



KONINKLIJKE ACADEMIE
VOOR GENEESKUNDE VAN BELGIË

Paleis der Academiën
HERTOGSSTRAAT 1 – 1000 BRUSSEL
Tel. 02/550 23 00 Fax 02/550 23 13
E-mail: academiegeneeskunde@vlaanderen.be
Website: www.academiegeneeskunde.be

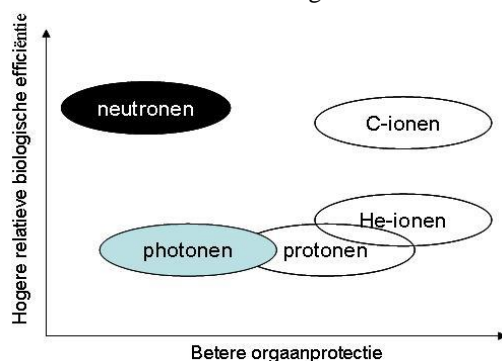
ADVIES

betreffende de kansen voor een Belgisch hadrontherapiecentrum (BHTC)*

1. Karakteristieken en klinisch onderzoekspotentieel van therapeutische stralingsbundels

Stralingsbundels in radiotherapie vertonen specifieke biologische en fysische selectiviteit. De benaming hadrontherapie wordt vooral gebruikt voor stralingsbundels van protonen, neutronen, helium(He)-ionen and koolstof(C)-ionen. In Belgische radiotherapiecentra zijn photonbundels de standaard. Protontherapie laat een betere orgaanprotectie toe dan de beste photontherapie technieken zoals intensiteitsgemoduleerde radiotherapie (IMRT) (Figuur 1). Protonen hebben ongeveer dezelfde relatieve biologische efficiëntie (RBE) als photonen. He-ionenbundels hebben een licht hogere RBE than photon- of protonbundels en kunnen zelfs een betere orgaanprotectie bieden dan protonbundels. De generatie van He-ionenbundels is duurder dan van protonbundels omdat de energie voor acceleratie hoger en de magneten voor sturing sterker dienen te zijn dan voor protonbundels om dezelfde therapeutische diepte te bereiken.

Figuur 1



De neutronbundel is de referentie voor hoge RBE. Hiertegen zijn hypoxische cellen of cellen in rustfase niet resistent. Radioresistente tumoren zoals het adenoid cystisch carcinoom bleken gevoelig voor neutrontherapie. Neutronenbundels gedragen zich fysisch zoals photonbundels doch zijn moeilijker collimeerbaar zodat orgaanprotectie een grotere uitdaging is dan voor photonbundels. Bovendien activeren neutronenbundels de toestellen en de behandelingskamer wat tot bestraling van het personeel leidt. Om deze redenen worden neutronenbundels niet meer gebruikt. Koolstofionenbundels verenigen het beste van twee werelden. In de uitgespreide Bragg-peak is de RBE bijna zo hoog als voor neutronen terwijl een orgaanprotectie van het niveau van heliumionenbundels kan bereikt worden. Koolstofionen en heliumionen worden door eenzelfde soort apparatuur versneld.

* Het advies werd voorbereid door een gemeenschappelijke commissie van de beide Koninklijke Academiën voor Geneeskunde, waarin namens de KAGB de collega's M. Mareel, G. De Backer, A. De Schryver, J. Kips en P. Parizel zetelden, samen met de externe deskundigen W. De Neve en W. Van den Bogaert. De Academie keurde het advies op 25 oktober 2008 schriftelijk goed. Publicatie: Jaarboek en Verslagen van de Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België, 70 (2008), pp. 215-219.

