

Innovaties

Nieuwe technieken in de radiotherapie die nevenwerkingen kunnen voorkomen.

Yolande LIEVENS, MD, PhD.

Radiotherapie-Oncologie, Universitair Ziekenhuis Gent, BELGIË

Past-president Europese Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie



ESTRO

Technologieën

Technieken

Behandelingen

Bv.

Hadron therapie / protonen

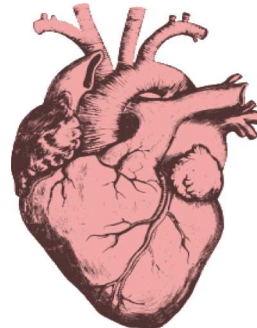
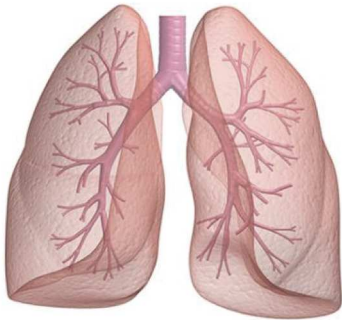
MR-gebaseerde radiotherapie

Intensiteitsgemoduleerde radiotherapie / IMRT

Stereotactische radiotherapie / SBRT

Combinaties met nieuwe medicaties

Hypofractionatie / geaccelereerde radiotherapie



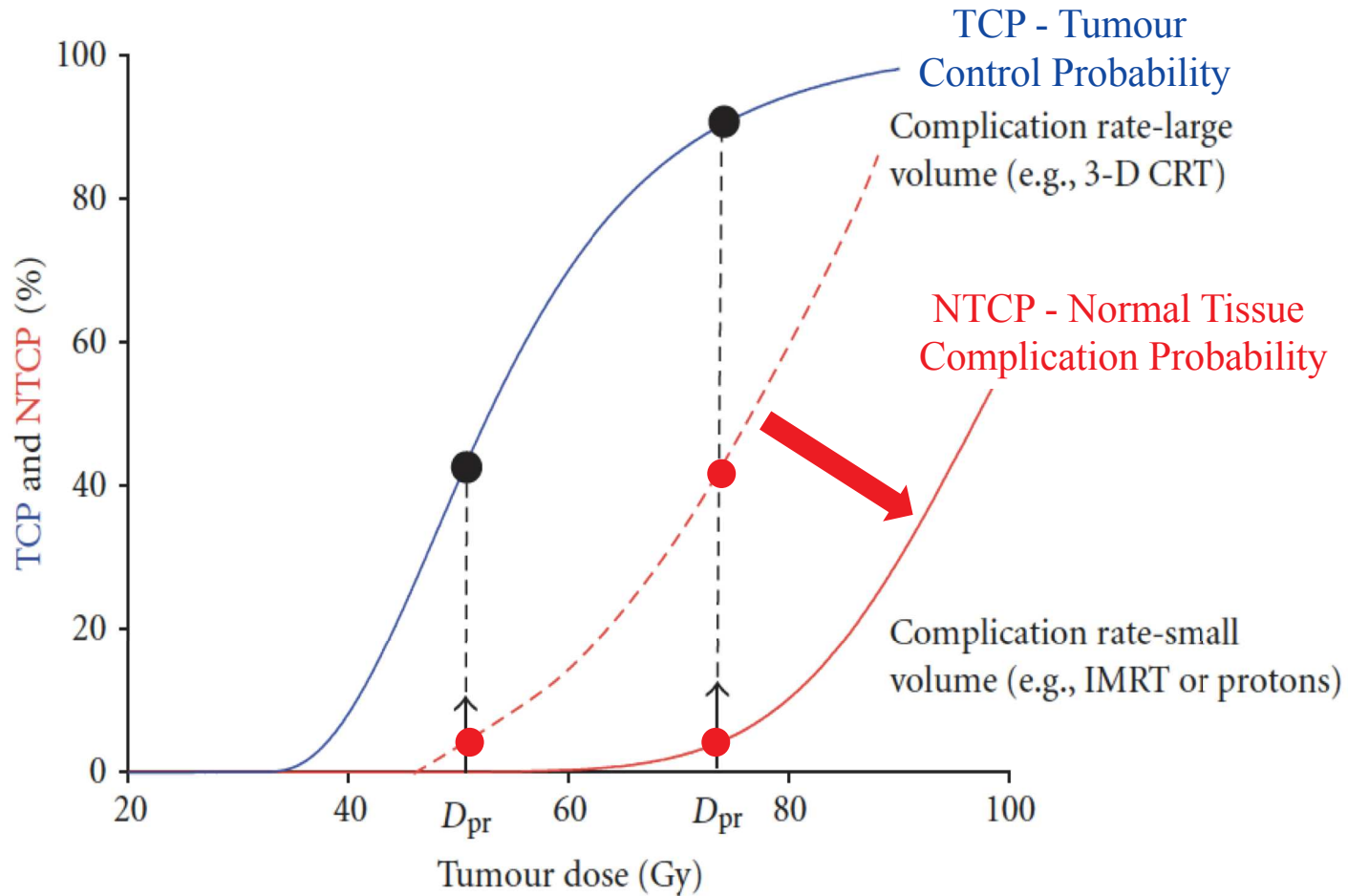
A photograph of a person in a dark jacket and pants walking a tightrope on a concrete wall. The wall is split horizontally into two sections. The top section is a lighter, textured concrete, and the bottom section is a darker, smoother concrete. The person is positioned on the line between the two sections, leaning forward with arms outstretched for balance. The text 'maximale tumor controle' is written in blue above the person, and 'minimale toxiciteit normale weefsels' and 'betere 'therapeutic ratio'' are written in blue below the person.

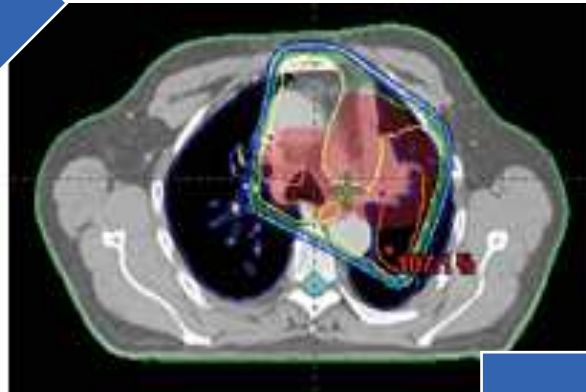
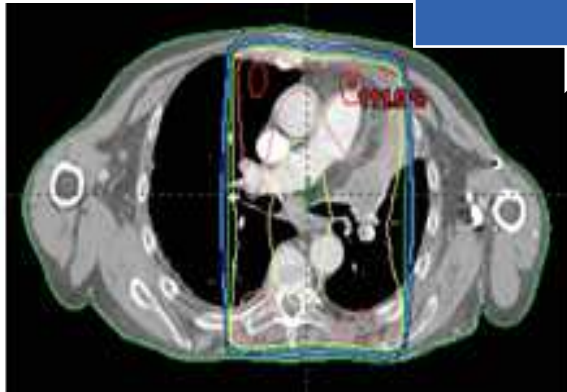
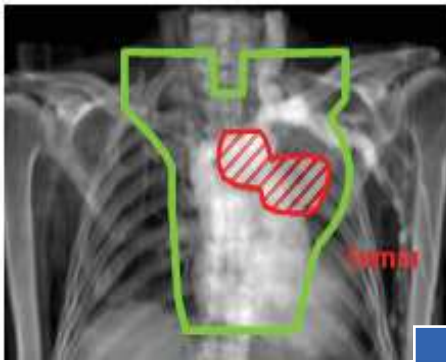
maximale tumor controle

minimale toxiciteit normale weefsels

betere 'therapeutic ratio'

therapeutic ratio

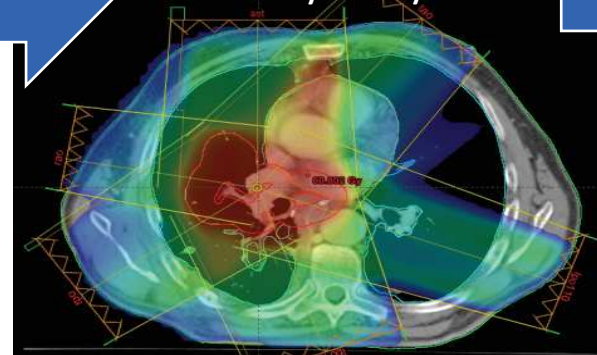
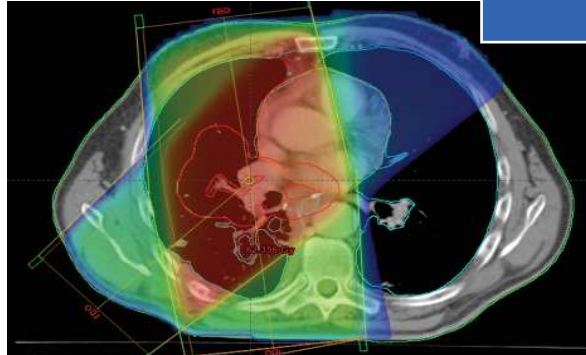




2D radiotherapie

3D conformele radiotherapie

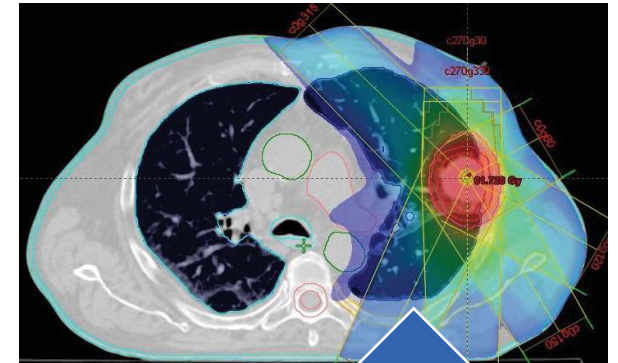
fracties van 2Gy



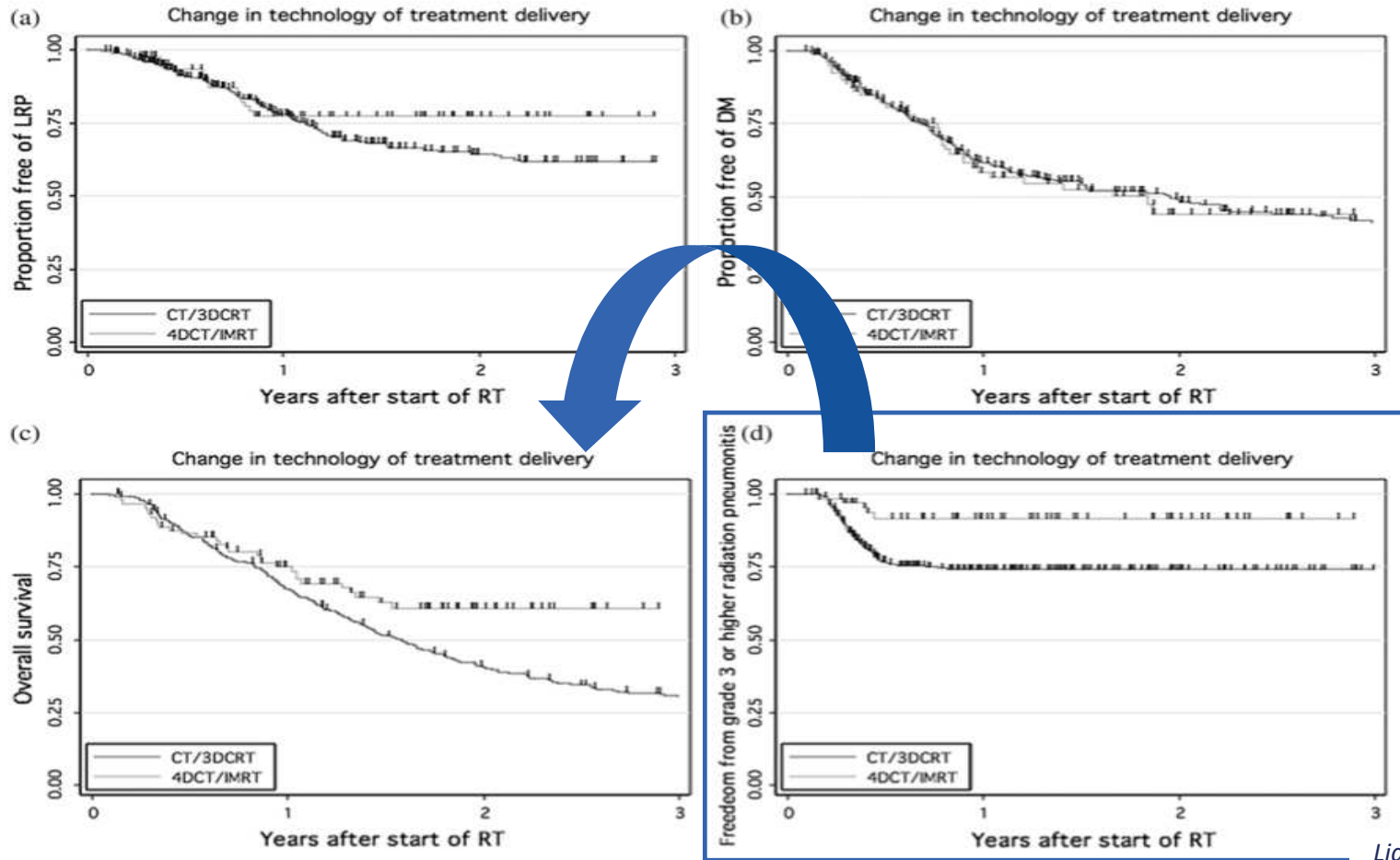
intensiteitsgemoduleerde radiotherapie (IMRT)

fracties van 20Gy

stereotactische radiotherapie (SBRT)



IMRT (+MM) vs. 3D-conformele radiotherapie bij longkanker



IMRT vs. 3D-conformele radiotherapie bij longkanker

Table 3. Outcomes at 2 Years by Radiation Therapy Technique

Outcome	3D-CRT, % (95% CI)	IMRT, % (95% CI)	<i>P</i>
Overall survival	49.4 (42.9 to 55.5)	53.2 (46.4 to 59.6)	.597
Progression-free survival	27.0 (21.5 to 32.7)	25.2 (19.7 to 31.1)	.595
Local failure	37.1 (31.0 to 43.1)	30.8 (24.8 to 36.9)	.498
Distant metastases	49.6 (43.2 to 55.8)	45.9 (39.2 to 52.3)	.661

NOTE. *P* values from a two-sided log-rank test stratified by radiation therapy dose level (60 v 74 Gy).

