

# Présentation des données médicales et contexte économique de la radiothérapie par ions carbone (carbonothérapie)

Mise à jour de Décembre 2013

## Synthèse

**L'hadronthérapie par ions carbone** (carbonothérapie) désigne une méthode de radiothérapie innovante qui utilise un faisceau d'ions carbone produit par un équipement de haute technologie de type synchrotron. Cette technique s'inscrit dans la **continuité des progrès** réalisés depuis des décennies en radiothérapie, à savoir augmenter toujours plus la discrimination entre la dose à la cible et la dose aux tissus sains. Ici se combinent deux avancées : celle d'une balistique très précise et restrictive (comme pour les protons) et celle d'une efficacité augmentée (comme pour les neutrons) spécialement au niveau de la tumeur cible. **La carbonothérapie permet le traitement efficace de tumeurs inopérables et très radiorésistantes qui constituent actuellement de véritables impasses thérapeutiques.**

**Le caractère rare des tumeurs éligibles** et le très petit nombre de centres de carbonothérapie, comme pour la protonthérapie à ses débuts, n'ont pas permis, ou justifié, à ce jour des études classiques de comparaisons randomisées. Aussi **un travail très approfondi d'études des résultats** et de l'état de l'art en radiothérapie a-t-il dû être conduit pour définir le périmètre d'application de la carbonothérapie. Ce travail a été conduit par des experts européens dans le cadre d'ENLIGHT puis de manière plus approfondie à l'initiative d'ETOILE de 2002 à 2010<sup>1</sup>. Il a permis de définir deux cadres d'indications : les indications prioritaires, dites **consolidées**, (environ un millier de cas) et les indications **prospectives** représentant un effectif plus important (quelques milliers de cas). **Il est très important de distinguer ces deux cadres d'indications pour la discussion de la preuve médicale, de l'économie et des perspectives de la technique.**

Ces indications prioritaires sont : **les tumeurs des glandes salivaires, des sinus de la face, les carcinomes adénoïdes kystiques, les mélanomes muqueux, les chordomes de la base du crâne, les sarcomes et chondrosarcomes non résécables ou en résection incomplète, les rechutes locales non résécables des cancers du rectum, les hépatocarcinomes uniques de grande taille.**

L'analyse de la situation actuelle de la carbonothérapie donnée dans ce dossier concerne essentiellement les **indications prioritaires dites consolidées**. Pour certaines de ces indications (chordomes et rechutes locales de rectum) des études sur le service médical rendu ont déjà été faites et sont convaincantes et rassurantes montrant **un impact nul voir bénéficiaire sur les coûts de santé grâce aux dépenses évitées et ce avec un coût moyen de traitement d'environ 35k€ par patient (valeur 2013)**. Compte tenu des différences de contrôle local et de survie observées, pouvant dépasser **20 à 25% en faveur de la carbonothérapie**, la réalisation systématique d'études comparatives randomisées de phase III poserait une question éthique, au-delà de celle de leur faisabilité même au moment de l'émergence de la technique.

**Une discussion sur la place et sur la forme des essais cliniques comparatifs en radiothérapie** rendre donc dans le champ de cette expertise. Le Livre blanc 2013 de la radiothérapie française de la SFRO estime que « l'essai randomisée de phase III ne peut être la seule méthode d'évaluation des progrès thérapeutiques en cancérologie et notamment en radiothérapie. D'autres méthodes doivent être développées et promues. » **Ces méthodes doivent être adaptées aux objectifs poursuivis** et peuvent être des essais de phase II randomisés ou non, des études de cohortes, des observatoires pour le suivi à très

---

<sup>1</sup> Les dossiers d'étude et les synthèses des discussions d'experts peuvent être trouvées sur le site [www.centre-etoile.org](http://www.centre-etoile.org)

long terme. Ainsi, les recommandations méthodologiques du Livre blanc de la radiothérapie s'appliquent de fait à la carbonothérapie.

S'agissant des indications prospectives et des indications exceptionnelles, elles pourront faire l'objet respectivement d'études cliniques prospectives randomisées et d'études observationnelles.

**Les données médicales** présentées dans ce document s'appuient sur **de nombreuses publications** rapportant des études de phase I/II, des phases II « poussées » évaluant l'efficacité du traitement, d'études observationnelles au long court et de cohortes. Ces données démontrent la supériorité de 20 à 25% des traitements par carbonothérapie avec une bonne tolérance au traitement, une faible toxicité et un taux de cancers radio-induits quasi nul. Par ailleurs, les japonais commencent à publier des résultats très prometteurs sur des pathologies relevant des indications prospectives telles que des sarcomes utérins, des carcinomes bronchiques et des cancers du pancréas résécables pour lesquels le taux de survie sans rechute est de 42% à 5 ans (soit le double des meilleurs résultats actuels) sans effets secondaires sérieux observés.

**Un tarif d'environ 35 000€ (valeur 2013) pour un traitement en carbonothérapie** semble une hypothèse raisonnable pour la France compte tenu que le Centre ETOILE sera essentiellement financé par l'emprunt. Ce coût placerait la France au niveau du coût standard international des traitements carbone et lui garantirait une place internationale dans cette offre de soin. Il correspond par ailleurs au coût moyen hospitalier du traitement d'un cancer en France, ce qui mathématiquement correspond donc à un coût très moyen, pour ne pas dire modeste, bien loin des extrêmes atteints par beaucoup d'autres thérapies innovantes.

Les études pionnières américaines jusqu'en 1993 puis, la reprise des traitements d'hadronthérapie par ions en 1994 au Japon et en Europe en 1998 ont apporté sans aucune ambiguïté la preuve de l'efficacité thérapeutique et de l'excellente tolérance de la carbonothérapie avec plus de 12 000 patients traités fin 2013 dans 6 centres différents. **On peut affirmer aujourd'hui que la carbonothérapie est un traitement antitumoral actif, fiable et bien toléré dans les principales indications explorées, et probablement économique pour ce qu'on a appelé les indications consolidées.**

## Glossaire

**CNAM** : Caisse national d'assurance maladie des travailleurs salariés

**CNAO** : Centre national d'hadronthérapie oncologique, centre italien situé à Pavie.

**GSI** : Gesellschaft für schwer Ionen Forschung, centre de recherche en physique fondamentale et appliquée de Darmstadt en Allemagne .

**HIT** : Heidelberg Ion Therapy Centre, centre universitaire d'hadronthérapie du CHU de Heidelberg, Allemagne.

**IMRT** : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

**NIRS** : National Institute for Radiological Sciences, centre national de recherche et développement des applications médicales des rayonnements ionisants au Japon situé à Chiba.

**SFRO** : Société française de Radiothérapie Oncologique

**ULICE** : Union des centres d'ions légers en Europe

**VMAT** : radiothérapie dynamique volumique avec modulation d'intensité

## Mises à jour successives :

Les informations surlignées en jaune sont nouvelles par rapport au dossier déposé à l'HAS en sept. 2009

Les informations surlignées en bleu clair représentent l'actualisation de juin 2013

Les informations surlignées en violet représentent l'actualisation de décembre 2013

## **Sommaire**

<b>Synthèse</b> .....	<b>1</b>
<b>Sommaire</b> .....	<b>3</b>
<b>I. Travaux préliminaires d’Hadronthérapie France (2002-2010)</b> .....	<b>4</b>
I.1. Méthodologie d’analyse comparative de la littérature .....	6
I.2. Discussion sur la place et sur la forme des essais cliniques comparatifs en radiothérapie et en hadronthérapie .....	12
<b>II. Données médicales actualisées de la carbonothérapie</b> .....	<b>17</b>
II.1. Actualisation de l’expérience clinique (USA, Japon, Europe) .....	17
II.2. Données cliniques comparatives actualisées pour les indications consolidées .....	19
II.3 Données récentes sur des indications prospectives .....	37
II.4. Les essais cliniques en cours .....	42
II.5. Données de tolérance .....	45
II.5.1. Toxicité aiguë .....	45
II.5.2. Toxicité tardive .....	46
II.5.3. Risque de cancers secondaires .....	48
<b>III. Données médico-économiques de la carbonothérapie</b> .....	<b>51</b>
III. 1. Données actuelles de la littérature sur le coût de l’hadronthérapie par ions carbone .....	51
III. 2. Tarifs pratiqués ou négociés pour l’hadronthérapie par protons et par ions carbone .....	52
III. 3. Etude du service médical rendu et « cost effectiveness » .....	55
III. 4. Données économiques comparatives .....	57
<b>IV. Perspectives</b> .....	<b>60</b>
<b>V. Conclusion</b> .....	<b>62</b>
<b>Références</b> ( <i>sont données à la fin de chaque chapitre</i> )	
<b>Annexe : liste des experts qui ont participé à l’étude des indications</b>	

## I. Travaux préliminaires d'Hadronthérapie France (2002-2010)

Le développement de l'hadronthérapie a été très lent et s'est adressé, et s'adresse encore, à des tumeurs rares très difficiles à traiter. Aussi, bien qu'ayant actuellement dépassé le stade exploratoire, l'hadronthérapie n'a pas encore vu la publication des résultats des études comparatives randomisées, dites de phase III, actuellement en cours. Quoique le principe même des études de phase III dans ce domaine particulier prête à discussion (cf chapitre I.2 page 12), cette situation originale complique toute démarche de construction d'un argumentaire objectif visant à identifier les indications, analyser le périmètre épidémiologique et évaluer les besoins en offre de soin.

Pour dépasser cette difficulté les médecins impliqués dans le développement de l'hadronthérapie en France, aussi bien proton que carbone, ont proposé une démarche originale dans un constant souci d'objectivité et de rigueur. Ce groupe s'est nommé **Hadronthérapie France**<sup>2</sup> et a rassemblé plus d'une centaine de médecins qui ont conduit ce travail de 2002 à 2010. La démarche et les conclusions sont décrites dans ce premier chapitre.

### La radiothérapie par noyau d'atomes ou hadronthérapie

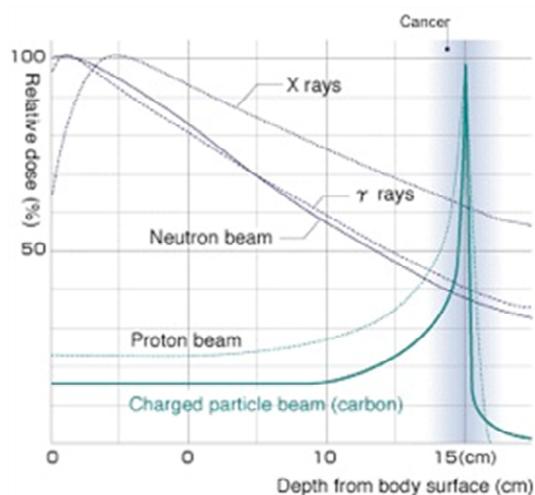


Figure 1 : Balistiques comparées

L'hadronthérapie par ions carbone (aussi appelée radiothérapie par ions carbone ou carbonothérapie) utilise un rayonnement constitué de noyaux d'atomes de carbone accélérés à très haute énergie. Ce rayonnement associe deux propriétés remarquables : la très grande précision balistique (Fig 1) et un pouvoir de destruction tumoral deux à trois fois plus élevé que les autres rayonnements (Fig 2) utilisés couramment en radiothérapie (rayons X, électrons et même protons). On peut considérer à cet égard que l'hadronthérapie par ions carbone associe les avantages balistiques des protons et les avantages radiobiologiques des neutrons (qui ne sont plus utilisés en France depuis 2007).

La carbonothérapie est a priori destinée spécifiquement au traitement d'**un groupe défini et limité de tumeurs**. Il s'agit de tumeurs inopérables ou incomplètement résécables et particulièrement radiorésistantes situées dans un contexte de tissus sains radiosensibles. Ces circonstances limitent l'efficacité des radiothérapies classiques, y compris la photonothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité et la protonthérapie, elles rendent inutilisable la neutronthérapie qui est beaucoup trop toxique, quant aux techniques avancées de photonothérapie comme l'arcthérapie dynamique, la tomothérapie ou le Cyberknifes, elles perdent leurs qualités balistiques dès que la cible dépasse 5 à 6 cm de diamètre moyen.

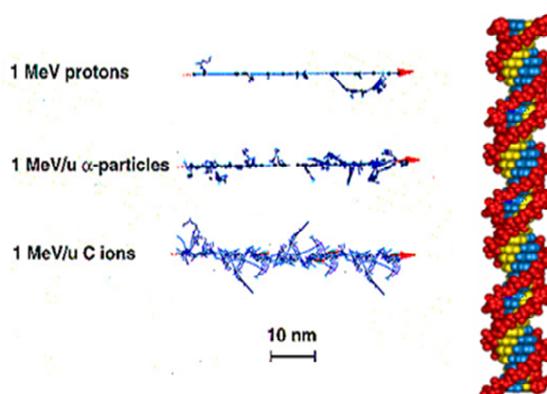


Figure 2 : Densité d'ionisation des particules thérapeutiques en comparaison de la taille de l'ADN

<sup>2</sup> La liste des médecins qui ont participé à ces travaux est donnée en annexe de ce dossier.

L'histoire de l'hadronthérapie appliquée à ces tumeurs est déjà longue. L'utilisation des ions et des neutrons a débuté dans les années 1950 aux USA. Leur mise en œuvre nécessitait l'utilisation d'accélérateurs de particules alors uniquement disponibles dans des centres de recherche en physique nucléaire éloignés des centres de soins universitaires. A l'orée du XXI<sup>ème</sup> siècle, la faisabilité de ces traitements est indiscutablement démontrée. En revanche, leur application encore limitée n'a pas permis à ce jour leur validation statistique selon les concepts standards de « l'evidence based medicine » issu du monde du médicament, obligeant à identifier par d'autres approches les indications pour lesquelles le bénéfice clinique serait le plus avantageux.

Les tumeurs candidates sont en effet pour certaines assez rares et de nature et localisation très hétérogènes. Elles ont cependant fait l'objet d'applications thérapeutiques innovantes, telles que la neutronthérapie qui était un traitement recommandé de certains sarcomes et de certaines tumeurs des glandes salivaires jusqu'à l'apparition de l'hadronthérapie par ions carbonés<sup>3</sup>. Cette dernière, grâce à sa précision balistique, qui épargne les tissus sains, peut s'adresser à un nombre beaucoup plus important de tumeurs. L'expertise de groupe qui a permis en France de définir les SOR (Standard Option Recommendation ; <http://www.sor-cancer.fr/>) s'est déjà intéressée à l'hadronthérapie dans au moins deux domaines avec des recommandations claires pour les sarcomes en 2006<sup>4</sup> et pour les tumeurs des glandes salivaires en 2008<sup>5</sup>. On peut notamment présenter à titre d'exemple les conclusions suivantes :

***SOR Glandes salivaires 2008:*** « *Étant donné la fermeture récente de l'Unité de Neutronthérapie d'Orléans, les experts ont souhaité modifier les recommandations établies en 2003 en remplaçant la neutronthérapie par l'hadronthérapie (à base d'ions carbone ou de neutrons) lorsque celle-ci est réalisable en cas de reliquat tumoral macroscopiquement volumineux.* »

***SOR Sarcomes 2006:*** « *En pratique clinique, l'indication de radiothérapie exclusive est réservée aux patients avec une tumeur inopérable ou refusant tout autre traitement. Les indications sont donc rares et à discuter en réunion multidisciplinaire. Certains de ces patients pourraient être de bons candidats à la neutronthérapie ou aux traitements par faisceaux de particules chargées (protons, ions carbonés).* »

Les progrès technologiques et médicaux ont permis depuis la fin des années 1990 de construire des centres dédiés à l'hadronthérapie par ions carbonés et de reprendre à plus grande échelle l'application de ces traitements aux tumeurs radiorésistantes. Cette expérience, à ce jour (2013), est très majoritairement japonaise avec plus de dix milles patients traités mais aussi européenne avec quelques 1450 patients traités en Allemagne. Plusieurs centres dédiés sont en constructions en Europe, en Chine et encore au Japon, et des projets dans le Monde (Asie, Moyen Orient, Australie, Chine, Europe, USA, Afrique du Sud).

### **Le projet français ETOILE**

La France a développé un projet de centre d'hadronthérapie par ions carbone : le Centre ETOILE ([www.centre-etoile.org](http://www.centre-etoile.org)). Ce projet a fait partie des objectifs des deux Plan Cancer<sup>6</sup>. La décision de sa réalisation a été communiquée par le Ministre de la Santé le 12 mai 2005 : « *Philippe Douste-Blazy, ministre des Solidarités, de la santé et de la famille, et François d'Aubert, ministre délégué à la Recherche*

<sup>3</sup> Arrêt des traitements par neutrons à Orléans en été 2007. C'était le seul centre opérationnel en France. Il reste deux ou trois centres en Europe (Allemagne, Grande-Bretagne).

<sup>4</sup> <http://www.sor-cancer.fr/index.php?tg=fileman&idx=get&inl=1&id=2&gr=Y&path=Peau+et+tissu+de+soutien%2Fsarcome%2Fsarcome+des+tissus+mous&file=Rapport+int%E9gral+2006.pdf>

<sup>5</sup> <http://www.sor-cancer.fr/index.php?tg=fileman&idx=get&inl=1&id=2&gr=Y&path=Voies+aerodigestives+superieures%2Fcancer+des+glandes+salivaires&file=RPC+SOR-MAJ+2008+glandes+salivaires+revuSR100408.pdf>

<sup>6</sup> Mesure n°70 du plan cancer 1 et mesure 21.5 du plan cancer 2.

ont décidé la création d'un Pôle national de recherche en hadronthérapie pour le traitement du cancer. Le site de Lyon, à proximité de la Cancéropôle Rhône-Alpes-Auvergne, a été choisi pour l'implantation d'un premier centre... » puis le lancement d'un premier appel d'offre en partenariat-public-privé a été acté par une lettre de Xavier Bertrand en février 2007 et enfin une véritable feuille de route a été donnée par un courrier de Roselyne Bachelot-Narquin le 1<sup>er</sup> octobre 2010 conditionnant le soutien de l'Etat à la réalisation de trois conditions<sup>7</sup> qui ont toutes été réalisées au terme du premier trimestre 2012. Depuis, les offres des constructeurs ont été reçues mi-juillet 2012, une seule s'est révélée conforme au cahier des charges mais pour un montant à financer trop important. Des négociations pour obtenir des conditions plus avantageuses ont débuté fin 2012 et devraient aboutir à l'été 2013 avant une décision de l'Etat, de la création d'un EPS-ETOILE et la signature d'un contrat de construction fin 2013. Dans ces conditions une ouverture du Centre ETOILE pourrait intervenir en 2018.

Le Centre ETOILE aura une capacité maximale de traitement par ions carbone d'environ 2000 patients par an. Cette capacité de traitement, importante pour ce type de technologie, permettra d'accueillir pendant plus d'une décennie la totalité des patients français nécessitant un traitement par ions carbone. Aussi l'étude méthodique des indications des ions carbone, pour la modélisation du centre et dans une perspective de complémentarité avec la protonthérapie, a-t-elle été une partie importante du projet.

### **1.1. Méthodologie d'analyse comparative de la littérature**

#### ***Etude des indications de radiothérapie par ions carbone par Hadronthérapie France dans le cadre du Projet ETOILE***

Les promoteurs du Projet ETOILE ont choisi dès 2002 de construire ex nihilo une démarche d'étude et d'expertise indépendante des indications pour l'hadronthérapie par ions carbonés. Cette démarche a été coordonnée par l'équipe médicale avec l'appui de l'équipe professionnelle, reconnue en méthodologie des essais cliniques et en évaluation, des Pr Jean Pierre Boissel et Alain Leizorovicz de la faculté Laennec de Lyon. La procédure globale est représentée par la figure 3 ci-après. Elle a impliqué un grand nombre de médecins de la France entière et d'Europe<sup>2</sup>. Il est à noter que l'équipe ETOILE a participé en parallèle à des travaux similaires au niveau européen pour le consortium ENLIGHT.

#### ***Cette démarche se résume en 3 étapes : screening, instruction, expertise (Figure 3)***

**Le screening** représente l'analyse des besoins. A partir des caractéristiques générales d'une tumeur radiorésistante à évolution locorégionale, de 2002 à 2003, sept groupes multidisciplinaires spécialisés ont passé en revue de manière exhaustive les situations d'échec local en cancérologie. Un tableau préliminaire de 92 ***indications « potentielles »*** a ainsi été établi.

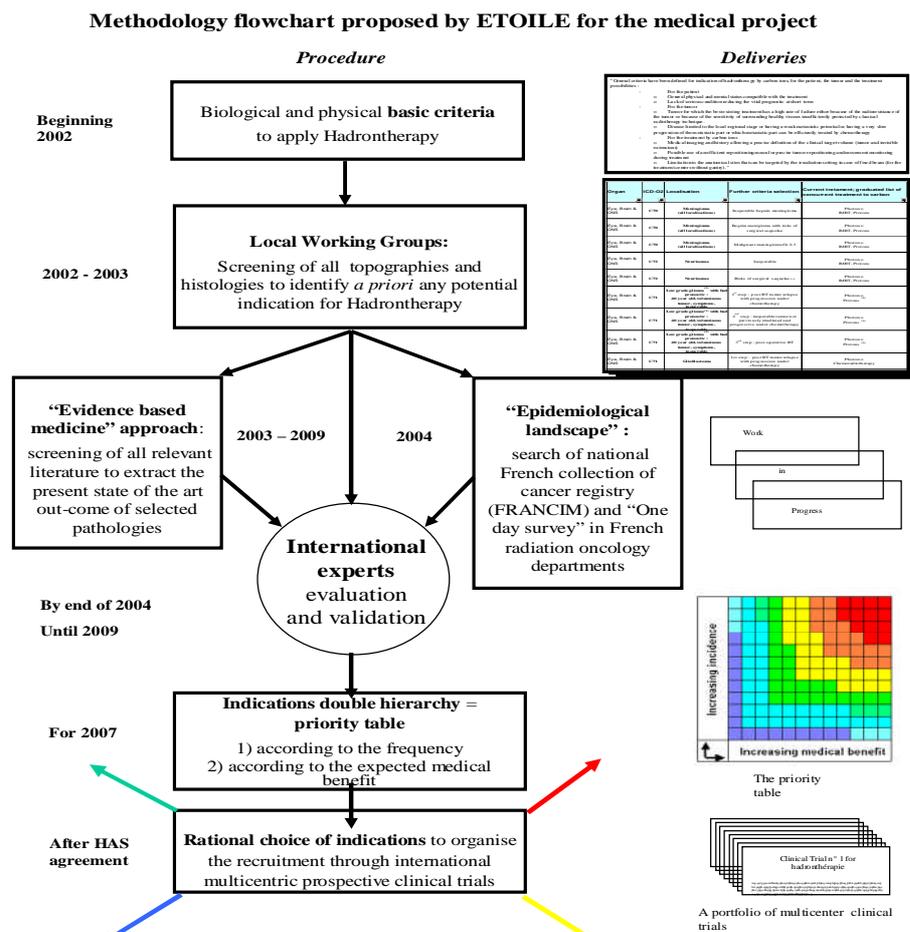
**L'instruction** a consisté à établir pour les principaux groupes d'indications potentielles l'état de l'art par une analyse méthodique, exhaustive et critique de la littérature à la fois pour les traitements conventionnels et pour les traitements par hadronthérapie à chaque fois que possible. Les comptes rendus de ces analyses/synthèses de la littérature sont des documents très volumineux qui peuvent être téléchargés à partir du domaine professionnel du site du Centre ETOILE ([www.centre-etoile.org](http://www.centre-etoile.org)). Ce travail permet de tracer la ligne de base à partir de laquelle doit se concevoir toute amélioration des résultats. En parallèle à ces analyses, des études épidémiologiques ont été réalisées en France pour obtenir une estimation de l'incidence de ces ***indications « potentielles »***. Une autre étude a été réalisée en même temps en Autriche avec des conclusions similaires. Ces études ont permis d'estimer en 2004

<sup>7</sup> Ces 3 conditions étaient : de relancer un appel d'offre pour la construction, d'organiser une étude permettant l'accès de patients français à la carbonothérapie en coopération avec l'Allemagne et d'obtenir une validation scientifique par le Programme des Investissements d'Avenir.

(Baron et coll, Radiother Oncol 2004; 73 Suppl 2: S15-7 ; Mayer et coll, ibidem : S24-8) que les **indications potentielles** de l'hadronthérapie par ions carbone représentaient 5 à 6% des indications de radiothérapie soit quelques 8 000 patients sur les 160 000 traités chaque année en France.

**L'expertise** par domaine de pathologie a été conduite par des groupes multidisciplinaires d'experts indépendants du projet ETOILE, tous spécialistes reconnus des pathologies en question<sup>5</sup>. La démarche a consisté à soumettre l'analyse/synthèse de la littérature aux experts puis à les réunir en une séance présentielle pour une discussion devant répondre pour chaque indication aux questions suivantes : i) validité et consensus sur l'état de l'art des traitements de référence ; ii) l'intérêt de l'hadronthérapie pour ces pathologies ; iii) la définition précise des indications à retenir ; iv) le gain attendu par rapport aux traitements de référence ; v) le niveau de preuve que l'on peut espérer atteindre et la hiérarchisation des indications. Il est à noter que cette démarche a constamment pris en compte l'expérience de la protonthérapie et que les conclusions des experts tiennent compte de la place et des capacités thérapeutiques de la protonthérapie. De 2004 à 2010 dix groupes d'experts se sont ainsi réunis, le plus souvent à l'Institut-Curie à Paris, pour analyser successivement :

- i) les adénocarcinomes de la tête et du cou
- ii) les sarcomes
- iii) les gliomes de haut grade
- iv) les tumeurs thoraciques
- v) les tumeurs de prostate
- vi) les tumeurs digestives ;
- vii) les carcinomes épidermoïdes des VADS ;
- viii) les tumeurs pédiatriques solides non neurologiques ;
- ix) les tumeurs hyper rares ;
- x) les tumeurs pédiatriques neurologiques.



**Figure 3 : Méthodologie de l'étude quantitative et qualitative des indications de la carbonothérapie**

Les comptes rendus détaillés des expertises concernant les indications présentées dans ce dossier sont disponibles sur simple demande au GCS-ETOILE.

De ces expertises est ressorti un groupe plus restreint d'**indications « confirmées »** : environ une soixantaine. L'ensemble de ces indications ne représente plus qu'environ 5000 cas/an en France. En fonction du niveau de bénéfice attendu et du niveau de preuve ces indications ont été encore divisées en trois groupes :

- les **indications « consolidées »** (≈ 1150 cas/an en France)
- les **indications « prospectives »** (≈ 4000 cas/an en France)
- les **indications « exceptionnelles »** (quelques cas très rares)

**Le groupe des indications « consolidées » (Tableau I)** est constitué du cœur des indications qui ont été efficacement traitées par neutronthérapie (tumeurs des glandes salivaires, carcinomes adénoïdes kystiques des VADS en particulier de la trachée, sarcomes peu profonds) et qui sont actuellement traitées au Japon et en Allemagne (adénocarcinomes de la tête et du cou, mélanomes muqueux, chordomes, sarcomes, hépatocarcinome, rechutes pelviennes d'adénocarcinomes du rectum) avec des résultats publiés très largement au-dessus des valeurs des traitements non-carbone (environ 20 à 25% de mieux en terme de contrôle local à 5 ans).

**Tableau I : Indications « consolidées » issu des travaux d'ETOILE**

<b>Localisations tumorales</b>	<b>Définitions détaillées des indications</b>	<b>Modes d'hadronthérapie recommandées</b>	<b>Incidence estimée<sup>§</sup> cas/an en France</b>
Tumeurs des glandes salivaires (parotide)	Tumeurs inopérables <u>ou</u> refus de la chirurgie <u>ou</u> résections R2 <u>ou</u> rechutes locales <sup>#</sup> . Toute histologie : carcinomes adénoïdes kystiques, adénocarcinomes mucoépidermoïdes, carcinomes à cellules acineuses, etc.	Carbone exclusif ou en complément de dose d'un traitement loco-régional par photons	≈ 100
Tumeurs des sinus de la face	Tumeurs inopérables <u>ou</u> refus de la chirurgie <u>ou</u> résections R2 <u>ou</u> rechutes locales. Adénocarcinomes et carcinomes adénoïdes kystiques.	Carbone exclusif dans le site primitif	≈ 250
Carcinomes adénoïdes kystiques avec extension à la base du crâne	Tumeurs inopérables <u>ou</u> refus de la chirurgie <u>ou</u> résections R2 <u>ou</u> rechutes locales.	Carbone exclusif dans le site primitif	≈ 10
Mélanomes malins muqueux (ORL essentiellement)	Toute localisation sans métastases immédiatement menaçantes. Tumeur si possible non opérée <u>ou</u> en urgence après résections R2 ou en rechute locale non irradiée.	Carbone exclusif dans le site primitif. Traitement urgent	≈ 40
Chordomes de la base du crâne du rachis et du sacrum	Toute forme clinique	Carbone <u>ou</u> protons exclusif dans le site primitif	≈ 30 à 50
Chondrosarcomes du squelette axial	Base du crâne	Protons exclusifs dans le site primitif	≈ 20
	Rachis et sacrum	Protons <u>ou</u> carbone exclusifs dans le site primitif	< 10
Sarcomes des tissus mous (non rétropéritonéaux)	Grade faible et M0, toute histologie, tout site. Non résécables <u>ou</u> chirurgie refusée <u>ou</u> "R2 définitif" : R2 sans reprise possible ou R2 après reprise chirurgicale ou rechute locale en résection R2.	Carbone exclusif dans le site primitif	≈ 100
	Situation M+ non menaçante avec T or rT invalidantes.		≈ 80
Sarcomes rétropéritonéaux	Après rechute locale <u>et</u> reprise chirurgicale : "R0" ou R1 et M0 (pour les T non résécables et R2 voir précédemment) .		≈ 40
	Situation initiale: R1 M0		≈ 200
Sarcomes des tissus mous de la tête, du cou et des membres	"R1 définitif" : résection R1 sans possibilité acceptable de reprise chirurgicale.		≈ 10
Ostéo- et chondrosarcomes (tout site sauf squelette axial)	Tumeurs non opérées <u>ou</u> résections R2, M0. M+ accepté pour les ostéosarcomes seulement. Discussion en fonction du grade.		
Rechute pelvienne d'adénocarcinomes du rectum	Rechutes pelviennes unilocalisées loco-régionales non résécables, en territoire irradié ou non, <u>et</u> M0 (TDM, IRM hépatique et TEP).	Carbone exclusif	≈ 200
Hépatocarcinome	Hépatocarcinome unique, $\phi > 4$ à 5 cm, non résécables, M0, ne pouvant être traité ni par les moyens classiques ni par photonthérapie, sans comorbidité menaçante.	Carbone exclusif dans le site primitif	≈ 50

**Notes :**

§ L'incidence estimée annuelle correspond au nombre estimé total de cas annuels des tumeurs répondant aux indications détaillées. Il s'agit du potentiel maximal de recrutement qui ne tient compte ni de la faisabilité des traitements, ni de l'offre réelle. # On entend par rechute locale la réapparition de la tumeur dans le même site qu'initialement sans autre manifestation régionale ou métastatique.