2. Het experimenteel karakter van hadrontherapie

Het KCE (Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg) rapport 67A over hadrontherapie toonde aan dat geen resultaten van fase III gerandomiseerde studies beschikbaar zijn (http://www.kce.fgov.be/index_nl.aspx?SGREF=5272&CREF=10107). Voor verlaagde toxiciteit door betere orgaanprotectie of verminderde mortaliteit door hogere anti-tumorale effecten bestaat dus geen evidentie van niveau I. Lagere niveaus van evidentie voor de voorspelde gunstige effecten van hadrontherapie tegenover photontherapie bestaan voor sommige kankertypes zoals adenoid cystische carcinomen, mucosale melanomen en weke weefsel sarcomen. Fase III studies zijn de hoekstenen van op-evidentie-gebaseerde geneeskunde. Nochtans werden vele technische verbeteringen ingevoerd zonder fase III studies omdat de verbetering tegenover de eerder gebruikte technologie zo duidelijk was dat het uitvoeren van een fase III studie zelf tot ethische problemen zou geleid hebben. In de radiotherapie werden geen fase III studies uitgevoerd om het voordeel te demonstreren van megavoltage X-stralen tegenover orthovoltage X-stralen, van 3-dimensionele dosimetrie tegenover 2-dimensionele, van het gebruik van CT voor therapieplanning tegenover planning vanaf externe patiëntcontouren. Een gerandomiseerde studie zou in sommige omstandigheden zelfs de veiligheid van de patiënt kunnen bedreigen: het voordeel van patiënt-immobilisatie voor hoge-precisie radiotherapie is nooit in een gerandomiseerde studie aangetoond. Voor hadrontherapie stelt zich ook het probleem dat wereldwijd voldoende behandelingscentra moeten bestaan om de grote fase III studies te kunnen uitvoeren, rekening houdend met de behandelde kankertypes.

Op de vraag –zouden nieuwe photontherapie technieken een benefit vergelijkbaar met hadrontherapie kunnen geven? – is het antwoord “misschien ja” voor enkele tumorbehandelingen (bvb. stereotactische radiotherapie bij longtumoren in een vroegtijdig stadium) doch ook “zeker nee” voor behandeling van radioresistente tumoren in de nabijheid van vitale organen of voor behandeling van tumoren die hervallen in een eerder bestraalde regio.

Vele centra voor behandeling met proton- of koolstofionbundels worden gebouwd of gepland in Europa (Heidelberg, Essen, Muenchen, Marburg, in Duitsland, PSI in Zwitserland, Orsay, Rhônes Alpes in Frankrijk), Japan of de Verenigde Staten. In sommige landen wordt hadrontherapie reeds terugbetaald door de ziekteverzekering. De bouw van centra zal zeker leiden tot een toenemende vraag zowel vanuit medische hoek als van patiënten. De geprojecteerde capaciteit van deze centra zal misschien niet volstaan om ook onze patiënten te behandelen. Dit alternatief, patiënten voor hadrontherapie naar het buitenland sturen, lijkt ook niet minder duur en ontzegt ons land waardevolle kansen voor onderzoek, opleiding, academische en industriële ontwikkeling.

De Koninklijke Academies voor Geneeskunde van België bereikten consensus aangaande het experimenteel karakter van hadrontherapie voor de meeste locaties van kanker. Dit standpunt wordt gedeeld door het Ministerie van Volksgezondheid en Sociale zaken, door KCE en door de Private Stichting Belgian Hadron Therapy Center (BHTC).

3. Missies van een BHTC

Onder de leden van de Koninklijke Academies heerst consensus aangaande een onderzoeks- en onderwijsmissie van het BHTC. Conceptueel zou het BHTC onderzoek in de domeinen van radiobiologie, stralingsfysica, ingenieurswetenschappen, translationeel onderzoek en klinische studies moeten huisvesten en bevorderen. De onderwijsmissie zou afgestemd moeten worden op het wetenschappelijk onderzoek.

4. Kansen voor een BHTC

Vanuit klinisch standpunt biedt het BHTC kansen om belangrijke vragen bij middel van vergelijkende klinische studies te onderzoeken.

In kankers waar conventionele photontherapie voldoende lokale controle biedt, kunnen klinische studies die photon IMRT met protontherapie of heliumiontherapie vergelijken, de vraag beantwoorden of betere orgaanprotectie leidt tot lagere toxiciteit, minder inductie van secundaire kankers en verbeterde levenskwaliteit. In kankers waar conventionele photontherapie resulteert in teleurstellende lokale controle maar waar de toxiciteit aanvaardbaar is, kunnen klinische studies die photon IMRT met koolstofiontherapie vergelijken, de vraag beantwoorden of behandelingen met hoge RBE leiden tot hogere lokale controle, kanker-specifieke overleving en algemene overleving.