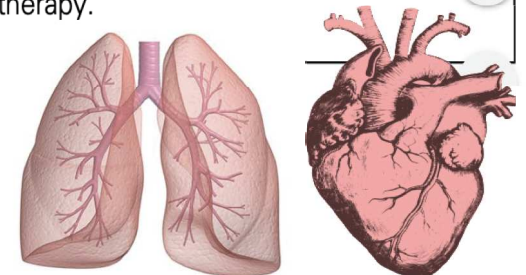
Abbreviations: 3D-CRT, three-dimensional conformal external beam radiation therapy; IMRT, intensity-modulated radiation therapy.

Table 4. CTCAE \geq Grade 3 Radiation-Related Adverse Events of 3D-CRT and IMRT

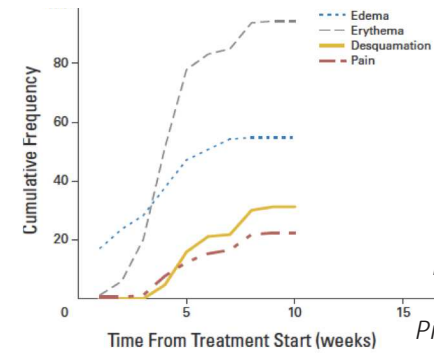
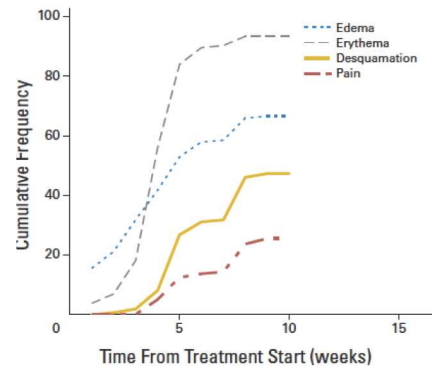
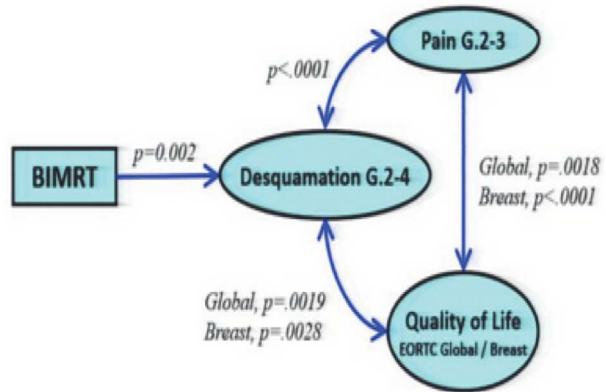
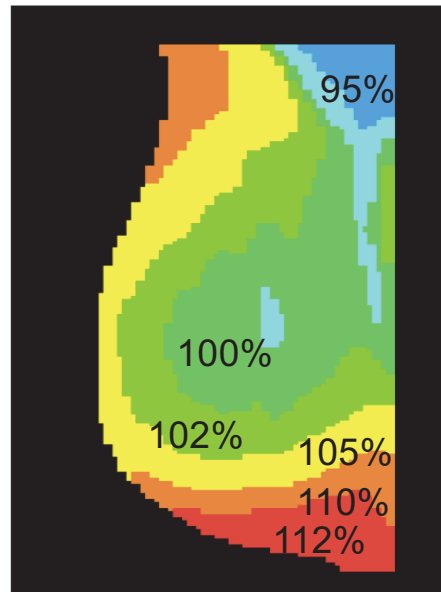
\geq Grade 3 Toxicity	3D-CRT, % (No.)	IMRT, % (No.)	<i>P</i>
No. of patients	254	228	
Pneumonitis	7.9 (20)	3.5 (8)	.039
Esophagitis/dysphagia	15.4 (39)	13.2 (30)	.534
Weight loss	2.8 (7)	3.9 (9)	.419
Cardiovascular	8.3 (21)	4.8 (11)	.131

NOTE. *P* values from a Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by radiation therapy dose level (60 v 74 Gy) and cetuximab random assignment.

Abbreviations: 3D-CRT, three-dimensional conformal external beam radiation therapy; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.0); IMRT, intensity-modulated radiation therapy.

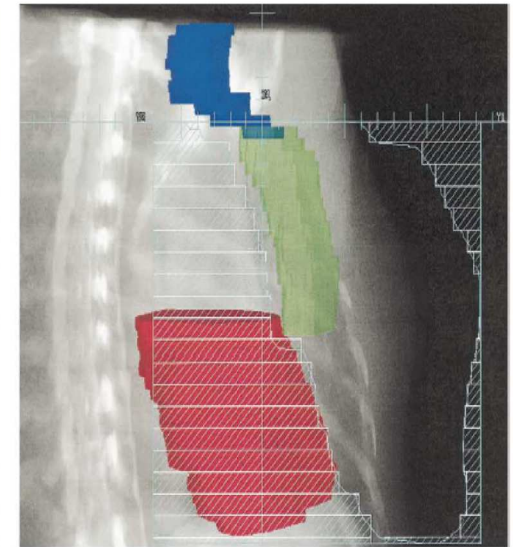
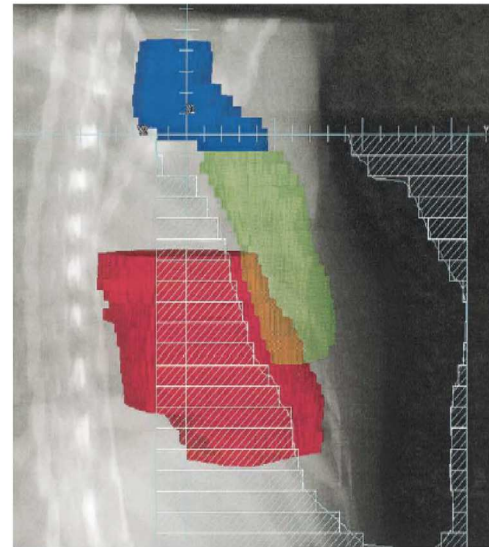
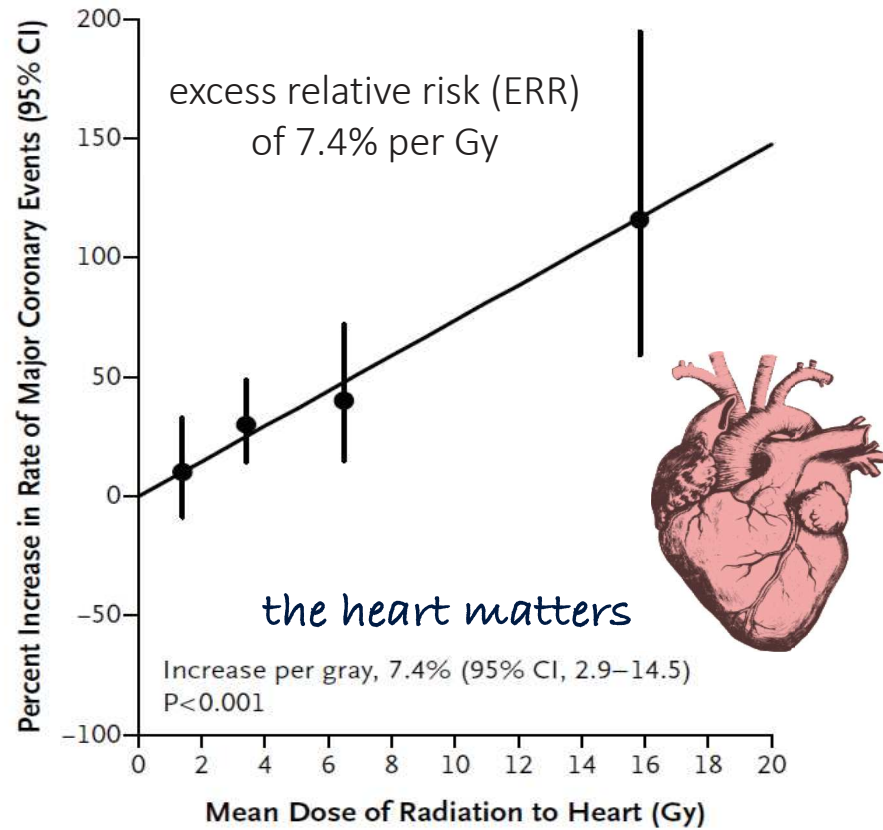


IMRT vs. 3D-conformele radiotherapie bij longkanker



Pignol et al, J Clin Oncol 2008
 Donovan et al, R&O 2007
 Pignol et al, Radiat Oncol 2018

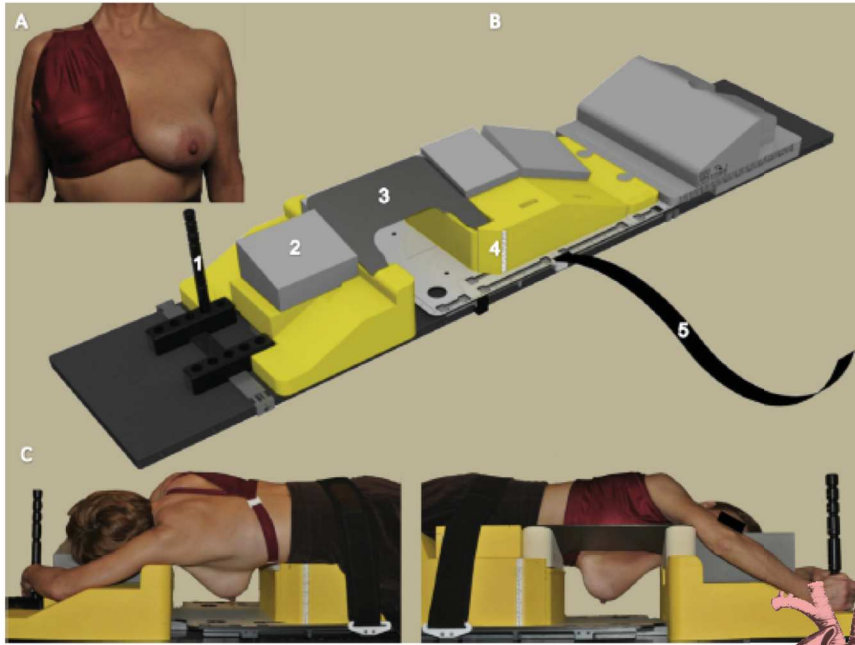
hartsparende aanpak bij borstkanker (*deep inspiration breathhold DIBH*)



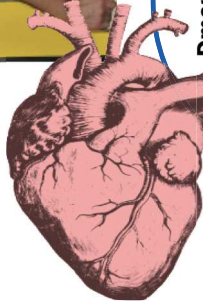
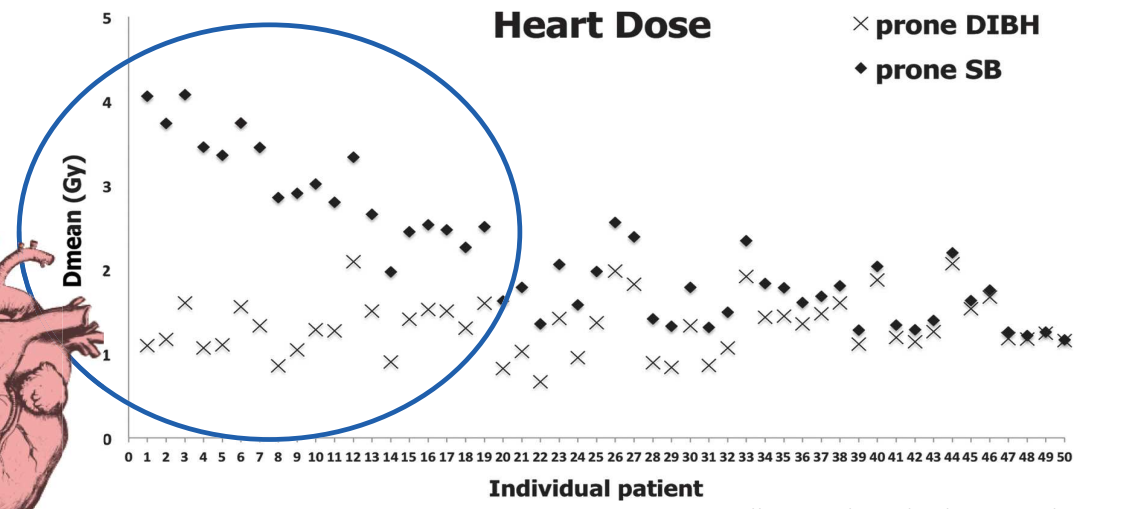
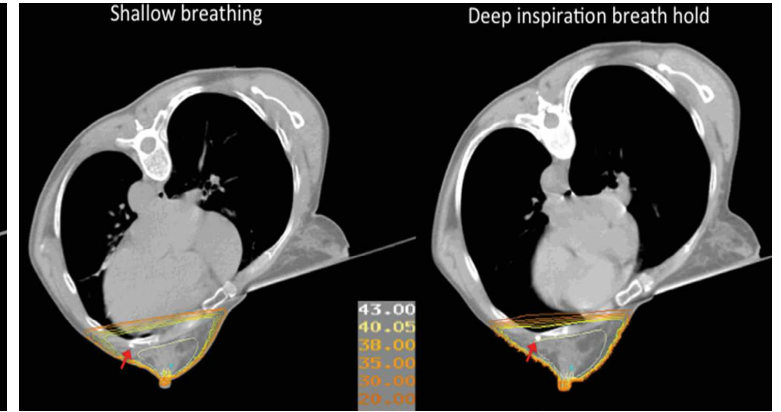
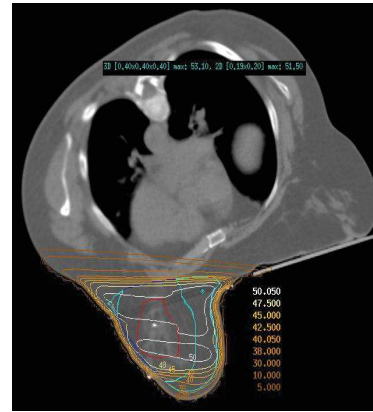
DIBH