**Le groupe des indications « prospectives » (Tableau II)** représente des situations en dehors du groupe des tumeurs historiquement traitées par neutronthérapie et caractérisées aussi par des incidences nettement plus amples que celles des indications consolidées. Certaines d'entre-elles sont déjà prises en compte dans les études prospectives du NIRS (gliomes de haut grades, cancers du pancréas, cancers de la prostate, cancers bronchiques, cancer ORL épidermoïdes,...) mais ne présentent pas encore le recul suffisant pour permettre une évaluation du gain thérapeutique. En outre, leurs fréquences devraient permettre des études prospectives comparatives randomisées dès que des protocoles multicentriques pourront être mis en place et donner alors matière à expertises complémentaires dans les années à venir. Les premiers résultats publiés pour ces tumeurs sont donnés chap II.3 page 37.

**Tableau II : Indications « prospectives » issu des travaux d'ETOILE**

<b>Localisations tumorales</b>	<b>Définitions détaillées des indications</b>	<b>Modes d'hadronthérapie recommandées</b>	<b>Incidence estimée<sup>§</sup> cas/an en France</b>
Cancers bronchiques non à petites cellules	Situation initiale inopérable, Stade (UICC/AJC 1997) I A et IB: T1T2 <b>N0</b> (TDM et TEP) M0 (IRM cérébrale). Les tumeurs exclusivement endobronchiques sont exclues	Carbone exclusif dans le site primitif avec <i>gating</i> respiratoire	≈ 750 à 1000
	Second cancer chez des patients antérieurement traités par radiothérapie et/ou pneumonectomie depuis > 2 ans. Stades I non opérables		
	Situation initiale inopérables, Stade (UICC/AJC 1997) IIB-III B restreints aux T3T4 <b>N0</b> (TDM et TEP) M0 (IRM cérébrale). Les tumeurs exclusivement endobronchiques sont exclues		
	Second cancer chez des patients antérieurement traités par radiothérapie et/ou pneumonectomie depuis > 2 ans. Stades II non opérables		
Cavum / nasopharynx	Toute histologie Rechutes strictement locales <sup>#</sup> après une première irradiation	Protons or carbone	≈ 10
Gliomes de haut grade (grade III ou glioblastomes)	Rechute après un traitement initial par radiothérapie +/- chimiothérapie et en progression sous chimiothérapie.	Carbone exclusif dans le site primitif	≈ 50
	Traitement initial éventuellement après chirurgie		≈ 300
Carcinomes épidermoïdes ORL	Rechutes ou deuxième localisation non résécables, en territoire irradié et M0 (TDM, IRM hépatique et TEP) ( <i>proposition à expertiser</i> ). Situation initiale T3-T4, N ≤ 2, M0 de l'oropharynx ou de la cavité buccale ( <i>proposition à expertiser</i> ).	Carbone exclusif	≈ 500
Adénocarcinomes de la prostate	Groupe à risques intermédiaires : T2b, T3a/b <b>et</b> (PSA 10 à 20 <b>et/ou</b> Gleason ≥ 7) <b>et</b> pN0	Comparaison RTMI ± hormonothérapie vs carbone vs protons	≈ 1000
Tumeurs digestives très radiorésistantes	Cholangiocarcinome nodulaire unique <b>ou</b> adénocarcinome du pancréas, non résécables, M0, non antérieurement irradié <b>et</b> non progressif sous chimiothérapie depuis 4 à 6 mois.	Carbone exclusif ou en complément de dose d'un traitement loco-régional par photons	≈ 900
	Tumeur endocrine du pancréas M0, progressive après traitements multiples : isotopique et/ou chimiothérapie <b>et</b> somatostatine.	Carbone exclusif dans le site primitif	≈ 20

**Notes :**

§ L'incidence estimée annuelle correspond au nombre estimé total de cas annuels des tumeurs répondant aux indications détaillées. Il s'agit du potentiel maximal de recrutement qui ne tient compte ni de la faisabilité des traitements, ni de l'offre réelle. # On entend par rechute locale la réapparition de la tumeur dans le même site qu'initialement sans autre manifestation régionale ou métastatique.

**Le groupe des indications « exceptionnelles » (Tableau III)** représente des situations tout à fait particulières qui sont de véritables impasses thérapeutiques regroupant soit des indications pédiatriques qui n'ont encore jamais été traitées par carbonothérapie mais engageant évidemment le pronostic vital, soit des situations tumorales particulièrement rares et radiorésistantes dans un contexte de menace strictement locorégionale menaçant le pronostic fonctionnel voire vital. De telles indications ne pourront sans doute jamais faire l'objet d'études comparatives mais devront en tout état de cause faire l'objet de discussions d'experts en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire et présenter une traçabilité de la prise en charge par carbonothérapie si celle-ci est autorisée.

Tableau III : Indications « exceptionnelles » proposées par ETOILE

<b>Localisations tumorales</b>	<b>Définitions détaillées des indications</b>	<b>Modes d'hadronthérapie recommandés</b>	<b>Incidence estimée cas/an en France</b>
Tumeurs pédiatriques	Sarcomes d'Ewing pelviens inopérables volumineux (plus de 100 ou 200 ml selon l'âge) ; Chordomes agressifs du jeune enfant (< 3-4 ans) ; Ostéosarcomes non résécables du bassin.	Carbone exclusif dans le site primitif	< 100
Sites divers, hautement fonctionnels	Maladies tumorales bénignes ou malignes localement invasives invalidantes et à haut potentiel de rechute locale (p.ex. : tumeurs desmoïdes, neurinomes, schwannomes, méningiomes...)	Carbone exclusif	Très rare

**Le principe de base de la gestion du Centre ETOILE est d'atteindre l'équilibre économique grâce au traitement des indications « consolidées » qui seront donc étudiées de la manière la plus approfondie sur le plan des résultats comparatifs de la carbonothérapie dans la suite de ce dossier.**

**Il existe cependant un nombre croissant de publications sur d'autres indications (prostate, poumon, gliomes, pancréas), ce qui a terme pourrait faire changer certaines priorités. Leur étude est intégrée à cette nouvelle actualisation du dossier.**

#### **Etude des indications « consolidées » qui seront recrutées par le Centre ETOILE**

Grâce à l'expérience accumulée de l'hadronthérapie par ions (carbone, néon, hélium) et des travaux plus récents du NIRS et du GSI, les experts ont pu proposer une estimation du bénéfice attendu de la radiothérapie par ions carbone en termes **d'augmentation absolue du contrôle local de l'ordre de 20 à 25%** selon les situations. Un tel gain est absolument majeur en cancérologie. Cette appréciation repose sur un faisceau d'arguments et ne relève pas d'une lecture simple de résultats cliniques prospectifs comparatifs.

En effet, ces indications représentent une série de niches pathologiques parfois de très petite incidence mais représentant des tumeurs authentiquement difficiles à traiter.

Il n'y a aucune publication récente d'étude comparative randomisée entre hadronthérapie et traitements conventionnels mais de telles études sont en cours en Europe (cf Chap II.4 page 39). Les séries publiées, y compris pour les traitements conventionnels, sont souvent très petites.

**Nous avons souvent été amenés à prendre comme référence des séries rétrospectives de traitements conventionnels offrant des résultats souvent nettement surestimés<sup>8</sup> par rapport à une approche en intention de traiter qui est celle de la quasi-totalité des séries de carbonothérapie, de sorte que les différences mises en évidence sont vraisemblablement sous-estimées.**

Les publications « classiques » sont en général faites soit pour illustrer une technique de traitement en mélangeant toutes les histologies d'une même région anatomique, soit pour évaluer les résultats des traitements pour une pathologie particulière définie par son histopathologie avec des tumeurs de régions différentes. La tradition de l'édition scientifique médicale étant de bannir des publications les tableaux de données analytiques individuelles des cas rapportés, il est très souvent impossible de rattacher aux différentes catégories mélangées les caractéristiques de chacune.

Par ailleurs, pour certaines tumeurs rares, dont le comportement est à peu près homogène, on manque parfois totalement de données sur certaines sous-localisations plus rares encore. Une extrapolation des

<sup>8</sup> Cette surestimation des résultats des traitements classique vs carbone vient à la fois de la démarche rétrospective et du traitement de tumeurs souvent plus petites en photon et en proton qu'avec les ions carbonés qui ont souvent inclus des formes avancées voire des tumeurs en rechute après chirurgie, surtout au NIRS au Japon.

données générales à ces sous-localisations peu explorées mais de même nature histopathologique est proposée.

Une présentation aussi synthétique que possible et une compilation sous forme de tableaux de l'ensemble des données interprétables de la littérature, actualisées à début 2012 pour les traitements classiques et début 2013 pour la carbonothérapie, sont données. Une base de données électronique sur CD/DVD avec l'intégralité des centaines d'articles étudiés et cités peut être fournie sur demande par le GCS-ETOILE. En février 2010 l'HAS concluait son rapport préliminaire sur l'hadronthérapie par ions carbone par les paragraphes suivants :

*« ... L'analyse de la littérature a été basée sur 14 publications concernant un groupe hétérogène de 11 indications, pour un ensemble de 22 études rétrospectives et prospectives.*

*L'analyse a été limitée par le peu de données disponibles et la faible qualité méthodologique (études non comparatives, études de phase I et II, petits effectifs, populations et localisations confondues). En outre, il n'existe pas d'études comparatives avec les autres thérapeutiques, en particulier les radiothérapies de haute technicité (protonthérapie, radiothérapie stéréotaxique) et il est nécessaire de mettre en garde sur la mise en regard des résultats non comparatifs.*

*Avec ces réserves, les résultats suggèrent que :*

- ***L'hadronthérapie par ions carbone serait potentiellement plus performante que la radiothérapie conventionnelle dans les indications suivantes : carcinomes adénoïdes cystiques de la tête et du cou, tumeurs des glandes salivaires en absence de résection complète, chordomes et chondrosarcomes de la base du crâne, tumeurs pulmonaires non à petite cellule.***
- *L'hadronthérapie par ions carbone serait potentiellement équivalente à d'autres techniques de radiothérapie de très haute technicité pour les indications suivantes : chordomes et chondrosarcomes de la base du crâne et pour les indications de la tête et du cou toutes localisations confondues (revue systématique descriptive de Lodge et al. (25)), tumeurs pulmonaires non à petite cellule (revue systématique de Grütters et al. (38)), sarcomes des tissus mous et du squelette axial (études de Kamada et al. (95)).*
- *L'intérêt de l'hadronthérapie par ions carbone ne serait pas défini dans les indications suivantes : les rechutes locales non résécables des tumeurs du rectum, hépatocarcinomes de grande taille, les tumeurs de la prostate, les tumeurs du col de l'utérus.*
- *L'hadronthérapie par ions carbone peut induire des toxicités tardives qui ont été rapportées en particulier dans les indications suivantes : chordomes et chondrosarcomes de la base du crâne, sarcomes des tissus mous et du squelette axial, mélanomes choroïdes et tumeurs oculaires.*

*Au total, l'analyse de la littérature la plus récente à ce jour et les rapports d'agences d'évaluation sont concordants pour indiquer qu'il n'existe pas assez de données disponibles, en particulier d'études comparatives, pour conclure définitivement sur la balance efficacité-sécurité. L'hadronthérapie par ions carbone apparaît comme une technique prometteuse pour le traitement de certaines tumeurs inopérables, non résécables ou radiorésistantes entourées de tissus sains radiosensibles et relève actuellement du champ de la recherche clinique.*

*Des études complémentaires sont nécessaires en particulier pour préciser :*

- *les paramètres techniques : distribution de dose, efficacité biologique relative selon les tissus traversés, calcul balistique,*
- *les indications,*
- *les modalités d'administration : dose fractionnement, administration isolée ou combinée,*
- *les données de morbi-mortalité à moyen et long terme,*
- *les caractéristiques des populations traitées,*
- *les caractéristiques des tumeurs traitées*
- *le recueil des données de toxicités et du risque de cancer radio-induit*
- *la définition de la place de l'hadronthérapie par ions carbone par rapport aux alternatives thérapeutiques, notamment la protonthérapie.*

*Les travaux de recherches au niveau national et international actuellement en cours devraient permettre d'assurer ce recueil, en particulier au niveau du recrutement des patients, de la définition des populations cibles, des protocoles et du suivi à long terme, en collaboration avec les acteurs du système de soins dont l'INCa.*

*Une veille scientifique devrait être assurée pour suivre le développement de cette technologie et le recueil des données complémentaires. »*

Depuis la rédaction de ce rapport de l'HAS, 5 nouveaux centres d'hadronthérapie sont entrés en service dans le Monde (Heidelberg, Gunma, Chiba II, CNAO et Tosu-Saga) et deux autres mis en chantier (MedAustron en Autriche et Kanagawa au Japon). Le nombre de patients traités a augmenté d'environ 5 500 pour atteindre plus de 12 000 patients fin 2013. Le recul maximum de la cohorte japonaise atteint 19 ans tandis que le recul médian est de l'ordre de 7 ans, une centaine de publications supplémentaires<sup>9</sup> sont disponibles et des études cliniques de phase II et de phase III sont ouvertes en Europe. Ces conclusions méritent donc d'être revisitées avant qu'une nouvelle expertise de l'HAS ne soit disponible.

Cependant, malgré l'accumulation de ces données et le traitement minutieux qui en a été fait, le concept de l'étude de phase III randomisée comme dans le médicament continue à s'imposer et à s'opposer à l'approche décrite précédemment. Une réflexion spécifique et approfondie de la pertinence de cette approche pour le cas de l'hadronthérapie est difficile à obtenir faute d'experts rompus aux questions méthodologiques en matière de traitements physiques du cancer. En réalité la carbonothérapie ne représente qu'un progrès technique dans la longue histoire des progrès de la radiothérapie, à savoir augmenter toujours plus la discrimination entre la dose à la cible et la dose aux tissus sains. Il paraît donc nécessaire d'aborder la discussion méthodologique aussi sous cet aspect critique et pas seulement sous l'aspect explicatif de la démarche réalisée. Le chapitre suivant est consacré à cette question.

## **I.2. Discussion sur la place et sur la forme des essais cliniques comparatifs en radiothérapie et en hadronthérapie**

### ***Spécificité de l'évaluation des innovations technologiques et en particulier de la radiothérapie***

La question de la pertinence des études randomisées de phase III inspirées du médicament est soulevée de manière répétée par les experts depuis plusieurs années [Bentzen ; Suit]. Une approche synthétique de cette question est donnée dans l'expertise collective des radiothérapeutes français dans le « Livre blanc de la radiothérapie – SFRO 2013 » [Livre blanc; chap 8.2.2, p109-110 ]. Il est rappelé que les progrès technologiques en radiothérapie sont pratiquement tous fondés sur la poursuite d'un même objectif physique, mesurable, qui est la minimisation de la dose aux tissus sains et la maximisation de la dose au tissu tumoral dans un contexte d'assurance qualité toujours plus exigeant. Le principe biologique sous-jacent qui est absolument toujours vérifié et qui n'est contesté par personne, est la relation dose-volume-effet. Aussi, d'une approche technologique à l'autre il n'y a aucun principe thérapeutique original mis en jeu. Tous les types de rayonnements et tous les types d'appareils agissent de la même manière, seul change leur niveau de performance et de qualité vis-à-vis d'aspects opérationnels donnant lieu à des paramètres directement mesurables et évaluables de manière immédiate sur le plan quantitatif (distribution de dose à qq% près, exactitude millimétrique du repositionnement, etc). De nombreux outils spécifiques et très sophistiqués ont été développés pour cela (histogramme dose volume, comparaison par gamma index, corégistration d'images 3D, imagerie embarquée, tracking et gating respiratoire, etc). De plus la dose n'a d'effet que là où elle est délivrée, agissant toujours de la même manière à des facteurs quantitatifs près, de sorte qu'une nouvelle modalité d'irradiation ne peut pas susciter des effets secondaires nouveaux, inattendus ou inconnus, comme peut le faire toute nouvelle molécule. Il n'y a donc pas nécessité à évaluer d'hypothétiques effets secondaires à distance susceptibles d'annihiler les résultats thérapeutiques comme cela se voit régulièrement en pharmacologie. Il n'y a donc pas, en général, en radiothérapie de question de balance bénéfico-risque si l'on respecte des règles de bonne pratique et notamment les limites de dose aux organes à risque. Ces limites font l'objet d'un consensus international. De plus, les aspects techniques évoluent continuellement depuis des décennies et se succèdent les uns aux autres. Ils représentent des investissements lourds en matériel et en personnel qui ne peuvent pas être faits pour la seule réalisation

<sup>9</sup> 331 publications référencées dans MedLine depuis 1968 ; environ 175 en 10 ans de 1999 à 2009 et 100 de 2010 à maintenant soit un doublement du rythme de publications ces deux dernières années.

d'un essai mais qui représentent l'implémentation d'un outil de travail constamment renouvelé et maintenu.

Cependant, l'objectif principal qui est « privilégié par les acteurs institutionnels à travers les études de phase III vise à démontrer un bénéfice en matière de durée de survie au détriment des autres objectifs » [Livre blanc], tels que la qualité de vie, la bonne tolérance des traitements ou leur efficacité économique. Cet objectif de durée de vie est influencé par de nombreux paramètres qui représentent autant de facteurs de confusion qui minimisent ou masquent le bénéfice par nature local de la radiothérapie. Par ailleurs, et ce d'autant plus que ces facteurs de confusion existent, ces études de phase III requièrent des effectifs importants de patients recrutés sur des durées de plusieurs années avec une maturation longue des résultats pour voir l'impact local du traitement. **Par exemple l'impact en survie de la radiothérapie dans le cancer du sein apparaît à plus de dix ans ; ce traitement est pourtant indispensable dans le traitement conservateur du sein. Aucun progrès technique de ce traitement ne serait testable en phase III sur un critère de survie.** Aussi l'évaluation d'une technique n'aboutirait à sa validation qu'après sa propre disparition remplacée par d'autres du fait de l'évolution technologique continue. Le même problème se pose d'ailleurs pour les nouveaux médicaments qui apparaissent à un rythme supérieur aux capacités de validation par l'étude de la survie. Ceci incite les investigateurs à définir des « surrogate criteria » tel par exemple que la réponse précoce en imagerie fonctionnelle scintigraphique (TEP ou autre). En radiothérapie ces « surrogate criteria » ont la chance d'être des mesures physiques précises et reproductibles : le calcul et la modélisation de la distribution de dose.

L'approche en phase III soulève aussi des problèmes éthiques et réglementaires issus du principe de précaution en matière de radioprotection [Livre blanc] qui est très restrictif en France. En effet, la loi oblige le radiothérapeute à mettre en œuvre les moyens adaptés pour minimiser le plus possible la dose aux tissus sains. A partir du moment où des mesures directes et fiables de cette dose existent, il est inconcevable d'en tester le résultat sur des critères indirects à long terme en demandant à la moitié des patients de recevoir une dose supérieure à celle que l'on pourrait techniquement leur délivrer. Les tentatives qui ont été faites de tels essais ont souvent avorté faute d'un nombre suffisant de patients volontaires [Livre blanc].

Ces éléments font conclure la SFRO [Livre blanc] que « l'essai randomisée de phase III ne peut être la seule méthode d'évaluation des progrès thérapeutiques en cancérologie et notamment en radiothérapie. D'autres méthodes doivent être développées et promues. » Ces méthodes doivent être adaptées aux objectifs poursuivis et peuvent être des essais de phase II randomisés ou non, des études de cohortes, des observatoires pour le suivi à très long terme (10 à 20 ans pour l'analyse de la désescalade thérapeutique dans la maladie de Hodgkin, ou l'impact en terme de risque de cancer secondaire à l'avenir pour la radiothérapie avec modulation d'intensité...), des études in-silico (objectif de la plateforme internationale ROCOCO basée à Maastricht), modélisation médico-économique, etc.

### **Objectifs de l'évaluation d'une innovation technique en radiothérapie**

Les principaux objectifs de l'évaluation d'une innovation en radiothérapie doivent être les suivants :

- La reproductibilité de la méthode et sa qualité de réalisation en routine sur le plan dosimétrique ;
- S'il y a lieu des études d'escalade de dose par paliers successifs avec des critères d'évaluation à court, moyen et long terme de l'efficacité et de la toxicité ;
- Le savoir faire des utilisateurs et notamment l'ajustement de leurs connaissances aux nouveaux moyens de traitement. En effet une adaptation des modalités de prescription et de définition des volumes cibles peut être nécessaire. Des ajustements peuvent résulter des suivis de cohortes de patients. Deux exemples : les nouveaux algorithmes de calcul de dose sont plus exacts que leurs prédécesseurs mais en cela ils corrigent des sous-estimations systématiques de dose qui ont

façonné les habitudes de prescription des médecins. Un non ajustement pourrait se traduire paradoxalement par des sous-dosages systématiques et des échecs plus nombreux notamment dans les tumeurs thoraciques. C'est un aspect technique très complexe. De même, la distribution plus précise et mieux limitée de la dose dans les techniques avancées de radiothérapie, comme l'IMRT/VMAT, est moins indulgente par rapport à une désignation erronée des volumes cibles. Des rechutes inconnues depuis des années pourraient réapparaître et obliger à reconsidérer des pratiques, cas de la base du crâne en radiothérapie ORL. Là encore seul un suivi critique de cohortes de patients peut mettre ceci en lumière. Un tel effet dans une étude randomisée ferait conclure à l'infériorité de la nouvelle technique alors qu'il s'agit d'un problème d'apprentissage et de maîtrise du progrès.

- Le coût induit par les progrès techniques. C'est un point crucial, face à tous ces progrès qui vont tous dans le même sens, il s'agit de savoir quelle quantité de progrès mérite quel niveau d'investissement de la part de la collectivité. Et ce sont bien les aspects médico-économiques qui doivent primer dans les études à faire en cas d'investissement particulièrement importants comme en hadronthérapie.

Dans ce cadre, il peut effectivement être nécessaire de mesurer la part du progrès sanitaire pour le mettre en regard du coût. C'est le principe d'imputation causale des essais de phase III. Cela peut, avec les réserves faites précédemment, justifier des études de phase III, mais uniquement pour des pathologies fréquentes qui ont un impact fort en terme de coût de santé. Par exemple, il semble inévitable d'envisager prochainement une étude randomisée dans le cadre du cancer de la prostate entre proton et IMRT/VMAT, puis vs carbone, car les coûts impliqués sont potentiellement énormes vu l'incidence de cette maladie. Reste à savoir si les patients l'accepteraient ; en France probablement oui, car il y a une pénurie d'accès à la protonthérapie, mais aux USA c'est peu probable...

### ***Discussion de la position de la carbonothérapie et du projet ETOILE dans ce contexte***

La carbonothérapie est basée sur le même principe que la radiothérapie en général. Elle en diffère seulement par ses caractéristiques quantitatives : parcours très précis, limité en profondeur, faible diffusion des particules hors de leur trajectoire et densité d'ionisation très élevée en fin de parcours ; d'où ses capacités de traiter des tumeurs très radiorésistantes qui échappent aux autres techniques.

Ces caractéristiques, alliées à son coût important, ont fait que cette technique a d'abord été réservée à des pathologies « extrêmes » par leur rareté et leur radiorésistance. En cela elle représente strictement une évolution technique par rapport à la neutronthérapie et à la protonthérapie. Elle s'est donc attaquée initialement à des tumeurs ayant de mauvais résultats avec les autres traitements par rayons X voire protons.

Dans ce contexte l'intérêt physique de la carbonothérapie ne soulève aucune discussion et ne fait pas de doute.

Sa validation « moderne » (phase de développement depuis 1994 au Japon puis en Europe à partir de 1998) s'est donc très logiquement faite sur la base d'études de phases I/II d'escalade de dose puis de phase II plus poussées méthodologiquement et plus complètes que classiquement pratiqué en Europe. En effet, lors de ces phases II (dites tardives), les Japonais ont choisis d'évaluer la sécurité, la relation dose/effet, et ils ont également eu le souci d'évaluer l'hypothèse d'efficacité du traitement. Enfin, pour renforcer la puissance statistique de leurs résultats, ces études ont inclus un nombre plus important de patients que prévus habituellement en phase II (50 ou 100 patients voire plus, vs 15 à 30 habituellement). Or, en pratique, et par coutume méthodologique occidentale, l'efficacité et la fiabilité sont habituellement évaluées en phase III. On peut donc se poser la question, de l'utilité d'aller plus loin dans l'étude clinique au cours de phase III, alors que pour certaines pathologies les phases II « poussées » réalisées par les japonais ont permis de répondre à toutes les questions de recherche médicale et scientifiques attendues pour pouvoir appliquer le traitement en toute sécurité dans la pratique médicale courante. Dans ce contexte, et pour les indications les plus anciennement étudiées aussi bien au Japon qu'en Europe, il devient donc éthiquement très discutable de proposer à de nouvelles séries de patients en impasse thérapeutique, de se prêter à des recherches en phase III que

L'on peut qualifier de « redondantes ». Certes les essais de phase III apportent un peu plus de précision en termes d'efficacité, mais dans ce contexte et pour ces pathologies rares déjà évaluées rigoureusement et traitées couramment au Japon, cela perd tout son sens.

**Le bilan de cette première phase d'évaluation est très clair** : la carbonothérapie donne des résultats qui n'ont jamais pu être obtenus auparavant sur des tumeurs très avancées. Ces résultats sont reproductibles d'un centre à l'autre, obtenus au prix de peu de séances et d'une faible toxicité. Les différentiels de résultats, dans des conditions à priori défavorables à la carbonothérapie (car les études de références non carbone sont rétrospectives, comprennent des cas moins avancés, sont de petites cohortes : toutes conditions connues pour conduire à une surestimation des résultats) sont très importants : de 20 à 25%, voire plus, en terme de contrôle local voire même de survie.

La situation présente introduit donc une nouvelle question non encore évoquée ici : celle de la **pertinence éthique d'une évaluation randomisée pour des tumeurs rares, d'évolution lente avec une hypothèse de différence si élevée**. Cet aspect, dans son principe, a aussi été beaucoup débattu depuis de nombreuses années, notamment pour les essais contre placebo, conduisant à la notion de « position clinique équilibrée » ou concept « d'équipoise » de B Freedman. Cet aspect éthique a évolué et fait partie actuellement de la version 2008 de la Déclaration d'Helsinki, mais dans le cas de la radiothérapie et de l'hadronthérapie, c'est peut-être plus la variante collective de l'équipoise, proposée par N Johnson et al. qui doit s'appliquer. Si on se réfère à ces propositions qui sont difficilement contestables, une proportion d'avis d'expert supérieure à 70% en faveur de l'existence d'une différence réelle rend l'étude randomisée in-éthique.

Pour les premières indications de la carbonothérapie, celle désignées dans ce document sous le vocable « indications consolidées », il ne fait pas de doute pour les experts que les ions carbone sont supérieurs aux traitements non-carbone (sauf pour les chondrosarcomes de la base du crâne et les hépatocarcinomes de moyenne taille qui ont d'aussi bon résultat en protons, mais ceci est connu et pris en compte dans le tableau I page 8 puis analysé dans les tableaux XIII et XIX).

Au total, les indications consolidées ne nécessitent pas d'études randomisées pour être considérées comme des indications validées de la carbonothérapie. Ceci ne préjuge pas d'une situation similaire pour les indications prospectives, bien évidemment (cf infra).

C'est sur ce principe particulièrement prudent qu'est construit le projet ETOILE : **les indications consolidées** pour la France entière (environ 1200/an), et a fortiori si on déborde du territoire national, **suffisent à assurer le recrutement nécessaire à l'équilibre économique du Centre** et permettent ainsi d'apporter une première base de travail permettant l'implantation de cette technologie en France. En attendant cette ouverture, et parce qu'une étude prospective c'est aussi une opportunité pour des patients de recevoir un traitement innovant, un PHRC a été initié avec la CNAMTS. A partir de là, la suite du développement portera sur les indications prospectives selon une approche plus classique où les études randomisées auront leur place, ce d'autant que des résultats très prometteurs sont annoncés (adénocarcinome du pancréas, sarcomes utérins, carcinomes bronchiques, ...).

