

LA PROTONTHÉRAPIE :

PRINCIPES, AVANTAGES, LIMITATIONS, INDICATIONS, PERSPECTIVES...

ET QUELQUES HISTOIRES BELGES

DAISNE J-F (1, 2, 3, 4), ISEBAERT S (1, 2, 3, 4), GEETS X (1, 5, 6), DONNAY L (1, 7), STERPIN E (1, 4, 6)

RÉSUMÉ : L'essentiel des traitements de radiothérapie sont délivrés à l'aide d'accélérateurs linéaires produisant des photons. La technique est robuste et a connu une évolution fulgurante ces trois dernières décennies, apportant une efficacité redoutable et une extrême précision dans de nombreuses indications tumorales, avec les avantages d'un risque de toxicité réduit et d'un coût sociétal extrêmement faible. Dès lors, quel intérêt y aurait-il à utiliser et développer des traitements de radiothérapie par hadrons, et plus particulièrement par protons, sachant que les coûts d'installation et de production sont, au bas mot, décuplés par rapport aux photons ? Dans cet article destiné en première intention aux praticiens de santé généralistes, nous abordons les principes de fonctionnement, les avantages et limitations inhérents à la technique, les indications actuelles et celles qui se profilent, les défis et perspectives à venir. Nous terminons, enfin, par un tour d'horizon du paysage belge en termes d'installation, de fonctionnement, d'accès et de modalités de remboursement.

MOTS-CLÉS : Protonthérapie - Radiothérapie - Belgique

PROTONTHERAPY : PRINCIPLES, ADVANTAGES, LIMITATIONS, INDICATIONS, PERSPECTIVES...AND SOME BELGIAN PECULIARITIES

SUMMARY : Most radiotherapy treatments are nowadays delivered with linear accelerators producing photons. This robust radiation technique improved outstandingly during the last three decades, allowing treatments for most tumoural indications with an exquisite accuracy, a formidable effectiveness, a low toxicity, and a very low cost for the society. Therefore, the reasons for using and developing the more expensive hadron therapy and more particularly proton therapy may seem futile. In the current article targeting the general practitioners readership, we look at the principles of this innovative technique, its inherent advantages and limitations, the current and future indications, the challenges and perspectives for the future. We conclude with an overview of the Belgian landscape in terms of installation, operation, access and reimbursement procedures.

KEYWORDS : Proton therapy- Radiotherapy - Belgium

INTRODUCTION : PRINCIPES GÉNÉRAUX

Les protons, constituants électriquement positifs du noyau atomique, sont classés dans la famille des hadrons qui regroupe les particules chargées (protons, ions) aux caractéristiques physiques et radiobiologiques différentes des photons et électrons (1).

D'un point de vue physique, les hadrons présentent une sélectivité balistique supérieure, liée à leurs mécanismes d'interaction avec la matière. Au contraire des photons dont les interactions diminuent de manière quasiment inversement linéaire, la perte d'énergie des hadrons est maximale à une profondeur donnée (dépen-

dant de l'énergie incidente), aboutissant à un dépôt de dose selon la courbe caractéristique du «pic de Bragg», avec très peu d'interactions en amont, et une dose quasi nulle en aval (Figure 1). Ils présentent en outre la particularité radiobiologique d'être plus efficaces dans le pic de Bragg que les photons, en créant des lésions à l'ADN plus difficiles à réparer, donc plus létales. À dose physique identique, la quantité de lésions supplémentaires varie de 10 % (pour les protons) à 40-70 % (pour les ions lourds).

Pour être utilisés à des fins thérapeutiques, les hadrons sont accélérés à des vitesses proches de celle de la lumière à l'aide de machines spécifiques (cyclotron, synchrotron ou synchrocyclotron). Dans les cyclotrons, par exemple, l'accélération est obtenue en faisant tourner les particules via un champ magnétique dont la polarité s'inverse à haute fréquence et des passages multiples dans un champ électrique. Une trajectoire centrifuge leur est donc imprimée, tout en les accélérant. Une fois produits à l'énergie souhaitée, ces hadrons sont amenés dans le corps du patient à l'aide d'électroaimants contrôlant leur trajectoire dans un vide quasi absolu. Selon les installations, l'angle de pénétration des faisceaux peut également être modifié à l'aide de la «gantry», soit une structure métallique mobile sur laquelle sont fixés les électroaimants guidant les hadrons jusqu'à la cible (Figure 2).