Darby et al, NEJM, 2013
Remouchamps et al, IJROBP 2003

borstbestraling in buiklig, *evt. met ademhalingscontrole*

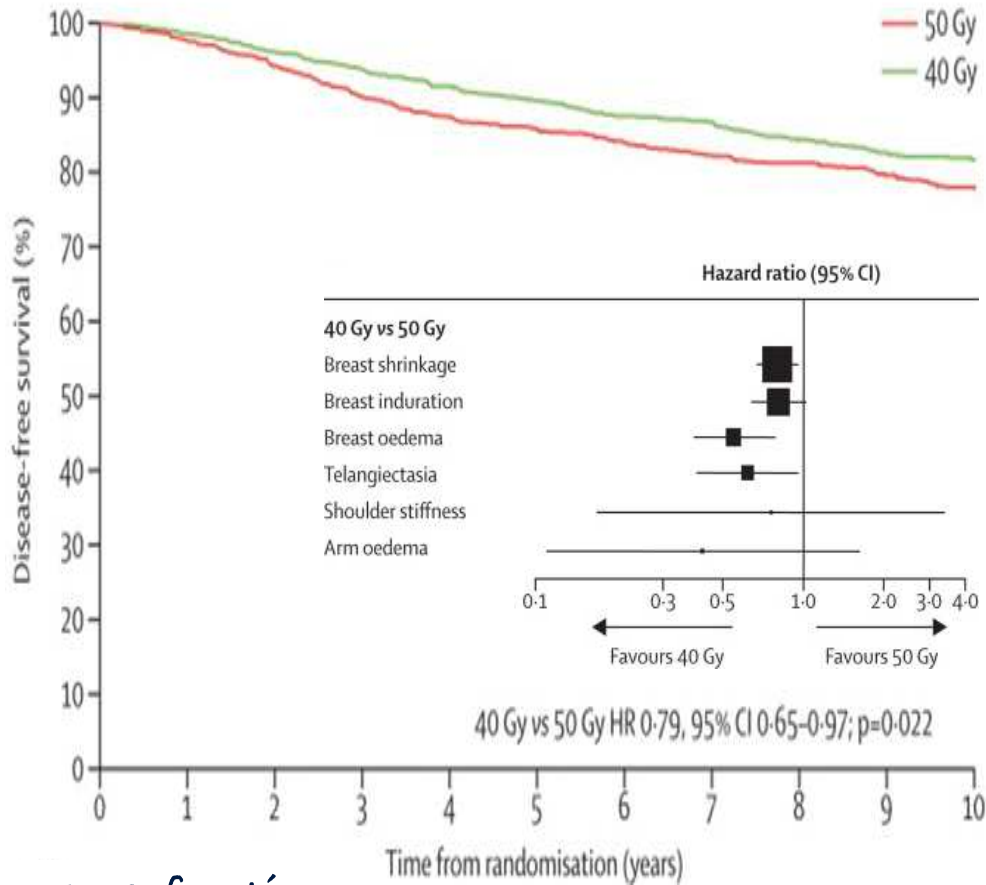


prone breast radiotherapy

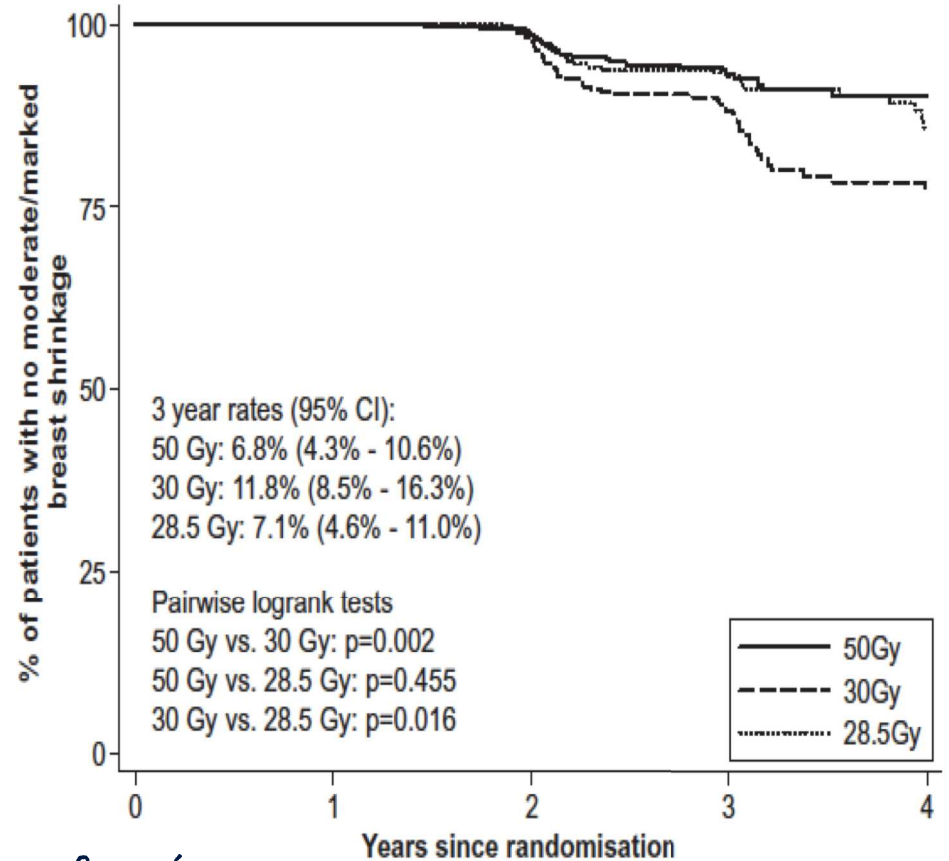


Mulliez et al, Radiother Oncol 2013

betere tolerantie, kortere fractionatie schema's

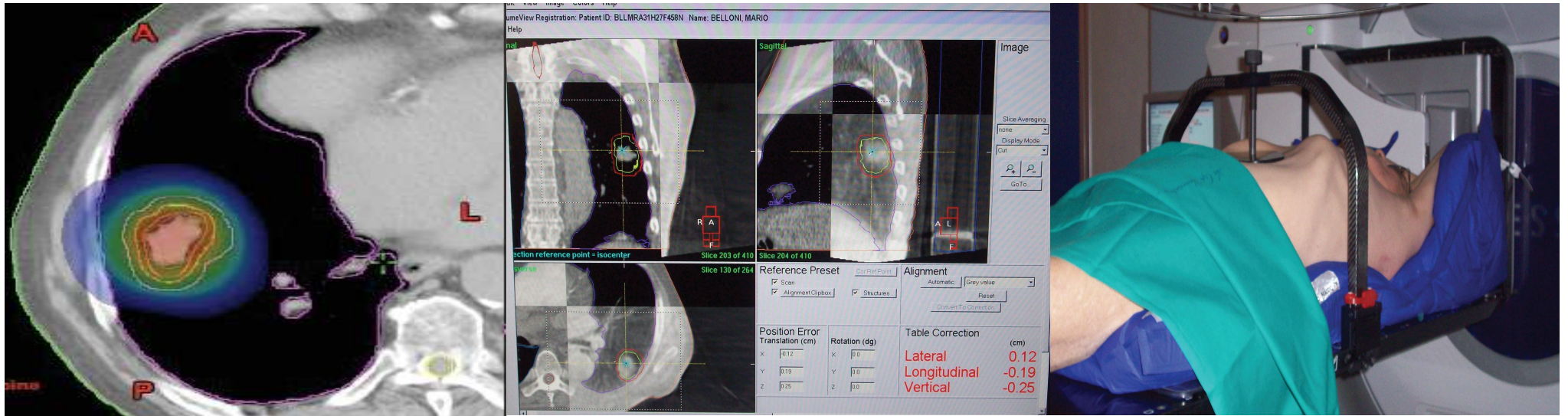


15-16 fracties



5 fracties

Haviland et al, Lancet Oncol 2013
 FAST Trialists' Group, Radiother Oncol 2011

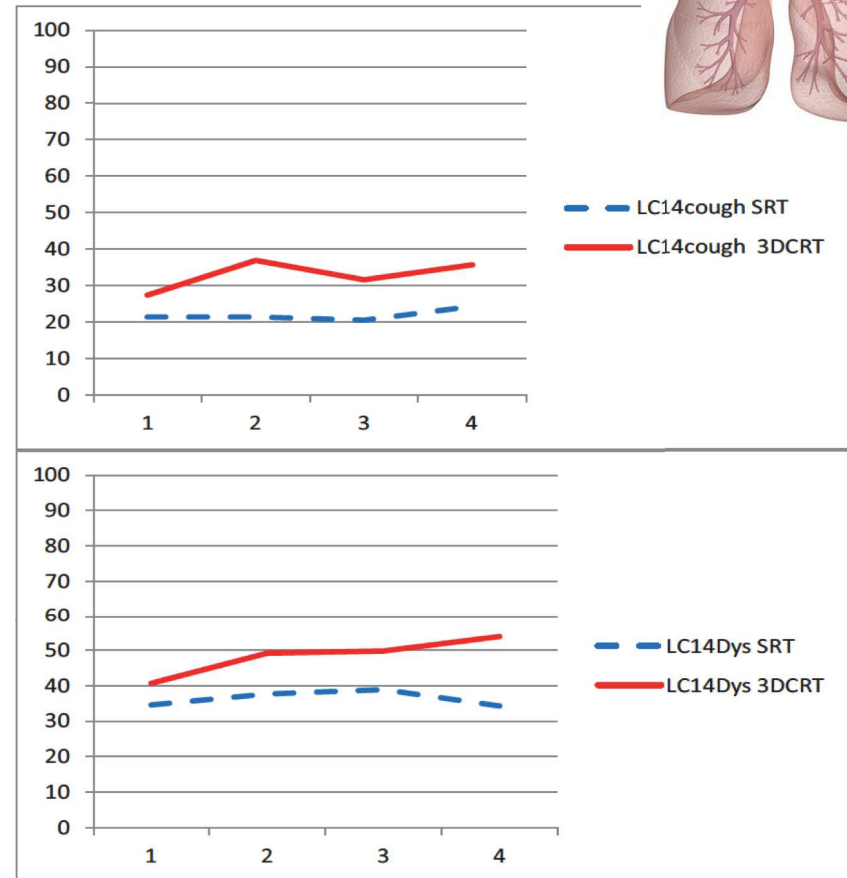
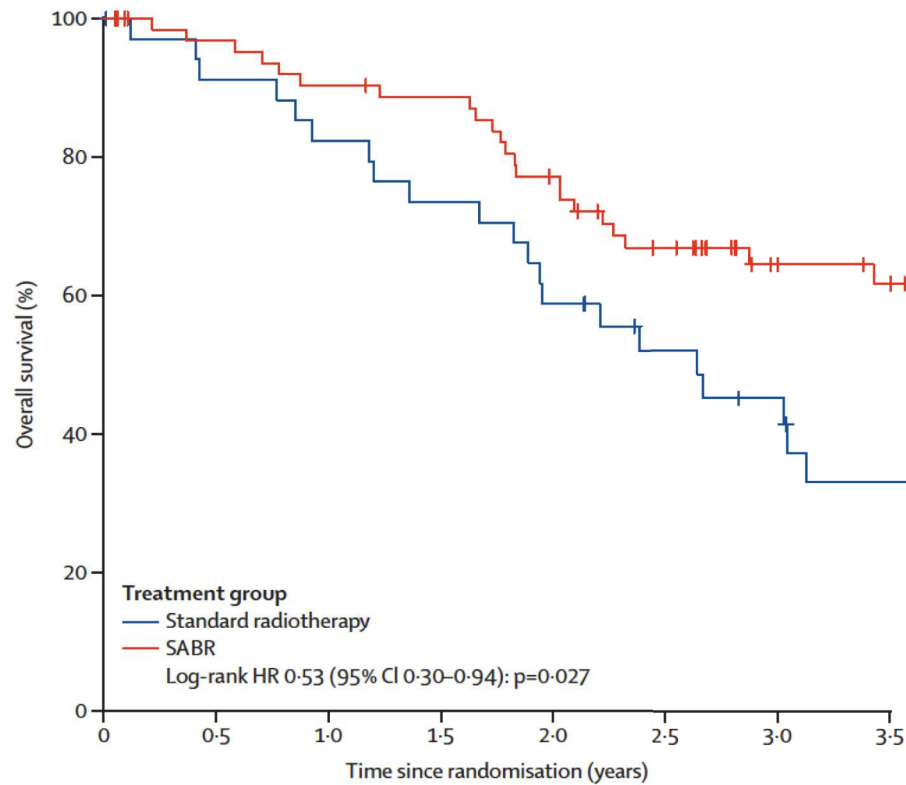
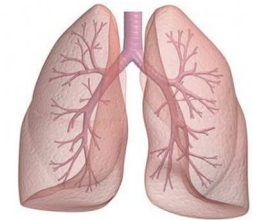


Stereotactic Body RadioTherapy (SBRT)

niet-invasief, hoge precisie RT voor de behandeling van kleine tumoren
 gebruik van meerdere sterk gefocusseerde bundels, of boogtherapie
 ondersteund door gerichte beeldvorming, evt. immobilisatie