### **Conclusion pour une recherche clinique et une évaluation adaptée à ETOILE et à l'hadronthérapie**

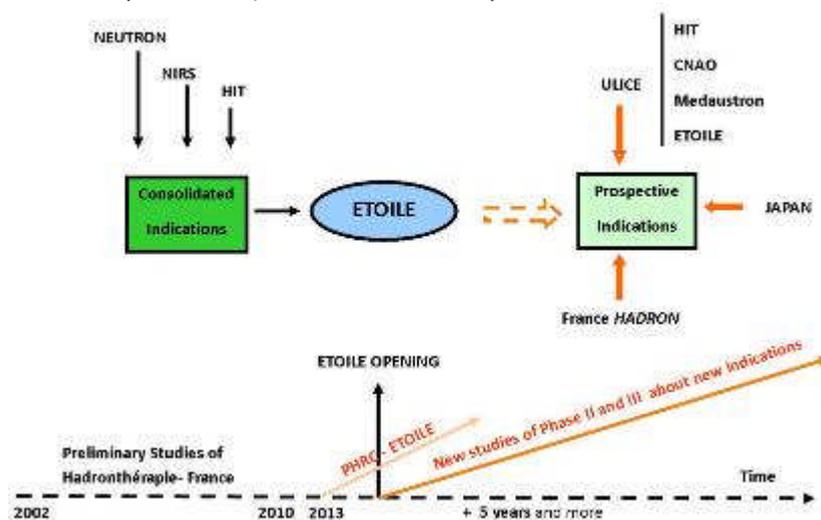
Dans sa démarche d'identification des indications, le Projet ETOILE a distingué deux groupes d'indications :

- 1) Des indications dites consolidées qui peuvent immédiatement servir de base à l'activité de départ de la carbonothérapie en France. Pour valider ces indications la procédure suivie par le GCS-ETOILE, qui est décrite au chapitre précédent, est très semblable à celle qu'a choisie l'HAS pour son évaluation en cours de l'IMRT dans les cancers du canal anal et du col utérin<sup>10</sup> :

<sup>10</sup> Lien HAS : [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1364144/fr/evaluation-de-la-radiotherapie-conformationnelle-avec-modulation-dintensite-dans-les-cancers-du-col-uterin-et-du-canal-anal-note-de-cadrage](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1364144/fr/evaluation-de-la-radiotherapie-conformationnelle-avec-modulation-dintensite-dans-les-cancers-du-col-uterin-et-du-canal-anal-note-de-cadrage)

[page 17] La méthode proposée est fondée sur :

- l'analyse critique des données scientifiques identifiées (permettant de renseigner les critères d'évaluation définis dans le chapitre 4) ;
  - la position argumentée d'un groupe multidisciplinaire de professionnels de santé et les positions de représentants de patients qui seront réunis en groupe de travail ;
  - la consultation d'un groupe de lecture.
- 2) Des indications prospectives qui seront développées ultérieurement dans le cadre d'études cliniques prospectives, au besoin randomisées, en collaboration avec les centres Européens (Groupe ULICE) et éventuellement Japonais (NIRS, Gunma, Saga, Hyogo).
  - 3) D'ici l'ouverture du Centre ETOILE, le GCS-ETOILE dans le cadre d'une coopération européenne va mettre à disposition des patients français certains traitements de carbonothérapie notamment grâce à une d'étude prospective... randomisée, en coopération avec le centre de Heidelberg et éventuellement celui de CNAO à Pavie. Le financement vient du PHRC 2011 et de la CNAMTS. Cette étude a pour promoteur les Hospices Civils de Lyon, membre du GCS-ETOILE, elle devrait commencer à inclure des patients fin 2013 et est intitulée : « *Evaluation médicale et économique prospective randomisée de la radiothérapie par ions carbone (carbonothérapie) pour les sarcomes et carcinomes adénoïdes kystiques inopérables ou en résection R2* »
  - 4) Enfin, le Centre ETOILE s'engage à mettre en place pour la totalité des patients traités les moyens adéquats de concertation multidisciplinaire et de recherche cliniques, d'évaluation, et de suivi à long terme. En effet la configuration du Centre ETOILE (centre national unique disposant d'équipements spécifiques pour la carbonothérapie) lui permettra d'être l'instrument idéal d'évaluation comparative entre ce que la radiothérapie « conventionnelle » peut faire de mieux (protonthérapie incluse) et la carbonothérapie.



**Figure 4:** Organisation temporelle de l'implémentation des différentes indications dans l'activité d'ETOILE

### Références

**Bentzen SM.** Randomized controlled trials in health technology assessment: overkill or overdue? *Radiother Oncol.* 2008 Feb;86(2):142-7.

**Suit H, Kooy H, Trofimov A, Farr J, Munzenrider J, DeLaney T, Loeffler J, Clasié B, Safai S, Paganetti H.** Should positive phase III clinical trial data be required before proton beam therapy is more widely adopted? No. *Radiother Oncol.* 2008 Feb;86(2):148-53.

**Livre blanc** de la radiothérapie - SFRO 2013 [[http://www.sfro.org/sfro\\_pro/media/pdf/Livre\\_blanc\\_SFRO\\_2013.pdf](http://www.sfro.org/sfro_pro/media/pdf/Livre_blanc_SFRO_2013.pdf)]

**Freedman, B.** (1987) 'Equipose and the ethics of clinical research'. *The New England Journal of Medicine*, 317, (3):141-145.

**Johnson N, Lilford RJ, Brazier W.** At what level of collective equipose does a clinical trial become ethical? *J Med Ethics.* 1991 Mar;17(1):30-4.

**Karlawish JH, Lantos J.** Community equipose and the architecture of clinical research. *Camb Q Healthc Ethics.* 1997 Fall;6(4):385-96.

## II. Données médicales actualisées de la carbonothérapie

### II.1. Actualisation de l'expérience clinique (USA, Japon, Europe)

Les expériences cliniques acquises sur les trois continents sont différentes.

**Aux USA** des patients ont été traités par hadronthérapie en Californie au Lawrence Berkeley National Laboratory à partir de 1957 par ions d'hélium ( $^4\text{He}$ ), puis à partir de 1975 au BEVALAC jusqu'en 1993 par différents ions plus lourds : carbone ( $^{12}\text{C}$ ), néon ( $^{20}\text{Ne}$ ), silicium ( $^{28}\text{Si}$ ) et argon ( $^{40}\text{Ar}$ ), seul un petit nombre de patients ont été traités par carbonothérapie, la plupart ont été traités par néon, particule deux fois plus lourde que le carbone.

**Tableau IV : Traitements réalisés de 1954 à 1993 au LBNL aux USA**

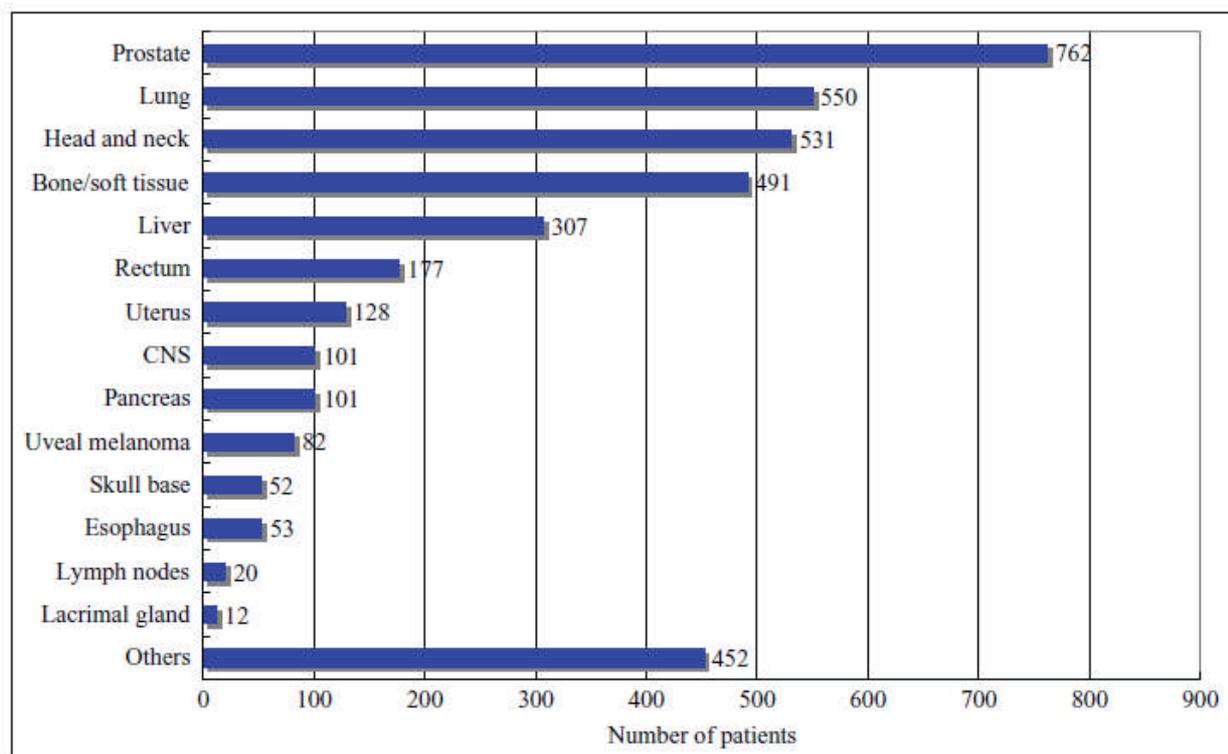
Lawrence Berkeley National Laboratory (USA)		
<b>Protons</b>	<b>1954 – 1957</b>	<b>30 pts</b>
<b>Hélium</b>	<b>1957 – 1987</b>	<b>2054 pts</b>
<b>Ions (néon n = 299, carbone, silicium et argon)</b>	<b>1975 – 1993</b>	<b>433 pts</b>
<b>Total</b>	<b>39 ans</b>	<b>2517 pts</b>

Cette expérience a été fondamentale du point de vue technologique et médical en ce qu'elle a **démontré la faisabilité** des traitements. Elle n'a cependant plus beaucoup de valeur médicale mais reste essentielle pour **l'évaluation de la toxicité à long terme** et notamment des risques de cancers secondaires. En effet, le risque de cancer secondaire est considéré comme dépendant de la masse des particules et les néons devraient être plus toxiques que les carbones. Le recul de plus de 20 ans par rapport à leur utilisation permet d'éclairer et sans doute de clore cette discussion au moins d'un point de vu épidémiologique. Les données de cancérogénèse des ions aux USA sont exposées plus loin.

**Au Japon** à partir de 1994 se développe l'expérience contemporaine des ions carbone avec plus de **7000 patients traités** rien qu'au Japon. De cette expérience toujours en plein essor résultent 5 enseignements :

- L'expansion possible à **l'échelle d'un pays entier** de la carbonothérapie avec, d'ici 5 ans, cinq centres dédiés sur l'ensemble de l'archipel ;
- La capacité de passer au **stade industriel** pour la construction de ces centres avec 3 à 4 groupes concurrents ;
- L'exploration de très **nombreuses indications** (Figure 5) grâce aux possibilités du **contrôle passif** du faisceau, un peu moins avantageux sur le plan dosimétrique mais moins couteux, beaucoup plus souple et universel d'utilisation y compris pour des tumeurs mobiles (foie, poumon, pancréas) ;
- L'utilisation des possibilités de **l'hypofractionnement** (c'est-à-dire de traiter en un petit nombre de séances, typiquement de 1 à 16) ce qui représente un grand avantage économique ;
- L'étude et la description de nombreux **protocoles qui constituent des références** et une base opérationnelle pour tous les centres du monde.

Malheureusement cette expérience est une base insuffisante pour les autorités de santé occidentales du fait de l'absence complète d'études comparatives randomisées. Les comparaisons bien que très convaincantes pour plusieurs indications présentant des résultats spectaculaires, sont des comparaisons historiques ou avec des cohortes différentes. Cette expérience est traduite dans les tableaux comparatifs actualisés donnés plus loin.



**Figure 5 :** Effectifs de tumeurs traitées au NIRS (Chiba, Japon) par ions carbone [2008 New J. Phys. 10 075009]

**En Europe** avec des projets d'ions lourds discutés dès les années 1980 (EULIMA, Nice 1988) la première concrétisation apparaît en Allemagne en 1998 avec les premiers traitements par carbone à Darmstadt (centre de recherche nucléaire GSI) de 1998 à février 2008 puis à Heidelberg (Centre HIT au CHU de Heidelberg) depuis novembre 2009. Environ 450 patients ont été traités à Darmstadt et depuis l'ouverture de HIT environ 900 patients ont été traités à Heidelberg. L'expérience allemande est donc à ce jour **d'environ 1350 patients traités** par la même équipe médicale (celle du CHU de Heidelberg, Pr J. Debus) selon les mêmes principes : un faisceau horizontal avec contrôle actif.

Les conditions de réalisations sont donc plus limitantes que celles du Japon (incidences horizontales, verticales et obliques et contrôle passif avec gating respiratoire). Pour cette raison, l'expérience européenne ne concerne que **des tumeurs de la tête et du cou**. Ces limites vont rapidement tomber puisque l'Italie a ouvert son centre CNAO à Pavie en septembre 2011 et traite en carbone depuis novembre 2012 en contrôle actif mais avec des faisceaux horizontaux et verticaux ; et surtout HIT a mis en service en octobre 2012 le premier faisceau carbone rotatif isocentrique du Monde ce qui permettra des irradiations dans toutes les régions du corps. L'expérience européenne est donc surtout allemande et elle nous a appris que :

- Les expériences japonaises et américaines sont **reproductibles**, les résultats allemands sont comparables à ceux du Japon ;
- La carbonothérapie est un puissant **fédérateur de coopération scientifique et technologique** avec les consortia européens de recherche ENLIGHT, ULICE, PARTNER, ENVISION et INTERVISION qui fédèrent et dynamisent l'hadronthérapie en Europe avec le support du 7ème PCRD ;
- Que **le développement de l'hadronthérapie en Europe** ne peut pas reposer que sur les épaules d'un seul industriel mais nécessite une synergie entre les organismes de recherche, les hôpitaux publics et l'assurance maladie d'une part et une coordination volontariste à une assez large échelle, au moins nationale, d'autre part.
- Enfin que des **essais cliniques comparatifs randomisés de phase III** sont possibles notamment en coopération internationale européenne.

## II.2. Données cliniques comparatives actualisées pour les indications consolidées<sup>11</sup>

(Les informations surlignées en jaune sont nouvelles par rapport au dossier déposé à l'HAS en sept. 2009)

(Les informations surlignées en bleu clair représentent l'actualisation de juin 2013)

(Les informations surlignées en violet représentent l'actualisation de décembre 2013)

Tableau V : Rappel des situations cliniques concernées :

Localisations tumorales	Définitions détaillées des indications	Modes d'hadronthérapie recommandées	Incidence France
Tumeurs des glandes salivaires (parotide)	Tumeurs inopérables <u>ou</u> refus de la chirurgie <u>ou</u> résections R2 <u>ou</u> rechutes locales. Toute histologie : carcinomes adénoïdes kystiques, adénocarcinomes mucoépidermoïdes, carcinomes à cellules acineuses, etc.	Carbone exclusif ou en complément de dose d'un traitement loco-régional par photons	≈ 100
Tumeurs des sinus de la face	Tumeurs inopérables <u>ou</u> refus de la chirurgie <u>ou</u> résections R2 <u>ou</u> rechutes locales. Adénocarcinomes et carcinomes adénoïdes kystiques.	Carbone exclusif dans le site primitif	≈ 250
Carcinomes adénoïdes kystiques avec extension à la base du crâne	Tumeurs inopérables <u>ou</u> refus de la chirurgie <u>ou</u> résections R2 <u>ou</u> rechutes locales.	Carbone exclusif dans le site primitif	≈ 10
Mélanomes malins muqueux (ORL essentiellement)	Toute localisation sans métastases immédiatement menaçantes. Tumeur si possible non opérée <u>ou</u> en urgence après résections R2 ou en rechute locale non irradiée.	Carbone exclusif dans le site primitif. Traitement urgent	≈ 40
Chordomes de la base du crâne du rachis et du sacrum	Toute forme clinique	Carbone <u>ou</u> protons exclusif dans le site primitif	≈ 30 à 50
Chondrosarcomes du squelette axial	Base du crâne	Protons exclusifs dans le site primitif	≈ 20
	Rachis et sacrum	Protons <u>ou</u> carbone exclusifs dans le site primitif	< 10
Sarcomes des tissus mous (non rétropéritonéaux)	Grade faible et M0, toute histologie, tout site. Non résécables <u>ou</u> chirurgie refusée <u>ou</u> "R2 définitif" : R2 sans reprise possible ou R2 après reprise chirurgicale ou rechute locale en résection R2.	Carbone exclusif dans le site primitif	≈ 100
	Situation M+ non menaçante avec T ou rT invalidantes.		≈ 80
Sarcomes rétropéritonéaux	Après rechute locale <u>et</u> reprise chirurgicale : "R0" ou R1 et M0 (pour les T non résécables et R2 voir précédemment) .		≈ 40
	Situation initiale: R1 M0		
Sarcomes des tissus mous de la tête, du cou et des membres	"R1 définitif" : résection R1 sans possibilité acceptable de reprise chirurgicale.		≈ 200
Ostéo- et chondrosarcomes (tout site sauf squelette axial)	Tumeurs non opérées <u>ou</u> résections R2, M0. M+ accepté pour les ostéosarcomes seulement. Discussion en fonction du grade.		≈ 10
Rechute pelvienne d'adénocarcinomes du rectum	Rechutes pelviennes unilocalisées loco-régionales non résécables, en territoire irradié ou non, <u>et</u> M0 (TDM, IRM hépatique et TEP).	Carbone exclusif	≈ 200
Hépatocarcinome	Hépatocarcinome unique, $\varnothing > 4$ à 5 cm, non résécables, M0, ne pouvant être traité ni par les moyens classiques ni par photonthérapie, sans comorbidité menaçante.	Carbone exclusif dans le site primitif	≈ 50

### **Carcinomes adénoïdes kystiques (CAK) :**

Malgré la rareté de cette tumeur, trois études incluant des patients porteurs de carcinomes adénoïdes kystiques ont été publiées. Elles incluaient notamment des CAK des glandes salivaires et des sinus de la face.

<sup>11</sup> Pour la définition des indications consolidées, se référer aux explications détaillées dans le « préambule »

1°) Une étude allemande de phase I/II de Shultz-Ertner en 2003 évaluait la faisabilité et les toxicités d'un traitement combiné par photons et ions carbone dans le traitement de carcinomes adénoïdes kystiques localement avancés. Au total, 16 patients ont été inclus avec des tumeurs localisées au niveau du nasopharynx (3 pts), de l'orbite (3 pts), de la joue (3 pts), de l'éthmoïde (2 pts) des sinus maxillaires (2 pts), de la parotide (2 pts) et de la langue (1 pts). La moitié des patients était traitée pour une récurrence (8 pts), l'autre moitié pour une tumeur primitive (8pts). Tous avaient un CAC histologiquement prouvé et envahissant macroscopiquement la base du crâne au scanner ou en imagerie par résonance magnétique. Le traitement consistait en une irradiation première en photons à la dose de 54Gy suivie d'un *boost* (complément de dose très localisé) avec les ions carbone de 18GyE (3 x 6GyE). L'irradiation par photons était délivrée à raison de 1.8Gy par fractions, 5 fois par semaine délivrée en mode conformationnel, stéréotaxique ou avec modulation d'intensité. La dose maximale aux nerfs optiques, chiasma et tronc cérébral était maintenue inférieure à 54Gy. Aucune interruption de traitement ne fut observée. Avec un suivi médian de 12 mois (3 – 43 mois), 3 récurrences locorégionales ont été observées. Le taux de contrôle locorégional à 1 an et 3 ans étaient respectivement de 80.0% et 64.6%. La survie globale à 1 an et 3 ans était de même respectivement de 100% et 83.3%. Deux patients ont présenté une toxicité aiguë de grade 3. Aucune toxicité tardive de grade 3 ou plus ne fût observée. Ses résultats ont été mis à jour en 2004 avec 21 patients inclus. Le taux de contrôle locorégional à 3 ans et le taux de survie globale à 3 ans étaient respectivement de 62% et 75%.

2°) La seconde étude de la même équipe portait sur l'analyse rétrospective d'une série de 29 patients (dont les 16 de l'étude précédente) tous traités selon la même association photons (dose totale de 54Gy) et boost en ions carbone (18 GyE). Le suivi médian était de 16 mois (2 – 60 mois). Les taux de survie globale à 2 et 4 ans étaient respectivement de 86.6% et 75.8% et les taux de survie sans récurrence à 2 et 4 ans respectivement de 71.5% et 53%. Les taux de contrôle local à 2 et 4 ans étaient de 77.5%. Deux patients ont présenté une mucite aiguë de grade 3. Aucune toxicité tardive grade 3-4 était décrite.

3°) La troisième étude est une phase II menée par Mizoe et coll. et actualisée par Hasegawa et coll, au National Institute of Radiobiological Science au Japon (NIRS). Entre avril 1997 et février 2011, 151 patients tous porteurs d'un CAC ont été inclus. Ils étaient tous porteurs d'une tumeur prouvée histologiquement, mesurable et localisée dans la sphère ORL. Le traitement consistait en une irradiation exclusive par ions carbone à la dose de 64GyE en 16 fractions et 4 semaines ou à la dose de 52.8 GyE en 18 fractions et 6 semaines. Le taux de contrôle local à 5 ans était de 74% et le taux de survie globale à 5 ans de 72%.

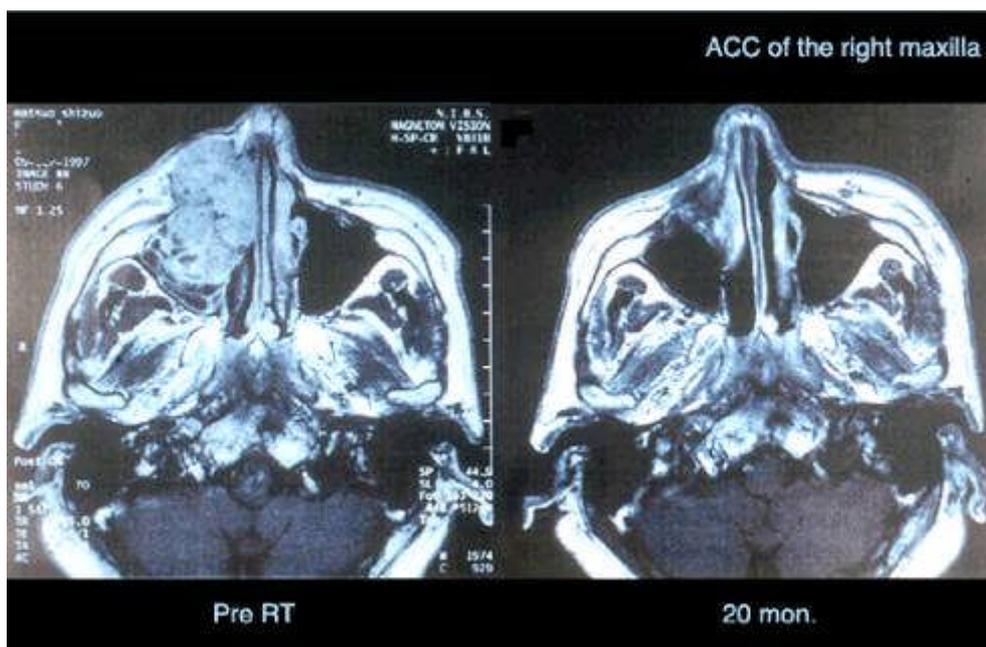
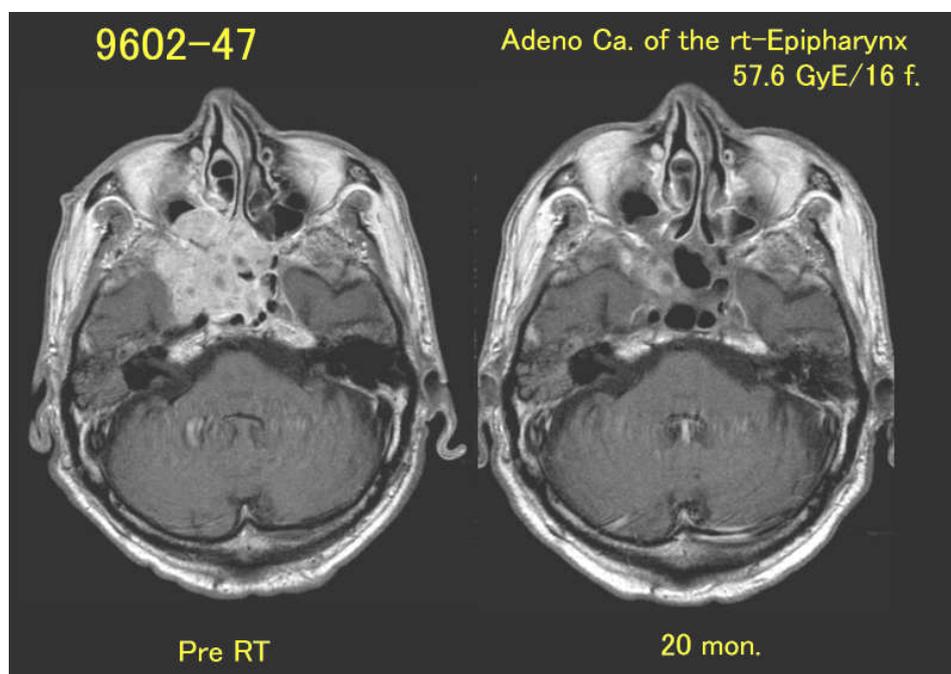


Figure 6 : Exemple de carcinome adénoïde kystique traité au NIRS (Chiba, Japon), résultats Tableau VI

Tableau VI

Indication: Adenoid cystic carcinomas				
Author, year	Treatments (number of patients)	Type of study	Efficiency	
			LC/LRC/DFS	OS
Douglas 2000	Neutron (159)	Retrospective	NA	5y OS: 72%
Prott 2000	Neutron (72)	Retrospective	NA	5y OS: 53%
Brackrock 2005	Neutron (71)	Retrospective	5y LC: 63%	5y OS: 65%
Bittner 2008	Neutron (20, all trachea)	Retrospective	5y LRC: 54.1% 5y DFS: 28.4%	5y OS: 89.4%
Pommier 2006	Proton (23)	Retrospective	NA	5y OS: 77%
Hasegawa 2013 (symposium)	Carbon ions (all cases 186)	Prospective Phase I/II	5y LC: 75%	5y OS: 74%
	T1-T3 (36)		5y LC: 85%	5y OS: 94%
	T4 or recurrent (149)		5y LC: 72%	5y OS: 69%
Schulz-Ertner 2004	Carbon ions+photon (21)	Prospective Phase I/II	3y LRC: 62% 3y DFS: 40%	3y OS: 75%
<b>Différence des moyennes pondérées des taux de contrôle local à 5 ans entre carbone [ 72.5% ] et neutron [ 61% ] = +11.5%</b>				

LC = Local Control; LRC= Local Regional Control; DFS = Disease Free Survival; OS = Overall Survival; NA = Non Available



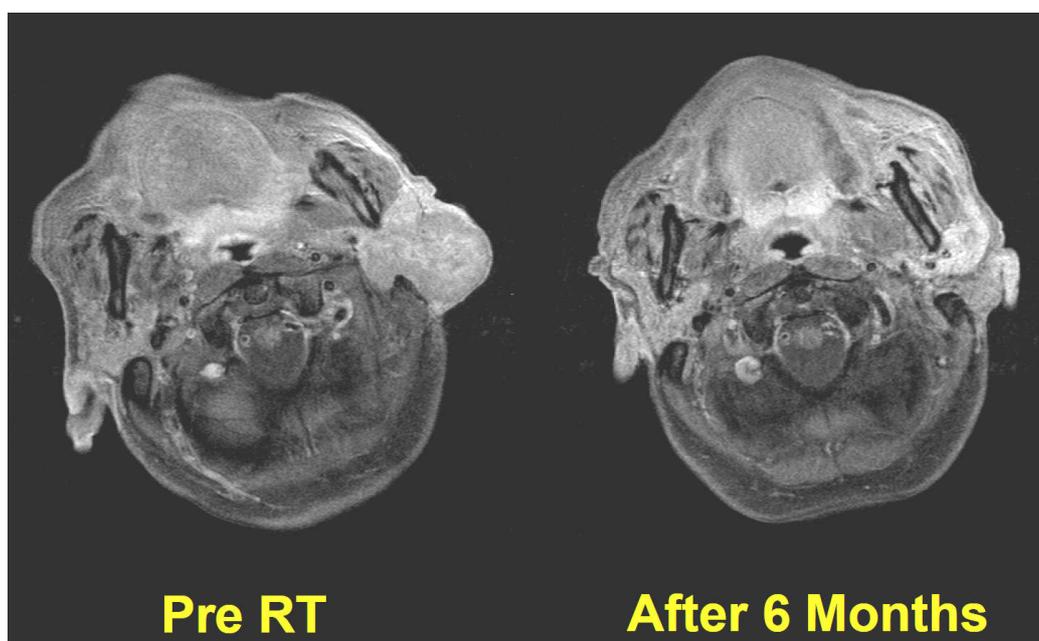
**Figure 7** : Exemple d'adénocarcinome des sinus de la face, ici le sphénoïde, traité au NIRS (Chiba, Japon), résultats Tableau VII

Tableau VII

Indication: Nasal cavity and paranasal sinus cancers				
Author, year	Treatments(number of patients)	Type of study	Efficiency	
			LC/LRC/DFS	OS
Duthoy 2005	IMRT photon (39)	Retrospective	4y LC: 68% 4y DFS: 59%	4y OS: 59%
Daly 2007	IMRT photon (36)	Retrospective	5y LC: 58% 5y DFS: 55%	NA
Dirix 2007	IMRT photon (25)	Retrospective	2y LC: 81% 2y DFS: 77%	5y OS: 65%
Madini 2009	IMRT photon (84)	Retrospective	5y LC: 70.7%	5y OS: 58.5%
<b>Truong 2009</b>	Proton (20)	Retrospective	2y LC: 86% 2y LRC: 86% 2y DFS: 31%	2y OS: 53%
<b>Zenda 2011</b>	Proton (39)	Retrospective	1y LC: 77.0% <b>3y PFS: 49.1%</b>	<b>3y OS: 59.3%</b>
<b>Fukumitsu 2011</b>	Proton (17)	Retrospective	2y LC: 35% <b>5y LC: 17.5%</b>	2y OS: 47.1% <b>5y OS: 15.7%</b>
<b>Mizoe 2007</b>	<b>Carbon ions (117)</b>	<b>Prospective Phase II</b>	<b>5y LC: 63.3-75.7%*</b>	<b>5y OS: 25.8-44.6%<sup>§</sup></b>
<b>Différence des moyennes pondérées des taux de contrôle local à 5 ans entre carbone [ 69.2% ] et protons [ 36% ] = +33.2% ; ou IMRT photons [ 61.8% ] = +7.4%</b>				

LC = Local Control; LRC= Local Regional Control; DFS = Disease Free Survival; OS = Overall Survival; NA = Non Available

\* respectivement pour les cavités nasales et les sinus de la face.<sup>§</sup> la forte dégradation de l'OS par rapport au LC est du au développement de métastases viscérales.