(1) Centre de Protonthérapie PARTICLE, UZ Leuven, Belgique.

(2) Département de Radiothérapie-Oncologie, UZ Leuven, Belgique.

(3) Institut du Cancer (LKI), Leuven, Belgique.

(4) Laboratoire de Radiothérapie Expérimentale, Département d'Oncologie, KU Leuven, Belgique.

(5) Service de Radiothérapie oncologique, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique.

(6) Service de Radiologie, Radiothérapie et Oncologie, Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, UC Louvain, Bruxelles, Belgique.

(7) Service de Radiothérapie, CHU-UCL-Namur (site Sainte-Elisabeth), Namur, Belgique.

Figure 1. Densité d'ionisation des hadrons, des photons et des électrons en fonction de la profondeur dans la matière. La sélectivité physique des hadrons permet de réduire la dose d'aval de manière drastique par rapport aux autres rayonnements ionisants

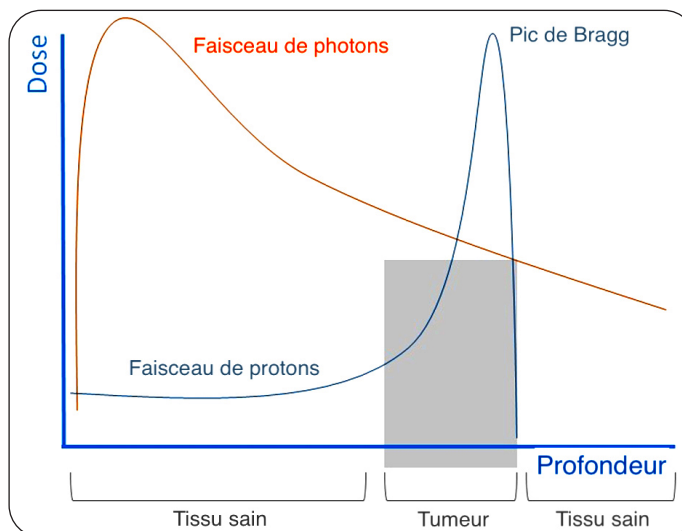
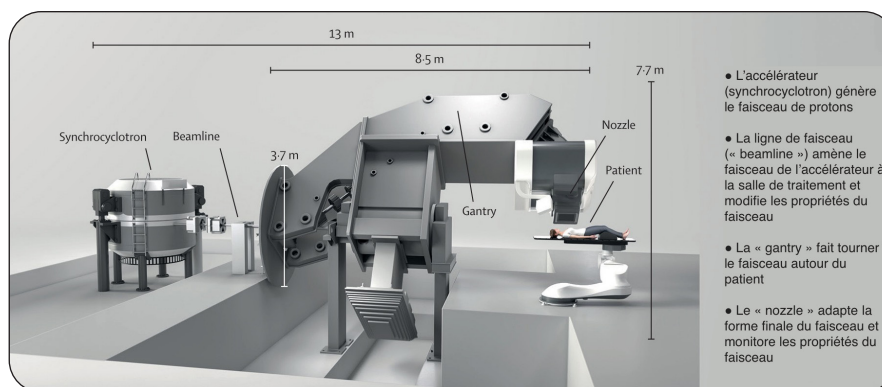


Figure 2. Synchro-cyclotron couplé à une «gantry» permettant d'amener les protons jusqu'à leur cible. La figure représente le système Proteus One® d'IBA avec ses dimensions approximatives (reproduction autorisée par la firme)



AVANTAGES

Ces caractéristiques physiques et radio-biologiques déterminent les indications préférentielles, par rapport à un traitement plus «classique» par photons. D'une part, la délivrance de la dose maximale à la profondeur du pic de Bragg permet d'obtenir une sélectivité physique incomparable pour traiter une cible tumorale située à proximité immédiate d'organes à risque (OAR) particulièrement radiosensibles (par exemple, le tronc cérébral ou les voies optiques) et ne tolérant pas les doses réputées nécessaires pour éradiquer les cellules tumo-

rales (2). D'autre part, le gain relatif de lésions créées dans l'ADN par une même quantité physique de rayonnements (mesurée en Gray ou Gy) permet d'améliorer l'efficacité de la radiothérapie, en particulier sur des tumeurs plutôt radiorésistantes (par exemple, les sarcomes).