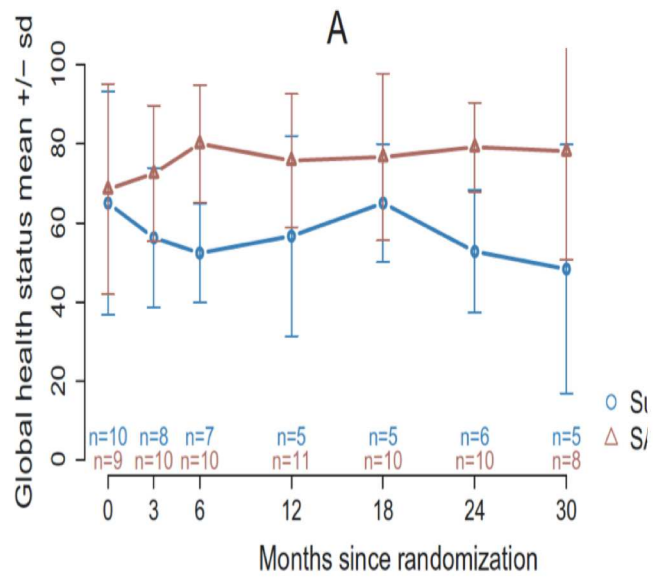
korte totale duur van behandeling
 klein aantal (1-8) grote fracties (>6Gy)
 verschillende fractionatie schema's, $BED_{10} > 100Gy$

stereotactische radiotherapie voor longkanker

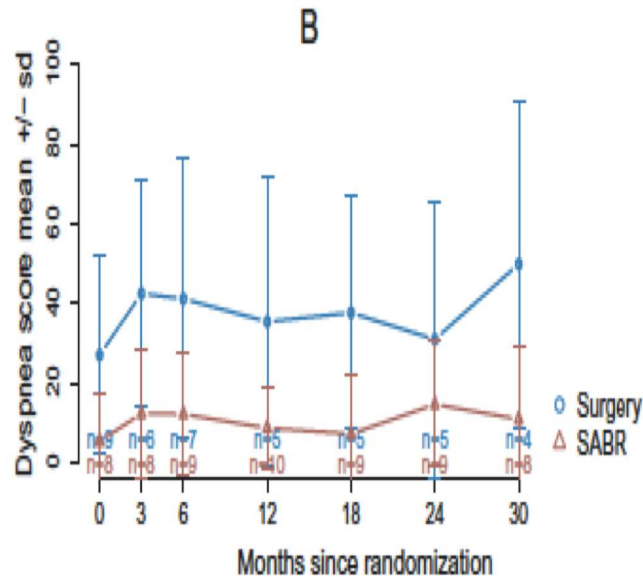


Nyman et al, Radiother Oncol 2016
 Ball et al, Lancet Oncol 2019

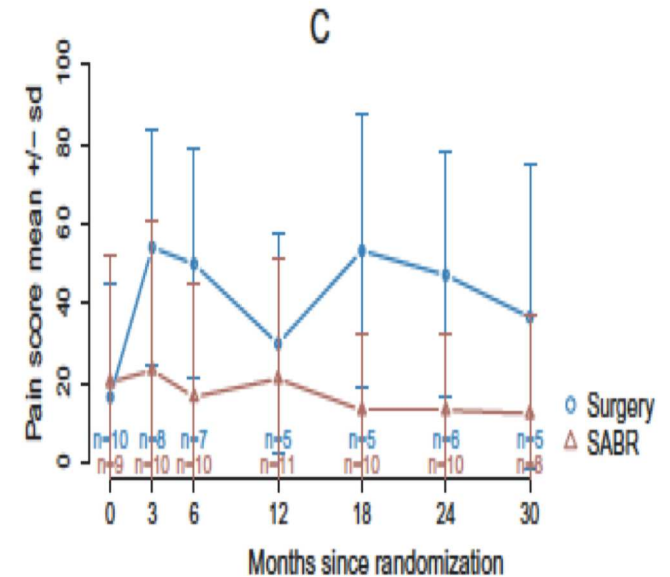
kwiteit van leven en nevenwerkingen SBRT voor longkanker



kwiteit van leven

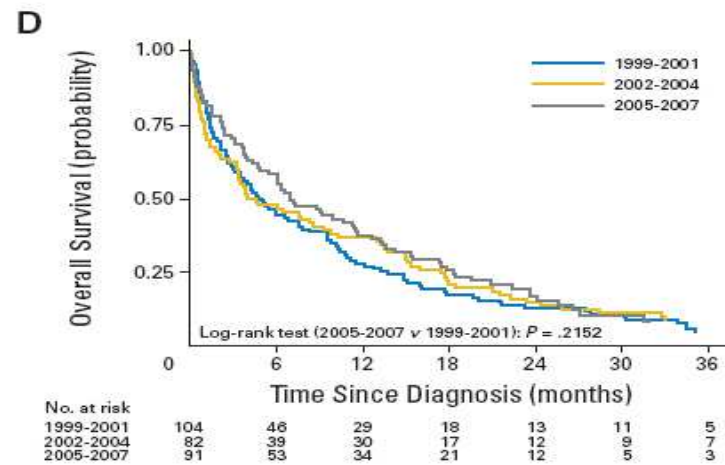
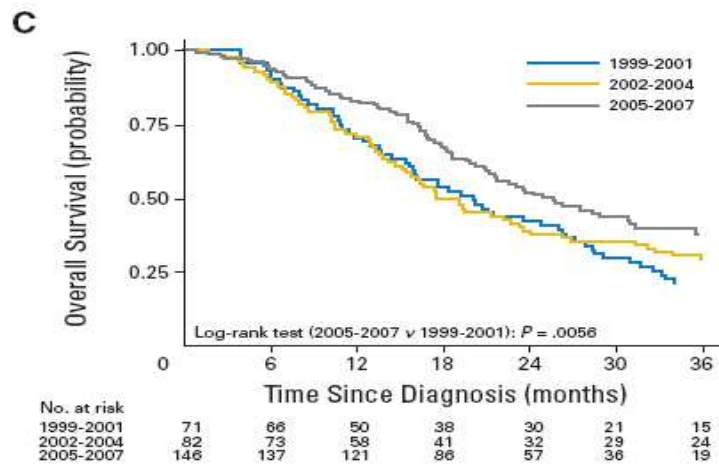
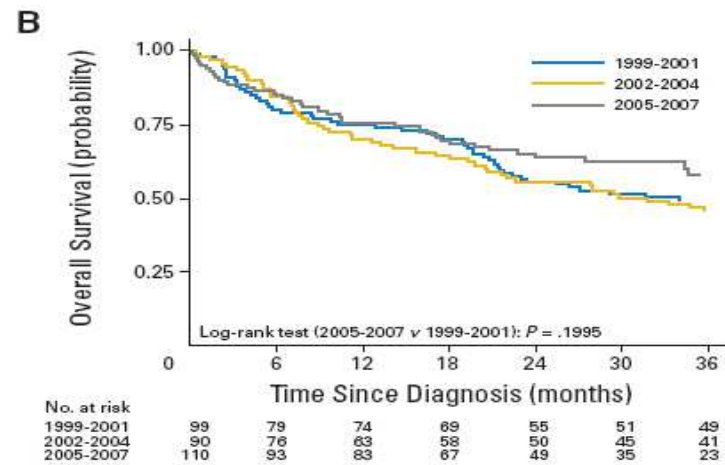
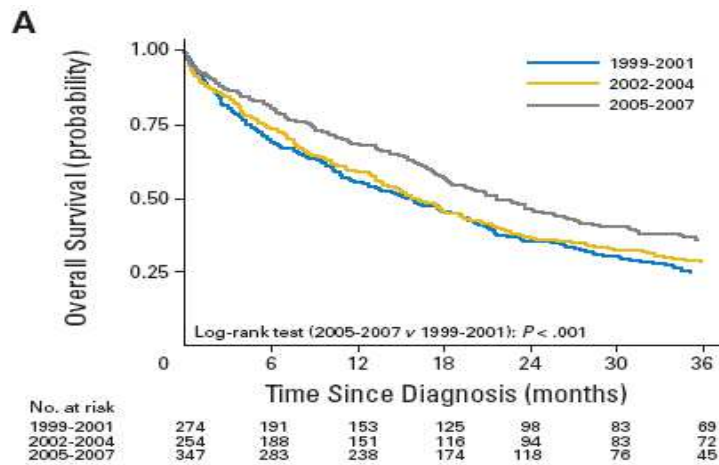


dyspnoe



pijn

populatie impact implementatie SBRT voor longkanker





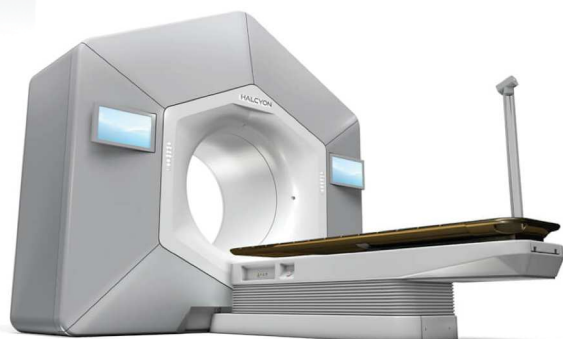
gedediceerde
rotationale therapie
'tomotherapy'



gedediceerde
stereotactische
radiotherapie



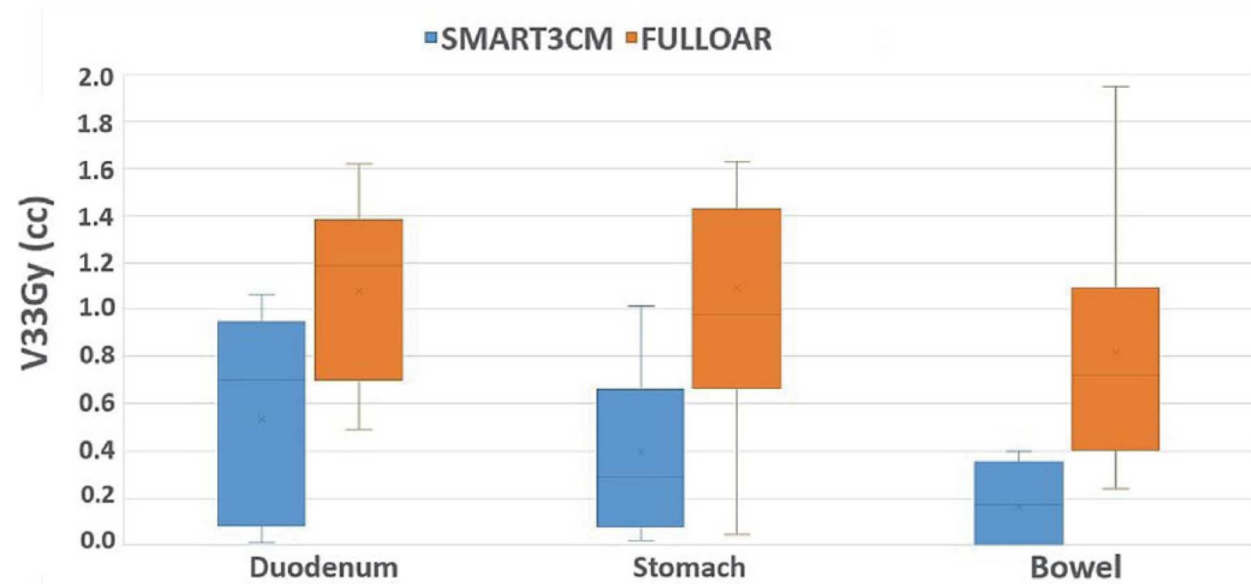
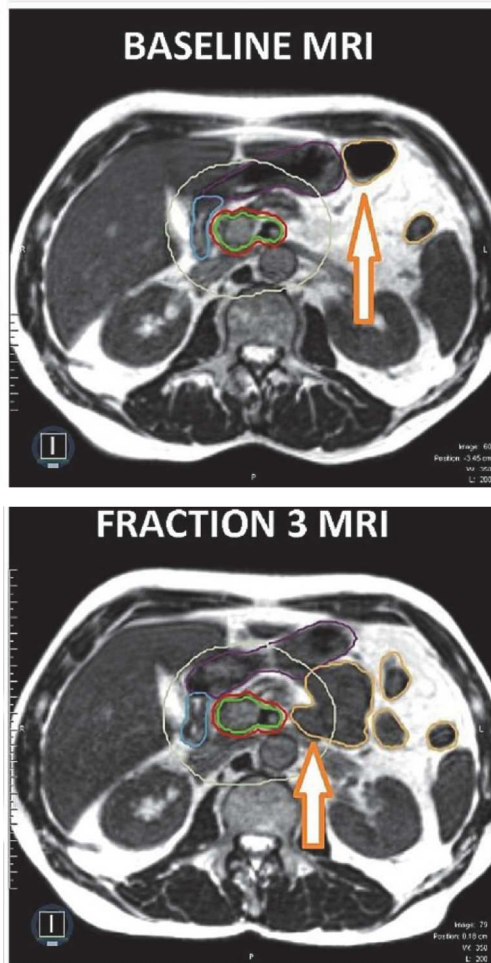
protons & particles
superieure bundel



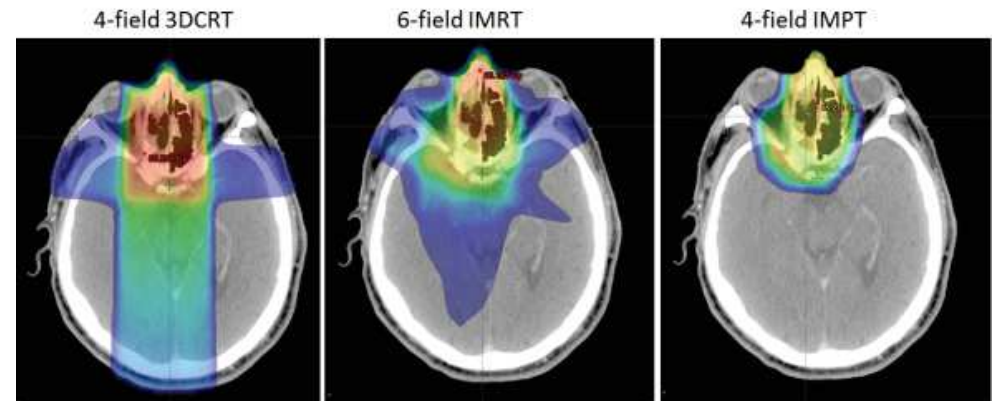
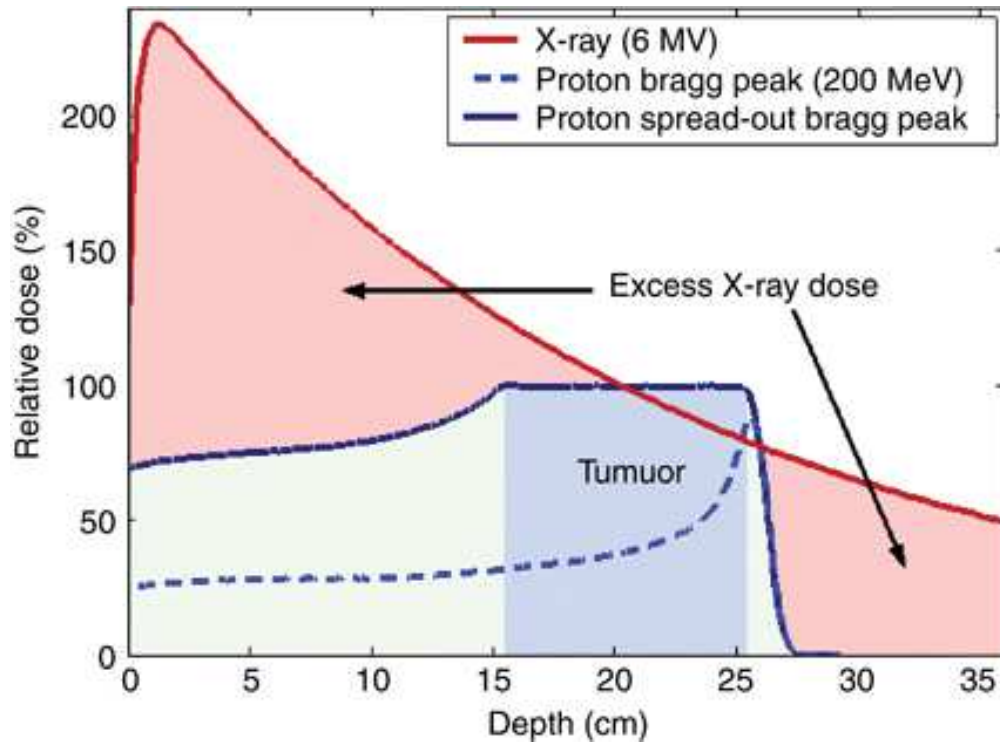
superieure beeldvorming *tijdens* RT
MRI-gebaseerde radiotherapie