**Figure 8 :** Tumeur de la parotide gauche traitée par carbone au NIRS (Chiba, Japon), résultats Tableau VIII.

Tableau VIII

Indication: Salivary gland carcinomas				
Author, year	Treatments(number of patients)	Type of study	Efficiency	
			LC/LRC/DFS	OS
Laramore 1993	Neutron (13) vs. Photon (12)	<b>Prospective randomized trial</b>	10y LRC(N): 56% 10y LRC(P): 17%	10y OS(N):15% 10y OS(P):25%
Chen 2006	photon (45)	Retrospective	5y LC: 70% 10y LC: 57%	5y OS: 70% 10y OS: 46%
Terhaard 2005	photon (40)	Retrospective	5y LC for dose $\geq$ 66 Gy: 50% (n=20) 5y LC for dose < 66 Gy: 0%	NA
<b>Mizoe 2007</b>	<b>Carbon ions (31)</b>	<b>Prospective Phase II</b>	<b>5y LC: 80.4%</b>	<b>5y OS: 64.1%</b>
<b>Différence des moyennes pondérées des taux de contrôle local à 5 ans entre carbone [ 80.4% ] et photons [ 56.5% ] = +23.9%</b>				

LC = Local Control; LRC= Local Regional Control; DFS = Disease Free Survival; OS = Overall Survival; NA = Non Available

#### Références :

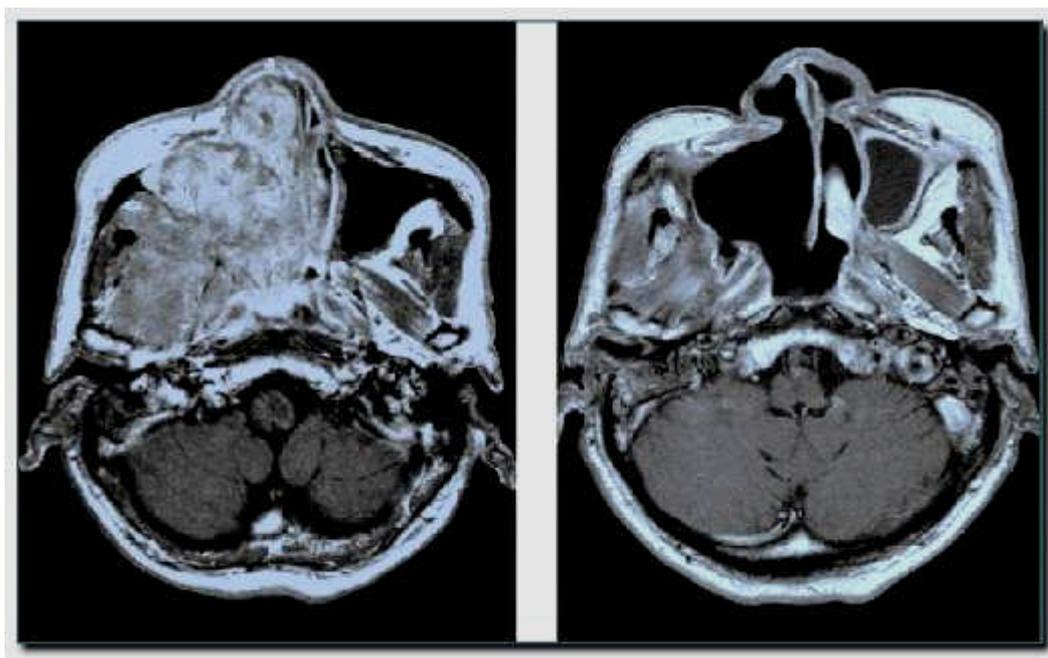
- Bittner, et al.** «Treatment of locally advanced adenoid cystic carcinoma of the trachea with neutron radiotherapy». *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2008;72(2):410–414.
- Brackrock et al.** «Neutron therapy, prognostic factors and dedifferentiation of adenoid cystic carcinomas (ACC) of salivary glands». *Anticancer research*, 2006;25:1321-1326.
- Chen et al.** «Long-term outcome of patients treated by radiation therapy alone for salivary gland carcinomas». *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2006;66(4):1044–1055.
- Daly, et al.** «Intensity-modulated radiationtherapy for malignancies of the nasal cavity and paranasal sinuses». *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2007;67(1):151–157.
- Dirix, et al.** «Post-operative intensity-moduated radiotherapy for malignancies of the nasal cavity and paranasal sinuses». *Radiotherapy and Oncology.* 2007;85:385–391.
- Douglas, et al.** «Treatment of locally advanced adenoid cystic carcinoma of the head and neck with neutron radiotherapy». *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2000;46(3)551–557.
- Duthoy, et al.** «Postoperative intensity-modulated radiotherapy in sinonasal carcinoma». *Cancer.* 2005;104:71–82.
- Fukumitsu, et al.** « Outcome of T4 (International Union Against Cancer Staging System, 7th edition) or Recurrent Nasal Cavity and Paranasal Sinus Carcinoma Treated with Proton Beam». *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2011[Epub ahead of print]
- Hasegawa et al.** «Carbon ion radiotherapy for malignant head-and-neck tumors». *Proceedings of NIRS-MedAustron Joint Symposium 2013 on Carbon Ion Radiotherapy, December2013: 6-12*
- Laramore et al.** «Neutron versus photon irradiation for unresectable salivary gland tumors: Final report of an RTOG-MRC randomized clinical trial». *Int. J. Rad. Oncology Biol. Phys.* 1993;27:235–240.
- Madani, et al.** « Intensity-modulated radiotherapy for sinonasal tumors: GHENT university hospital update». *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2009;73:424–432.
- Mizoe et al.** «PTCOG 46 Educational workshop Session IV: Clinical Head & Neck». 2007
- Mizoe et al.** «Results of carbon ion radiotherapy for head and neck cancer». *Radiother Oncol* 2012 [epub ahead of print]
- Mizoe, et al.** «Head and neck tumors». *Proceedings of NIRS-ETOILE Joint symposium on carbon ion radiotherapy, March 2009: 32-37.*

- Pommier et al.** «Proton beam radiation therapy for skull base adenoid cystic carcinoma». *Arch otolaryngol head neck surg*, 2006;132:1242-1249.
- Prott et al.** «Results of fast neutron therapy of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands». *Anticancer Research*,2000;20:3743–3750.
- Schulz-Ertner D, et al.** «Feasibility and toxicity of combined photon and carbon ion radiotherapy for locally advanced adenoid cystic carcinomas». *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003; 56(2):391-398.
- Schulz-Ertner D, et al.** «Results of carbon ion radiotherapy in 152 patients ». *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004; 58(2):631-640.
- Schulz-Ertner D, et al.** «Therapy strategies for locally advanced adenoid cystic carcinomas using modern radiation therapy techniques». *Cancer*. 2005;104:338-44.
- Terhaard et al.** « The role of radiotherapy in the treatment of malignant salivary gland tumors». *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys*. 2005;61(1):103-111.
- Truong, et al.** « Proton radiation therapy for primary sphenoid sinus malignancies: treatment outcome and prognostic factors ». *Head Neck*. 2009;31:1297-308.
- Zenda, et al.** « Proton beam therapy for unresectable malignancies of the nasal cavity and paranasal sinuses». *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys*. 2011;81:1473-8.

### **Mélanomes malins des muqueuses :**

Une étude japonaise de phase II (protocole 9602) a inclus 102 patients qui étaient porteurs d'un mélanome muqueux prouvée histologiquement, mesurable et localisée dans la région tête et cou. L'étude a commencé en avril 1997 et a consisté en un traitement exclusivement local, réalisé par ions carbone, sans chimiothérapie associée en première intention. La dose délivrée était soit de 57.6GyE soit 64.0GyE en 16 fractions et 4 semaines. Les taux de contrôle local et de survie à 5 ans étaient respectivement de 74% et 36%.

Une autre étude japonaise de phase II (protocole 0007) a inclus 103 patients porteurs d'un mélanome muqueux. Ces patients présentaient un état général satisfaisant (indice de Karnofsky entre 70% et 100%) permettant l'administration de la radiothérapie mais aussi d'une chimiothérapie. L'âge moyen était de 62 ans (26 ans – 79 ans). La population était constituée de 56 femmes et 47 hommes. La tumeur était localisée au niveau de la cavité nasale ou des sinus de la face dans la plupart des cas, et dans la cavité buccale, l'orbite ou le pharynx dans quelques cas. La dose délivrée était de 57.6GyE en 16 fractions et 4 semaines. Une chimiothérapie (DAV) étaient administrées concomitamment à l'irradiation chez 96 patients. Une réponse complète a été obtenue chez 22 patients, une régression chez 47 patients, une stabilisation chez 35 patients et aucune progression n'a été décrite. Les réactions aiguës se limitèrent à une toxicité cutanée de grade 3 et 21 toxicités muqueuses de grade 3. Aucune toxicité tardive de grade 3 n'a été observée. Dans le groupe de patients recevant une chimiothérapie associée à l'irradiation (n = 96), les taux de contrôle local et de survie à 5 ans étaient respectivement de 81% et 58%. La survie était significativement corrélée à de la taille de la tumeur (p < 0.005). Ainsi, celle-ci était de 68% à 5 ans lorsque le volume tumoral (Gross Tumor Volume) était inférieur à 60cc (60 patients) et de 24% lorsqu'il était supérieur à 60cc (15 patients).

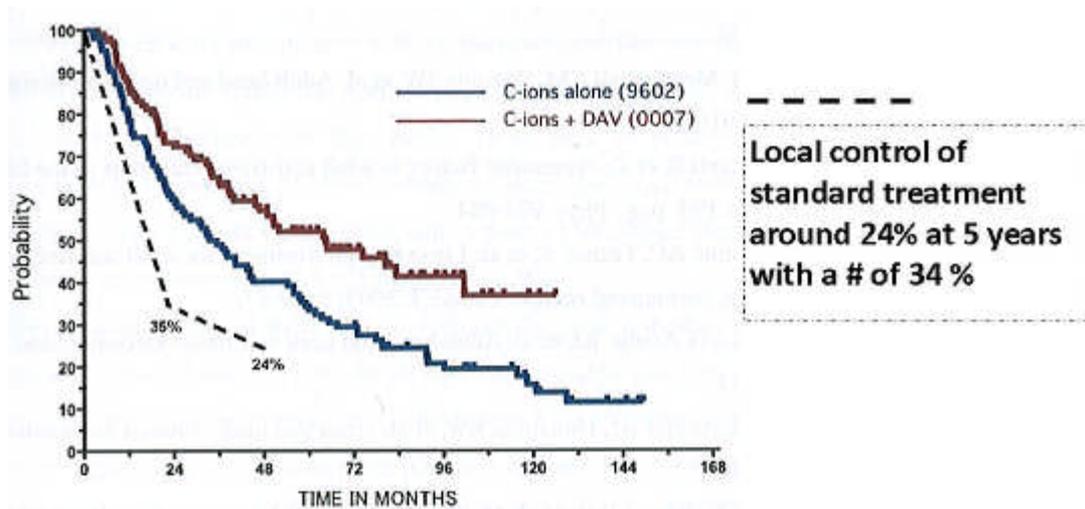


**Figure 9 :** Exemple de mélanome malin des fosses nasales traité au NIRS (Chiba, Japon), résultats Tableau IX

**Tableau IX**

<b>Indication: Head and neck mucosal melanomas</b>					
Author, year	Treatments(number of patients)	Type of study	Efficiency		
			LC/LRC/DFS	OS	
Wada 2004	photon (31)	Retrospective	3y CSS*: 33%	NA	
Gilligan 1991	photon (28)	Retrospective	5y LC: 61% 5y DFS: 55%	5y OS: 18%	
Krengli 2006	Surgery+photon (42)	Retrospective	5y DFS: 28%	5y OS: 28%	
Temam 2005	Surgery+photon (39)	Retrospective	5y LC: 34%	5y OS: 18%	
Tsunemoto 2009	neutron (20)	Retrospective	NA	5y OS: 15.4% 10y OS: 7.7%	
<b>Zenda 2011</b>	<b>Proton (14)</b>	<b>retrospective</b>	<b>2y PFS: 43.7%</b>	<b>3y OS: 58%</b>	
<b>Yanagi 2009</b>	<b>Carbon ions (72)</b>	<b>Prospective phase II</b>	<b>5y LC: 84.1%</b>	<b>5y OS: 27.0%</b>	
<b>Jingu 2011</b>	<b>Carbon ions + chemotherapy (37)</b>	<b>retrospective</b>	<b>3y LC: 81.1%</b>	<b>3y OS: 65.3%</b>	
<b>Hasegawa 2013 NIRS<sup>μ</sup></b>	<b>Protocol 9602<sup>§</sup></b>	<b>Carbon ions (102)</b>	<b>Prospective Phase II</b>	<b>5y LC: 79%</b>	<b>5y OS: 33%</b>
	<b>Protocol 0007<sup>§</sup></b>	<b>Carbon ions+ chemo (7) or concomitant chemotherapy (109) (total 116)</b>		<b>5y LC: 80%</b>	<b>5y OS: 50%</b>
<b>Différence des moyennes pondérées des taux de contrôle local à 5 ans entre carbone <sup>μ</sup> [ 79.5% ] et photon ± chirurgie [ 45.3% ] = +34.2%</b>					

LC = Local Control; LRC= Local Regional Control; DFS = Disease Free Survival; OS = Overall Survival; NA = Non Available  
\*CSS = Cause Specific Survival ; <sup>§</sup>Actualisation donnée au cours du 2<sup>nd</sup> NIRS-ETOILE Joint Symposium 2011 à Lyon ; <sup>μ</sup> mise à jour de l'ensemble des données (Yanagi 2009 et Jingu 2011) lors du Symposium NIRS-MedAustron décembre 2013.



**mise à jour 2013**

**Figure 10 :** Survie globale des mélanomes malins muqueux traités par carbone ou carbone + chimiothérapie au NIRS (Chiba, Japon), comparé aux traitements sans carbone, résultats Tableau IX

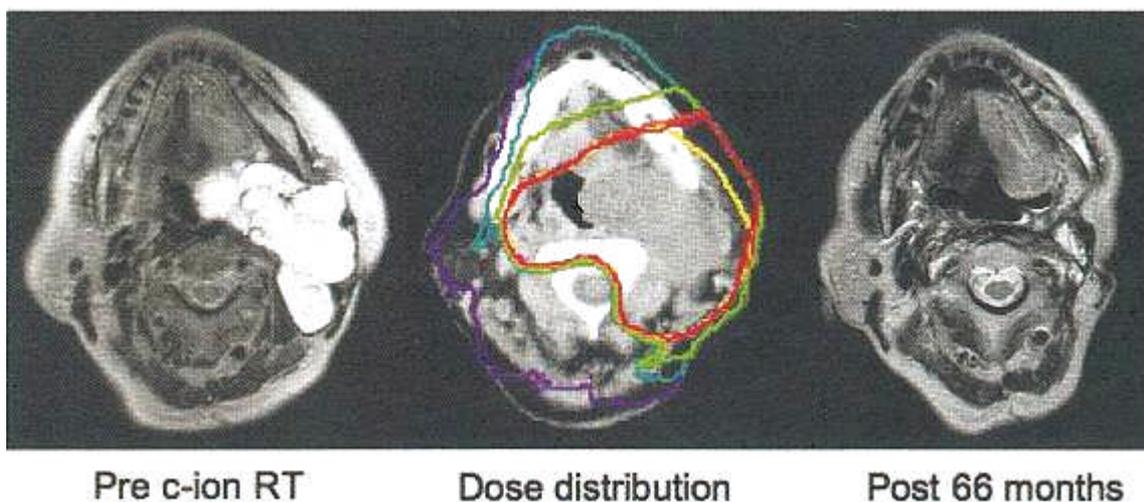
#### Références :

- Gilligan et al.** «Radical radiotherapy for 28 cases mucosal melanoma in the nasal cavity and sinuses». *Br J Radiol.* 1991;64:1147-50.
- Hasegawa, et al.** «Carbon ion radiotherapy for malignant Head-and-Neck Tumors». *NIRS& MedAustron Joint symposium on carbon ion radiotherapy, December 2013:* 6-12.
- Jingu et al.** «Malignant mucosal melanoma treated with carbon ion radiotherapy with concurrent chemotherapy: prognostic value of pretreatment apparent diffusion coefficient (ADC)». *Radiother Oncol.* 2011;98:68–73.
- Krengli et al.** «Radiotherapy in the treatment of mucosal melanoma of the upper aero-digestive tract. A rare cancer network study». *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2006;65(3):751–9.
- Mizoe et al.** «Results of carbon ion radiotherapy for head and neck cancer». *Radiother Oncol* 2012 [epub ahead of print]
- Temam et al.** « Postoperative radiotherapy for primary mucosal melanoma of the head and neck». *Cancer.* 2005;103:313-9.
- Tsunemoto et al.** «Characteristics of malignant melanoma cells in the treatment with fast neutrons». *Pigment Cell Res.* 1989;2:372-8.
- Wada et al.** «A mult-institutional retrospective analysis of external radiotherapy for mucosal melanoma of the head and neck in northern Japan». *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2004;59(2):495–500.
- Yanagi et al.** «Mucosal malignant melanoma of the head and neck treated by carbon ion radiotherapy». *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2009;74:15–20.
- Zenda et al.** «Proton beam therapy as a nonsurgical approach to mucosal melanoma of the head and neck: A pilot study». *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2011;81:135–139.

**Chordomes de la base du crâne :**

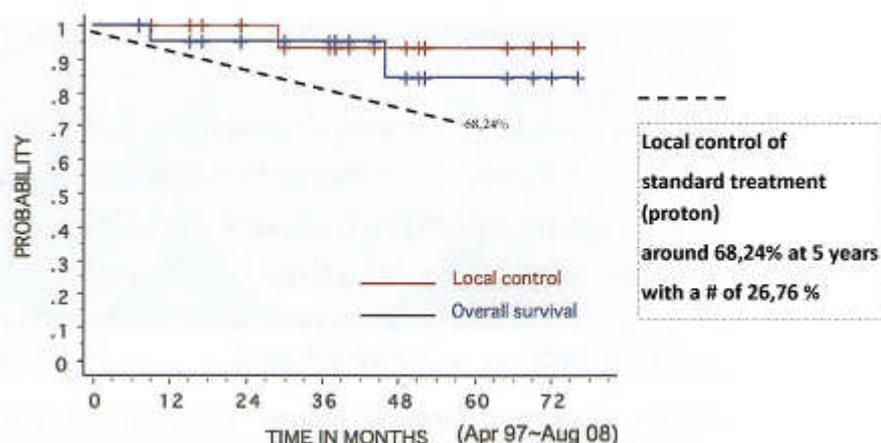
La principale expérience d'irradiation spécifique des chordomes de la base du crâne par ions carbone a été celle du centre expérimental de Darmstadt en Allemagne. Au total, 96 patients porteurs d'un chordome de la base du crâne ont été irradiés à la dose de 60GyE en 20 fractions. Les 44 premiers patients étaient inclus dans une étude prospective de phase I/II et 52 patients ont ensuite été traités selon le même protocole. Cette irradiation était réalisée en première intention chez 59 patients (61.5%) et après récurrence dans 37 cas (38.5%). Le suivi médian était de 31 mois. Le taux de contrôle local actuariel à 3 ans et 5 ans étaient de 80.6% et 70% et la survie globale à 3 ans et 5 ans de 91.8% et 88.5%. Cinq toxicités tardives de grade 3 et plus, étaient observées : 4 neuropathies du nerf optique et 1 nécrose. Dans cette série, une augmentation de la dose d'irradiation au-delà de 60GyE était associée à une augmentation significative du taux de contrôle local ( $p = 0.029$ ) avec une probabilité de contrôle local à 5 ans passant de 63% à 100%. Les patients irradiés en première intention avaient une probabilité de contrôle local significativement supérieure à celle des patients traités pour une récurrence ( $p = 0.01$ ).

Les résultats sur les 44 patients de l'étude de phase I/II avaient préalablement été publiés. Ces patients avaient été inclus entre septembre 1998 et décembre 2001. La dose d'irradiation était de 60Gy E en 20 fractions de 3GyE. Le suivi médian est actuellement d'environ 46 mois. A 3 ans, le taux de contrôle local était de 87% et la survie globale de 89%, l'actualisation à 5 ans donne respectivement 88 et 87%. Trois cas de toxicité tardive de grade II ont été observés et aucune toxicité tardive de grade 3 n'a été observée. Les résultats des patients traités pour un chordome de la base du crâne sont retrouvés dans plusieurs publications, une actualisation a été donnée par Koto M. et al. au 2<sup>nd</sup> Joint Symposium NIRS-ETOILE en novembre 2011 à Lyon.



**Figure 11 :** Exemple d'un chordome de la base du crâne en rechute après chirurgie traité par carbone au NIRS (Chiba, Japon), résultats Tableau X. Isodoses : rouge = 96% ; orange = 90% ; vert = 50% ; cyan = 30% ; violet = 10% ; la cible est contournée en jaune.

Par ailleurs, le NIRS individualise dans sa série de sarcomes le groupe des 126 patients atteints de chordomes développées en dehors de la base du crâne et essentiellement traités par 70.4Gy E (16 fractions de 4.4 GyE en 4 semaines) ; et met en évidence un taux de contrôle local de 89% à 5 ans et de survie globale de 85% à 5 ans ; montrant ainsi la grande efficacité des ions carbone sur cette pathologie même en dehors de la base du crâne.



**Figure 12** : Contrôle local et survie globale de 21 chordomes irradiés à la dose de 60.8 GyE au NIRS (Chiba, Japon), comparé aux traitements sans carbone, résultats Tableau X

**Tableau X**

Indication: Skull base chordomas				
Author, year	Treatments(number of patients)	Type of study	Efficiency	
			LC/LRC/DFS	OS
Ares 2009	Proton (43)	Retrospective	5y LC: 81%	5y OS: 62%
Weber 2005	Proton (18)	Retrospective	3y LC: 87.5%	NA
Noel 2005	Proton+photon (99)	Retrospective	4y LC: 53.8%	5y OS: 80.5%
Munzenrider 1999	Proton+photon (290)	Retrospective	5y LRFS*: 73%	5y OS: 80%
Hug 1999	Proton+photon (33)	Retrospective	5y LC: 59%	5y OS: 79%
<b>Fuji 2011</b>	<b>Proton (8)</b>	<b>Retrospective</b>	<b>3y LC: 100%</b>	<b>3.5y OS: 100%</b>
Schulz-Ertner 2007	Carbon ions (96)	Phase I/II+ retrospective	5y LC: 70%	5y OS: 88.5%
Mizoe 2009	Carbon ions (33)	Pilot+phase I/II+ phase II	5y LC: 85.1% 10y LC: 63.8%	5y OS: 87.7% 10y OS: 67%
Koto 2013 <sup>u</sup> NIRS	Carbon ions (51)	Phase II	5y LC: 87%	5y OS: 90%
<b>Différence des moyennes pondérées des taux de contrôle local à 5 ans entre carbone phase II [ 76% ] et protons ± photons [ 68.3% ] = +7.7%</b>				

LC = Local Control; LRC= Local Regional Control; DFS = Disease Free Survival; OS = Overall Survival; NA = Non Available  
\*LRFS= local recurrence-free survival ; <sup>u</sup>Actualisation donnée au cours du NIRS-MedAustron Joint Symposium décembre 2013.

### Références :

- Ares et al.** «Effectiveness and Safety of Spot Scanning Proton Radiation Therapy for Chordomas and Chondrosarcomas of the Skull Base: First Long-Term Report». *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Apr 20. [Epub ahead of print]
- Fuji, et al.** « Feasibility of proton beam therapy for chordoma and chondrosarcoma of the skull base». *Skull Base.* 2011;21:201-206.
- Hug M.D.,et al.** «Proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base». *J Neurosurg* 1999;91:432–439.
- Kamada, T, et al.** «Carbon ion therapy in bone and soft tissue sarcomas» *Proceedings of NIRS-ETOILE Joint symposium on carbon ion radiotherapy, March 2009: 50-56.*
- Koto, M, et al.** «Carbon ion radiotherapy for skull base and upper cervical spine tumors” *NIRS& MedAustron Joint symposium on carbon ion radiotherapy, December 2013: 13-18.*
- Mizoe, et al.** « Carbon ion radiotherapy for skull base chordoma». *Skull Base.* 2009;19:219-24.

- Munzenrider JE et al.** «Proton therapy for tumors of the skull base». *Strahlenther Onkol* 1999 June;175 Suppl 2:57-63.
- Noel G, et al.** «Chordomas of the base of the skull and upper cervical spine. One hundred patients irradiated by a 3D conformal technique combining photon and proton beams». *Acta Oncologica*, 2005;44:700-708.
- Schulz-Ertner D, et al.** «Results of carbon ion radiotherapy in 152 patients ». *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004; 58(2):631-640.
- Schulz-Ertner,D , et al.** «Carbon ion radiotherapy for chordomas and low-grade chondrosarcomas of the skull base: Results in 67 patients» *Strahlentherapie und onkologie*, 2003;179(9):598–605.
- Schulz-Ertner,D , et al.** «Acute radiation-induced toxicity of heavy ion radiotherapy delivered with intensity modulated pencil beam scanning in patients with base of skull tumors» *Radiother Oncol*, 2002;64:189–195.
- Schulz-Ertner,D , et al.** «Carbon ion radiotherapy for chordomas and low-grade chondrosarcomas-current status of clinical trials at GSI» *Radiother Oncol*, 2004;73(suppl 2):S53–6.
- Schulz-Ertner,D , et al.** «Radiotherapy for chordomas and low-grade chondrosarcomas of the skull base with carbon ions» *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2002;53(1):36–42.
- Schulz-Ertner,D, et al.** « Effectiveness of carbon ion radiotherapy in the treatment of skull-base chordomas » *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*2007;68(2):449–457
- Weber .D, et al.** «Results of spot-scanning proton radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma of the skull base: The Paul Scherrer Institute experience». *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2005;63(2):401–409.

**Sarcomes du squelette axial (crâne exclus) et des tissus mous (chordomes, ostéosarcomes, chondrosarcomes, histiocytofibrosarcomes, sarcomes d'Ewing):**

Le centre de CHIBA au Japon a publié une première étude de phase I/II avec escalade de dose évaluant la tolérance et l'efficacité des ions carbone dans le traitement des sarcomes non opérables. Au total, 57 patients porteurs de 64 sarcomes jugés inopérables (dont 15 ostéosarcomes, 11 chordomes, 6 chondrosarcome, 18 sarcomes des tissus mous) ont été inclus. Il s'agissait de tumeurs localement avancées (volume médian 560 ml) essentiellement localisées au niveau du pelvis et de la région spinale ou paraspinale (21 tumeurs). L'irradiation par ions carbone a été réalisée en 16 fractions et 4 semaines avec une escalade de la dose de 52.8 à 73.6 Gy E. Le taux de contrôle local était de 73% à 3 ans et 63% à 5 ans pour l'ensemble des patients mais de 84% lorsque la dose d'irradiation était supérieure à 64 GyE. La survie globale actuarielle était de 46% à 3 ans et 37% à 5 ans. Six patients porteurs de tumeurs superficielles ont présenté une toxicité cutanée de grade 3 et 7 autres patients une neuropathie périphérique de grade 2.

Cette première étude a été suivie d'une étude de phase II. Au total, 495 patients porteurs de 514 sarcomes des tissus mous ou du squelette ont été inclus. La dose d'irradiation était de 70.4GyE pour 376 lésions, 73.6GyE pour 10 lésions, 67.2 GyE pour 70 lésions et 64GyE sur 32 autres lésions. Le taux de contrôle local à 2 ans était de 85% et de 69% à 5 ans. Les taux de survie globale étaient respectivement de 79% et 59% à 2 ans et 5 ans. Il a été observé 2% de toxicité aiguë cutanée de grade 3-4 ; un patient a présenté une toxicité cutanée tardive de grade 4 et six patients de grade 3 et un patient a présenté une toxicité tardive neurologique spinale de grade 2.

Tableau XI

<b>Indication: Cervical spine chordomas</b>				
Author, year	Treatments(number of patients)	Type of study	Efficiency	
			LC/LRC/DFS	OS
Munzenrider1999	Photon+proton (85)	Retrospective	5y LRFS : 69%	5y OS: 80%
<b>No data of carbon ions radiotherapy was published</b>				

LC = Local Control; LRC= Local Regional Control; DFS = Disease Free Survival; OS = Overall Survival; NA = Non Available

Tableau XII

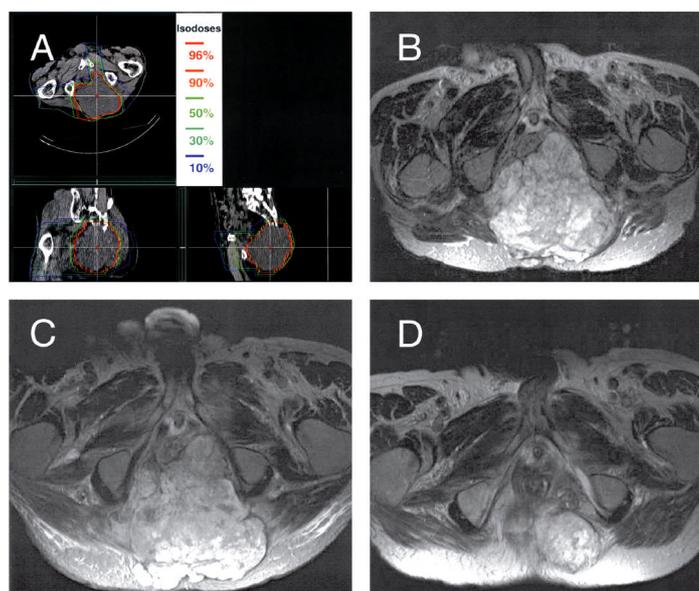
<b>Indication: Sacral chordomas</b>				
Author, year	Treatments(number of patients)	Type of study	Efficiency	
			LC/LRC/DFS	OS
Breteau1998	Neutron(13)	Retrospective	4y LC: 61%	4y OS: 54%
Pack 2006	<b>Surgery+proton (+/- photons)(45)</b>	Retrospective	5y LC: 71.7% 10y LC: 57.5%	5y OS: 82.5% 10y OS: 62.5%
<b>Imai (NIRS) 2013<sup>h</sup></b>	<b>Carbon ions(175) non resectable</b>	<b>Phase I/II+II</b>	<b>5y LC: 76%</b>	<b>5y OS: 82%</b>
<b>Mima (Hyogo) 2013</b>	<b>Carbon ions(16) + proton (7) non resectable</b>	<b>Retrospective</b>	<b>3y LC: 94%</b>	<b>3y OS: 83%</b>
<b>Différence des moyennes pondérées des taux de contrôle local à 5 ans entre carbone (non résécables) [ 77.5% ] et non-carbone (réséqués %) [ 68% ] = +19.5%</b>				

LC = Local Control; LRC= Local Regional Control; DFS = Disease Free Survival; OS = Overall Survival; NA = Non Available;  
<sup>h</sup>Actualisation donnée au cours du NIRS-MedAustron Joint Symposium, décembre 2013.

