleraar radiotherapie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

Drs. A. Mendéz-Romero, *lid werkgroep*
Radiotherapeut, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Drs. B. Oei, *lid werkgroep*
Radiotherapeut, Verbeeten Instituut, Tilburg

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

Drs. H.L. van der Weide, *lid werkgroep*
Radiotherapeut, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

Drs. R. Wiggeraad, *lid werkgroep*
Radiotherapeut, MC Haaglanden, Den Haag