MR-gebaseerde radiotherapie

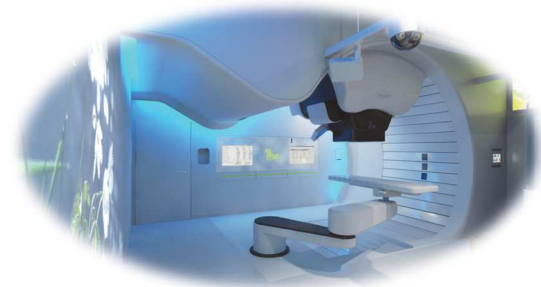
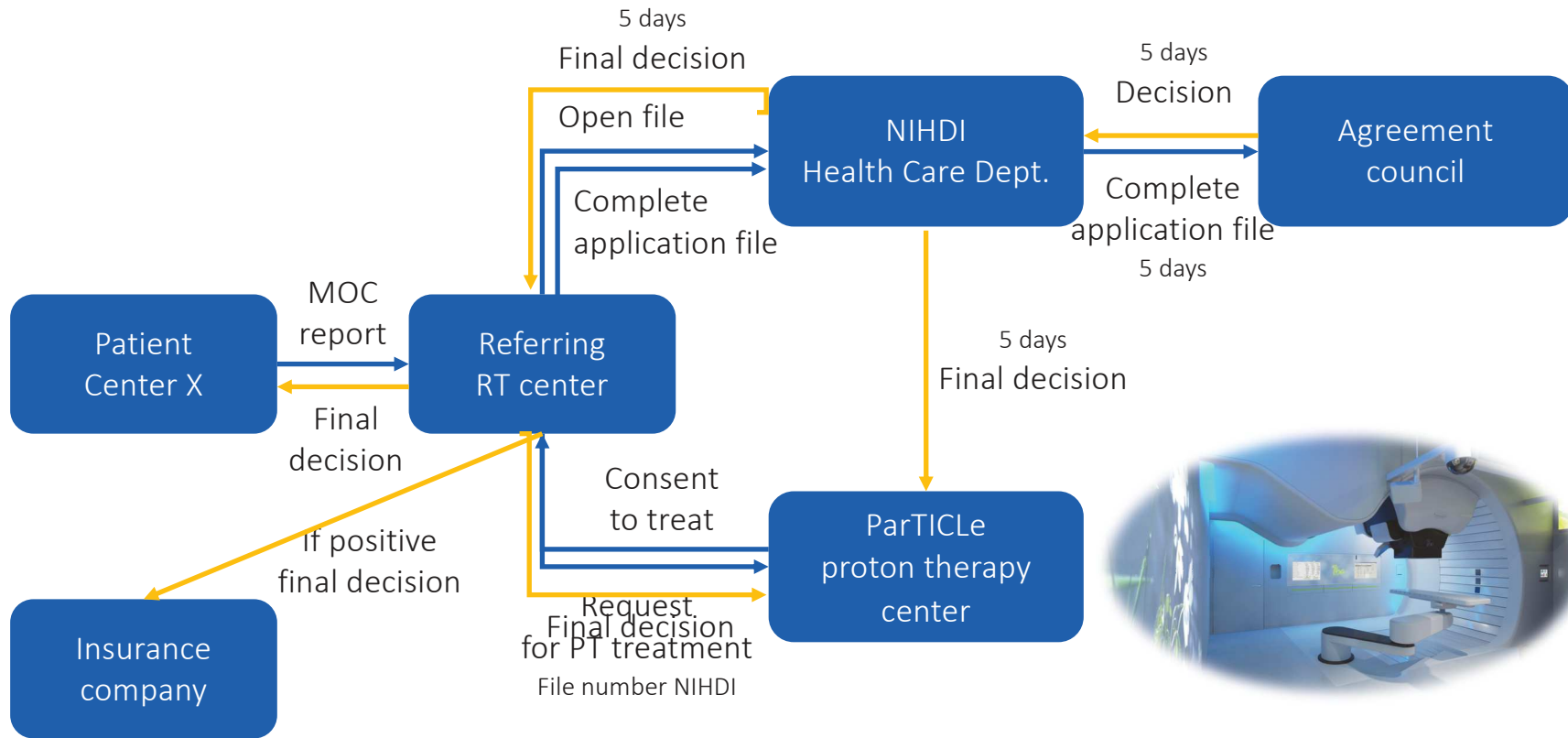


radiotherapie met protonen



1. minder nevenwerkingen
 - vooral voor tumoren in de nabijheid van CNS
 - minder risico secundaire tumoren, vooral van belang bij kinderen
2. dosis escalatie en betere tumor controle

verwijzing patiënten



PARTICLE

PROTON THERAPY CENTER ■ LEUVEN

PARTICLE THERAPY INTERUNIVERSITY CENTER LEUVEN
COLLABORATION BETWEEN UZ LEUVEN • KU LEUVEN • CU SAINT-LUC • UCLOUVAIN
UZ GENT • CHU UCL NAMUR • UZ BRUSSEL • UZA



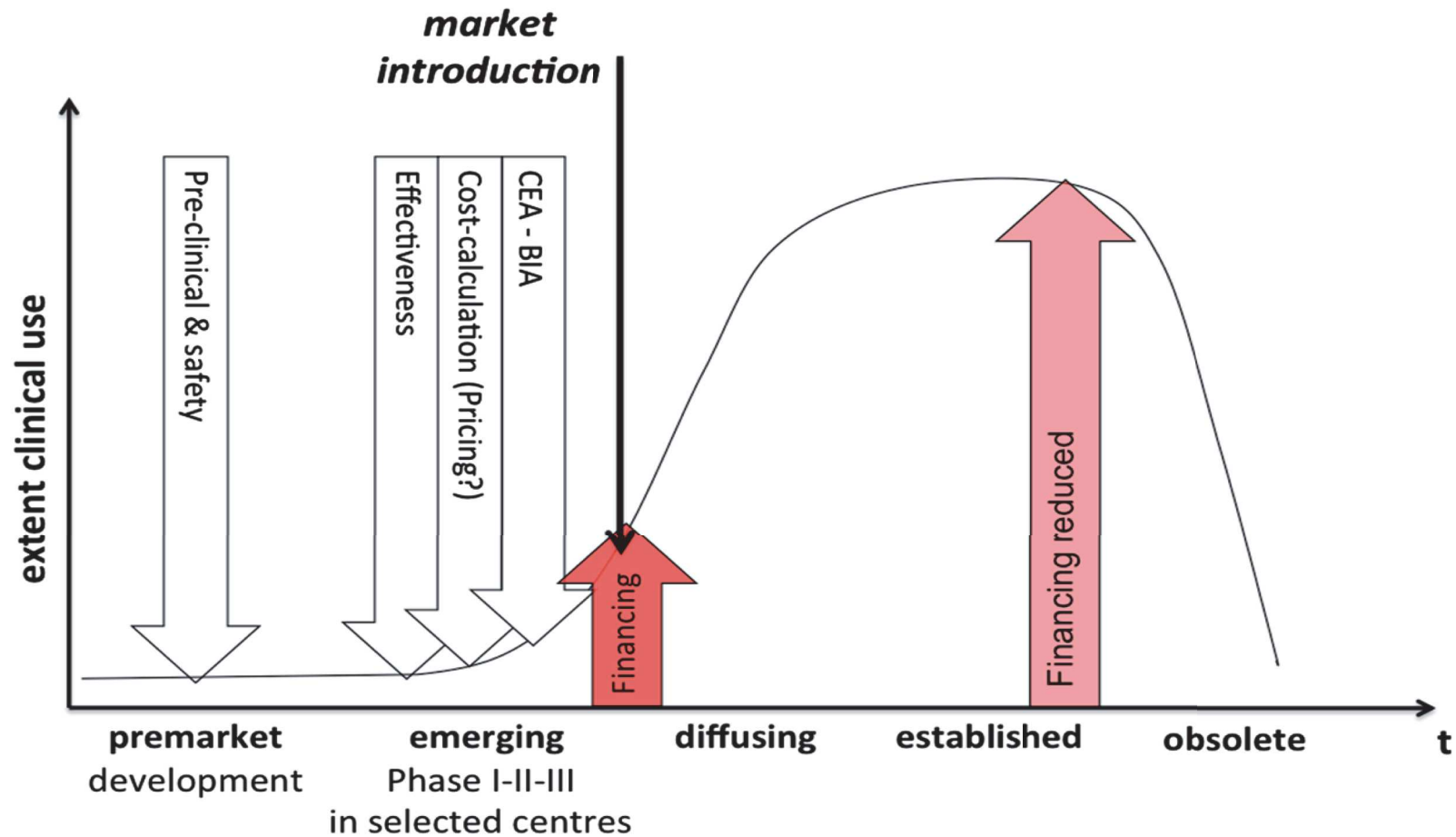
'standaard' indicaties proton therapie

Tumour Type – KINDEREN (< 20 jaar)
(Para)spinal , skull base chordoma
Skull base chondrosarcoma
(Para)spinal 'adult soft tissue' sarcoma
Pelvic sarcoma
Rhabdomyosarcoma
Ewing's sarcoma
Retinoblastoma
Ependymoma
Low-grade glioma (including
Craniopharyngeoma
Pineal parenchymal tumours
Esthesioneuroblastoma
Medulloblastoma / primitive neuroectodermal tumours (PNET)
Central nervous system germ cell tumour
Non-resectable osteosarcoma

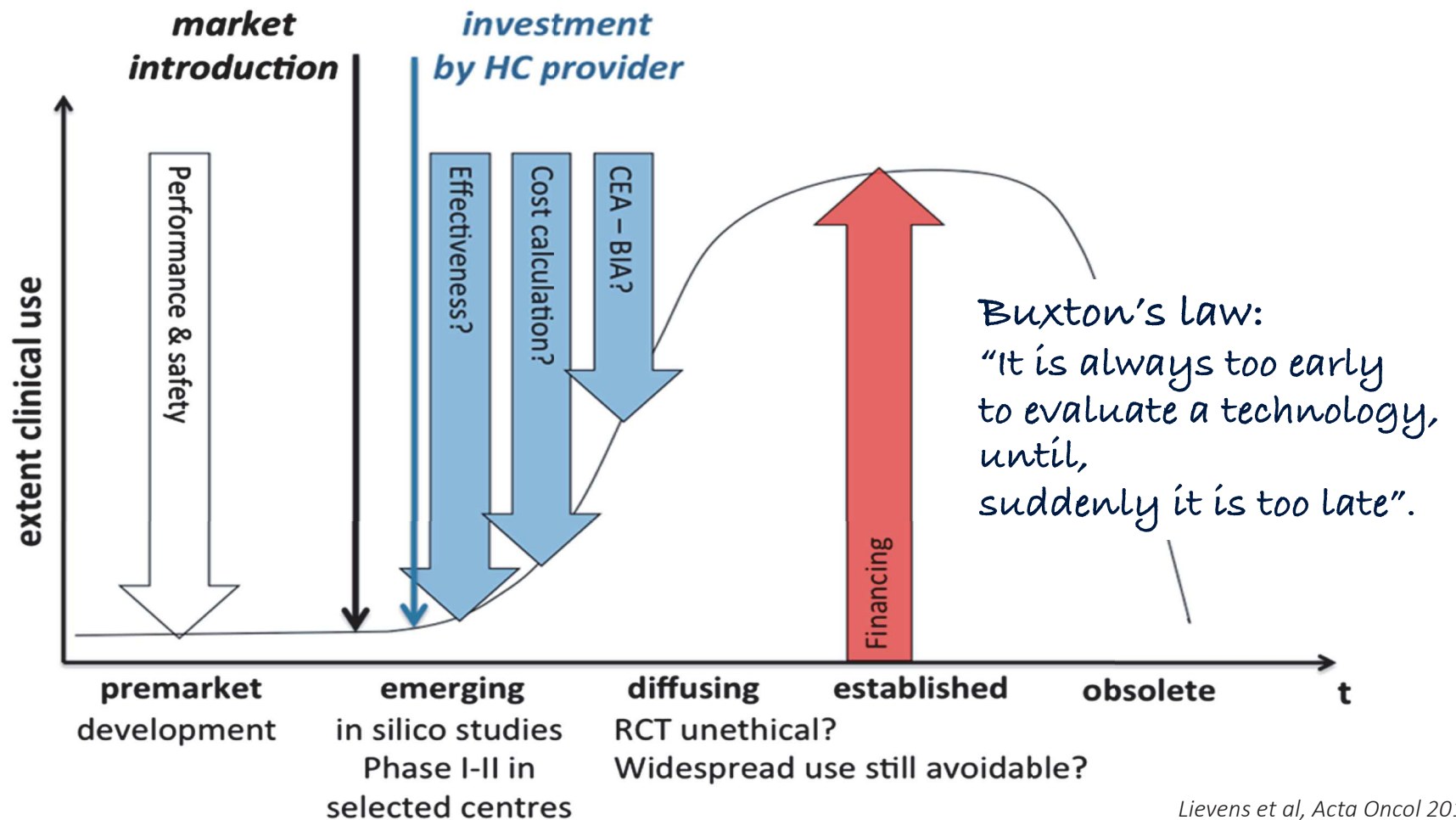
Tumour Type - VOLWASSENEN
Ocular melanoma, where brachytherapy is not possible
Paraspinal or sacral, skull base chordoma
Paraspinal or sacral, skull base
and (stereotactic) proton radiotherapy are all impossible or have already been delivered without success.
Medulloblastoma

*Mogelijke andere indicaties,
Geen goed effect standaard radiotherapie
Geen gebruik radiotherapie
Specifieke anatomische situaties
Maar onvoldoende evidentie*