Tableau XIII

<b>Indication: Skull base chondrosarcomas</b>				
Author, year	Treatments(number of patients)	Type of study	Efficiency	
			LC/LRC/DFS	OS
Weber 2005	Proton (11)	Prospective observational study	3y LC: 100%	NA
Noel 2004	Proton+photon (26)	Retrospective	3y LC: 91%	3y OS: 95.8% 4y OS: 86.3%
Munzenrider 1999	Proton+photon (229)	Retrospective	5y LRFS*: 73%	5y OS: 91%
Hug 1999	Proton+photon (25)	Retrospective	5y LC: 75%	5y OS: 100%
<b>Fuji 2011</b>	<b>Proton (8)</b>	<b>Retrospective</b>	<b>3y LC: 86%</b>	<b>3.5y OS: 100%</b>
<b>Schulz-ertner 2007</b>	<b>Carbon ions (54)</b>	<b>Phase I/II+ retrospective</b>	<b>4y LC: 89.8%</b>	<b>5y OS: 98.2%</b>
<b>Koto 2013 NIRS<sup>h</sup></b>	<b>Carbon ions (15)</b>	<b>Phase II</b>	<b>5y LC: 81%</b>	<b>5y OS: 76%</b>
<b>Différence des moyennes pondérées des taux de contrôle local à 5 ans entre carbone [ 81% ] et protons ± photons [ 73.2% ] = +8%</b>				

LC = Local Control; LRC= Local Regional Control; DFS = Disease Free Survival; OS = Overall Survival; NA = Non Available  
 \*LRFS= Local Regional-free Survival; <sup>h</sup>Donnée du NIRS-MedAustron Joint Symposium, décembre 2013.



**Figure 13 :** Exemple d'un chordome du sacrum, image IRM, (B) avant traitement, (C) 4 mois après traitement par ions carbone et (D) 18 mois après le traitement, montrant la poursuite de la régression, NIRS (Chiba, Japon), résultats Tableau XII.

**Tableau XIV**

<b>Indication: Cervical spine chondrosarcomas</b>				
Author, year	Treatments(number of patients)	Type of study	Efficiency	
			LC/LRC/DFS	OS
Munzenrider1999	Photon+proton (17)	Retrospective	5y LRFS : 54%	5y OS: 48%
<b>No data of carbon ions radiotherapy was published</b>				

LC = Local Control; LRC= Local Regional Control; DFS = Disease Free Survival; OS = Overall Survival; LRFS= Local Regional-free Survival

**Tableau XV**

<b>Indication: Soft tissue sarcomas (R2, recurrent or unresectable)</b>				
Author, year	Treatments (number of patients)	Type of study	Efficiency	
			LC/LRC/DFS	OS
Kepka 2005	Photon (112)	Retrospective	5y LC: 45%	5y OS : 35%
Schwartz 2001	Neutron, RT, brachytherapy (73)	Retrospective	4y LRFS: 61%	NA
Shmitt 1989	Neutron, RT (221)	Retrospective	5y LC: 58.4% 5y DFS: 25.5%	NA
Weber 2007	Proton, RT (13)	Retrospective	4y LC: 74.1%	NA
<b>Kamada (NIRS) *2009</b>	<b>Carbon ions (57) 52.8-73.6GyE</b>	<b>Phase I/II</b>	<b>5y LC: 63%</b>	<b>5y OS: 37%</b>
	<b>Carbon ions (331) 64-73.6GyE</b>	<b>Phase II</b>	<b>5y LC: 79%</b>	<b>5y OS: 57%</b>
<b>Différence des moyennes pondérées des taux de contrôle local à 5 ans entre carbone [ 76.6% ] et non-carbone [ 55.5% ] = +21.1%</b>				

\*In this study, patients with locally advanced and/or inoperable bone and soft tissue sarcomas were included.  
LC = Local Control; LRFS= Local Regional-free Survival; DFS = Disease Free Survival; OS = Overall Survival; NA = Non Available  
Décembre 2013

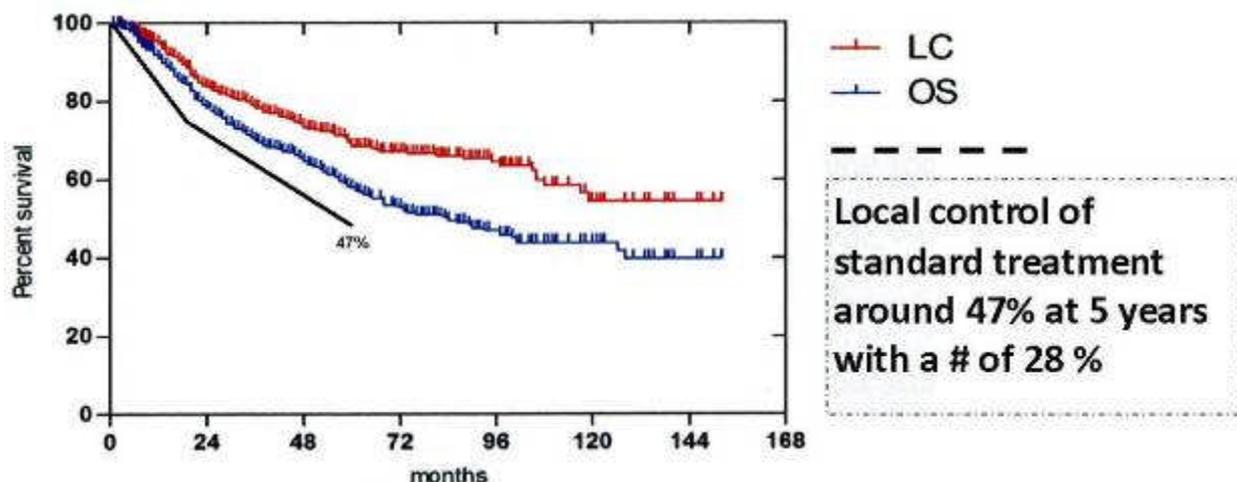
Tableau XVI

Indication: Bone and soft tissue sarcomas, global results				
Author, year	Treatments(number of patients)	Type of study	Efficiency	
			LC/LRC/DFS	OS
Imai 2011 <sup>§</sup>	Carbon ions(495) 70.4GyE	Phase II	5y LC: 69% 10y LC : 56%	5y OS: 59% 10y OS : 44%
Jingu 2012	Carbon ions (27) 70.4GyE/16fr	Prospective	3y LC : 91.8%	3y OS: 74.1%
Sugahara 2012	Carbon ions (27) 52.8GyE-70.4GyE/16fr	Phase I/II	5y LC : 76%	5y OS: 56%
Imai 2013 <sup>¶</sup>	Carbon ions(575) 64.0-73.6GyE	Phase II	5y LC : 69%	5y OS: 58%
Matsumoto 2013	Carbon ions (47) 64GyE/16fr	Phase I/II+II	5y LC : 79% 5y PFS: 48%	5y OS: 52%

LC = Local Control; LRC= Local Regional Control ; DFS = Disease Free Survival; OS = Overall Survival; NA = Non Available  
<sup>§</sup>Actualisation donnée au cours du 2<sup>nd</sup> NIRS-ETOILE Joint Symposium 2011 à Lyon; <sup>¶</sup> Actualisation donnée au cours du NIRS-MedAustron Joint Symposium , décembre 2013 à Wiener Neustadt.

Tableau XVII

Indication: Osteosarcomas				
Author, year	Treatments(number of patients)	Type of study	Efficiency	
			LC/LRC/DFS	OS
Matsunobu 2012	Carbon ions (78) 70.4GyE/16fr	retrospective	5y LC : 62%	5y OS: 33%



**Figure 14** : Contrôle local et survie globale des sarcomes osseux et des tissus mous non opérables traités par carbone au NIRS (Chiba, Japon), résultats Tableau XIII à XVI. Actualisation donnée au cours du NIRS-MedAustron Joint Symposium 2013 à Wiener Neustadt, *Imai R et al p27*

#### Références :

*Breteau N et al.* «Sacrocoecygeal chordomas: potential role of high LET therapy». *Recent Results Cancer Res* 1998; 150: 148-55

- Fuji, et al.** « Feasibility of proton beam therapy for chordoma and chondrosarcoma of the skull base». *Skull Base*. 2011;21:201-206.
- Hug M.D.,et al.** «Proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base». *J Neurosurg* 1999;91:432-439.
- Imai, R, et al.** «Carbon ion radiotherapy for unresectable sacral chordomas». *Clinical Cancer Research* 2004;10:5741-5746.
- Imai, R, et al.** «Effect of carbon ion radiotherapy for sacral chordoma: results of Phase I-II and phase II clinical trials». *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2010;75:1470-6.
- Imai, R, et al.** «Carbon ion radiotherapy for sacral chordomas». *Br J Radiol* 2011; 84 Spec No 1:S48-54
- Imai, R, et al.** «Carbon ion radiotherapy for bone and soft tissue sarcomas» *Proceedings of NIRS-ETOILE 2<sup>nd</sup> Joint symposium on carbon ion radiotherapy, November 2011: 38-45.*
- Imai, R, et al.** «Carbon ion radiotherapy for bone and soft tissue sarcomas» *NIRS& MedAustron Joint symposium on carbon ion radiotherapy, December 2013: 24-31.*
- Iwata et al.** «Efficacy of carbon-ion radiotherapy and high-dose chemotherapy for patients with unresectable Ewing's sarcoma family of tumors». *Int J Clin Oncol* 2012 [epub ahead of print]
- Jingu et al.** «Carbon ion radiation therapy improves the prognosis of unresected adult bone and soft-tissue sarcoma of the head and neck». *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2012;82(5):2125-2131.
- Kamada, T, et al.** «Carbon ion therapy in bone and soft tissue sarcomas» *Proceedings of NIRS-ETOILE Joint symposium on carbon ion radiotherapy, March 2009: 50-56.*
- Kamada,T, et al.** «Efficacy and safety of carbon ion radiotherapy in bone and soft tissue sarcomas» *J Clin Oncol* 2002; 20: 4461-4471.
- Kepka et al.** «Results of radiation therapy for unresected soft-tissue sarcomas». *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2005;63(3):852-859.
- Koto, M, et al.** «Carbon ion radiotherapy for skull base and upper cervical spine tumors» *NIRS& MedAustron Joint symposium on carbon ion radiotherapy, December 2013: 13-18.*
- Matsunobu, et al.** «Impact of carbon ion radiotherapy for unresectable osteosarcoma of the trunk» *Cancer* 2012; 118: 4555-4563.
- Matsumoto, et al.** «Impact of carbon ion radiotherapy for primary spinal sarcoma» *Cancer* 2013;119: 3496-3503.
- Mima, et al.** «Particle therapy using carbon ions or protons as a definitive therapy for patients with primary sacral chordoma». *Br J Radiol* 2013; November [epub ahead of print].
- Munzenrider JE et al.** «Proton therapy for tumors of the skull base». *Strahlenther Onkol* 1999 June;175 Suppl 2:57-63.
- Noel, G, et al.** «Radiotherapeutic factors in the management of cervical-basal chordomas and chondrosarcomas». *Neurosurgery* 2004; 55:1252-1262.
- Park. et al.** «Sacral chordomas: Impact of high-dose proton/photon-beam radiation therapy combined with or without surgery for primary versus recurrent tumor». *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2006;65(5):1514-1521.
- Schmitt, et al.** «The role of neutrons in the treatment of soft tissue sarcomas». *Cancer* 1989;64:2064-8.
- Schulz-Ertner, D, et al.** «Carbon ion radiotherapy of skull-base chondrosarcomas». *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2007;67(1):171-177.
- Schwartz, et al.** «Fast neutron radiotherapy for soft tissue and cartilaginous sarcomas at high risk for local recurrence». *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2001;50:449-65.
- Sugahara, et al.** «Carbon ion therapy for localized primary sarcoma of the extremities: results of a phase I/II trial» *Radiother Oncol.* 2012; 105: 226-231.
- Weber .D, et al.** «Results of spot-scanning proton radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma of the skull base: The paul scherrer institut experience». *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2005; 63 (2): 401-409.
- Weber, D, et al.** «Spot scanning proton therapy in the curative treatment of adult patients with sarcoma: The Paul Scherrer institute experience». *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2007,69 (3): 865-871.
- Zhang, et al.** «<sup>11</sup>C]Methionine positron emission tomography and survival in patients with bone and soft tissue sarcomas treated by carbon ion radiotherapy» *Clinical Cancer Research.*2004; 10: 1764-1772.

**Rechutes locales non résécables des cancers du rectum :**

Le NIRS conduit une étude de phase I/II d'escalade de dose de radiothérapie par ions carbone chez des patients atteints de rechute locale pelvienne d'adénocarcinomes du rectum non préalablement irradié. Une centaine de patients (n=140) ont été inclus de 2001 à février 2010 (étude toujours en cours), porteurs de 148 sites de rechute tumorale. Les sites de rechutes étaient présacrés dans 48%, au niveau de la région latérale du pelvis dans 28%, en région périnéale dans 16% et 8% des cas au niveau de l'anastomose colorectale. L'ensemble des patient a été irradié avec des ions carbonés, la dose totale allant de 67.2 à 73.6 GyE délivrée en 16 fractions en 4 semaines (4.2 à 4.6 GyE / fractions).

Le taux de contrôle local des patients traités par 73.6 GyE (n = 111) est de 95,2% à 3 an et 95,2% à 5 ans. L'escalade de dose a été arrêtée à ce niveau de dose. La médiane de survie des patients traités à ce niveau de dose a atteint 54 mois (7 à 65 mois) et les taux de survie globale sont de 86% à 2 ans, 73,5% à 3 ans et 42,3% à 5 ans. La tolérance a été bonne avec aucune toxicité aiguë de grade  $\geq 3$ .

Une étude incluant des rechutes de cancers du rectum préalablement irradiés lors du traitement initial est en cours, les résultats des 23 premiers patients ont été présentés au 2<sup>nd</sup> NIRS-ETOILE joint symposium en novembre 2011 à Lyon, cf tableau XVII.

**Tableau XVIII**

<b>Indication: Recurrent rectal cancers</b>				
Author, year	Treatments (number of patients)	Type of study	Efficiency	
			LC/LRC/DFS	OS
Palmer 2006	ChemoRT photon (48)	Population-based study	NA	3y OS: 11%
Valentini 2006	*ChemoRT photon (59)	Prospective phase II	5y LC: 38.8% 5y DFS: 29.2%	NA
<b>Yamada 2013<sup>µ</sup></b>	<b>Carbon ions (198 lesions / 189 patients)</b>	<b>Prospective Phase I/II</b>	<b>3y LC: 94%</b> <b>5y LC: 89%</b> <b>5y LC: 97% (73.6 GyE, n=161)</b>	<b>3y OS: 95.2%</b> <b>5y OS: 95.2%</b> <b>5y OS: 51% (73.6 GyE)</b>
Yamada 2013 <sup>µ</sup>	Carbon ions With spacer (73)	Prospective Phase I/II	2y LC: 96% 5y LC: 88% (73.6 GyE)	NA
Yamada 2013 <sup>µ</sup>	Carbon ions (Reirradiation*) (23)	Prospective Phase I/II	1y DFS: 71% 3y DFS: 51% (70.4 GyE)	1y OS: 83% 3y OS: 65%
<b>Différence des moyennes pondérées des taux de contrôle local à 5 ans entre carbone 73.6 GyE non réirradiés [ 94% ] et chemo-RT [ 39% ] = +55%</b>				

LC = Local Control; LRC= Local Regional Control; DFS = Disease Free Survival; OS = Overall Survival; NA = Non Available

\*Patients were previously irradiated during the initial treatment of their disease. <sup>§</sup>Actualisation donnée au cours du 2<sup>nd</sup> NIRS-ETOILE Joint Symposium 2011 à Lyon; <sup>µ</sup> Actualisation donnée au cours du NIRS-MedAustron Joint Symposium 2013 à Wiener Neustadt

**Références :**

**Palmer, G, et al.** « A Population-Based Study on the Management and Outcome in Patients with Locally Recurrent Rectal Cancer », *Annals of Surgical Oncology* 14(2):447–454, 2006

**Valentini, et al.** « Preoperative hyperfractionated chemoradiation for locally recurrent rectal cancer in patients previously irradiated to the pelvis: A multicentric phase II study ». *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2006;64(4):1129-1139.

**Yamada, S, et al.** « Carbon ion radiotherapy for patients with locally recurrent rectal cancer », *Proceedings of NIRS-ETOILE 2<sup>nd</sup> joint symposium 2011 on carbon ion radiotherapy November 2011:54-59.*

**Yamada, S, et al.** « Carbon-ion therapy for patients with locally recurrent rectal cancer and pancreas cancer », NIRS 2006

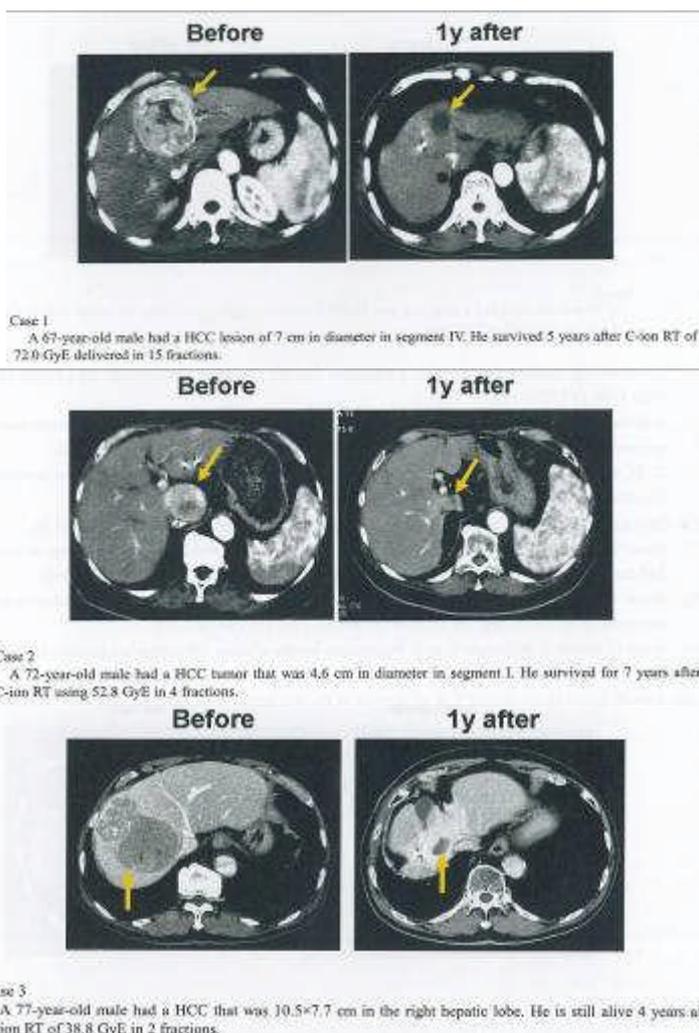
**Yamada, S, et al.** «Carbon ion therapy for patients with locally recurrent rectal cancer» Proceedings of NIRS-ETOILE Joint symposium on carbon ion radiotherapy, March 2009: 64-71.

**Yamada, S, et al.** «Carbon ion therapy for postoperative recurrence of rectal cancer» NIRS& MedAustron Joint symposium on carbon ion radiotherapy, December 2013: 47-52.

**Hépatocarcinomes uniques de grande taille :**

Le NIRS a acquis une grande expérience dans le traitement des hépatocarcinomes par ions carbone. Cette maladie a une présentation différente au Japon (développement sur foie post-hépatique) par rapport à la France (développement sur foie cirrhotique le plus souvent alcoolique). Des études cliniques ont été conduites de 1995 à 2005 qui ont inclus 193 patients atteints d'hépatocarcinome. Les deux premières études de phase I/II ont été des études d'escalade de dose avec incrément par pas de 10% et explorant la réduction progressive du nombre de fractions de 12 à 8 puis 4. Ces études ont permis d'établir l'efficacité et la bonne tolérance du traitement. Une troisième étude de phase II a été ensuite entreprise avec un schéma standardisé d'irradiation : 52.8 GyE en 4 fractions. Un total de 116 patients ont été traités avec ce schéma pour des lésions se partageant également entre formes initiales ou rechutes et présentant un diamètre médian de 4 cm (extrêmes 1.2 à 12 cm), avec une bonne tolérance initiale et un taux de contrôle local de 95% à 5 ans.

Puis une quatrième étude a été conduite de 2003 à 2005 avec un schéma de 2 fractions en 2 jours passant de 32 à 38.8 GyE ; 36 patients ont été inclus. Ce protocole est devenu depuis 2005 le schéma standard du NIRS dans le cadre de son activité de routine. Il n'y a pas eu à ce jour de décès toxique dans cette pathologie ni d'effets secondaires sévère.



**Figure 15 :** Trois cas d'hépatocarcinomes traités par carbone au NIRS (Chiba, Japon), résultat dans le Tableau XVIII.

Tableau XIX

Indication: Hepatocellular carcinomas				
Author, year	Treatments (number of patients)	Type of study	Efficiency	
			LC/LRC/DFS	OS
Li 2003	TACE+3DRT(45)	Prospective study	3y PDFS: 42.4%	3y OS: 22.6%
Yamada 2003	TACE+3DRT(19)	Prospective study	NA	2y OS: 10.2%
Kawashima 2005	Proton (30)	Phase II	2y LPFS: 96%	2y OS: 66%
<b>Bush 2011</b>	<b>Proton (76)</b>	<b>Phase II</b>	<b>3y PFS: 60%</b>	<b>NA</b>
Komatsu (Hyogo) 2011	Proton (242)	Prospective study	5y LC: 90.2%	5y OS: 38%
<b>Imada 2011<sup>§</sup></b>	<b>Carbon ions (226)</b>	<b>Phase I/II+II</b> 49.5GyE/15fr – 52.8GyE/4fr	<b>5y LC: 81-96%</b>	<b>5y OS: 25-35%</b>
<b>Imada 2011<sup>§</sup></b>	<b>Carbon ions (116/226)</b>	<b>Phase II</b> 52.8 GyE/4fr	<b>5y LC: 95%</b>	<b>5y OS: 35%</b>
<b>Komatsu (Hyogo) 2011</b>	<b>Carbon ions (101)</b>	<b>Prospective study</b> 52.8-76GyE/4-20fr	<b>5y LC: 93%</b>	<b>5y OS: 36.3%</b>
<b>Yasuda (NIRS) 2013<sup>μ</sup></b>	<b>Carbon ions (133)</b>	<b>Prospective study</b> 32-45GyE/2fr Lower dose n = 88 Higher dose n = 45	3y LC: 83% 5y LC: 76% lower dose 3y LC: 83% higher dose	3y OS: 59% lower dose 5y OS: 31% lower dose 3y OS: 71% higher dose
<b>Différence des moyennes pondérées des taux de contrôle local à 5 ans entre carbone [ 92% ] et TACE+3DRT [ &lt;30% ] = +62% mais proton et carbone semblent équivalents (sauf pour les très gros volumes : C&gt;P)</b>				

LC = Local Control; LRC= Local Regional Control; DFS = Disease Free Survival; OS = Overall Survival; LPFS = Local progression-free survival; PDFS = Progression Disease Free Survival; TACE= transcatheter arterial chemoembolization; 3DRT= three-dimensional conformal radiotherapy; NA = Non Available; <sup>§</sup>Actualisation donnée au cours du 2<sup>nd</sup> NIRS-ETOILE Joint Symposium 2011 à Lyon ; <sup>μ</sup> Actualisation donnée au cours du NIRS-MedAustron Joint Symposium, décembre 2013 à Wiener Neustadt.

### Références :

**Bush, et al.** «The safety and efficacy of high-dose proton beam radiotherapy for hepatocellular carcinoma: A phase 2 prospective trail », *Cancer* 2011; 117:3053-3059.

**Imada, et al.** « Carbon ion radiotherapy for liver cancer », *Proceedings of NIRS-ETOILE 2<sup>nd</sup> joint symposium 2011 on carbon ion radiotherapy* November 2011:46-53.

**Habermehl, et al.** « Hypofractionated carbon ion therapy delivered with scanned ion beams for patients with hepatocellular carcinoma - feasibility and clinical response », *Radiat oncol* 2013[epub ahead of print]

**Kato, H, et al.** « Results of the first prospective study of carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis », *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 2004; 59: 1468-1476

**Kato, H, et al.** «Carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma» *Proceedings of NIRS-ETOILE Joint symposium on carbon ion radiotherapy*, March 2009: 57-63.

**Kawashima, et al.** «Phase II study of radiotherapy employing proton beam for hepatocellular carcinoma », *J Clin Oncol* 2005; 23:1839-1846.

**Komatsu, et al.** «Clinical results and risk factors of proton and carbon ion therapy for hepatocellular carcinoma », *Cancer* 2011; 117:4890 -4904.

**Li et al.** « Study of local three-dimensional conformal radiotherapy combined with transcatheter arterial chemoembolization for patients with stage III hepatocellular carcinoma », *Am J Clin Oncol* . 2003;26:e92-e99.

**Yamada et al.** « Prospective trial of combined transcatheter arterial chemoembolization and three-dimensional conformal radiotherapy for portal vein tumor thrombus in patients with unresectable hepatocellular carcinoma », *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2003;57;113–119.

**Yasuda, S, et al.** «Carbon-ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma» NIRS& MedAustron Joint symposium on carbon ion radiotherapy, December 2013: 38-46.

### II.3 Données récentes sur des indications prospectives

Comme expliqué au début de ce document, page 17 et figure 5 page 18, le NIRS au Japon a depuis le début de son expérience en carbonothérapie exploré un large éventail d'indications. Nous avons considéré certaines comme « prospectives » pour des raisons déjà expliquées. Le HIT à Heidelberg tend aussi à élargir ses indications notamment en direction des gliomes primitifs. Cette expérience qui se poursuit depuis plusieurs années commence à donner des résultats reproductibles et de plus en plus solides qui permettent de se faire une idée à propos de ces nouvelles indications.

Certains résultats sont particulièrement intéressants comme pour les tumeurs pulmonaires inopérables ou les si rares et redoutables sarcomes utérins ou encore les carcinomes pancréatiques de si sombre pronostic.

**Une analyse sommaire de ces résultats avec une première ébauche de comparaison avec les résultats des traitements conventionnels est proposée ci-après actualisé à décembre 2013.**

#### Tableaux XX

##### Esophagus

Author – Year	Study Type	Localisation	Radiation Dose	Evaluation criteria	Local Control	Follow –up duration	Result of evaluation criteria	Patient number	Toxicity - early (ET) - late (LT)
YASUNORI AKUTSU 2012	phase I/II	esophageal squamous cell carcinoma (ESCC)	Carbon initial dose of 28.8 GyE up to 36.8	Overall survival	38.7% of complete response	1 year (y1) 3 years (y2) 5 years (y3)	Stage I : 91% (y1) - 81% (y2)- 61% (y3) Stage II : 100% (y1)- 85% (y2)-77% (y3) Stage III : 71% (y1) -43% (y2)- 29% (y3)	31	ET : 3,8% (1 case) of respiratory distress syndrome LT : 0%

##### Meningiomas

Author – Year	Study Type	Localisation	Radiation Dose	Evaluation criteria	Local Control	Follow – up duration	Result of evaluation criteria	Patient number	Toxicity - early (ET) - late (LT)
STEPHANI E E. COMBS 2013	Prospective observational study	Meningiomas - Benign (B) - High Grade (HG) - Recurrence (R)	(B): 52.2 – 57.6 GyE with proton. (HG): boost 18 GyE carbon ions + median dose of 50 GyE conformal radiation (R): - 19 patients: carbon 45 – 51 GyE in 3 GyE single Fractions - 5 patients : proton (54 GyE or 57.6 GyE)	- Overall survival  - Treatment planning (to define target volume)	100% for benign meningioma	2 – 22 months (a median of 6 months)	<u>Overall survival</u> - Low grade: 100% at 6 months - High grade: (19%) of tumor recurrence during follow-up - Recurrence: 1 patient at 17 months (photon and carbon ion boost)  <u>To define target volume</u> PET-imaging based on Ga-DOTATOC provide a better distinction between some areas of normal tissue and meningioma residuals, especially after surgical resection.	70	<u>Side effects/ toxicity</u> headaches (29%), nausea (24%), dizziness (23%), motor deficits (24%) sensory deficits (23%), seizures (1 patient), double vision (24%), oculomotor paresis (6%), trigeminal deficits (7%), abducens paresis (7%) postoperative facial lesion (1%), hypoglossal impairment (1%)

## Astrocytomas

Author – Year	Study Type	Localisation	Radiation Dose	Evaluation criteria	Follow –up duration	Result of evaluation criteria	Patient number	Toxicity - early (ET) - late (LT)
AZUSA HASEGA WA 2011	phase I/II	astrocytomas	24 fractions over 6 weeks of carbon from 50.4 Gy equivalent (GyE) to 55.2 GyE	- Progression Free Survival  - Overall survival  - Radiation dose	Mean of 62 months [ 10-152]	<u>Progression Free Survival</u> 18 months for low dose 91 months for High dose  <u>Overall survival</u> 28 months for low dose Not reached for High dose  <u>Radiation dose</u> Low dose: 46.2 GyE to 50.4 GyE High dose: 55.2 GyE	14	ET: Skin reactions : RTOG grade 2: 14% No RTOG grade 1 (14%) LT: - skin reaction of Grade 1 (14%) - brain reaction of grade 3 :(29%) for low-dose group and 40% in the high dose group

## Références (Oesophage, méningiomes et astrocytomes):

**Akutsu Y, Yasuda S, Nagata M, Izumi Y, Okazumi S, Shimada H, Nakatani Y, Tsujii H, Kamada T, Yamada S, Matsubara H.** « A phase I/II clinical trial of preoperative short-course carbon-ion radiotherapy for patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. » *J Surg Oncol.* 2012 Jun 15; 105 (8):750-5.