In kankers waar conventionele photontherapie resulteert in teleurstellende lokale controle en substantiële toxiciteit zouden klinische drie-armige studies die photon IMRT met protontherapie of heliumiontherapie en met

koolstofionentherapie vergelijken, nodig zijn. Als primaire eindpunten zouden lokale controle, kanker-specifieke overleving en algemene overleving onderzocht worden; als secundaire eindpunten toxiciteit en levenskwaliteit.

Belgische wetenschappers waren pioniers in hadrontherapieonderzoek. De beschikbaarheid van een stralingsbundel voor onderzoek zou unieke kansen geven voor radiobiologisch en radiofysisch onderzoek. Verbeterde radiobiologische en radiofysische modellen zouden kunnen vertaald worden in verbeteringen bij het ontwerp van klinische studies. België heeft een sterke reputatie in de training van radiotherapeut-oncologen. Bijna één vierde van de door ons opgeleide specialisten verlaat het land, meestal om te werken in Nederland of Frankrijk. De explosie van hadrontherapieprojecten in de omliggende landen zal een bijkomende aantrekking veroorzaken. Een BHTC zou ons toelaten te participeren in een onderwijsprogramma van Europese dimensie en zou de Belgische noden aan hooggekwalificeerde stralingstechnologen, fysici, ingenieurs en radiotherapeut-oncologen kunnen invullen. Naast radiotherapie is er in ons land een grote expertise in en beschikbaarheid van medische beeldvormingstechnologie, wat noodzakelijk is voor de uitvoering en evaluatie van hadrontherapie.

Mits een onderzoeksoriëntatie zou het BHTC kunnen meedingen naar een deel van de onderzoeksmiddelen die de Europese Commissie op competitieve wijze ter beschikking stelt. Actueel is het aandeel van België haast onbestaande wegens het overwicht van sterke hadrontherapieonderzoeksgroepen in vele andere EC landen.

5. Rol van de Private Stichting BHTC

De Koninklijke Academies voor Geneeskunde van België delen de visie van de Private Stichting BHTC aangaande de dringende noodzaak om een hadrontherapiecentrum te bouwen in België.

De opdracht van de Private Stichting BHTC om een omvattend en gedetailleerd zakenplan te maken wordt ondersteund, rekening houdend met de 4 voorwaarden gesteld door minister Onkelinx: deelname van alle Belgische universiteiten; een missie van klinisch onderzoek; dialoog met politieke verantwoordelijken en niet-exclusieve raadpleging van Ion Beam Applications (IBA) voor zijn kennis en kunde.

De Koninklijke Academies voor Geneeskunde van België onderschrijven de ontwikkeling van criteria voor de keuze van de optimale locatie. De locatie van het centrum zou in de nabijheid van een groot algemeen hospitaal moeten zijn. Operationele en financiële onafhankelijkheid van de gastlocatie is vereist opdat het BHTC zijn rol als topreferentiecentrum zou kunnen invullen en om samenwerking op nationaal en internationaal niveau te kunnen waarborgen. De Koninklijke Academies voor Geneeskunde van België nemen akte van de belangrijke financiële aspecten inclusief de hoge investeringskost en de nood aan steun vanuit verschillende bronnen.

Ons land biedt buitengewone kansen door zijn grootte, zijn communicatienetwerken, de inter-institutionele samenwerkingen en zijn centrale ligging in West-Europa.

6. Conclusies

De Koninklijke Academies voor Geneeskunde van België verlenen hun steun aan de initiatieven van de Private Stichting BHTC en bevestigen de noodzaak van een hadrontherapiecentrum in België. Dit centrum dient te worden geïntegreerd in het Europese en wereldwijde netwerk van centra om protocols te maken, behandelingen te evalueren en een ruime expertise op te bouwen.