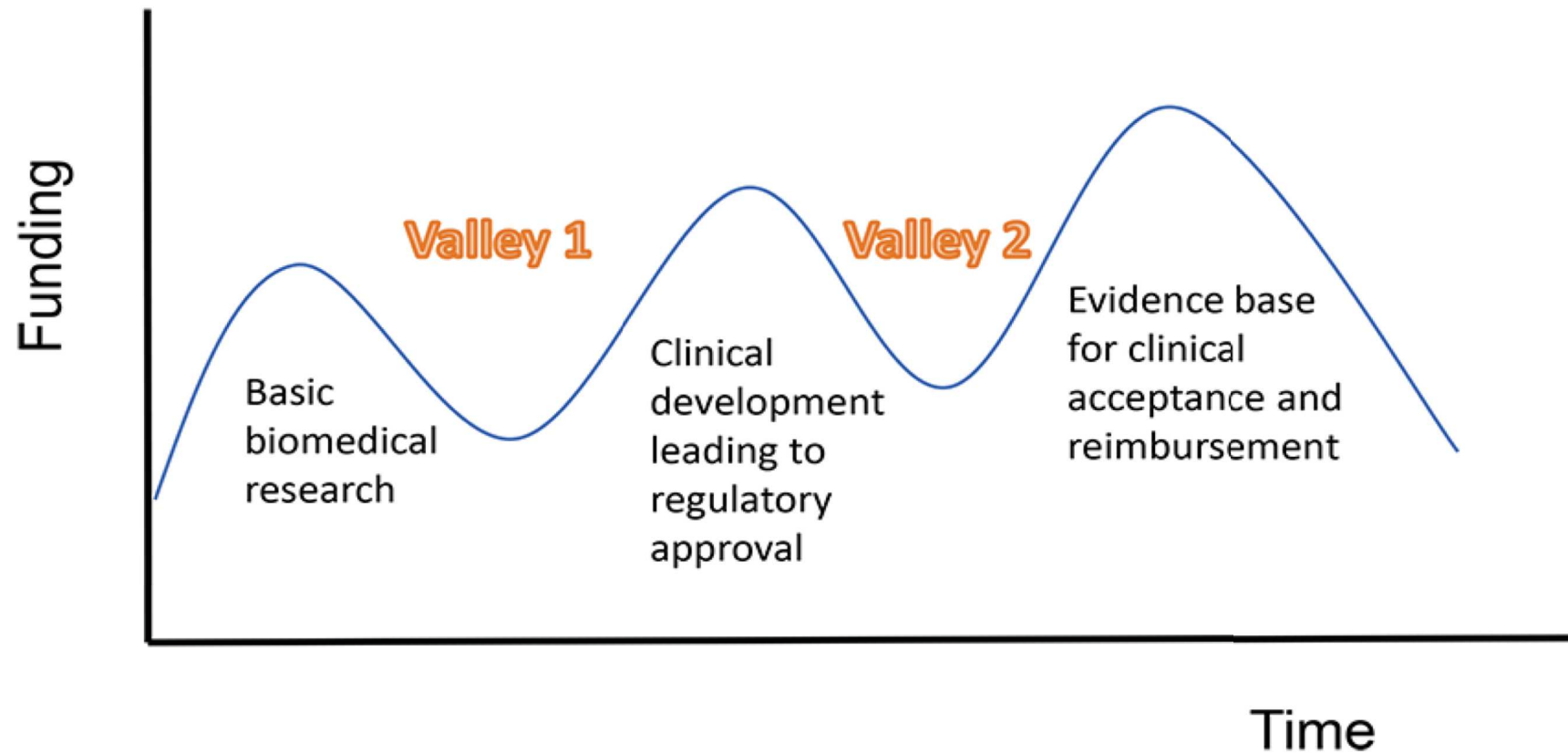
levenscyclus en evaluatie van farmaceutische innovatie



levenscyclus en evaluatie van technologische innovatie



“valleys of death” van technologie innovatie

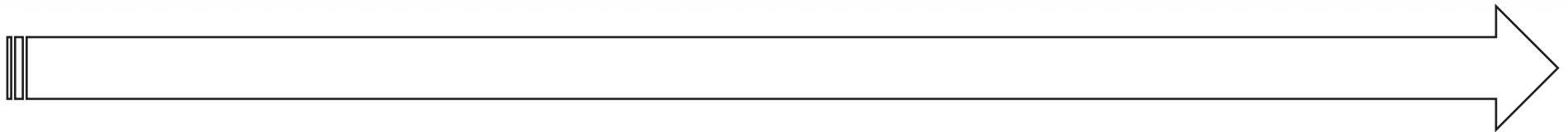


veranderende radiotherapie technologie
veranderende beeldvormingsmodaliteiten
veranderende patiëntenpopulatie
veranderende ziektepresentatie
veranderende chirurgische mogelijkheden
veranderende systemische behandelingen

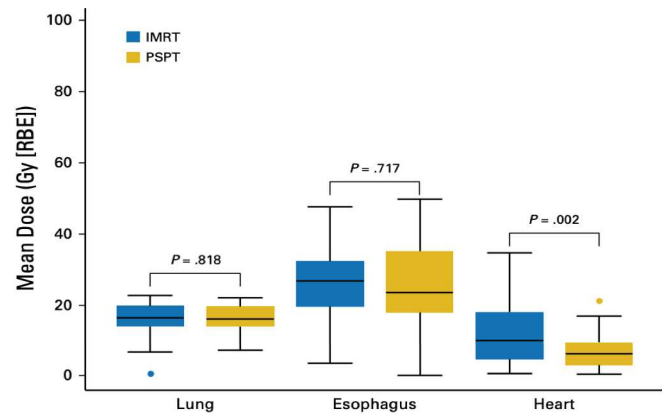


technologie en technieken
outcome

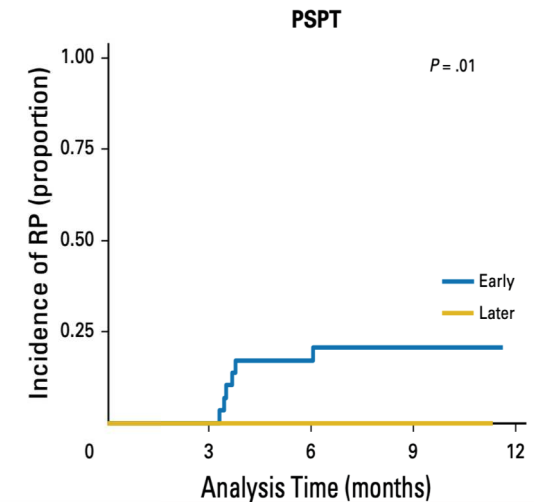
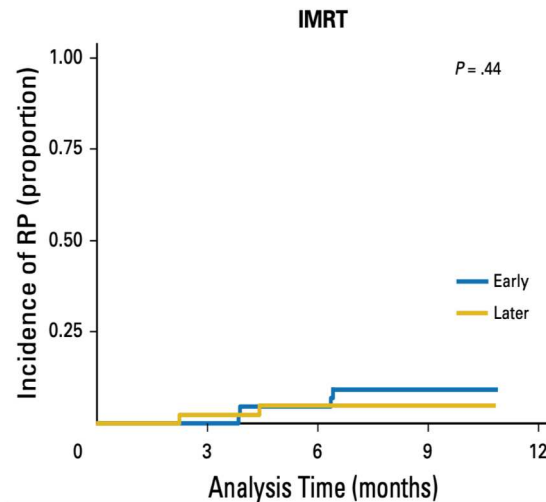
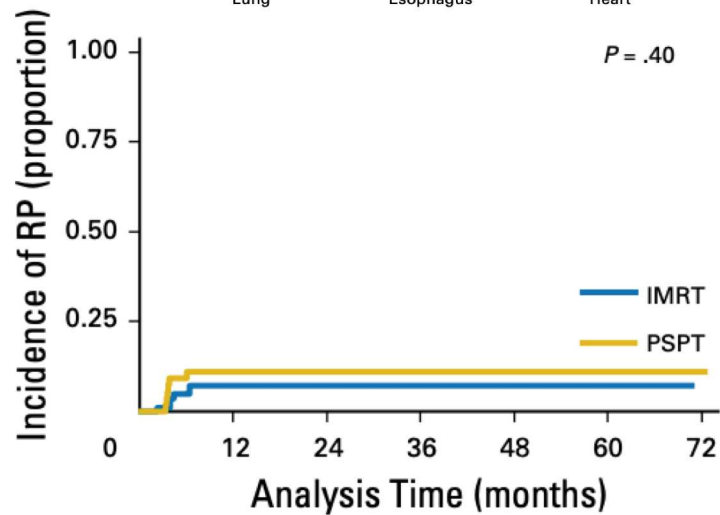
acute en laattijdige toxiciteit



level 1 evidentie proton therapie in long kanker?



Zonder verschil in dosimetrische parameters,
 Geen verschil in nevenwerkingen
 Leercurve in beperken nevenwerkingen

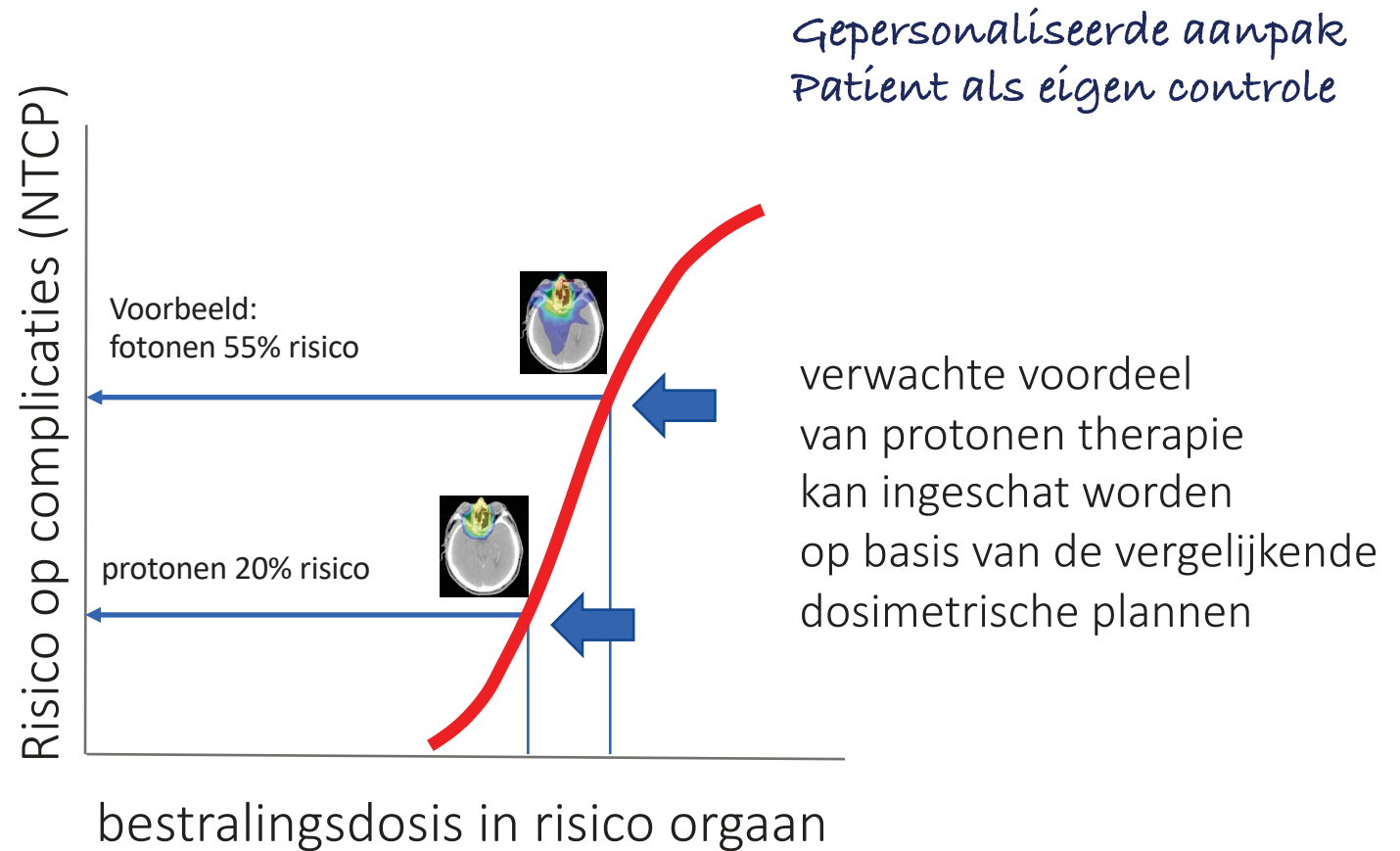




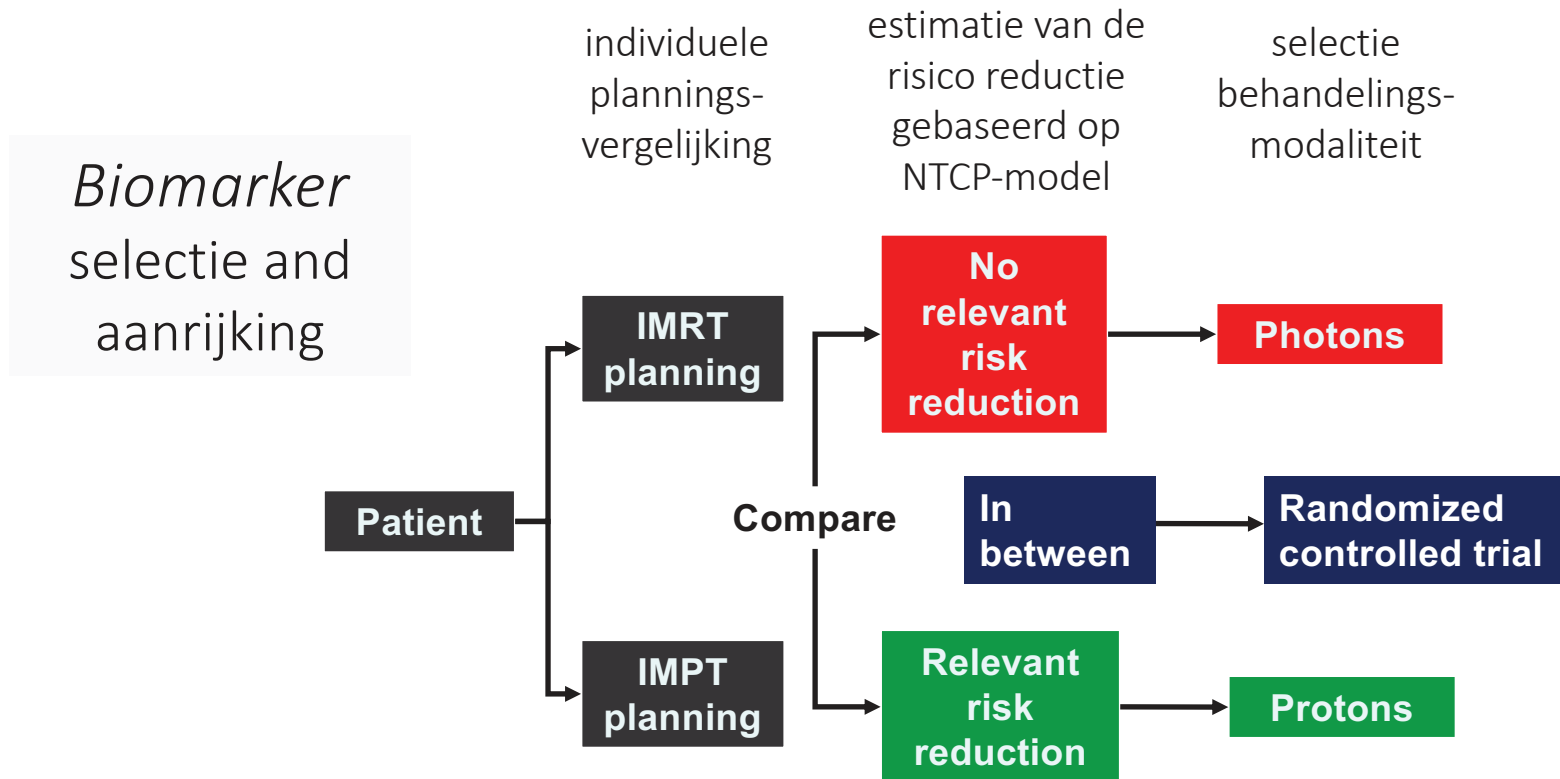
one size does not fit all !