**Combs SE, Welzel T, Habermehl D, Rieken S, Dittmar JO, Kessel K, Jäkel O, Haberkorn U, Debus J.** « Prospective evaluation of early treatment outcome in patients with meningiomas treated with particle therapy based on target volume definition with MRI and 68Ga-DOTATOC-PET. » *Acta Oncol.* 2013 Apr; 52(3):514-20.

**Hasegawa A, Mizoe JE, Tsujii H, Kamada T, Jingu K, Iwadate Y, Nakazato Y, Matsutani M, Takakura K.** « Experience with carbon ion radiotherapy for WHO Grade 2 diffuse astrocytomas. » *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 May 1;83(1):100-6.

## Prostate

Indication: prostate cancer						
Author, year	Treatments (number of patients)	Type of study	Efficiency		Late toxicity ≥ 2	
			LC/LRC/DFS	OS	GI	GU
Guckenberger 2013	IMRT (150)	retrospective 73.9-76.2Gy/32-33fr	5y FFBF*: 78%(H) 5y FFBF: 80% (I)	NA	3.5%	22.4%
Gadia 2013	IMRT (140)	retrospective 74-80Gy,2Gy/fr	5y FFBF: 85.9%(H) 5y FFBF: 82.5% (I)	5y OS: 97.5%	15.7%	20.2%
King 2013	SBRT (1100)	Phase II (pooled analysis) 36.25Gy/4-5fr	5y bRFS <sup>R</sup> :93% 5y bRFS:81% (H) 5y bRFS:94% (I)	NA	NA	NA
Johansson 2012	Photon+HF proton boost (278)	retrospective 50Gy+20GyE/4fr	5y bPFS: 74%(H) 5y bPFS: 95% (I)	5y OS: 89% 8y OS: 71% 5y OS: 87%(H) 5y OS: 90% (I)	10%	20%
Salter 2004	Proton (1255)	retrospective 74-75CGE, 2CGE/fr	5y bDFS: 75% 8y bDFS: 73%	NA	0.2% (G3-4)	1.1% (G3-4)
Nihei 2011	Proton (151) T1-T2N0M0	Phase II 74GyE/37fr	3-y bRFS: 94%	NA	21% (rectum)	6% (bladder)

Indication: prostate cancer						
Author,	Treatments	Type of study	Efficiency		Late toxicity $\geq 2$	
<b>Okada 2012</b>	<b>Carbon ions (740)</b>	retrospective 63-66GyE/20fr 57.6GyE/16fr	5y bRFS: 89.7%	5y OS: 95.2%	7.8% (rectum)	2.6%
<b>Tsuji 2013<sup>µ</sup></b>	<b>Carbon ions (1479)</b>	Phase I/II 63-66GyE/20fr 57.6GyE/16fr 51.2GyE/12fr	5y bRFS: 90.7% 10y bRFS: 83.0%	<b>5y OS: 95.1%</b> <b>10y OS: 79.6%</b>	2.3% (rectum, 63GyE) 0.3% (rectum, 57.6GyE)	6.1% (63GyE) 2.4% (57.6GyE)

\*FFBF= freedom from biochemical; R=failure biochemical relapse free survival; H=high risk; I=intermediate risk;  
<sup>µ</sup> NIRS-MedAustron Joint symposium on carbon ion radiotherapy, December 2013

### Références (prostate) :

**Gadia, et al.** «Outcomes of high-dose intensity-modulated radiotherapy alone with 1cm planning target volume posterior margin for localized prostate cancer» *Radiat Oncol.* 2013;8:285.

**Guckenberger, et al.** «Moderately hypofractionated radiotherapy for localized prostate cancer» *Strahlenther Onkol.* 2013 Nov [epub ahead of print]

**Johansson, et al.** «Hypofractionated proton boost combined with external beam radiotherapy for treatment of localized prostate cancer» *Prostate Cancer.* 2012;2012:654861.

**Ishikawa, et al.** «Carbon-ion radiation therapy for prostate cancer» *Int J Urol.* 2012;19:296-305.

**King, et al.** «Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: Pooled analysis from a multi-institutional consortium of prospective phase II trials» *Radiother Oncol.* 2013;2:217-221.

**Salter, et al.** «Proton therapy for prostate cancer: the initial LOMA LINDA University experience» *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59:348-352.

**Nihei, et al.** «Multi-institutional phase II study of proton beam therapy for organ-confined prostate cancer focusing on the incidence» *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81:390-396.

**Okada, et al.** «Carbon ion radiotherapy in advanced hypofractionated regimens for prostate cancer: from 20 to 16 fractions» *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84:968-972.

**Schulte, et al.** «Value and perspectives of proton radiation therapy for limited stage prostate cancer» *Strahlenther Onkol.* 2000;176:3-8.

**Tsuji, et al.** «Carbon ion radiotherapy in patients with prostate cancer» *NIRS-MedAustron Joint symposium on carbon ion radiotherapy, December 2013: 32-37.*

### Pancréas

Indication: Unresectable pancreatic carcinoma M0				
Author, year	Treatments (number of patients)	Type of study	Efficiency	
			LC/LRC/DFS	OS
Schellenberg 2011	GEM+SBRT(20)	Phase II 25Gy/1fr	1y FFLP: 94% (CT) 88(PET)	1y OS: 50% <b>2y OS: 20%</b>
Small 2011	Gem+benvacizumab +3DRT (28)	Phase II 36Gy/15fr	1y PFS: 41% 2y PFS: 13%	1y OS: 45% <b>2y OS: 17%</b>
Sudo 2011	S1+ photon (34)	Phase II 50.4Gy/30fr/5.5wk	Median PFS: 8.7m	1y OS: 70.6% <b>2y OS: 25%</b>
Terashima 2012	Gem+Proton (50)	Phase I/II	1y PFS: 64.3% 1y FFLP: 81.7%	1y OS: 76.8%
<b>Yamada 2013<sup>µ</sup></b>	<b>Carbon ions (46)</b>	<b>Phase I/II</b> 38.4 – 52.8GyE/12fr	1y LC: 76%	1y OS: 43%
<b>Yamada 2013<sup>µ</sup></b>	<b>Gem + Carbon ions (60)</b>	<b>Prospective study</b> 43.2-55.2GyE/12fr	2y LC: 26% 2y LC: 58% ( $\geq 45.6$ GyE)	<b>2y OS: 32%</b> <b>2y OS: 54%</b> ( $\geq 45.6$ GyE)

Indication: Resectable pancreatic carcinoma				
Neoptolemos 2010	Chir + (Gem vs 5FU) (537 vs 551)	Phase III Gem vs 5FU adjuvant	1y DFS (both) 57% 2y DFS (both) 30.4%	2y OS: 48.5% 3y OS: 33% <b>5y OS: 17%</b>
Oettle 2013	Chir+(Gem vs obs) (179 vs 175)	Phase III Gem adjuvant vs observation	3y DFS: 23.5% 5y DFS: 16% 10y DFS: 14.3%	3y OS: 36.5% <b>5y OS: 21%</b> 10y OS: 12.2%
<b>Yamada /Shinoto 2013<sup>H</sup></b>	<b>Preoperative Carbon ions (26)</b>	<b>Phase I 30 - 36.8GyE/8fr</b>	5y LC: 100%(in 21 surgical cases, R0)	<b>5y OS: 52%</b> (in 21 surgical cases, R0)
<b>D'une manière générale les taux de survies globales à 2 ans ou 5 ans sont plus de 2 fois supérieurs en Carbonothérapie avec des différentiels absolus d'environ 29 à 31%</b>				

<sup>H</sup> NIRS-MedAustron Joint symposium on carbon ion radiotherapy, December 2013

### Références (pancréas) :

**Neoptolemos, et al.** « Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial ». JAMA. 2010 Sep 8;304(10):1073-81.

**Oettle, et al.** « Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial ». JAMA. 2013 Oct 9;310(14):1473-81.

**Schellenberg, et al.** « Single-fraction stereotactic body radiation therapy and sequential gemcitabine for the treatment of locally advanced pancreatic cancer » Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;81(1):181-188.

**Shinoto, et al.** « Phase I trial of preoperative, short-course carbon-ion radiotherapy for patients with resectable pancreatic cancer » Cancer 2013;119:45-51.

**Small, et al.** « Phase II trial of full-dose gemcitabine and bevacizumab in combination with attenuated three-dimensional conformal radiotherapy in patients with locally pancreatic cancer » Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;80(2):476-482.

**Sudo, et al.** « Phase II study of oral S-1 concurrent radiotherapy in patients with unresectable locally pancreatic cancer » Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;80(1):119-125.

**Yamada, et al.** « Carbon-ion radiotherapy for pancreatic cancer » NIRS-MedAustron Joint symposium on carbon ion radiotherapy, December 2013: 53-58.

**Terashima, et al.** « A phase I/II study of gemcitabine-concurrent proton radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer without distant metastasis » Radiother Oncol 2012;103:25-31.

### Poumons

Indication: Early stage non small cell lung cancer				
Author, year	Treatments (number of patients)	Type of study	Efficiency	
			LC/LRC/DFS	OS
Fakiris 2009	SBRT* (70)	Phase II 60-66Gy/3fr(80%isodose)	3y LC: 88.1%	3y OS: 42.7%
Baumann 2009	SBRT (57)	Phase II 45Gy/3fr(67%isodose)	3y PFS: 52% 3y LC: 92%	3y OS: 60%
Ricardi 2010	SBRT (62)	Phase II 45Gy/3fr(80%isodose)	3y LC: 87.8% 3y PFS: 55%	3y OS: 57.1% 3y CSS: 72.5%
Timmerman 2010	SBRT (55)	Phase II 60Gy/3fr(D95)	3y LC: 97.6% 3y DFS: 48.3%	3y OS: 55.8%
Kanemoto 2013	Proton (74)	retrospective 72.6GyE/22fr (central) 66GyE/10-12fr (peripheral)	3y DSS: 83.0% 3y PFS: 58.6%	3y OS: 76.7%

Indication: Early stage non small cell lung cancer				
Author, year	Treatments (number)	Type of study	Efficiency	
Iwata 2013	Carbon ions (27) Proton(43) T2a-T2bN0M0	retrospective 60-80GyE/16-20fr	4y LC: 75% 4y PFS: 46%	4y OS: 56%
Fujii 2013	Carbon ions (41) Proton(70)	retrospective 52.8-80GyE/4-26fr (P) 52.8-70.2GyE/4-26fr (C)	3yPFS: 44%(P)53%(C) 3y LC: 81%(P)78%(C)	3y OS: 72%(P) 3y OS: 76%(C)
Bush 2013	Carbon ions (107)	Phase II 51GyE/10fr (29pts) 60GyE/10fr (56pts) 70GyE/10fr (26pts)	4y LC: 74% (70GyE) 4y LC: 45% (60GyE)	4y OS: 51% (70GyE) 4y OS: 32% (60GyE) 4y OS: 18% (51GyE)
Miyamoto 2007	Carbon ions (79)	Phase I/II 52.8GyE/4fr (stage IA) 60GyE/4fr (stage IB)	5y LC: 90%	5y OS: 45% 5y CSS: 68%
Yamamoto 2013 <sup>μ</sup>	Carbon ions <sup>ε</sup> (129)	Phase II 72GyE/9fr 52.8-60GyE/4fr	5y LC: 91.5% 5y CSS: 67%	5y OS: 45.3%
	Carbon ions (151)	Phase I/II 36-50GyE/1fr	5y LC: 79.2% 5y CSS: 73.1%	5y OS: 55.1%

CSS: cause specific survival; SBRT: extra-cranial stereotactic radiotherapy; \*Criteria for selection of study SBRT: Median FU≥28M, Number of pts≥50. <sup>ε</sup> update of miyamoto 2007+another study; <sup>μ</sup> NIRS-MedAustron Joint symposium on carbon ion radiotherapy, Dec 2013.

### Références (poumon) :

- Baumann, et al.** « Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy » *J Clin Oncol.*2009;27:3290-3296.
- Bush, et al.** « High-dose hypofractionated proton beam radiation therapy is safe and effective for central and peripheral early-stage non-small cell lung cancer: results of a 12-year experience at Loma Linda University Medical Center » *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:964–968.
- Fakiris, et al.** « Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung carcinoma: four-year results of a prospective phase II study » *Int J Radiat Oncol Biol Phys*
- Fujii, et al.** « A retrospective comparison of proton therapy and carbon ion therapy for stage I non-small cell lung cancer » *Radiother Oncol.*2013;109:32-37.
- Iwata, et al.** « Long-term outcome of proton therapy and carbon-ion therapy for large (T2a-T2bN0M0) non-small cell lung cancer » *J Thorac Oncol.*2013;8:726-735.
- Kanemoto, et al.** « Outcomes and prognostic factors for recurrence after high-dose proton beam therapy for centrally and peripherally located stage I non-small cell lung cancer » *Clin Lung Cancer.*2013 [epub ahead of print]
- Miyamoto, et al.** « Carbon ion radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer using a regimen of four fractions during 1 week » *J Thorac Oncol.*2007;2:916-926.
- Ricardi, et al.** « Stereotactic body radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer: results of a prospective trial » *Lung Cancer* 2010;68:72–7.
- Timmerman, et al.** « Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer » *J Am Med Assoc* 2010;303:1070–76.
- Yamamoto, et al.** « Carbon ion radiotherapy in a hypofractionated regimen for stage I non-small cell lung cancer » *NIRS& MedAustron Joint symposium on carbon ion radiotherapy, December 2013: 19-23.*

## II.4. Les essais cliniques en cours

La construction de l'expérience clinique dans le domaine de l'hadronthérapie s'est réalisée par études successives de faisabilité et d'escalade de dose jusqu'à l'ouverture du premier centre dédié européen à Heidelberg. On pourrait par analogie avec les études de médicaments parler d'essais de **phase I et de phase II**. Ces travaux ont permis d'élaborer des protocoles actifs, fiables et reproductibles. Ils sont à la base des comparaisons rétrospectives ou historiques qui sont données dans les tableaux du chapitre précédent.

A partir de la mise en service du centre de Heidelberg en fin 2009, une série d'essais prospectifs dont **des essais comparatifs randomisés ont été ouverts**. De plus le PHRC-cancer français finance la mise en place en coopération avec la Caisse Nationale d'Assurance Maladie et le centre de Heidelberg sous la promotion des Hospices Civils de Lyon une étude randomisée internationale pour 250 patients français. En tenant compte des remarques faites à la page 8 du préambule, le différentiel attendu en survie est de 20 à 25% ce qui devrait permettre de conclure avec **des cohortes relativement petites mais sans doute au-delà de 5 ans** pour certaines pathologies d'évolution lentes (carcinomes adénoïdes kystique, etc).

Il est intéressant de noter qu'à l'instar de la carbonothérapie, il n'y a pas pratiquement pas eu d'études randomisées en protonthérapie. Malgré une quarantaine de centres dans le monde et plusieurs dizaines de milliers de patients traités, ces études débutent seulement aujourd'hui, notamment aux USA. On peut donc considérer que la carbonothérapie commence cette validation indispensable plus précocement, mais il faut aussi insister sur le fait que seul des études multicentriques seront suffisamment dynamiques pour être conduites dans de bonnes conditions de temps et que ceci suppose d'avoir une offre de soin suffisante. En France et en Europe, l'infrastructure nationale **France HADRON** financée par le Programme d'Investissements d'Avenir devra être active en recherche clinique, aussi bien en protonthérapie qu'en carbonothérapie, et pour cela il est illusoire de vouloir s'appuyer seulement sur l'offre de soin étrangère qui va progressivement se refermer au fur et à mesure de la montée en puissance des recrutements nationaux de ces pays.

**Tableau XXI.A : Etudes prospectives en cours en carbonothérapie à HIT à Heidelberg (en fin 2013)**

Author, year / year of study [ref]	Type of study/ trial registration	Tumor type	Treatments	Protocol name	Required number of patients	Primary endpoint	Secondary endpoint
Combs 2013 [1]	Phase I NCT01795274	Locally pancreatic cancer	C (dose escalation) 14-18GyE x3fr + gemcitabine Vs. historical controls	PHOENIX-01	33	Acute toxicity	OS, PFS and response
Combs 2012 [2]	Phase I NCT01528683	Recurrent rectal cancer	C (dose escalation) 12-18GyE x3fr	PANDORA-01	45	Toxicity	PFS after re-irradiation
	Phase II NCT01528683		C (recommended dose from phase I)		39	PFS	OS, toxicity and safety
Combs 2011 [3]	Phase I NCT01167374	Advanced hepatocellular carcinoma	C 10-14GyE x 4fr (dose escalation)	PROMETHEUS-01	33	Toxicity	PFS and response
Jensen 2011 [4]	Phase II NCT01245985	Locally advanced SCCHN	TPF+cetuximab+IMRT 2Gy x25fr + C 3GyE x8fr	TPF-C-HIT	45	LC	DFS, PFS, OS, acute and late toxicity, proteomic and genomic analyses
Jensen 2011 [5]	Phase I/II NCT01192087	Adenoid cystic carcinoma(R1/R2)	Cetuximab+ C 3GyE x6fr + IMRT 1.8Gy x 5fr/wk x6wk	ACCEPT	49	Toxicity	LC, distant control, DFS, OS
Blattman 2010[6]	Phase I/II NCT01005043	Non-resected osteosarcoma	P 2GyE x27 fr + C 3GyE x6fr	OSCAR	20	Feasibility, toxicity	tumor response, DFS, OS

Combs 2010 [7]	Phase II NCT01165671	Primary glioblastoma	Photon 48-52Gy +Temozolomide + C 3GyE x 6fr Vs. Photon 48-52Gy +Temozolomide +P 2GyE x 5fr	CLEOPATRA	150 (75:75)	OS	PFS , toxicity and safety
Combs 2010 [8]	phase I NCT01166308	Recurrent or progressive gliomas	C (dose escalation) 10-16GyE x 3fr	CINDERELLA	58	Toxicity	OS after re-irradiation
	<b>Phase II<sup>R</sup></b> <b>NCT01166308</b>		C (recommended dose from phase I) Vs. fractionated stereotactic RT 2Gyx18fr				Survival after re-irradiation
Combs 2010 [9]	Phase II NCT01166321	Atypical meningioma-Simpson Grade 4 or 5	Postop (R2) Photon 48-52Gy + C 3GyE x6fr	MARCIE	40	3 year PFS	OS, safety and toxicity
Jensen 2010 [10]	Phase II NCT01154270	Malignant salivary gland tumours	IMRT 2Gy x25fr + C ions 3GyE x6fr	COSMIC	54	Mucositis incidence $\geq$ CTCAE <sup>°</sup> III	LC, DFS, toxicity
Nikoghosyan 2010 [11]	<b>Phase III</b> <b>NCT01182753</b>	Low and intermediate grade chondrosarcoma of skull base	P 70 GyE $\pm$ 5% Vs. C 60 GyE $\pm$ 5%	HIT	154 (77:77)	5 year LPFS	OS, PFS ,metastasis free survival, patterns of recurrence, LC rate and morbidity
Nikoghosyan 2010 [12]	<b>Phase III</b> <b>NCT01182779</b>	Chordoma of skull base	P 72 GyE $\pm$ 5% (2GyE x 4-6fr/wk) Vs. C 63 GyE $\pm$ 5% (3GyE x4-6fr/wk)	HIT-1	344 (172:172)	LPFS	OS, PFS , metastasis free survival, patterns of recurrence, LC rate and morbidity
2013 [13]	<b>phase I/II<sup>R</sup></b> <b>NCT01795300</b>	Skull base meningioma	C 3GyE x15fr Vs P 3GyE x15fr Vs hypofractionated photon 3GyE x 15fr Vs conventional photon 1.8GyE x 32fr	PINOCCHIO	80	toxicity	OS, PFS and quality of life
2013 [14]	<b>Phase II<sup>R</sup></b> <b>NCT01811394</b>	Sacrococcygeal chordoma	C 4GyE x16fr Vs. P 4GyE x16fr	ISAC	100	Toxicity/discontinuation of treatment	LPFS, OS and quality of life
2011 [15]	<b>Phase II<sup>R</sup></b> <b>NCT01641185</b>	Low or intermediate risk prostate cancer	C 3.3GyE x20fr Vs. P 3.3GyE x20fr	IPI	92	Toxicity	PSA, OS and quality of life
2010 [16]	Phase II NCT01220752	Nasal or paranasal sinus carcinoma (R1 or R2 or unresected)	C 3GyEx8fr + photon IMRT 2Gy x25fr	IMRT-HIT-SNT	30	Toxicity	LC, DFS, OS, acute and late toxicity

C=Carbon ions ; P=proton ; <sup>R</sup>=randomised ; OS=overall survival ; PFS=progression free survival ; DFS=disease free survival ; LC=local control; LPFS=local progression free survival

## Références (essais HIT)

- 1. Combs et al.** Phase I study evaluating the treatment of patients with locally advanced pancreatic cancer with C ion radiotherapy: the PHOENIX-01 trial. *BMC Cancer* 2013,13:419.
- 2. Combs et al.** Phase I/II trial evaluating C ion radiotherapy for the treatment of recurrent rectal cancer: the PANDORA-01 trial. *BMC Cancer* 2012, 12:137.
- 3. Combs et al.** Phase I study evaluating the treatment of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) with C ion radiotherapy: The PROMETHEUS-01 trial. *BMC Cancer* 2011,11:67.
- 4. Jensen et al.** Phase II study of induction chemotherapy with TPF followed by radioimmunotherapy with Cetuximab and intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in combination with a C ion boost for locally advanced tumours of the oro-, hypopharynx and larynx - TPF-C-HIT. *BMC Cancer* 2011,11:182.

- 5. Jensen et al.** Combined treatment of adenoid cystic carcinoma with cetuximab and IMRT plus C12 heavy ion boost: ACCEPT [ACC, Erbitux@ and particle therapy]. *BMC Cancer* 2011,11:182.
- 6. Blattmann et al.** Non-randomized therapy trial to determine the safety and efficacy of heavy ion radiotherapy in patients with non-resectable osteosarcoma. *BMC Cancer* 2010,10:96.
- 7. Stephanie E Combs, et al.** "Randomized phase II study evaluating a carbon ion boost applied after combined radiochemotherapy with temozolomide versus a proton boost after radiochemotherapy with temozolomide in patients with primary glioblastoma: The CLEOPATRA Trial". *BMC Cancer* 2010, 10:478. <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/10/478>
- 8. Stephanie E Combs, et al.** "Randomised phase I/II study to evaluate carbon ion radiotherapy versus fractionated stereotactic radiotherapy in patients with recurrent or progressive gliomas: The CINDERELLA trial". *BMC Cancer* 2010, 10:533. <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/10/533>
- 9. Combs et al.** Treatment of patients with atypical meningiomas Simpson grade 4 and 5 with a C ion boost in combination with postoperative photon radiotherapy: The MARCIE Trial. *BMC Cancer* 2010,10:615.
- 10. Jensen et al.** Combined treatment of malignant salivary gland tumours with intensity-modulated radiation therapy (IMRT) and C ions: COSMIC. *BMC Cancer* 2010,10:546.
- 11. Anna V Nikoghosyan, et al.** "Randomised trial of proton vs. carbon ion radiation therapy in patients with low and intermediate grade chondrosarcoma of the skull base, clinical phase III study". *BMC Cancer* 2010, 10:606. <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/10/606>
- 12. Anna V Nikoghosyan, et al.** "Randomised trial of proton vs. carbon ion radiation therapy in patients with chordoma of the skull base, clinical phase III study HIT-1-Study". *BMC Cancer* 2010, 10: 607. <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/10/607>
- 13.** <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01795300?term=C+ions&rank=11> (not yet recruiting)
- 14.** <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01811394?term=%22sacral+chordoma%22+and+%22C%22&rank=1>
- 15.** <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01641185?term=prostate+and+C&rank=1>
- 16.** <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01220752?term=%22paranasal+sinus+carcinoma%22+and+%22C%22&rank=1>

Tableau XXI.B : Etude prospective en préparation en carbonothérapie en France (en fin 2013)

Nom de l'étude et Promoteur	Pathologies incluses	Traitements comparés	Nombre de patients à inclure
<p>Première étude française prospective randomisée de l'intérêt médicale et économique de la radiothérapie par ions carbone (réalisée au HIT ou au CNAO).</p> <p>Promoteur HCL (Lyon)</p>	<p>i) les carcinomes adénoïdes kystiques (CAK) tête et cou</p> <p>ii) les sarcomes (tissus mous, ostéosarcomes et chordomes, sauf chondrosarcomes et chordomes de la base du crâne)</p>	<p><b>Ttt de ref :</b> RTE exclusive par photons et/ou protons recourant aux techniques les plus avancées (IMRT, stéréo, proton, etc).</p> <p><b>Ttt exp :</b> carbonothérapie (CTh) <u>CAK</u>: association de photons et CTh. CTh de 24 GyE en 8 fr dans le GTV ; Photons en RCMI de 50 Gy dans le CTV. <u>Sarcomes</u> : CTh exclusive de 60 GyE en 20 fr en 4 semaines.</p>	<p>250 patients en 4 ans à partir de fin 2012</p>

#### Référence :

**P Pommier, et al.** « Première étude française prospective randomisée de l'intérêt médicale et économique de la radiothérapie par ions carbone ». Abstract Congrès SFRO, Paris, 2011.

Tableau XXI.C : Etudes prospectives en cours en carbonothérapie à CNAO à Pavie (fin 2013)

Protocol	Protocol Description	Proton or Carbon	Fractions	Enrolled patients for certification
CNAO 59/2012/C	Carbon ions therapy of adenoid cystic carcinoma of salivary glands	Carbon	16	20
CNAO 510/2012/C	Carbon ions re-irradiation of pleomorphic adenoma relapses	Carbon	16	30
CNAO 511/2012/C	Carbon ions re-irradiation of recurrent rectal cancer	Carbon	dose escalation (2)	20
CNAO 512/2012/C	Carbon ions therapy of head and neck sarcoma	Carbon	16	15
CNAO 513/2012/C	Carbon ions therapy of trunk sarcoma	Carbon	16	15
CNAO 514/2012/C	Carbon ions re-irradiation of head and neck relapses	Carbon	10-30	15
CNAO 515/2012/C	Carbon ions therapy of malignant mucosal melanoma of head and neck	Carbon	16	15
CNAO 516/2012/C	Carbon ions therapy of high risk prostate carcinoma	Carbon	16	20
CNAO 517/2012/C	Carbon ions therapy of primary and secondary orbital tumors	Carbon	16	15
CNAO 518/2013/C	Pancreas tumors	Carbon	12	15
CNAO 519/2013/C	Malignant liver tumors	Carbon	12	15

## II.5. Données de tolérance

En début 2010 l'HAS écrivait que :

*« ... L'hadronthérapie par ions carbone peut induire des toxicités tardives qui ont été rapportées en particulier dans les indications suivantes : chordomes et chondrosarcomes de la base du crâne, sarcomes des tissus mous et du squelette axial, mélanomes choroïdes et tumeurs oculaires. ... »*

Aujourd'hui avec 3 ans supplémentaires de recul et une analyse exhaustive des complications rapportées par la plus longue expérience, celle du Japon, il apparaît que cette toxicité éventuellement notée au début lorsque les protocoles étaient en développement est aujourd'hui maîtrisée. Ce qui ressort de cette expérience est que la toxicité des carbones est plutôt moins importante à volume tumoral égal que celle de la photonothérapie, en particulier si l'on n'omet pas de prendre en considération les chimiothérapies qui sont nécessaires en association avec la photonothérapie pour améliorer les performances des traitements.

Cependant, le profil de toxicité de la carbonothérapie présente quelques particularités :

### II.5.1. Toxicité aiguë

Pour les réactions aiguës, le faible nombre de portes d'entrée pour un traitement donné de carbonothérapie, comme en protonothérapie, expose relativement plus qu'en photonothérapie actuelle (hautes énergies, multiples portes d'entrée et arthrothérapie) à des réactions cutanées. Ceci n'est

qu'exceptionnellement préoccupant, et si des cas de toxicités importantes (nécrose cutanée) ont été notés au début de l'expérience du NIRS, ces situations n'existent plus.

Dans les différentes études décrites précédemment, les taux de toxicités aiguës de grade 3 sont faibles au regard du bénéfice local obtenu et par rapport aux traitements conventionnels.

- Ainsi dans les études de Schultz-Ertner de 2003 et 2004, l'utilisation des ions carbone pour l'irradiation des **CAC**, donne des taux de toxicités aiguës de grade 3 de respectivement 12.5% et 6.8%.
- Dans les **mélanomes muqueux**, au Japon, l'irradiation par ions carbone, donne 1.7% de toxicités cutanées aiguës de grade 3 et 17.5% de mucites de grade 3.
- Dans l'étude de phase I/II de Schulz-Ertner, sur 44 patients porteurs d'un **chordomes** de la base du crâne, aucune toxicité de grade 3 aiguë n'était observée après irradiation avec des ions carbone. Dans l'actualisation des résultats sur 96 patients, le taux de toxicités aiguës de grade 3 était de 5.2%.
- Enfin l'irradiation au Japon des **sarcomes du squelette axial** est à l'origine de 10.5% de toxicités cutanées grade 3 (tumeurs superficielles) dans une étude, et dans une autre étude de 1.2% de toxicités aiguës de grade 3.
- Toujours au Japon, pour les **irradiations pelviennes et hépatiques**, la tolérance a été bonne avec aucune toxicité aiguë de grade  $\geq 3$  sur les quelques 357 traitements réalisés.

Il apparaît donc à travers ces études que le traitement par ions carbone de ces différentes localisations tumorales est à l'origine de toxicités aiguës dans 1.2% à 17.5% des cas. Les taux les plus élevés de toxicités aiguës grade 3 sont observés dans des situations particulières d'irradiation des tumeurs muqueuses ou proches de la surface de la peau (CHC superficiels ou carcinomes bronchiques très périphériques).