LIMITATIONS

L'installation d'un centre de hadronthérapie nécessite la construction d'un bâtiment dédié, une machinerie spécifique, des logiciels sophistiqués, une maintenance intensive et du per-

sonnel médico-technique ultraspécialisé. En plus des coûts de fonctionnement récurrents (upgrades, personnel, énergie), cela représente un investissement financier initial conséquent de plusieurs dizaines de millions d'euros pour un centre de protonthérapie dit «compact» (à ligne de traitement unique), à une centaine pour plusieurs lignes, voire à plusieurs centaines pour un centre produisant des ions lourds. Le coût des traitements est, dès lors, beaucoup plus élevé qu'avec des photons. Le ratio entre les deux varie en fonction des pays. En Belgique, les traitements par photons étant particulièrement moins bien remboursés que dans les pays limitrophes ou aux Etats-Unis, le ratio approximatif est de 10. Le gain qualitatif doit donc être suffisant pour en justifier le choix.

Par ailleurs, la logistique est plus lourde : les calculs de dose peuvent durer plusieurs jours, avec un impact sur le temps entre la première consultation et le début de traitement qui est plus long avec des hadrons (de 2 à 3 semaines) qu'avec des photons (moins d'une dizaine de jours). La séance quotidienne est également plus longue car la mobilisation de la «gantry» (lourde de plusieurs dizaines de tonnes) autour du patient est plus lente, limitant le nombre de patients pris en charge chaque jour.

Enfin, il convient de prendre en compte les incertitudes liées aux caractéristiques physiques propres aux hadrons. Sans entrer dans le détail, le parcours fini et la concentration de la dose en fin de parcours (pic de Bragg) rendent la précision de la localisation de la dose très sensible aux variations de densité dans le corps, soit parce que l'anatomie du patient varie en cours de traitement, soit à cause des incertitudes de repositionnements quotidiens, ou encore parce que les modèles de calcul en fonction des variations de densité radiologique sur CT-scanner sont une approximation des variations réelles de densité (3). Il en résulte une incertitude de quelques millimètres sur la localisation exacte du pic de Bragg qui doit être prise en compte dans le calcul final de la dose, au risque de sous-doser les parties périphériques du volume cible tumoral (et donc de réduire les chances de contrôle tumoral) et/ou de sur-doser les OAR environnants (et, partant, de majorer le risque d'effets secondaires). En pratique, ces incertitudes motivent la replanification du calcul de dose en cours de traitement pour tenir compte de l'évolution anatomique du patient et peuvent, paradoxalement, constituer un frein à accepter un patient pour une indication standard, lorsqu'un OAR très radiosensible est au contact immédiat du volume tumoral.

INDICATIONS

Typiquement, les indications considérées comme standards sont (4) :

- soit les tumeurs où les OAR environnants doivent être préservés au maximum pour limiter le risque d'effets secondaires tardifs à la portion congrue. Il s'agit, en première intention, d'indications pédiatriques ou du jeune adulte, dans une population présentant des tumeurs à pronostic plutôt favorable et, partant, un risque à long terme plus élevé de dysfonctions post-radicales tardives et/ou de cancers radio-induits puisqu'ils vivront encore de nombreuses décennies après le traitement;
- soit les tumeurs réputées radiorésistantes pour lesquelles une dose plus élevée de radiations est requise pour maximiser la probabilité de contrôle tumoral, en particulier lorsqu'elles sont à proximité d'OAR très radiosensibles. Cela concerne les tumeurs mésoenchymateuses (sarcomes, chordomes ou chondrosarcomes) localisées à la base du crâne, en para-spinal ou au niveau pelvien. En outre, les ions lourds sont généralement utilisés pour les tumeurs de glandes salivaires inopérables ou certains ostéosarcomes non opérés.

Cependant, il serait réducteur de se limiter à ces indications historiques. En effet, les hadrons présentent un gain potentiel d'index thérapeutique théoriquement important, en augmentant la curabilité de certains cancers et/ou en protégeant mieux des OAR dans d'autres indications tumorales. Cependant, alimenter la médecine basée sur les preuves à l'aide de classiques études randomisées de phase 3 est une gageure difficile à relever pour une solution technologique. Démontrer une amélioration de la toxicité tardive nécessite de recruter beaucoup de patients et de les suivre durant de nombreuses années, au terme desquelles la technologie étudiée est dépassée et n'est potentiellement plus d'application (5). Il faut donc sélectionner les patients bénéficiaires selon des critères d'évaluation alternatifs.