dosis – response relatie (NTCP) en keuze technologie

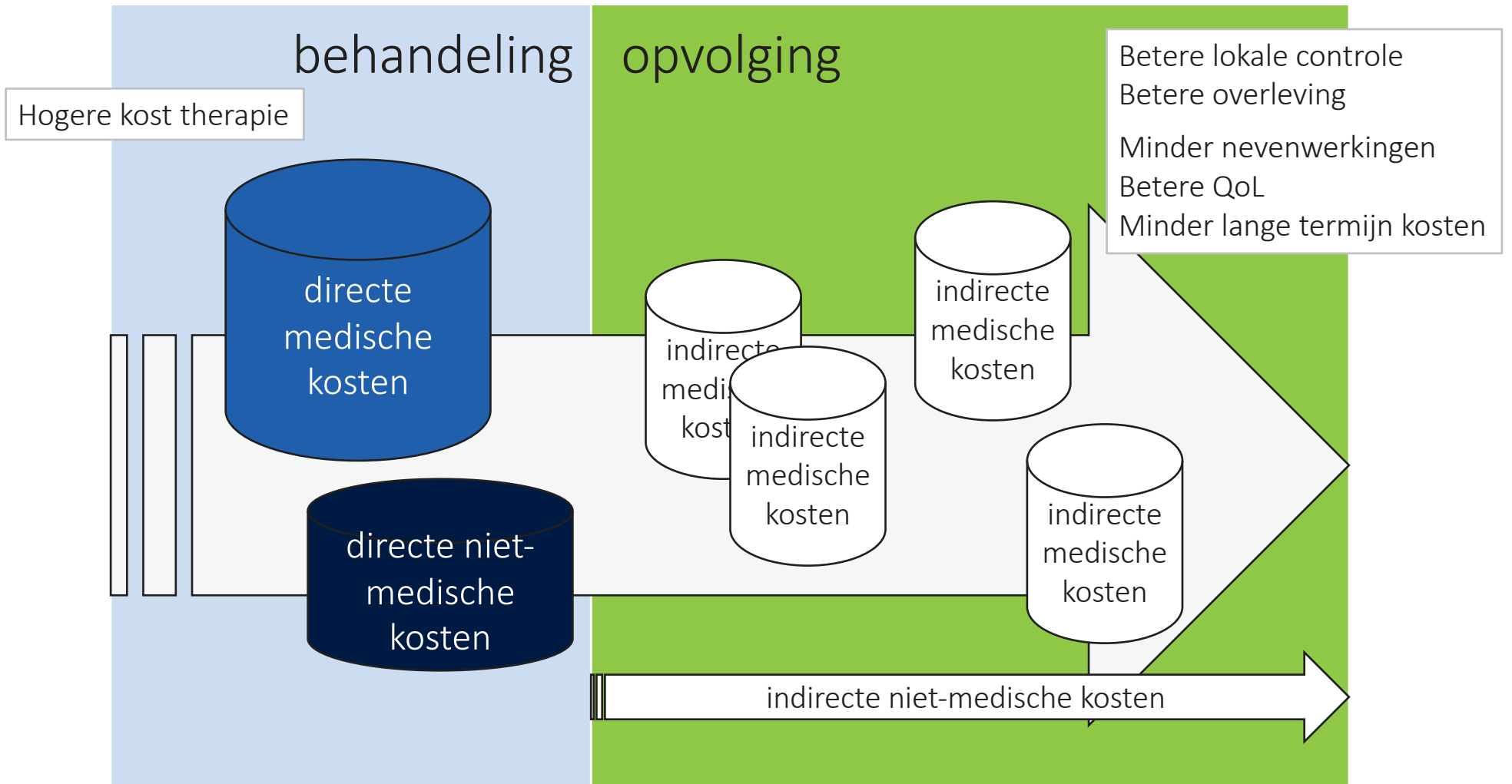
Delta-NTCP
verandering in risico
op complicaties
in relevante
kritische organen



model-gebaseerde aanpak (NTCP)

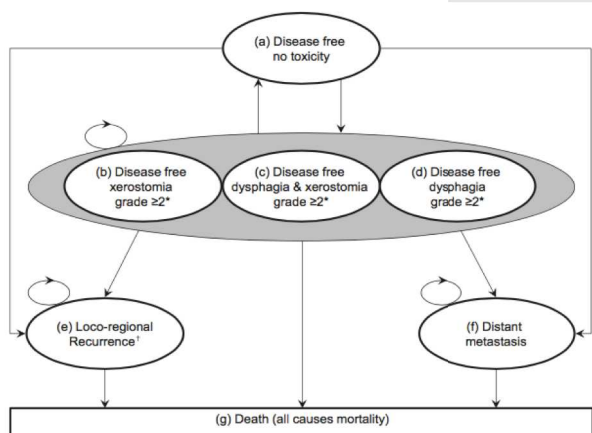


1



model-gebaseerde aanpak en kosteneffectiviteit

Table 1 Method to calculate toxicity for the *IMPT if efficient* strategy: Illustrated for xerostomia 6 months after radiation therapy



Probability of xerostomia (%)		ICER IMPT vs IMRT (€)	Preferred IMPT/IMRT	Probability of xerostomia (%) <i>IMPT if efficient*</i>
IMPT	IMRT			
25.5	41.3	93,302	IMRT	41.3
18.9	36.6	169,448	IMRT	36.6
23.6	55.2	44,358	IMPT	23.6
26.7	37.2	150,041	IMRT	37.2
↓	↓	↓	↓	↓
25.8	45.1	89,593	IMRT	45.1
Probability of xerostomia for the <i>IMPT if efficient</i> strategy				37.1%

†: ICER = incremental cost-effectiveness ratio; IMPT = intensity modulated proton radiation therapy; IMRT = intensity modulated radiation therapy with photons.
 * Only receive IMPT in this scenario if IMPT is expected to be cost-effective compared with IMRT (grey fields), thus if the ICER is below € 80,000 per QALY gained.

Table 2 Base case results of the cost-effectiveness analyses (sorted by QALY)

Treatment strategy	Expected outcomes (95% CI*)		Comparator	Increments (95% CI*)		ICER € per QALY/ DTFLY†
	QALY/DTFLY†	Costs (€)		Incremental QALY/DTFLY†	Incremental costs (€)	
IMRT for all patients	6.520 (5.781 to 7.018)	41,038 (38,878 to 44,158)				
IMPT if efficient	6.563 (5.818 to 7.059)	43,650 (41,523 to 46,949)	IMRT for all patients	0.043 (0.014 to 0.073)	2612 (2008 to 3306)	60,278
IMPT for all patients	6.620 (5.869 to 7.115)	50,989 (48,227 to 54,852)	IMPT if efficient	0.057 (0.016 to 0.102)	7339 (6001 to 8744)	127,946

'coverage with evidence development' voor SBRT

RIZIV



KCE



10 RT centra



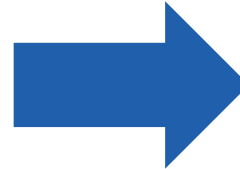
Terugbetaling
1/1/2020

2) Invoeren in art 19, §1 van een categorie 4 bis en aanpassing van categorie 4.

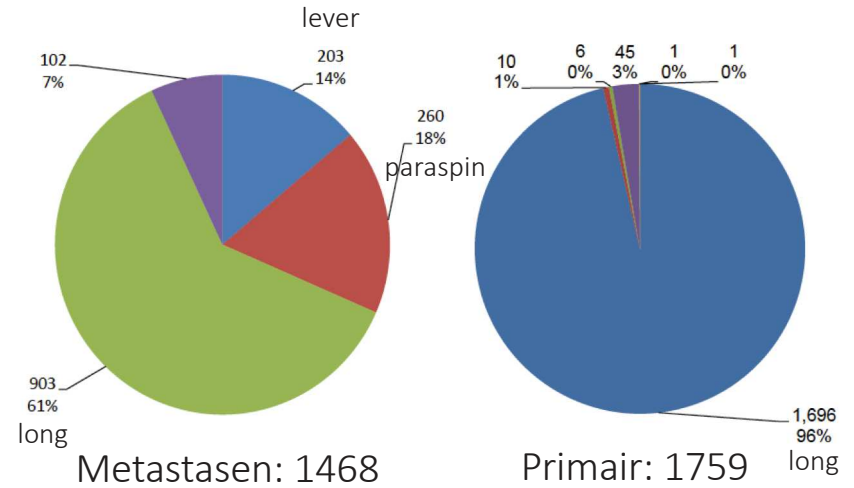
"Categorie 4bis:
 - Cerebrale stereotactische radiotherapie ter behandeling van hersentumoren, hersenmetastasen en arterioveneuze malformatie (AVM).
 Voor cerebrale locaties kan er per behandelingsprocedure slechts één behandelingsreeks aangerekend worden ongeacht het aantal afzonderlijke letsels."
 - Stereotactische radiotherapie voor extracerebrale letsels:
 - primaire tumoren.
 - oligometastatische letsels (beperkt tot maximaal 5 letsels)
 Een stereotactische bestralingsreeks kan maximum 3 x per 12 maanden en per orgaan, en maximum 6 x per 12 maanden in het ganse lichaam inclusief de hersenen, worden aangerekend.



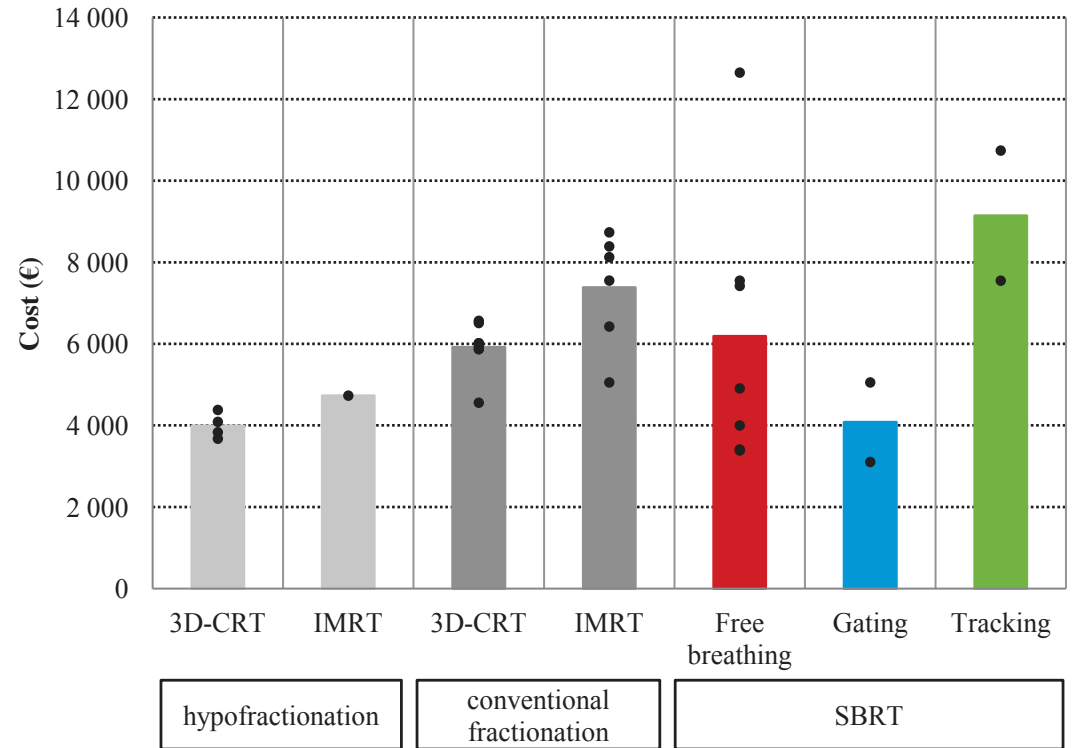
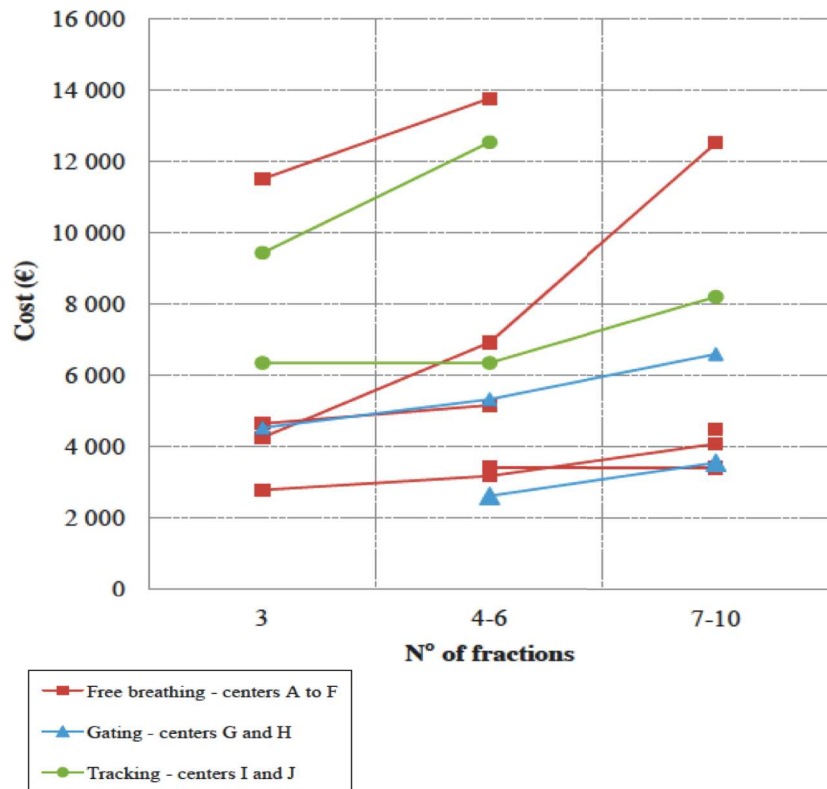
Conventie
Artikel 56
2013-2017