### **II.5.2. Toxicité tardive**

Pour les réactions tardives, outre l'interrogation sur les tumeurs secondaires qui est traitée à part, les traitements de tumeurs radio-résistantes nécessitant évidemment une forte dose biologique exposent à des toxicités tardives au niveau des tissus sains situés au contact ou même *dans* la tumeur. C'est par exemple le cas de neuropathies périphériques dans le traitement des tumeurs paraspinales ou de certains sarcomes. Là encore il faut tenir le plus grand compte de l'expérience accumulée au NIRS, au Japon puis en Europe pour déterminer les limites de tolérance de ces organes à risque et adapter à la carbonothérapie nos référentiels de limites de dose. Il est à noter que le recul dont on dispose actuellement a permis à la fois la détection, le traitement et l'ajustement efficace des pratiques. Il n'y a donc pas de véritable problème de recul face à ces risques, mais une expérience à élargir et partager. Il est à noter que la protonthérapie a aussi encore à apprendre dans ce domaine où sa toxicité neurologique n'est pas encore bien maîtrisée (nerf optique, tronc cérébral, moelle épinière, nerf périphérique) [Jones B. et al.].

Dans les différentes études décrites précédemment, les taux toxicité tardives de grade 3 sont, comme pour les toxicités aiguës, particulièrement faibles. Si on considère d'abord l'expérience allemande, voici ce qui en ressort :

- Dans les études d'irradiation des **CAC** de Schultz-Ertner de 2003 et 2004, l'utilisation des ions carbone n'a donné aucune toxicité tardive de grade 3.
- Dans l'étude de phase I/II de Schulz-Ertner, sur 44 patients porteurs d'un **chordomes** de la base du crâne, aucune toxicité de grade 3 tardive n'a été observée après irradiation avec des ions carbone.

Dans l'actualisation des résultats sur 96 patients, de nouveau aucune toxicité tardive de grade 3 n'a été observée.

Concernant l'expérience japonaise, une plus grande variété de situations a été décrite et les toxicités tardives par type de tumeurs sont résumées dans le **Tableau XXII** ci-après qui rassemble toutes les données actualisées lors du 2nd NIRS-ETOILE Joint Symposium en novembre 2011 à Lyon.

**Tableau XXII : Compilation des données de toxicité tardive du NIRS (Japon, 1994 à 2011)**

Site / type de tumeur	Protocoles	Doses et fractionnements	Taux de toxicité tardive	Remarques
<b>Skull base Chordomas (n = 76)</b>	Phase I/II 4-1997 to 2-2004 n=28 Phase II 2004 to 2-2011 n = 48	48 to 60.8GyE / 16fr 60.8GyE/16fr	3 cases of brain grade II	Median follow-up 46 months (range 3 – 158)
<b>Head &amp; Neck tumors of diverse types (ACC, MM, SCC, ADC, etc) excluding sarcomas (n = 404)</b>	Phase II protocols 9301 / 9504 / 9602 From 6-1994; 4-1996 and 4-1997	57.6GyE/16fr (n = 265) 64.0GyE/16fr (n = 142)	8 cases of skin grade II (2%)  14 cases of mucosal grade II (4%)	Median follow-up > 50 months
<b>Head &amp; Neck soft tissue sarcomas (n = 39)</b>	Phase I/II protocol 0006, from 4-2001 to 2-2008 n=41	70.4GyE/16fr	For n = 39; No grade II or more reaction	Follow-up of more than 6 months
<b>Mucosal malignant melanoma (n = 103)</b>	Phase II protocol 0007; from 4-2001 to 2-2011 n= 103	57.6GyE/16fr + chemotherapy DAV	For n = 103; No grade II or more reaction	Follow-up of more than 6 months
<b>Lung cancers (n = 129)</b>	Phase II protocols 9802 / 0001 From 4-2003 to 8-2010	36.0 to 46.0GyE/ one fr	For n = 128; skin reactions: 126 G I; 1 G II; 1 G III For n = 126; lungs reactions: 116 G I; 3 G II; 0 G III ou IV	Median follow-up 51 months (range 2.5 – 70)
<b>Bone and soft tissue sarcomas, Including chordomas (n = 514)</b>	Phase I/II 6-1996 to 2-2000 n=57 Phase II 4-2000 to 2-2011 n = 500	52.8 to 73.6GyE/16fr 70.4GyE/16fr	For n = 506; skin reactions: 4 G0; 475 G I; 20 G II; 6 G III; 1 G IV; 0 G V. For n = 439; Gastro-intestinal tract reactions: 437 G0; 2 G I; no G II G III G IV G V. For n = 46; Spinal Cord reactions: 45 G0; 0 G I; 1 G II; no G III G IV G V.	Median follow-up ≈ 42 months (range 13 – 112)
<b>Subgroup of sacral chordomas (n = 95*)</b>  * Not accounted in total	From 1996 to 2007	52.8 to 73.6GyE/16fr	For n = 95; 2 cases of G IV skin reaction requiring a skin graft; 15 cases of G III sciatic nerve complications	Median follow-up ≈ 42 months (range 13 – 112). <b>After 2007, 88 more cases have been treated with less toxicity (3 ports, 70.4GyE/16fr)</b>
<b>Liver cancer (n = 226)</b>	Many protocols from 1995 to 2006; dose escalation and nbr of fractions reduction.	79.5GyE/15fr to 38.8GyE/2fr	For n = 226; No case of grade IV hepatic tox.  Child-Pugh score increased of ≥ 2 points in 5% and 7%	Follow-up of more than 3 months

Site / type de tumeur	Protocoles	Doses et fractionnements	Taux de toxicité tardive	Remarques
	Standard protocol: 52.8GyE/4fr		of resp the small and large tumor group ( $\leq$ or $>$ 5 cm).	
<b>Recurrent rectal cancer, after initial surgery alone (n = 140)</b>	Phase I/II 4-2001 to 2-2004 n=38 Phase II 4-2004 to 2-2010 n = 102	Dose escalation: 67.2 to 73.6GyE/16fr Standard: 73.6GyE/16fr	For n = 102; The only late effects were 4 cases of pelvic abscess after tumor necrosis. (no relapse)	Follow-up of more than 3 months
<b>Recurrent rectal cancer, after initial surgery and radiotherapy (n = 23)</b>	Phase II	70.4GyE/16fr	For n = 23; Late effects were 6 cases (26%) of peripheral neuropathy and infection.	Follow-up of more than 3 months
<b>Prostate cancer (n = 1305)</b>	Phase I/II studies then phase II and standard	66.0GyE/20fr n = 250 63.0GyE/20fr n = 216 57.6GyE/16fr n = 539	Late tox $\geq$ Grade II; rectum and GU: 3.2 and 13.6%  2.3 and 6.1%  0.6 and 1.9%	Follow-up of more than 12 months
<b>Total: n = 2959</b>			<b>Late tox <math>\geq</math> Grade II: n' = 3523 exposed sites in treated patients n'' = 140 observations of late toxicities 4% (n''/n')</b>	

Il apparaît donc à travers ces résultats que le traitement par ions carbone de ces différentes localisations tumorales est à l'origine de toxicités tardives de grade supérieur ou égal à 2 de l'ordre de 4%. Seul 1 patient sur l'ensemble des patients inclus dans ces études a présenté une toxicité de grade 4 de nature cutanée qui a pu être résolue par une greffe de peau.

De manière évidente, la carbonothérapie est moins toxique que les traitements par photons réalisés pour des situations comparables, à savoir des traitements à intention curatrice de tumeurs en place [Thariat J. et al.; Revue 1 et Revue 2]. Il est non moins évident qu'il ne faut pas comparer à la radiothérapie standard réalisée à intention prophylactique qui se doit d'être absolument non toxique et qui concerne aujourd'hui près de 40% des indications de la radiothérapie (traitements complémentaires pré ou postopératoire des cancers du rectum, du sein, ORL, pulmonaires, sarcomes, etc). Dans ces indications, le thérapeute n'a aucune certitude de rendre service à son patient en particulier qu'il traite (le savoir en cette matière n'est que statistique), il est donc nécessaire d'être aussi peu délétère que possible.

### **II.5.3. Risque de cancer secondaire**

Le risque de cancer secondaire a été évoqué tout au long de l'histoire du développement de l'hadronthérapie ; tantôt évoquant un risque important qu'aucune donnée objective ne vient appuyer après plus de 12 000 patients traités en carbone et plus de 100 000 en proton ; tantôt évoquant un recul insuffisant alors qu'il y a plus de 50 ans de recul depuis les premiers traitements par protons et par hélium aux USA.

L'expérience américaine est la plus intéressante à cet égard car elle cumule trois avantages :

- Le recul indiscutable (>50 ans) ;
- La variété des particules utilisées (dont des particules plus lourdes que le carbone (néon, argon, silicium) qui sont considérées du point de vue de la radioprotection comme plus carcinogènes que le carbone) ;
- Le suivi des données dans un pays sensibilisé à la sécurité sanitaire.

Deux études ont été menées sur les patients traités entre 1975 et 1986 au LNBL aux USA [communication personnelle de Blakely et al.]. Ce groupe de patients comprend deux cohortes de patients : 609 patients traités par hélium et 299 patients traités par néon. L'analyse porte sur les patients ayant reçu une dose  $\geq 30$  GyE et qui ont eu une survie  $\geq 2$  ans.

Pour les patients traités par hélium (n = 609), 425 respectent les critères d'étude et 262 ont été traités pour des mélanomes choroïdiens. Le suivi moyen a été de 5,5 ans. Il a été observé 3/425 tumeurs secondaires soit 0,7%. Le délai de latence a été de 1,5 à 10 ans et les 3 tumeurs observées ont été : 2 fibrosarcomes et 1 ostéosarcome, ce qui correspond assez typiquement à des tumeurs radio-induites.

Pour les patients traités par néon (n = 299), 92 respectent les critères de l'étude avec un suivi moyen de 5,5 ans. Il a été observé 2/92 tumeurs secondaires soit 2,2%. Le délai de latence a été de 6 et 6,5 ans et les 2 tumeurs observées ont été : 1 sarcome indifférencié et 1 angiosarcome. Le patient atteint de cet angiosarcome avait une situation d'exceptionnelle susceptibilité au cancer. En effet il avait eu une radiothérapie par photons pour un rétinoblastome, puis avait reçu du néon pour un ostéosarcome probablement radio-induit par le premier traitement et à développé un angiosarcome 6 ans après la seconde irradiation. Là encore il s'agit de situations histologiques plutôt typiques de tumeurs radio-induites.

Ainsi si l'on fait abstraction du dernier patient qui ne traduit vraiment pas une cause spécifique des hadrons, on peut retenir un risque d'environ 1% de cancer secondaire en hélium (plus lourd que les protons, mais moins que les carbones) et en néon (plus lourd que les carbones). Compte tenu des populations observées, l'intervalle au seuil de 95% de confiance de ce risque est de [0,14%, 1,86% ; IC95].

On peut donc conclure de ces données que le risque est parfaitement observable avec le recul dont on dispose actuellement sur les séries des USA, du Japon et d'Europe, et qu'il se situe entre 1 pour mille et 2 pour cent patients traités. Compte tenu des indications curatrices qui sont retenues pour l'hadronthérapie, ce risque est négligeable et se compare très avantageusement au risque chirurgical ou médical en chimiothérapie [NG Ak, et al. ; Série Études - 39].

Au-delà de ces données factuelles, des études théoriques ont été faites pour évaluer comment les trois paramètres caractéristiques de l'hadronthérapie vis-à-vis du risque carcinogène pouvaient interagir mutuellement. Ces trois paramètres sont :

- Le volume irradié qui est considérablement diminué, facteur de protection
- La production de neutrons diffusés ce qui est un facteur de risque
- Le caractère plutôt non réparable et donc létales des lésions génomiques produites par les particules lourdes, facteur de protection

Uwe Schneider et coll. (PSI, Suisse) [Schneider, U. et al.; Miralbell R. et al.] ont sur ce principe réalisé une simulation du risque cumulé de cancer secondaire pour l'espérance de vie restante (ex d'une patiente de 37 ans) après traitement en mantelet pour la maladie de Hodgkin (MdH) irradié à la dose de 36 Gy. Il s'agit d'une situation emblématique de risque de cancers secondaires bien démontrée par les études épidémiologiques. A 15 ans de suivi la population guérie d'une MdH a un risque relatif de second cancer par rapport à la population générale qui varie selon les cohortes entre 20 et 100 [Ng AK & Mauch PM]. Ces auteurs montrent que c'est avec la protonthérapie que le risque serait le plus faible en comparaison des traitements classiques par photonthérapie: photons deux faisceaux: 25,6% ; photon IMRT multifaisceaux : 25,8% ; protons un faisceau : 10,2% ; protons multifaisceaux : 12,5%. Les auteurs dégagent de ces résultats une notion de « risque évitable » qui est nettement en faveur de l'hadronthérapie :

Pour les ions plus lourds, comme les ions carbonés, intervient en plus l'efficacité biologique relative qui traduit à la fois un plus grand pouvoir létal et un plus grand pouvoir mutagène vis-à-vis des cellules irradiées. Ces deux aspects ont tendance à se neutraliser mutuellement et on peut montrer qu'à partir d'une certaine dose, facilement atteinte par les traitements tels qu'ils sont proposés (peu de portes d'entrée et forte dose par fractions) l'effet létal l'emporte sur l'effet mutagène et il n'apparaît pas de risque aggravé de cancer secondaire [Jones B. (2)]. Ces études permettent d'expliquer pourquoi l'effet mutagène annoncé de l'hadronothérapie n'a pas été observé, et pourquoi il est vain de l'attendre encore compte tenu des milliers de patients dont on dispose.

### Références :

- Jones B, Wilson P, Nagano A, Fenwick J, McKenna G.** Dilemmas concerning dose distribution and the influence of relative biological effect in proton beam therapy of medulloblastoma. *BrJRadiol.* 2012May 2.
- Jones B.(2)** Modelling carcinogenesis after radiotherapy using Poisson statistics: implications for IMRT, protons and ions. *J Radiol Prot.* 2009 Jun;29(2A):A143-57.
- Miralbell R, Lomax A, Cella L, Schneider U.** Potential reduction of the incidence of radiation-induced second cancers by using proton beams in the treatment of pediatric tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Nov 1;54(3):824-9.
- Ng AK, Kenney LB, Gilbert ES, Travis LB.** Secondary malignancies across the age spectrum. *Semin Radiat Oncol.* 2010 Jan;20(1):67-78.
- Ng AK, Mauch PM.** Late effects of Hodgkin's disease and its treatment. *Cancer J.* 2009 Mar-Apr;15(2):164-8.
- NIRS et al.** Proceedings of NIRS-ETOILE 2<sup>nd</sup> joint symposium 2011 on carbon ion radiotherapy November 2011: 12-72.
- Revue 1 :** Screening for late effects. in *Cancer Treat Res.* 2009;150.(Monographie complète sur les effets secondaires en radiothérapie et oncologie)
- Revue 2 :** Radiation dose-volume effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Mar 1;76(3 Suppl).(monographie complète sur les effets dose-volume en radiothérapie) .
- Schneider U, Lomax A, Lombriser N.** Comparative risk assessment of secondary cancer incidence after treatment of Hodgkin's disease with photon and proton radiation. *Radiat Res.* 2000 Oct; 154(4): 382-8.
- Schulz-Ertner D, et al.** «Results of carbon ion radiotherapy in 152 patients ». *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 58(2):631-640.
- Schulz-Ertner,D , et al.** «Acute radiation-induced toxicity of heavy ion radiotherapy delivered with intensity modulated pencil beam scanning in patients with base of skull tumors» *Radiother Oncol,* 2002;64:189–195.
- Schulz-Ertner,D, et al.** « Effectiveness of carbon ion radiotherapy in the treatment of skull-base chordomas » *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*2007;68(2):449–457
- Série Études - 39 -** Étude pilote pour l'estimation du risque iatrogène dans les établissements de santé en France - Rapport final - Tome 1 (pdf - 281.1 ko - 1er/11/2003 - (MAJ:25/04/2012)) ; <http://www.drees.sante.gouv.fr/IMG/pdf/serieetud39a.pdf>
- Thariat J, Bolle S, Demizu Y, Marcy PY, Hu Y, Santini J, Bourhis J, Pommier P.** New techniques in radiation therapy for head and neck cancer: IMRT, CyberKnife, protons, and carbon ions. Improved effectiveness and safety? Impact on survival? *Anticancer Drugs.* 2011 Aug;22(7):596-606.

### **III. Données médico-économiques de la carbonothérapie**

#### **III. 1. Données actuelles de la littérature sur le coût de l'hadronthérapie par ions carbone**

D'une manière générale les travaux sur les aspects médico-économiques de l'hadronthérapie restent rares. On peut faire une très brève analyse de la littérature disponible :

- a) Travaux rapportant des observations et des données médico-économiques  
Trois publications présentent une étude de coût faite sur le terrain de manière rétrospective :
  - i) La publication de NP Ploquin et coll qui étudie les coûts comparés de la radiothérapie classique dans différents pays essentiellement anglophones de niveau sanitaire comparable dégageant des coûts moyens par patients comparable d'un pays à l'autre. Il propose aussi une étude de la progression de ces coûts.
  - ii) La publication de Y Nakagawa et coll étudie pour le Japon le coût complet technique du traitement spécialisé par hadronthérapie selon trois modalités : protons, carbone et BNCT en se basant sur les coûts d'infrastructure de fonctionnement et de personnel. Les coûts estimés sont donc évidemment incomplets car ils ne comprennent ni l'environnement médical de la prise en charge de la maladie ni les frais de séjour ou de déplacement. Par ailleurs ils sont variables selon le nombre de patients traités par an dans chaque établissement. Ainsi en toute logique en passant de 500 à 1000 patients traités par an le prix est grossièrement divisé par deux. Comme ETOILE se propose de traiter environ 1000 patients carbone par an pour atteindre son équilibre économique, à ce niveau d'activité cette partie du coût technique carbone au Japon est de 16 000\$ en moyenne, il s'y ajoute donc environ 14 000\$ pour l'«environnement médical» du traitement puisque le tarif du NIRS est facturé à 30 000\$ (valeur 2010).
  - iii) Enfin les publications de O. Jäkel et coll, A. Mobaraki et coll. qui seront analysées en détail plus loin. Elles comparent l'efficacité médicale des traitements classiques et des ions carbone pour deux indications phares de la carbonothérapie : les chordomes de la base du crâne et les rechutes pelviennes de cancers du rectum. Ces deux études sont très prudentes et n'ont pas tendance à maximiser les différences entre les deux approches qui restent clairement en faveur de la carbonothérapie.
- b) Travaux proposant une approche conceptuelle de l'analyse des coûts : la publication de M Pijls-Johannesma et coll. présente une réflexion basée sur les coûts et les coûts effectifs de traitement et propose une méthode de simulation du devenir des patients en fonction des thérapies mises en œuvre, présentée sous le nom de modèle des trois états de Markov. Cette méthode est systématiquement utilisée au cours des études cliniques de validation ou de suivie des patients en hadronthérapie pour conforter les connaissances dans ce domaine où elles sont encore limitées.
- c) Enfin deux articles de Boston proposent des réflexions d'une part sur l'inutilité d'une démonstration médicale au-delà des évidences physiques de l'intérêt de la protonthérapie (il s'agit de H Suit et coll) et d'autre part A. Zietman attire l'attention sur l'intérêt d'avoir un consensus sur les indications de la protonthérapie et de le respecter sous peine de surcoûts pour les régimes sociaux. Ces réflexions peuvent s'appliquer aussi à la carbonothérapie.

#### **Références :**

**Baron MH, Pommier P, Favrel V, Truc G, Balosso J, Rochat J.** A "one-day survey": as a reliable estimation of the potential recruitment for proton- and carbon- ion therapy in France. *Radiother Oncol.* 2004 Dec;73 Suppl 2:S15-7. .

**Jäkel O. et al.** On the cost-effectiveness of carbon ion radiation therapy for skull base chordoma. *Radiation and Oncology* 2007 ; 83 : 133-138 .

**Mobaraki A.,** T. Ohno, S. Yamada, H. Sakurai, T. Nakano. Cost-effectiveness of carbon ion radiation therapy for locally recurrent rectal cancer. *Cancer Sci* April 2010

**Nakagawa Y.** et al. Cost analysis of radiotherapy, carbon ion therapy, proton therapy and BNCT in Japan. *Applied Radiation and Isotopes* 2009; 67 : S80-S83

**Pijls-Johannesma M.,** Pommier P., Lievens Y. Cost-effectiveness of particle therapy : current evidence and future needs. *Radiotherapy and Oncology* 2008 ; 89 : 127-134. Updated in:

**De Ruyscher D,** Mark Lodge M, Jones B, Brada M, Munro A, Jefferson T, Pijls-Johannesma M. Charged particles in radiotherapy: a 5-year update of a systematic review. *Radiotherapy and Oncol.* 2012;103:5-7

**Ploquina NP,** Dunscombe PB. The cost of radiation therapy. *Radiotherapy and Oncology* ; 2008 ; 86 : pp 217-223

**Suit H.** et al. Should positive phase III clinical trial data be required before proton beam therapy is more widely adopted ? No. *Radiotherapy and Oncology* 2008 ; 86 : 148-153

**Zietman A.** The Titanic and the iceberg : prostate proton therapy and health care economics. *J of Clin Oncol* 2007; 25: 3565-66.

### **III. 2. Tarifs pratiqués ou négociés pour l'hadronthérapie par protons et par ions carbone**

**En France la protonthérapie** a un tarif de remboursement sécurité social depuis plusieurs années. Il s'agit du code CCAM **ZZNL045**. Ce tarif se décline exactement comme pour la radiothérapie standard, avec un forfait de préparation qui s'élève à 1074€ et un tarif par séance de 1017€. Ainsi, par exemple, une protonthérapie « complète » de 70 Gy qui est réalisée en fractionnement classique à raison de 35 séances de 2 Gy par séance va-t-elle être facturée à l'Assurance Maladie 36 669 €. Le caractère multifractionné (comme la photonthérapie) révèle ici tout son caractère pénalisant pour la protonthérapie.

Il est à noter que ce prix est particulièrement « raisonnable ». Une protonthérapie similaire aux USA est fréquemment tarifée 150 000 US\$ soit environ 111 000 €. Les centres américains étant des institutions à but lucratif, ces tarifs relèvent d'une autre logique économique que celle de l'Europe.

**En carbonothérapie,** actuellement seul le NIRS au Japon et le centre HIT à Heidelberg offrent des traitements par ions carbone accessibles à des patients nationaux et étrangers. CNAO, le centre italien a ouvert en septembre 2011 aux traitements par protons et a commencé les traitements par ions carbone au deuxième semestre 2012.

Une interrogation individuelle de ces différents centres permet d'avoir une première approche de ce qu'est et de ce que pourra être le tarif proposé aux patients. D'une manière générale ces informations correspondent plutôt à une approche forfaitaire, ce qui ne préjuge pas d'une construction plus modulaire lors du fonctionnement réel des centres.

**Au NIRS le prix officiel** d'un traitement par ions carbone est de 3,140 M¥ ce qui est traduit par 32 000 € (taux de change mai 2012). Ce tarif ne correspond qu'au prix de revient du traitement par ions carbone qui est validé par les autorités de santé japonaises depuis environ 6 ans. Ce coût correspond au mode de fonctionnement actuel des centres japonais et pourrait évoluer dans les années à venir, soit baisser en cas d'activité plus intensive de ces centres, par exemple 1000 patients par an et par centre [Nakagawa Y. et al.] soit augmenter pour permettre l'amortissement des nouveaux centres construits en recourant à l'emprunt (Tosu-Saga, Kanagawa) . Ce tarif ne comprend pas les coûts associés tels que l'hospitalisation et les soins courants associés, etc. A noter que ce tarif est pris en charge par les assurances des patients mais ne correspond pas à un tarif de remboursement opposable d'une quelconque assurance universelle telle que la CNAM française avec le système d'ALD.

#### **En Allemagne:**

Le tarif du forfait d'un traitement complet par carbonothérapie négocié avec les assurances maladies [Jäkel O. et al.] a été fixé à 19 500€ en 2007, non compris les coûts médicaux supplémentaires probablement pris en charge par les mutuelles ou l'assurance. Ce tarif a été réévalué récemment à plus

de 24 000 €. Le Centre de Heidelberg, dont le coût de construction a été financé pour moitié par des subventions publiques, est à ce jour le seul centre en fonctionnement. Les centres de Marburg et Kiel, construits tous les deux par Siemens, ont connus des péripéties contractuelles ayant provoqué le retrait de Siemens de la branche particule thérapie. Selon les dernières informations en date, seul le centre de Marburg va ouvrir fin 2013.

Ainsi, la situation allemande a beaucoup évolué ces dernières années. A cet égard la situation au Japon est bien plus saine et mature avec 4 industriels capables de construire de tels centres et agissants en compétition.

**Enfin en Italie**, le centre CNAO a ouvert en septembre 2011. Sa construction a été financée à 100% par des subventions dont 86% de l'Etat, sans aucun emprunt, donc sans aucune charge financière d'investissement pesant sur les coûts de traitement. Le principe d'un tarif forfaitaire avec trois niveaux différents selon la complexité et le nombre de séances de traitement a été retenu 2007-2008 et les discussions tarifaires se sont conclues avec les résultats présentés dans le Tableau XXIII [R. Orrechia, comm pers, 31-8-2009] ci-dessous.

**Tableau XXIII : Tarifs italiens 2009 négociés avant l'ouverture de CNAO en 2012**

Tarifs des traitements d'hadronthérapie pour CNAO en Italie négociés en 2009 et confirmés en 2013			
Type de faisceau	Traitement stéréotaxique 1 à 3 fractions	Complément de dose (« boost ») jusqu'à 6 fractions	Traitement complet de 12 à 16 fractions
Protons	16 à 17000 €	10 à 11500 €	24000 €
Carbones	18 à 19000 €	12 à 14000 €	24000 €

Ces tarifs annoncés avant l'ouverture de CNAO, ont été entièrement confirmés en fin 2013 par CNAO (Symposium NIRS-MedAustron décembre 2013).

Nous n'avons à ce jour aucune information sur les prévisions de tarif aux USA, mais compte tenu de la réalité des prix très lucratifs pratiqués pour les protons aux USA (cent cinquante milles (150 000) US\$ pour le traitement d'une prostate), on peut s'attendre à des niveaux de coût beaucoup plus élevés que ce qui sera proposé en Europe et au Japon, probablement 3 à 4 fois plus élevé.

Ainsi peut-on constater pour les centres financés par subvention (donc sans charge financière pesant sur le coût de fonctionnement) une sorte de convergence euro-japonaise autour du coût de l'ordre de 28000€ le traitement de carbonothérapie. **Un tarif d'environ 35 000 € (valeur 2012) pour un traitement par ions carbone semble une hypothèse raisonnable pour la France à l'ouverture de son centre, compte tenu du fait que le centre ETOILE sera essentiellement financé par l'emprunt.**

Enfin, une estimation du surcoût du traitement d'un patient français à l'étranger est donnée dans le tableau ci-dessous pour les principaux centres de carbonothérapie. D'une manière générale le surcoût pour un traitement à l'étranger serait d'environ **6000€ par patient**, voir Tableau XXIV ci-dessous.

**Tableau XXIV : Frais supplémentaires pour traitement à l'étranger**

Les centres de soin carbone	NIRS		CNAO		HIT		MEDAUSTRON	
Pays	Japon		Italie		Allemagne		Autriche	
Ville du centre de soin carbone	Chiba		Pavie		Heidelberg		Wiener- Neustadt	
Aéroports de référence	Paris/Tokyo		Paris/Milan		Paris/Francfort		Paris/Vienne	
Items/ tarifs	Tarif unitaire	Cout/ patient	Tarif unitaire	Cout/ patient	Tarif unitaire	Cout/ patient	Tarif unitaire	Cout/ patient

LOGISTIQUE								
<b>Voyage</b>								
Déplacement domicile à aéroport de Paris	120	120	120	120	120	120	120	120
Billet d'avion aller-retour	1000	1000	1068	1068	1037	1037	1100	1100
Transfert aéroport/Hôtel aller/retour	20	20	30	30				
Déplacement train / aéroport- centre de soin Aller-retour	0	0	0	0	74	74	43	43
<b>Hébergement</b>								
Nuit d'hôtel *	70	2170	80	2480	80	2480	80	2480
<b>Accompagnement</b>								
Assistance de vie et interprète (mi-temps)	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
<b>Autres frais</b>								
Forfait Subsistance 3 repas /jour	20	620	20	620	20	620	20	620
Forfait Déplacements sur place (2/j x 17)	15	510	15	510	15	510	15	510
<b>Total logistique</b>		<b>5440</b>		<b>5828</b>		<b>5841</b>		<b>5873</b>

SOINS								
Traitement carbone		32000		24000		24000		?
Actes médicaux hors forfait de traitement		1500		1500		8500		0
<b>Total soins</b>		<b>33500</b>		<b>25500</b>		<b>32500</b>		<b>?</b>

<b>TOTAUX</b>		<b>38940</b>		<b>31328</b>		<b>38341</b>		<b>?</b>
---------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	----------

Coûts en Euro TTC ( à l'exception des taxes locales de séjour)

**Conditions de base communes à l'évaluation tarifaire pour l'ensemble des pays:**

\* Hébergement en chambre 1 personne / sans déjeuner ni diner.

Durée de séjour : 31 nuitées. Hôtel de type 2\* *Attention, il s'agit de tarifs à titre indicatifs qui ne sont pas réservés.*

**Conditions particulières par pays :**

Japon : Actes médicaux hors forfait médicaux. Une semaine de préparation (4 séances) puis trois semaines de radiothérapie par ions carbone (12 séances plus 1 Cs avant départ).

Italie : Tarif forfaitaire avec trois niveaux différents selon la complexité et le nombre de séances de traitement.

**Il faut noter qu'à ce jour aucun centre étranger n'a pris en compte dans son fonctionnement un recrutement systématique et important de patients étrangers. On peut aisément constater que par rapport à leurs populations nationales, l'Allemagne et l'Italie, restent sous-équipées. Aussi, lorsque les recrutements de ces pays seront installés, l'accès aux patients étrangers et en particulier français deviendra très limité, voire impossible.**

### III. 3. Etude du service médical rendu et « cost effectiveness »

L'hadronthérapie par ions carbone et même par protons, représente une véritable rupture tarifaire par rapport à la radiothérapie conventionnelle, même évoluée sous forme de radiothérapie 3D avec modulation d'intensité par une technique ou une autre (de nombreuses variantes existent actuellement selon la taille la forme et la situation anatomique du volume à traiter : Linac, Tomotherapy, Cytberknife...). La radiothérapie conventionnelle est de loin le traitement le plus efficace médicalement et économiquement du cancer (cf chapitre III.3. sur les données comparatives). Par rapport à cette base « habituelle », il est normal que l'hadronthérapie s'en distingue du fait de sa technicité et de la complexité des traitements qu'elle met en œuvre.