Dans cette optique, nos voisins hollandais ont développé une approche individuelle basée sur la comparaison entre photons et protons pour la prédiction du risque de développement d'effets secondaires en fonction de paramètres dosimétriques validés, démarche nommée «model-based approach» (6, 7). En d'autres termes, la probabilité d'apparition d'un effet secondaire est documentée rétrospectivement en fonction d'un ou plusieurs paramètres de niveau de dose. La courbe de «Normal Tissue Complication Probability» (NTCP) est d'allure

sigmoïde caractéristique et traduit indirectement les impacts fonctionnels et de qualité de vie individuels d'un traitement de radiothérapie. Le gain de NTCP et son ampleur entre photons et protons sont estimés en réalisant deux plans de traitement *in silico* et en comparant les données dosimétriques pour un ou plusieurs OAR (la figure 1 de l'article (8) schématise le concept). Les patients sont qualifiés pour la protonthérapie si le gain NTCP est significatif (par exemple, dans les cancers tête et cou, si le gain en termes de dysphagie grade 2 est $\geq 10\%$ (8)). La qualité de vie ne se résumant pas au risque de dysfonctionnement d'un seul OAR, les modèles peuvent être multi-paramétriques et sont constamment enrichis par la documentation prospective soigneuse de l'expérience accumulée. Cette stratégie de sélection individuelle de la technique de radiothérapie optimale, dans un contexte de ressources limitées, fait des émules et est actuellement étudiée prospectivement dans les tumeurs tête et cou (9), les maladies de Hodgkin (10), les tumeurs gliales de bas grade (11) ou les tumeurs mammaires (12). Parallèlement, des études randomisées de phase 3 voient le jour, comparant photons *versus* protons avec des critères de jugement («endpoints») primaires à court terme. C'est le cas, par exemple, dans le cancer oesophagien (www.protecttial.eu, NCT05055648) où est étudié l'impact du type de radiothérapie pré-opératoire sur les complications pulmonaires à 90 jours. Cette activité scientifique bouillonnante laisse pressentir que la place de la hadronthérapie, bien qu'actuellement encore relativement confidentielle, soit appelée à s'élargir, en particulier pour la protonthérapie.

PERSPECTIVES

Cette place plus importante à prendre pour la protonthérapie, dans un contexte de ressources limitées, ne peut se faire qu'en améliorant l'efficacité des machines et les concepts thérapeutiques. Plusieurs pistes sont à l'étude et nous en dressons ici une liste non exhaustive (13). Les coûts les plus importants sont observés au niveau de l'installation elle-même, dont le volume nécessite la construction d'un bâtiment dédié. Les solutions à plusieurs chambres occupent la place d'un terrain de football. Les solutions «compactes» à une chambre n'occupent plus que la place d'un terrain de basketball, soit encore l'espace occupé par deux à trois «bunkers standards» accueillant des accélérateurs linéaires classiques pour la photonthérapie. Des solutions sont en cours de développement pour

éliminer la «gantry» (le patient étant alors traité assis sur une chaise rotative) et/ou pour réduire la taille de l'accélérateur, avec pour but ultime de faire entrer l'appareillage dans un «bunker standard» (14).

Les incertitudes sur la profondeur de parcours peuvent être améliorées avec une imagerie CT-scanner de meilleure qualité et la prise en compte des modifications anatomiques en cours de traitement, permettant de faire évoluer le plan d'irradiation au cours des séances d'irradiation (radiothérapie adaptative).

La durée plus longue des séances de traitement combinée à l'utilisation quasi exclusive de schémas longs de 6-7 semaines limitent drastiquement le nombre total de patients traités à un maximum de 200-250 par an par chambre de traitement. En radiothérapie par photons, nombre de traitements sont déjà «hypofractionnés», soit des traitements où la dose par fraction est significativement augmentée pour diminuer le nombre total de séances tout en restant iso-efficace. En pratique, cela permet de réduire à 15-20, voire 5 séances pour des indications curatives courantes (sein, prostate ou rectum). L'hypofractionnement en protonthérapie reste confidentiel à cause des risques liés aux incertitudes et du manque de documentation des effets radiobiologiques des protons à fortes doses. Le sujet fait néanmoins l'objet d'un nombre croissant d'études récentes et les premiers résultats se montrent encourageants (15). Enfin, dans le même ordre d'idée, l'irradiation «FLASH» à débit très élevé (> 40 Gy/seconde) suscite de nombreux espoirs. Basée sur des observations radiobiologiques de meilleure tolérance des OAR à ces débits, elle pourrait réduire significativement le nombre de séances et le risque d'effets secondaires, mais nécessite un approfondissement des connaissances radiobiologiques et cliniques avant d'être utilisée en routine (16).