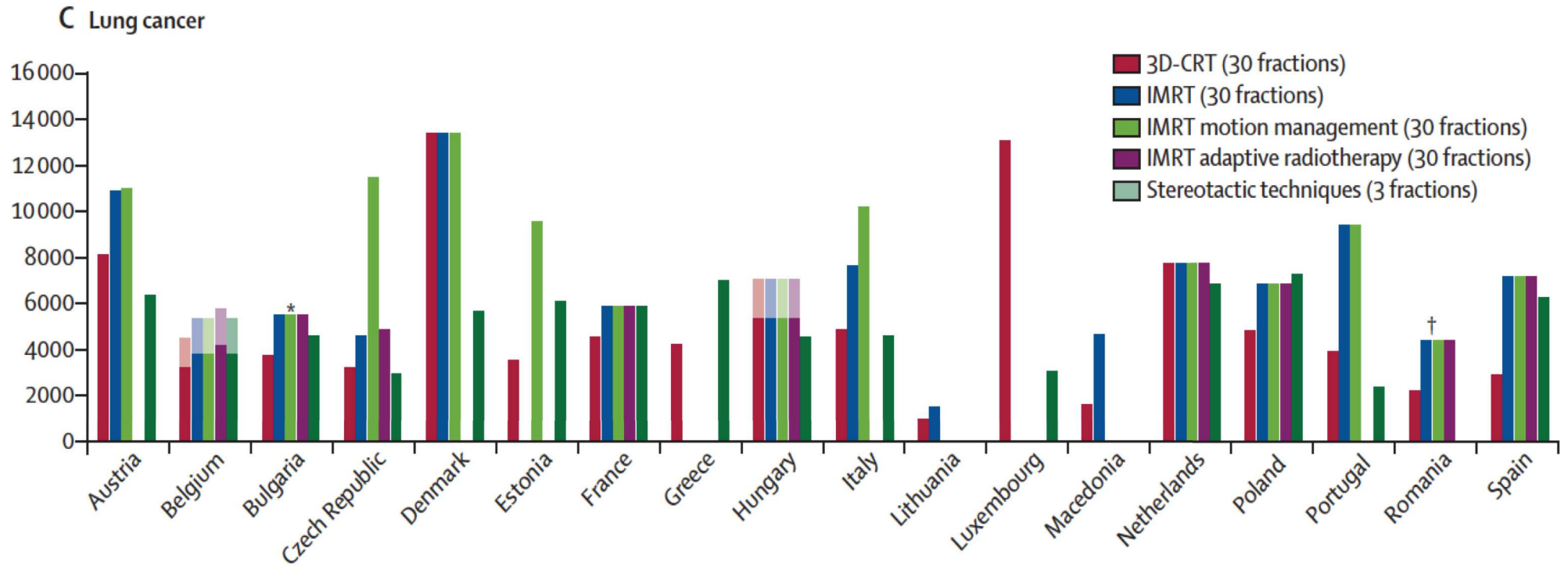
Belgian Cancer Registry



wat kosten innovatieve radiotherapie behandelingen?



hoeveel worden radiotherapie behandelingen vergoed?



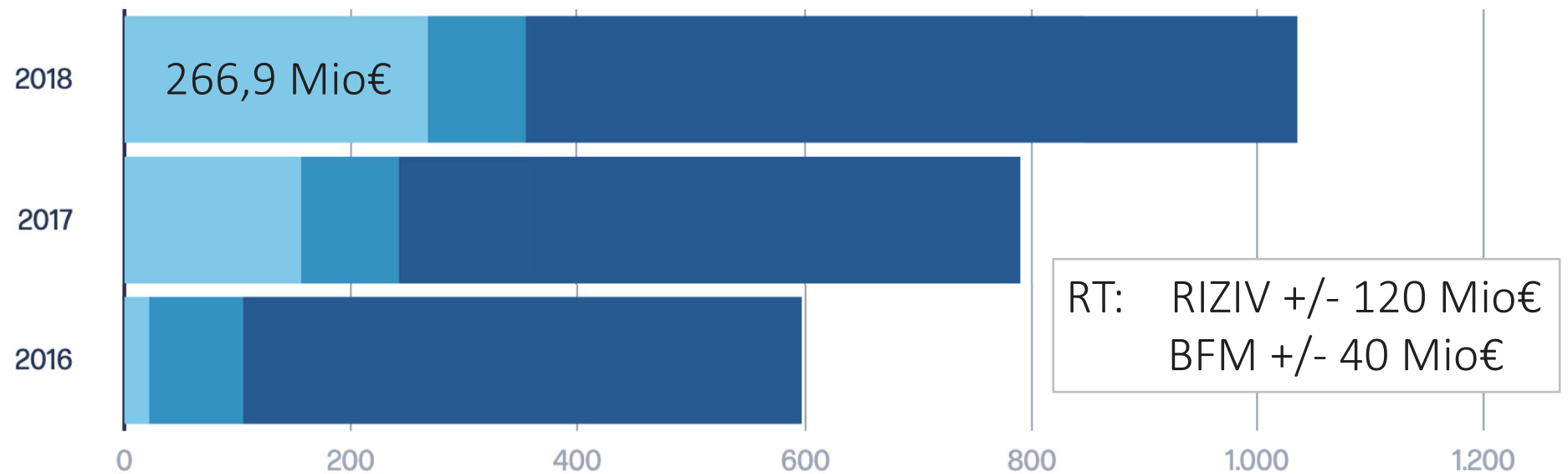
Financiële toxiciteit: niet voor patiënt, maar voor RT centra...

radiotherapie budgetten zijn beperkt

Uitgaven kankerbehandeling door ziekteverzekering

in miljoen

■ Immunotherapie ■ Chemotherapie ■ Andere



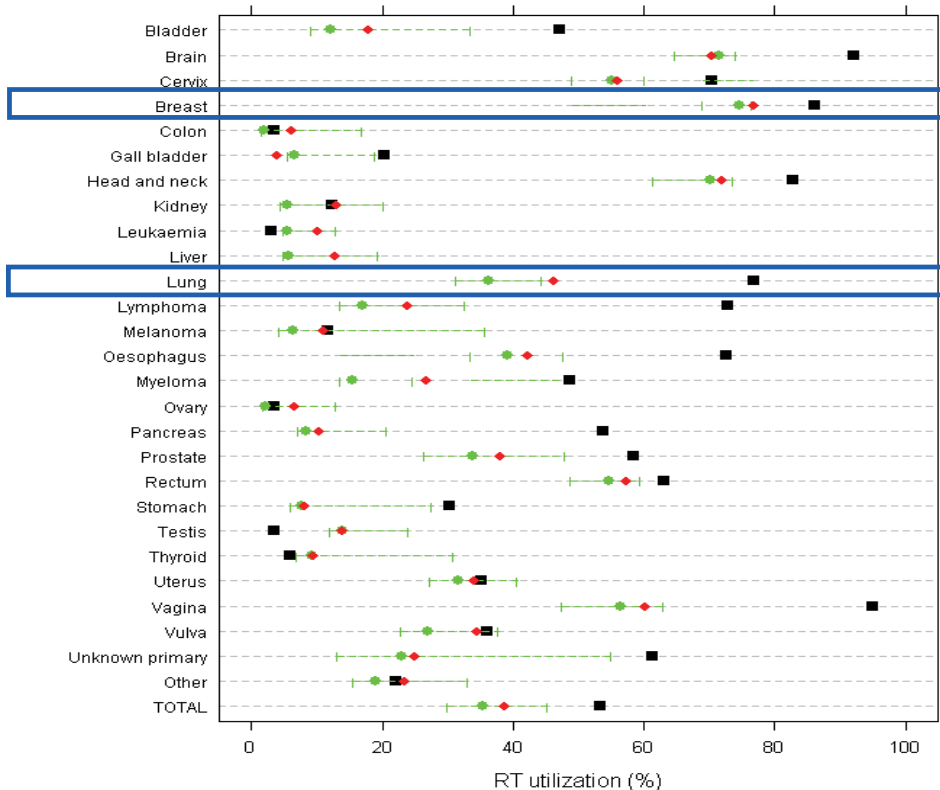
<https://www.vrt.be/vrtnws/nl/2019/08/26/kankermedicatie/>

radiotherapie budgetten zijn beperkt

	Radiotherapy expenditure (national currency, year)	Radiotherapy expenditure, PPP (2014)*	Radiotherapy expenditure per capita, PPP (2014)†	Cancer care expenditure, PPP (2014)‡	Proportion of radiotherapy expenditure out of total cancer care expenditure	Health-care expenditure, PPP (2014)§	Proportion of radiotherapy expenditure out of total health-care expenditure
Belgium	158.7 million (EUR, 2015)	€149.0 million	€13.3	€2415 million	6.2%	€37 976 million	0.39%
Bulgaria¶	60.2 million (BGN, 2018)	€58.6 million	€8.1	€466 million	12.6%	€8536 million	0.69%
Czech Republic	1300.0 million (CZK, 2015)	€75.4 million	€7.2	€885 million	8.5%	€20 572 million	0.37%
Estonia	7.8 million (EUR, 2016)	€10.7 million	€8.1	€87 million	17.2%	€1755 million	0.61%
France	992.0 million (EUR, 2015)	€992.0 million	€18.1	€4096 million	7.4%	€64 342 million	0.39%
Greece	66.0 million (EUR, 2015)	€66.0 million	€8.1	€466 million	12.6%	€8536 million	0.46%
Hungary**	17 306.9 million (HUF, 2015)	€17 306.9 million	€18.1	€466 million	12.6%	€8536 million	0.60%
Italy	508.0 million (EUR, 2015)	€508.0 million	€18.1	€466 million	12.6%	€8536 million	0.36%
Lithuania	6.0 million (EUR, 2016)	€9.7 million	€3.3	€226 million	4.3%	€3982 million	0.24%
Luxemburg	11.9 million (EUR, 2015)	€10.1 million	€18.4	€174 million	5.8%	€2368 million	0.43%
The Netherlands	327.0 million (EUR, 2015)	€303.1 million	€18.0	€4096 million	7.4%	€64 342 million	0.47%
Poland	800.0 million (PLN, 2016)	€328.2 million	€8.6	€3031 million	10.8%	€48 871 million	0.67%
Portugal††	74.2 million (EUR, 2016)	€92.5 million	€8.9	€795 million	11.6%	€19 427 million	0.48%
Spain‡‡	248.0 million (EUR, 2011)	€274.5 million	€5.9	€5961 million	4.6%	€101 057 million	0.27%

1 op 2 kankerpatiënten heeft indicatie voor radiotherapie!

ongegronde vrees voor toxiciteit belemmert optimale zorg



Te weinig kennis bij artsen, te veel schrik bij patiënten

Veel kankerpatiënten krijgen noodzakelijke bestraling niet

Lang niet alle kankerpatiënten in ons land die geholpen zouden zijn met bestraling, krijgen die ook. "Het gevolg is dat er levensjaren en levenskwaliteit verloren gaan", zeggen experts. Een duidelijke verklaring voor het 'ondergebruik' is er niet. Mogelijk speelt een gebrek aan kennis bij artsen én een te negatieve perceptie rond radiotherapie een rol. "Er is meer schrik dan nodig." JONAS MAYEUR

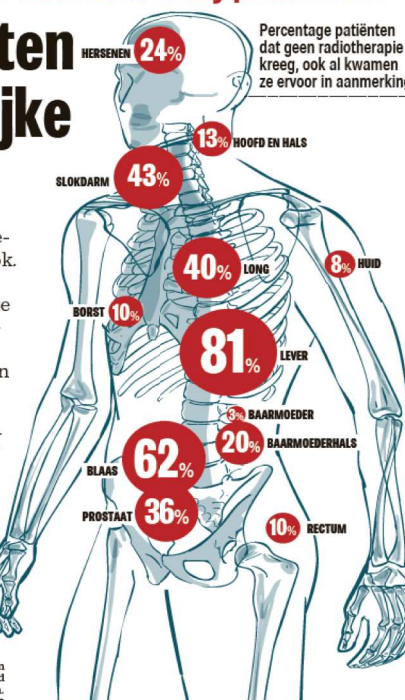
De behandeling van kankerpatiënten in ons land behoort tot de absolute wereldtop, maar dat betekent niet dat alles optimaal verloopt. Dat blijkt uit een groot-schalige studie onder leiding van professor Yolande Lievens, diensthoofd Radiotherapie aan het UZ Gent, in samenwerking met onder meer het Kankerregister. De onderzoekers volgden vijf jaar lang meer dan 100.000 Belgische patiënten. "Als je naar de officiële richtlijnen kijkt, moet iets meer dan de helft van hen bestraling krijgen", zegt Lievens. "In de praktijk gebeurt dat bij maar bij 37 procent. Bijna een op de drie mensen (30,1 procent, ndr.) die er baat bij heeft, krijgt dus geen radiotherapie."

YOLANDE LIEVENS
PROFESSOR UZ GENT
"De voorbije vijftien jaar is de techniek enorm geëvolueerd. We bestralen nu veel gerichter, met minder bijwerkingen als gevolg"

De resultaten van het onderzoek verschenen vorige zomer al in het vakblad *European Journal of Cancer*, maar worden nu door het UZ Gent breed verspreid

Tegelijk worden de voordelen onderschat, zegt Lievens, ook door artsen. Hetzelfde geldt voor de vooruitgang die de afgelopen jaren is geboekt. Er zijn nog steeds bijwerkingen, zoals vermoeidheid of roodheid van de huid. "Maar in vergelijking met vijftien jaar geleden is de techniek enorm verbeterd. We kunnen de stralen nu veel beter richten, en sparen zo de gezonde weefsels beter. Hierdoor kunnen vaak ook hogere dosissen worden toegediend, waardoor de behandeling korter en minder belastend is." Voor borstkanker ging het in de jaren 90 nog om standaard 6,5 weken radiotherapie. Nu is dat de helft.

Soms zijn patiënten in de war omdat ze iemand kennen die op het einde van zijn leven bestraling kreeg, bijvoorbeeld om pijn door uitzaaiingen te bestrijden. Maar meestal wordt de behandeling niet ingezet met het oog op genezing.



Leander Verdriev (36), bedenker van Eén-serie 'Gevoel Voor Tumor'
"Mijn neus was kapotgebrand. Maar de bestraling heeft mijn leven gered"

Het Nieuwsblad

Lievens et al, EJC 2017



Dank voor uw aandacht !