LA PROTONTHÉRAPIE EN BELGIQUE

FACILITÉ(S)

Bien que le leader du marché de la protonthérapie soit belge (Ion Beam Applications, IBA, Louvain-la-Neuve), et malgré de nombreuses démarches initiées depuis la fin des années 80 ayant avorté pour cause de désaccords d'ordre politique ou administratif, ce n'est que récemment (juillet 2020) que le premier centre belge de protonthérapie a ouvert ses portes aux patients à Leuven, sur le campus

Gasthuisberg de l'hôpital universitaire. Jusqu'alors, les patients étaient référés à l'étranger, moyennant une procédure lourde et des délais parfois rédhibitoires, limitant *de facto* l'accès à des patients qui auraient néanmoins pu en bénéficier. Le centre «Particle Therapy Inter-university Center Leuven» (PARTICLE) est né de la volonté des universités catholiques de Leuven (KU Leuven) et de Louvain (UCLouvain) et de leurs hôpitaux respectifs (UZ Leuven et Cliniques Universitaires Saint-Luc) de créer une collaboration clinique et scientifique pour offrir l'accès à la protonthérapie à plus de patients belges, favoriser la recherche scientifique et clinique sur la protonthérapie et enseigner la protonthérapie aux professionnels, aux décideurs et à la population pour les sensibiliser aux indications adéquates et aux limitations de la technique (17). La structure est partagée avec d'autres hôpitaux universitaires belges : CHU-UCL-Namur, UZ Gent, UZ Brussel et UZA (Anvers). Des radiothérapeutes et un radiophysicien consultants sont détachés de certaines de ces institutions, leur permettant de superviser les traitements et de suivre les patients qu'ils y réfèrent.

Le centre PARTICLE dispose de deux «bunkers» : l'un équipé de la solution compacte Proteus One® d'IBA permettant de délivrer les traitements aux patients, l'autre équipé d'un synchrocyclotron identique d'IBA et d'une ligne fixe, dédié à la recherche.

Parallèlement à cette initiative du monde hospitalo-universitaire belge, une initiative a été initiée sous l'impulsion de la Région Wallonne pour la construction d'un centre à Charleroi, qui serait essentiellement dédié à la recherche réalisée par les universités francophones, mais également à une vingtaine de traitements médicaux sur base annuelle. Le statut du projet nous est actuellement inconnu.

LISTE LIMITATIVE DES INDICATIONS REMBOURSÉES

En Belgique, l'Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité (INAMI) intervient directement dans le coût d'un traitement par hadronthérapie. L'INAMI a conclu des partenariats avec divers centres de hadronthérapie en Europe, notamment PARTICLE en Belgique. La liste limitative des indications remboursées est établie par le Conseil scientifique pour l'accompagnement de l'hadronthérapie (CSAH), approuvée par l'ex-Conseil d'accord pour l'accompagnement de l'hadronthérapie (CAAH) et le comité de l'assurance. Cette liste est potentiellement dynamique, en fonction de l'évolution des connaissances

scientifiques. Les indications se divisent en indications pédiatriques (jusqu'à 20 ans pour tenir compte des «tumeurs pédiatriques» survenant chez le jeune adulte) et indications de l'adulte (**Tableau I**) (18). Ces indications sont assorties de conditions supplémentaires telles que la discussion obligatoire en concertation oncologique multi-disciplinaire (COM), l'avis préalable de certains centres de référence pour des pathologies données (par exemple, le mélanome oculaire), la démonstration de la supériorité des hadrons pour certaines indications bénignes,... Par ailleurs, des indications limitées peuvent encore être prises en charge à l'étranger : soit par protonthérapie dans le cas où PARTICLE n'est pas en mesure de les prendre en charge, soit par ions lourds (carbone) au centre HIT à Heidelberg. L'ensemble des informations est disponible sur le site web de l'INAMI (18).

PROCÉDURE DE RÉFÉRENCEMENT ET REMBOURSEMENT DES TRAITEMENTS

Le référencement d'un patient ne peut se faire que par l'intermédiaire d'un centre de radiothérapie belge agréé ayant conclu une convention avec l'INAMI pour envoyer des patients vers des centres de hadronthérapie (18). Ces conventions fixent, notamment, la procédure d'envoi qui est relativement complexe. Le radiothérapeute-oncologue référent soumet le dossier à un centre d'hadronthérapie ayant une convention avec l'INAMI (en l'occurrence et obligatoirement PARTICLE s'il s'agit d'une indication de protonthérapie). Parallèlement, un dossier est ouvert par le même référent à l'INAMI. Le centre d'hadronthérapie doit remettre un avis sur l'indication dans les plus brefs délais. Au centre PARTICLE, les discussions multi-disciplinaires du Proton Round ont lieu au moins une fois par semaine. Le référent est invité à présenter le dossier par visioconférence. Un avis positif est une condition préalable pour l'organe *ad hoc* de l'INAMI qui doit rendre sa décision dans les cinq jours ouvrables. Cet organe *ad hoc* était le CAAH, dissout le 30 avril 2024, et remplacé par le Collège des médecins directeurs de l'INAMI. Le CSAH est consulté pour remettre des avis sur des dossiers individuels si le collège l'estime nécessaire.

Si le dossier est accepté, l'INAMI émet une garantie de paiement et le patient est alors convoqué. Dans le cas contraire, il est traité avec des photons dans le centre référent. Le patient ne doit pas payer le traitement. L'INAMI s'en charge directement auprès du centre d'hadronthérapie. Si le patient est traité au centre PARTICLE, les frais de transport sont remboursés.

Tableau I. Indications pédiatriques et adultes reconnues par l'INAMI (18) à la date du 24 février 2024

Tumeurs PÉDIATRIQUES (< 20 ans)	Tumeurs ADULTES
Chordomes (para-)spinaux et base de crâne	Mélanomes de l'uvée (si brachythérapie impossible – avis spécialisé requis)
Chondrosarcomes base de crâne	Chordomes para-spinaux sacrés ou base du crâne
Sarcomes (para-)spinaux «de l'adulte»	Chondrosarcomes / sarcomes para-spinaux sacrés ou base du crâne
Sarcomes pelvies	Méningiomes pour lesquels aucune autre option thérapeutique n'est possible
Rhabdomyosarcomes	MAV cérébrales pour lesquelles les autres thérapies sont impossibles ou après échec
Sarcomes d'Ewing	ICS à visée curative
Rétinoblastomes	Médulloblastomes
Épendymomes	
Gliomes de bas grade	
Craniopharyngiomes	
Tumeurs du parenchyme pinéal	
Esthésioneuroblastomes	
Médulloblastomes / «primitive neuroectodermal tumors» (PNET) / Toutes ICS à visée curative	
Tumeurs germinales du SNC	
Ostéosarcomes non résécables	

MAV : malformations artério-veineuses; ICS: irradiation crânio-spinale

sés par sa mutuelle au même titre que ceux liés à n'importe quel traitement de radiothérapie. Si le patient est traité à l'étranger, l'INAMI intervient forfaitairement dans les frais de transport et de séjour. À noter qu'en cas de traitement à l'étranger, si d'autres frais médicaux sont envisagés (par exemple, une anesthésie, une chimiothérapie concomitante, ...), ceux-ci ne sont pas couverts par la convention et doivent faire l'objet d'une demande de formulaire S2 auprès de la mutuelle du patient.

CONCLUSIONS

L'hadronthérapie est une forme de radiothérapie utilisant des protons ou des ions lourds. Ceux-ci présentent des caractéristiques physiques de sélectivité et d'efficacité radiobiologique les rendant idéaux pour mieux protéger les tissus sains environnants et/ou augmenter l'efficacité du traitement dans les tumeurs les plus radiorésistantes. Bien que l'évolution technologique permette actuellement d'installer des solutions plus compactes et plus abordables,

les coûts financiers, de personnel et de temps de traitement restent nettement supérieurs à ceux des traitements conventionnels avec des photons. Les patients sont donc sélectionnés sur base de listes limitatives selon une procédure de référencement complexe. En Belgique, la plupart des patients sont référés dans le centre PARTICLE qui a ouvert ses portes en juillet 2020. Grâce à l'évolution technologique et à l'amélioration des connaissances scientifiques, le nombre de patients bénéficiant de la technique devrait augmenter significativement dans les années à venir.

BIBLIOGRAPHIE

- Orecchia R, Zurlo A, Loasses A, et al. Particle beam therapy (hadrontherapy): Basis for interest and clinical experience. *Eur J Cancer* 1998;**34**:459-68.
- 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**:26-36.
- Sterpin E, Barragan A, Souris K, et al. Planification de traitement robuste en protonthérapie. *Cancer/Radiothérapie* 2016;**20**:523-9.

4. Noël G, Feuvret L, Ferrand R, et al. Treatment with charged particles beams: Hadrontherapy part I - Physical basis and clinical experience of treatment with protons. *Cancer/ Radiotherapie* 2003;**7**:321-39.
5. Lievens Y, Borras JM, Grau C. Cost calculation: A necessary step towards widespread adoption of advanced radiotherapy technology. *Acta Oncol* 2015;**54**:1275-81.
6. Langendijk JA, Lambin P, De Ruyscher D, et al. Selection of patients for radiotherapy with protons aiming at reduction of side effects: The model-based approach. *Radiother Oncol* 2013;**107**:267-73.
7. Langendijk JA, Boersma LJ, Rasch CRN, et al. Clinical trial strategies to compare protons with photons. *Semin Radiat Oncol* 2018;**28**:79-87.
8. Tambas M, Steenbakkers RJHM, van der Laan HP, et al. First experience with model-based selection of head and neck cancer patients for proton therapy. *Radiother Oncol* 2020;**151**:206-13. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.07.056>.
9. Langendijk JA, Hoebers FJP, De Jong MA, et al. National protocol for model-based selection for proton therapy in head and neck cancer. *Int J Part Ther* 2021;**8**:354-65.
10. Loap P, Orlandi E, De Marzi L, et al. Cardiotoxicity model-based patient selection for Hodgkin lymphoma proton therapy. *Acta Oncol* 2022;**61**:979-86.
11. van der Weide HL, Kramer MCA, et al. Proton therapy for selected low grade glioma patients in the Netherlands. *Radiother Oncol* 2021;**154**:283-90.
12. Boersma LJ, Sattler MGA, Maduro JH, et al. Model-based selection for proton therapy in breast cancer: development of the national indication protocol for proton therapy and first clinical experiences. *Clin Oncol* 2022;**34**:247-57.
13. Mazal A, Vera Sanchez JA, Sanchez-Parcerisa D, et al. Biological and mechanical synergies to deal with proton therapy pitfalls: minibeam, FLASH, arcs, and gantryless rooms. *Front Oncol* 2021;**10**:1-14.
14. Yan S, Ngoma TA, Ngwa W, et al. Global democratisation of proton radiotherapy. *Lancet Oncol* 2023;**24**:e245-54.
15. Santos A, Penfold S, Gorayski P, et al. The role of hypofractionation in proton therapy. *Cancers* 2022;**14**:1-17.
16. Wilson JD, Hammond EM, Higgins GS, et al. Ultra-high dose rate (FLASH) radiotherapy: silver bullet or fool's gold? *Front Oncol* 2020;**9**:1-12.
17. Centre Particle - <https://www.uzleuven.be/fr/departements-et-consultations/centre-de-protontherapie-particle>. Dernière consultation 25-02-2024.
18. INAMI - [https://www.inami.fgov.be/fr/professionnels/etablissements-et-services-de-soins/hopitaux/soins-hospitaliers/cancer-orienter-un-patient-vers-un-centre-specialise-en-hadrontherapie-protontherapie#:~:text=available%20in%20English-,Qu%27est%2Dce%20l%27hadrontherapie%20%3Fdes%20ions%20carbone%20\(carboneth%C3%A9rapie\)](https://www.inami.fgov.be/fr/professionnels/etablissements-et-services-de-soins/hopitaux/soins-hospitaliers/cancer-orienter-un-patient-vers-un-centre-specialise-en-hadrontherapie-protontherapie#:~:text=available%20in%20English-,Qu%27est%2Dce%20l%27hadrontherapie%20%3Fdes%20ions%20carbone%20(carboneth%C3%A9rapie).). Dernière consultation 25-02-2024.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au
Pr Daisne J-F, Centre de Protonthérapie PARTICLE,
UZ Leuven, Belgique.
Email : jean-francois.daisne@uzleuven.be