Cependant, **la différence entre la radiothérapie conventionnelle et l'hadronthérapie en termes de coût par guérison supplémentaire n'est pas aussi considérable qu'il y paraît de prime abord.** Il est même assez facile de démontrer que dans le strict respect des indications électives, l'hadronthérapie peut être plus « cost effective » que les traitements classiques<sup>12</sup>.

Tout d'abord, dans leur ensemble ces deux techniques ne s'adressent pas aux mêmes patients. En particulier il existe une très grande part de la radiothérapie conventionnelle dévolue soit à des traitements palliatifs (près de 20%) soit à des traitements adjuvants, prophylactiques ou complémentaires de la chirurgie (près de 40%) dont **l'impact sanitaire est de plus en plus réduit en terme de capacité curatrice du fait des progrès conjugués du dépistage précoce, de la chirurgie et de la chimiothérapie adjuvante.** Deux exemples sont démonstratifs à cet égard, celui de la radiothérapie préopératoire des cancers du rectum et celle de la radiothérapie post-opératoire des cancers du sein.

*Dans le cas du cancer du rectum, la chimio-radiothérapie préopératoire qui est réalisée systématiquement pour les tumeurs T3 ou N+ permet de réduire d'un facteur 3 le risque de rechute locale<sup>13</sup>. Ce risque après chirurgie réalisée dans les conditions recommandées est de 7 à 15% actuellement. La radiothérapie (qui est en réalité une chimio-radiothérapie) va donc réduire ce risque à 2 à 5% et ne va donc être réellement utile qu'à 5 à 10% des patients traités. Pourquoi sont-ils tous traités ? Parce qu'on ne sait pas actuellement prévoir qui en a réellement besoin. Le résultat est cependant que 90 à 95% des patients sont traités en ignorance du bénéfice individuel réel ou non de la procédure. Le coût d'une guérison supplémentaire par la radiothérapie est donc de 10 à 20 fois celui du coût de la radiothérapie elle-même, soit un chiffre bien supérieur en moyenne à 30000€ ; on peut estimer que 400 à 800 patients par an en France tirent réellement bénéfice de ce traitement à ce coût résultant. La question de continuer à réaliser ces irradiations se posera inéluctablement et représente une facette d'un sujet en pleine actualité<sup>14</sup>.*

*La situation du cancer du sein est moins troublante, la radiothérapie fait partie du traitement conservateur du sein, elle permet de sécuriser la chirurgie qui est réalisée face à des tumeurs de plus en plus petites du fait du dépistage. Son impact reste plus important que pour le cancer du rectum. Elle est probablement utile à 25 à 30% des patientes. Ce qui représente donc un triplement ou un quadruplement du prix de base pour un traitement curatif, soit environ 14 000 à 18 500 €. Compte tenu de la fréquence de cette maladie cela représente environ 7500 patientes par an en France qui tirent réellement bénéfice de ce traitement à ce coût résultant. Là encore l'état actuel des connaissances ne permet pas de distinguer ni a priori, ni a posteriori ces patientes mais en réponse à ce constat une évolution des pratiques se fait jour : irradiation partielle du sein et irradiation per-opératoire en une seule séance, etc.*

Si l'on poursuit ce même raisonnement, à titre purement spéculatif, pour l'ensemble de la radiothérapie conventionnelle, non palliative, (cf Tableau XXIV ci-dessous) en considérant cependant qu'un traitement palliatif ou celui d'une tumeur en place est utile dans 100% des cas, on aboutit à la notion qu'environ 20% seulement (coefficient cumulé de « correction d'utilité » égal à 4,9) de la radiothérapie

<sup>12</sup> O. Jäkel et al. Et A. Mobaraki et al.

<sup>13</sup> J.Balosso et al. Traitements préopératoires. In Monographie sur le Cancer du Rectum ; Association Française de Chirurgie 2009 ; ed. E. Rullier et J.L. Faucheron.

<sup>14</sup> Des chercheurs et médecins de grandes institutions de premier plan dans la lutte contre le cancer se sont réunis, jeudi 9 et vendredi 10 juillet 2009 à Paris, à l'initiative de l'Institut de cancérologie Gustave Roussy (IGR) de Villejuif (Val de Marne) et du M.D. Anderson Cancer Center de l'Université du Texas à Houston pour réfléchir sur les traitements personnalisés du cancer. C'est le sens de ce colloque WIN (Worldwide Innovative Networking in personalized cancer medicine).

actuellement pratiquée est « utile » aux patients qui la reçoivent. La radiothérapie conventionnelle pour « sa part efficace » ou du moins visant une cible présente et menaçante, si elle est comparée à un traitement proposé uniquement à des patients porteurs de tumeurs non traitables autrement, comme c'est le cas de l'hadronthérapie par ion carbone, est donc 5 fois plus chère qu'il n'y paraît de prime abord. Son coût moyen est donc plus proche de 20 000 € que de 3 ou 4 000 €. Et ainsi, à « service rendu égal » l'hadronthérapie n'apparaît guère plus que 1,5 fois plus chère et ce pour des tumeurs très particulières en nombre limité et difficiles voire impossible à traiter autrement. Enfin, dans ces cas l'hadronthérapie est substitutive de la radiothérapie conventionnelle voire de traitements beaucoup plus onéreux tels que les « thérapies ciblées ».

**Tableau XXV : Estimation de la part efficace de la radiothérapie conventionnelle**

Localisation et indication de radiothérapie conventionnelle	Proportion relative (%) <b>A</b>	Fraction de traitements utiles (curatif et impact sur la survie) (%) <b>B</b>	Coefficient de « correction d'utilité » * <b>C = 100/B</b>	Contribution au coefficient global de « correction d'utilité » <b>D = C x A/100</b>
Radiothérapie palliative	exclue de cette modélisation car son coût spécifique est souvent très faible car simplifiée et hypofractionnée dans la plupart des cas			
ORL non opéré	10	100	1	0.1
ORL post-op	10	65	1.53	0.153
Sein post-op	20	15	6.67	1.334
Prostate	20	30	3.33	0.666
Bronche	15	20	5	0.75
Rectum pré-op	10	7	14.28	1.428
Tumeurs cérébrales	7	100	1	0.07
Pancréas	6	20	5	0.3
Lymphomes	2	20	5	0.1
	100	--	--	4.901*
* En pratique cette valeur représente le nombre de patients à traiter pour apporter un certain bénéfice clinique à un patient				

Il faut noter que ces remarques sont également valables pour les chimiothérapies adjuvantes, (cancers du sein, du colon, du poumon et du pancréas) ce qui les placent à des niveaux de « coût utile » bien supérieur à leur niveau apparent d'un facteur 3 à 5 voire bien plus pour les cancers du poumon et du pancréas où l'impact clinique, « l'utilité clinique », bien que « statistiquement significatif » est vraiment très faible.

Outre cette approche essentiellement mathématique de la relativité des coûts, une approche plus médico-économique consiste à **comparer le coût global de la prise en charge, rechute et traitements de support inclus, d'une approche par rapport à l'autre**. Ce travail a déjà été fait dans deux indications électives de carbonothérapie, les chordomes (travail allemand) et les rechutes de cancers du rectum (travail japonais).

Dans le cas des chordomes de la base du crâne, O. Jäkel et coll (op cit<sup>12</sup>) démontrent de manière parfaitement convaincante que le coût global de la prise en charge est plus faible par hadronthérapie (96 patients traités) que par traitement classique du fait à la fois du caractère substitutif et de la réduction des taux de rechute et donc des coûts afférents aux traitements (sans issue curative) des rechutes (10 rechutes tirées au sort et étudiées en détail) (cf Tableau XXVI ci-dessous).

Tableau XXVI : Analyse comparée du coût total de la prise en charge des chordomes par Rx vs Carbone

Taux de contrôle local à 5 ans	Coût du traitement primaire	Coût des rechutes	Coût total en €	
			Traitement long	Traitement hypofractionné
<b>35% (photons)</b>	27 100 €	<b>52 956 €</b>	80 056 €	--
<b>50% (photons)</b>	27 100 €	<b>40 735 €</b>	67 835 €	--
<b>60% (carbones)</b>	43 600 €	<b>32 588 €</b>	76 188 €	<b>72 188 €</b>
<b>70% (carbones)</b>	<b>43 600 €</b>	<b>24 441 €</b>	68 041 €	<b>64 041 €</b>

Dans le cas des rechutes pelviennes de cancers du rectum, A. Mobaraki et coll. (op cit<sup>12</sup>) analysent de manière beaucoup plus approfondie l'efficacité économique des ions carbonés en comparaison avec les traitements classiques. En réalité l'étude porte d'une part sur une série de référence appariée traitée de manière nettement plus sophistiquée que la moyenne pratiquée de manière courante (traitement plus complexe et long qui réduit d'autant le différentiel avec les carbonés, notamment par l'utilisation de l'hyperthermie, peu pratiquée dans le Monde). La comparaison porte sur la totalité des coûts directs des traitements, des complications et des re-rechutes. Elle ne prend pas en compte les coûts indirects (pertes de productivité, souffrance de l'entourage, etc). La comparaison est aussi réalisée pour la moyenne de séries publiées. Les résultats sont donnés en valeurs absolues mais surtout en ICER (incremental cost-effective ratio). Ainsi, si l'on prend comme taux de change du Yen au moment de cette étude une valeur de 143,87¥ / 1€, la carbonothérapie permet une meilleure survie de patients traités par rapport au traitement classique au prix de 93,50€ (quatre vingt treize euros et cinquante centimes !) par année supplémentaire de survie sans rechute et 92€ par pourcent de taux de survie supplémentaire. Autrement dit l'incrément de performance thérapeutique des carbonés efface complètement son propre surcoût dans cette étude<sup>15</sup>.

Cette approche est testable pour toutes les indications de l'hadronthérapie et représente un argument très important en faveur de ces traitements très ciblés dont les performances (comme pour tout traitement) nécessitent le respect absolu des indications.

#### III. 4. Données économiques comparatives

Dans le chapitre précédent le prix de l'hadronthérapie a été comparé à celui de la radiothérapie « classique », il est aussi utile de resituer la radiothérapie dans les dépenses de santé et les dépenses du traitement du cancer et d'y situer aussi l'hadronthérapie.

#### Dépenses de santé et dépense de cancérologie en France<sup>16</sup> :

Sur un total de 167 milliards d'euros de dépenses de santé en France en 2011<sup>17</sup> soit 8.6% du PIB, la **part concernant le cancer se situe entre 8 et 11% soit environ 15 milliards d'euros** pour l'Assurance Maladie.

<sup>15</sup> "The ICER for CIRT based on the calculated survival rate was ¥6428 per 1% increase in survival. (44,70€)...The average ICER for CIRT in terms of disease-free survival was ¥13 454 /year (93,50€) of disease-free survival, while the average ICER due to CIRT per 1% increase in survival rate was ¥13 221.(92€)"

<sup>16</sup> En 2007 l'INCa a publié un ouvrage sur les données économiques du cancer en France pour l'année 2004 [Analyse économique des coûts du cancer en France, INCa, mars 2007, 142p ; [http://www.e-cancer.fr/v1/fichiers/public/etude\\_economieducancer.p](http://www.e-cancer.fr/v1/fichiers/public/etude_economieducancer.p)]. Ces données datent donc de 8 ans et n'ont pas été mises à jour ou leur mise à jour n'est pas accessible. Cependant le rapport INCa : "[Situation de la chimiothérapie en France en 2010](#)" ainsi que l'avis de l'Académie de médecine "[Mise au point sur la prescription des molécules onéreuses en cancérologie](#)" (mise en ligne le 16/03/2011) permettent de se faire une idée de l'évolution des coûts des traitements médicaux du cancer. De toute façon il nous paraît-il important de souligner les évolutions économiques intervenues depuis notamment l'augmentation de 28% de l'ONDAM et l'augmentation de 10% des cas de cancers durant la même période. Considérer que la part du cancer représente de 8 à 11% des dépenses en 2011, alors quelles étaient de 7 à 10% en 2004 paraît donc vraisemblable.

<sup>17</sup> Source : Eco-santé France 2012, IRDES et INSEE pour le PIB

Ces dépenses permettent de soigner environ 365 500 nouveaux patients par an<sup>18</sup>. La moitié de ses patients vont guérir essentiellement grâce au traitement efficace par chirurgie et radiothérapie des formes loco-régionales de ces maladies. Ces deux domaines qui sont aussi les plus efficaces sur le plan médico-économique coûtent respectivement 2,7 et 0,93 milliards d'euros au système de santé, ce qui représente respectivement 18 et 6 % des dépenses consacrées au traitement du cancer (cf tableau ci-dessous).

### Dépenses de radiothérapie en France<sup>16</sup> :

Tableau XXVII : Coûts 2004, ref [Analyse économique des coûts du cancer en France, INCa, mars 2007, p127]

E. ESTIMATION DES COÛTS PAR LOCALISATION ET PAR TYPE DE TRAITEMENT									
TABLEAU A-1 ESTIMATION DES COÛTS PAR LOCALISATION ET PAR TYPE DE TRAITEMENT									
Localisation anatomique de la tumeur	Total en €	Chirurgie		Chimiothérapie		Radiothérapie		Autres	
		€	%	€	%	€	%	€	%
Appareil digestif	1 534 359 252	601 334 469	39%	358 487 013	23%	56 807 521	4%	517 730 249	34%
Hématologie	965 937 257	62 056 787	6%	263 020 654	27%	19 056 597	2%	621 803 219	64%
Sein	788 912 074	246 481 645	31%	208 803 268	26%	213 740 563	27%	119 886 599	15%
Appareil respiratoire	706 697 556	117 316 876	17%	203 511 262	29%	49 862 421	7%	336 006 998	48%
Organes génitaux masculins	506 566 276	214 965 069	42%	35 965 760	7%	122 438 652	24%	133 196 795	26%
VADS	416 624 689	130 081 990	31%	57 577 067	14%	93 816 742	23%	135 148 889	32%
Voies urinaires	394 514 883	233 611 450	59%	43 055 266	11%	8 285 180	2%	109 562 987	28%
Organes génitaux féminins	292 324 202	117 233 500	40%	71 330 056	24%	32 737 206	11%	71 023 439	24%
Peau	144 231 728	96 192 690	67%	10 330 057	7%	9 035 303	6%	28 673 677	20%
Système nerveux central	141 349 021	51 799 982	37%	12 347 850	9%	23 724 317	17%	53 476 872	38%
Thyroïde et autres g. e.	58 737 301	25 035 638	43%	2 230 152	4%	6 114 521	10%	25 356 990	43%
Tissus mous	45 004 533	10 621 759	24%	12 728 819	28%	6 855 378	15%	14 798 577	33%
Os	44 798 445	12 747 633	28%	15 617 114	35%	2 970 767	7%	13 462 932	30%
Œil	7 322 193	3 270 298	45%	780 349	11%	909 058	12%	2 362 488	32%
Méta, SMD et autres loc.	1 062 506 113	210 907 504	20%	371 704 749	35%	92 162 142	9%	387 731 718	36%
<b>Total</b>	<b>7 109 885 521</b>	<b>2 133 657 289</b>	<b>30%</b>	<b>1 667 489 436</b>	<b>23%</b>	<b>738 516 368</b>	<b>10%</b>	<b>2 570 222 428</b>	<b>36%</b>

Si l'on s'intéresse de plus près à la **radiothérapie** qui est pratiquée dans quelques 180 centres en France, celle-ci concerne environ 180 000 patients par an avec un coût complet moyen estimé de 5 200 € par patient (calcul *actualisé*<sup>20</sup> à partir des données du tableau ci-dessus). Ce chiffre paraît comparable aux données de la littérature. En effet une étude comparative des coûts de la radiothérapie dans six pays développés différents (UK, Canada, USA, Australie, Belgique, Suède, mais pas la France) publiée en 2008 [Ploquina NP. et al.] établie une moyenne de 3 240€ en valeur 2005 pour un traitement type de 21 séances (ce qui est inférieur à la moyenne française qui se situe à environ 25,5 séances). Avec une augmentation de 3,6%<sup>19</sup> par an on peut estimer la valeur 2011 à 4 500 ou 5 000€ ce qui est comparable au chiffre français actualisé. Cette comparaison reste cependant à prendre avec précaution.

La capacité actuelle de traitement par hadronthérapie en France est seulement de 600 traitements par an en protonthérapie profonde et de quelques dizaines par an en carbonothérapie traités à l'étranger, Allemagne et Japon. Si l'on estime pour les 10 ou 15 ans à venir le potentiel de traitement en carbonothérapie en France à 1 500 à 2 000 patients par an, ce qui correspond aux indications prioritaires<sup>20</sup> [Baron MH. Et al.] le transfert de charge entre la radiothérapie classique et l'hadronthérapie sera donc très progressif et limité, excluant tout bouleversement économique dans ce secteur. On peut considérer à un terme de 5 à 10 ans d'ici, pour l'ensemble des traitements par hadronthérapie (environ 1 500 carbones et 2 000 protons) un surcoût maximal d'environ 89 M€ pour probablement 850 guérisons supplémentaires (25%). Ceci représenterait donc 0.6% des dépenses de cancérologie pour 0.96% des patients, tous des cas « difficiles », ce qui reste donc plutôt avantageux.

<sup>18</sup> InVS, statistique de 2011, informations complémentaires sur l'incidence des cancers en France : [http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/estimations\\_cancers/default.htm](http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/estimations_cancers/default.htm)

<sup>19</sup> Augmentation moyenne annuelle de l'ONDAM entre 2005 et 2011

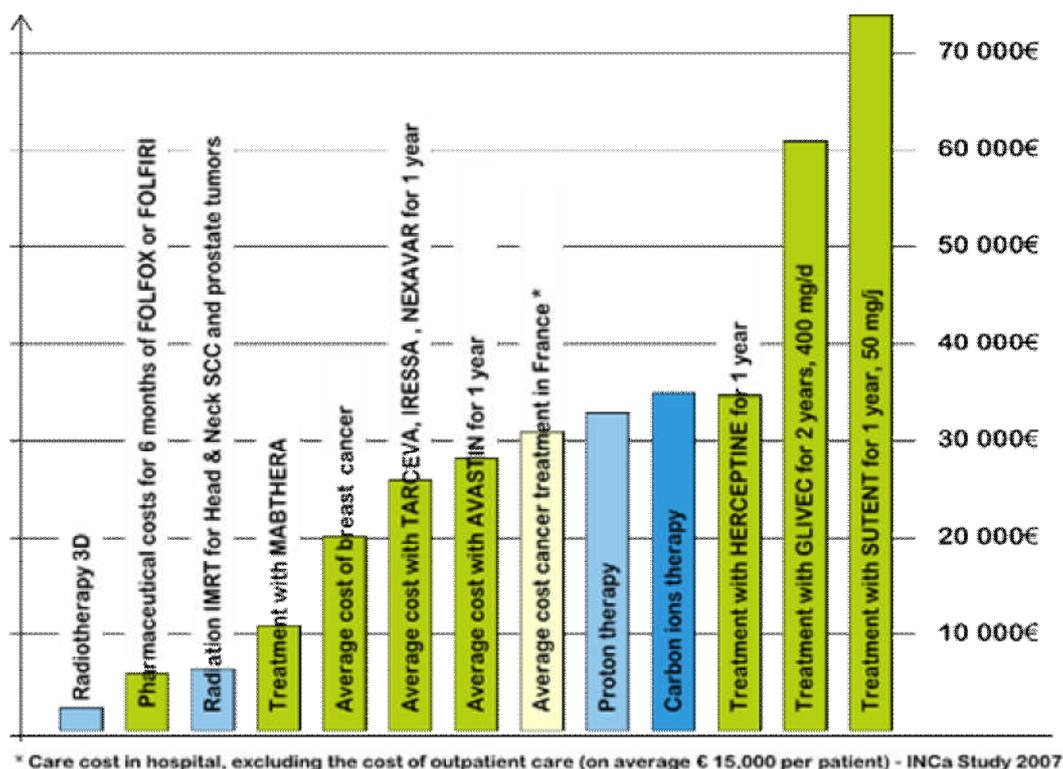
<sup>20</sup> Données estimées à partir de l'enquête en un jour du Projet ETOILE en 2003, ref : Baron MH, et al. Des valeurs presque identiques sont données par les études épidémiologiques italiennes du centre CNAO [R Orrechia, commun pers]

**Comparaisons entre les différents traitements du cancer (Figure 16):**

Il est difficile de comparer les traitements de lutte contre le cancer tant ils procèdent de manières différentes avec des objectifs aussi très différents. En matière d'approche curatrice du cancer, force est de constater que seules la chirurgie et la radiothérapie sont réellement comparables et on a déjà vu combien elles étaient plus efficaces économiquement que les traitements médicaux du cancer.

L'hadronthérapie par ions carbone s'adressant précisément à des tumeurs pour lesquelles la chirurgie n'est pas en mesure d'apporter une solution elle pourrait alors être comparée aux traitements mis en place lorsque la chirurgie ne peut être pratiquée ou qu'elle se révèle en échec face à l'extension initiale de la maladie ou face à une rechute métastatique de celle-ci.

Aussi pourrait-on proposer de comparer l'hadronthérapie par ions carbone aux traitements médicaux du cancer s'adressant à ces situations tumorales dépassées pour la chirurgie : chimiothérapies antimitotiques classiques ou basées sur des thérapies ciblées comme développées actuellement. Il faut néanmoins noter qu'à l'exception de situations adjuvantes qui ont la capacité d'augmenter réellement les taux de guérison, comme par exemple pour les cancers du sein surexprimant l'oncogène *Cerb2* qui sont traités par le trastuzumab (Herceptin<sup>®</sup>, pendant 1 an), toutes ces thérapies ciblées n'ont malheureusement qu'un effet suspensif transitoire de l'évolution tumorale. Ils nécessitent donc d'être ajoutés ou substitués les uns aux autres au fur et à mesure des rechutes successives de la maladie jusqu'au décès du patient. Il s'agit donc de traitements très longs, durant de plus en plus souvent plusieurs années, non curatifs et s'adressant progressivement à un nombre croissant de patients et nécessitant des traitements associés eux-mêmes onéreux (anti nauséux, facteurs de croissance hématopoïétiques, chambres veineuses implantables, traitements des complications, etc).



**Figure 16: Histogramme comparatif du coût hospitalier des traitements contre le cancer en France actualisé 2011 - 2012<sup>21</sup>**

Compte tenu que la moitié des patients atteints d'un cancer en décèdent, on peut estimer qu'en France le potentiel de traitement en terme d'incidence est de près de 150 000 nouveaux patients par an pour des traitements médicaux des cancers évolutifs. Ce potentiel d'augmentation est réel et parfaitement

<sup>21</sup> Des informations actualisées sur les indications, les posologies et les prix des médicaments peuvent être trouvées sur <http://sante-az.aufeminin.com/w/sante/medicaments.html> ou <http://www.atih.sante.fr/index.php?id=0001000029FF>

Ces informations sont en résumé : Herceptine, 1 an = 34713 € ; Avastin, 1 an = 28437 € ; Erbitux, 6 mois = 21814 € ; Vectibix, 6 mois = 22125,60 € ; Glivec à 400 mg, 2 ans = 61063 € ; Sutent, 1 an = 73981 € ; Nexavar, 1 an = 24398 € ; Iressa, 2 ans = 55297,50 € ; Tarceva, 2 ans = 52428,60 € ; Mabthera, 6 cycles = 11013 €

identifié : « **Le nombre de malades traités par chimiothérapie dans les établissements de santé a une croissance rapide et soutenue dans tous les secteurs d'hospitalisations privés et publics. Plus de 270 000 malades ont reçu ces traitements en 2009. L'augmentation du nombre de malades traités est de + 9 % entre 2008 et 2009 et de + 24 % sur les cinq dernières années. Le nombre de malades traités par chimiothérapie croît ainsi plus vite que le nombre de nouveaux malades (deux fois plus) : les indications de chimiothérapie concernent donc une proportion croissante de malades atteints de cancers. [SITUATION DE LA CHIMIOThERAPIE des cancers en 2010, INCa]<sup>22</sup>. »** Pour ce type de traitement, une durée de 6 mois à 2 ans pour la comparaison proposée dans la figure ci-dessous a été proposée, ce qui est pour le temps présent une moyenne vraisemblable mais ne définit en aucun cas une équivalence : une guérison par hadronthérapie offrant plus de durée de vie que 2 ans de traitement médical. Une approche indexée sur le coût par année de vie (QALY)<sup>23</sup> serait extrêmement favorable à la carbonothérapie par rapport aux thérapies médicales du cancer.

Trois différences supplémentaires entre ces traitements médicaux du cancer, innovants et très onéreux, doivent être soulignées par rapport à l'hadronthérapie par ions carbone :

- **l'hadronthérapie par ions carbone sera réalisée à intention curatrice** offrant pratiquement toujours un bénéfice aux individus d'une population très ciblée (contrairement aux traitements prophylactiques et adjuvant qui réduisent une probabilité de rechute, souvent déjà faible après la chirurgie) ;
- **l'hadronthérapie par ions carbone sera très brèves et peu toxique** : 4 à 6 semaines de prise en charge évitant d'importants surcoûts liés à la durée des traitements, aux déplacements (« ambulancethérapie ») et aux traitements de support associés (anti nauséux, facteurs de croissance hématopoïétiques, chambres veineuses implantables, traitements des complications, etc) nous comptabilisés dans ces comparaisons;
- **l'hadronthérapie par ions carbonés s'adressera à un groupe particulier de tumeurs** dont le nombre est considérablement plus réduit que pour les thérapies médicales, tout au plus quelques milliers de patients par an (1500 à 2000 pour la population actuelle et après 5 à 10 ans de progression).

## **IV. Perspectives**

### **Qu'est ce qui reste à démontrer ?**

Les études réalisées en carbonothérapie à ce jour ont été essentiellement des séries prospectives de phase I/II et de phase II avec comparaisons historiques. Bien que le choix des patients traités en carbonothérapie n'ait pas été a priori très favorable à la technique (volumineuses tumeurs, réirradiations de rechutes, ...), **la supériorité et l'efficacité économique de la carbonothérapie par rapport aux traitements classiques concerne essentiellement ce que nous avons appelé les « indications consolidées ».**

Des études ponctuelles sur **le service médical rendu** pour les chordomes et les rechutes des cancers du rectum sont convaincantes et rassurantes mais restent des comparaisons rétrospectives obtenues dans un contexte d'organisation sanitaire différent de celui de la France. **La poursuite de telles études est donc à encourager**, par exemple sous forme d'études ancillaires de toute étude prospective (cas du PHRC ETOILE-HIT).

Paradoxalement, dans l'attente de l'ouverture du Centre ETOILE, l'accès à la carbonothérapie pour les patients français est possible dans les centres étrangers, mais en nombre très limité. Dès lors, la question éthique à laquelle sont confrontés les radiothérapeutes dans le cadre d'essais cliniques de phase III pour des indications consolidées est neutralisée. C'est dans cet esprit que le PHRC ETOILE-HIT

<sup>22</sup> Télécharger le rapport INCa : ["Situation de la chimiothérapie en France en 2010"](#)

<sup>23</sup> QALY est l'acronyme anglais de « *Quality Adjusted Life Year* » ou « année de vie ajustée par sa qualité ».

est conduit afin de confirmer l'efficacité du traitement, d'en évaluer le coût relatif et surtout de donner une première expérience aux radiothérapeutes français et à leurs patients.

**Il existe donc actuellement une fenêtre temporelle favorable où il faut encourager simultanément le développement d'un nombre minimum de centres de référence et la réalisation d'études prospectives comparatives à la fois sur le plan médical et économique.** C'est un des objectifs en France de l'infrastructure **France HADRON** et du Centre ETOILE en particulier.

Une démarche d'évaluation médicale sur les indications prospectives et exceptionnelles sera conduite dès lors qu'un nombre suffisant de centres d'hadronthérapie existera en Europe.

### Qu'est ce qui reste à améliorer ?

Le cadre du 7<sup>ème</sup> programme cadre de recherche et développement (PCRD) en Europe et le Plan d'investissement d'Avenir en France ont fait rentrer la carbonothérapie dans le spectre des **technologies d'avenir à promouvoir**. Cette technique est arrivée à un stade de maturité propice à son déploiement médical. Dans ce contexte, le projet français arrive à un moment où il existe peu de concurrence industrielle européenne ou américaine, ce qui représente pour la France l'opportunité de développer cette niche scientifique et industrielle. En effet, beaucoup de choses restent à améliorer et à optimiser. Les énumérer revient à décliner les objectifs des grands consortia technico-scientifiques qui se sont mis en place ces dernières années dans ce but.

A titre d'exemple, l'infrastructure nationale **France HADRON** a décliné ces/ses objectifs en 4 thématiques de travail subdivisées de la manière suivante :

#### **WP1 : Clinical research for hadron therapy**

- WP1.1 National hadron therapy collaborative group
- WP1.2 Data exchange platform and prospective databases dedicated to hadron therapy
- WP1.3 Clinical trial projects

- WP 3.2.3 Prediction of tumour response

- WP 3.3.1 Individual susceptibility and DNA damage repair and signalling
- WP 3.3.2 Toxicity of hadrons on healthy tissues
- WP 3.3.3 Risk of hadron-induced cancer

#### **WP2 : Improving treatment planning in hadron therapy**

- WP2.1 Measurements of cross-sections and biological data
- WP2.2 et 2.3 Simulation tool and simulation platform for dose deposit and treatment
- WP2.4 Multimodal functional and metabolic imaging...

#### **WP4 : Research and Development in instrumentation for treatment quality**

- WP4.1.1: Imaging of beta+ emitters
- WP4.1.2: Prompt gamma Imaging
- WP4.1.3: Secondary proton vertex imaging
- WP4.2: Proton radiography
- WP4.3.1: Beam diagnostics and monitoring
- WP4.3.2 Neutron contamination
- WP4.4: Damage on electronics and microdosimetry

#### **WP3 : Radiobiology for Hadron therapy**

- WP 3.1 Methods for radiobiological data acquisition, processing, analysis, modelling
- WP 3.2.1 Radiobiological approach of combined or sequential hadrontherapy
- WP 3.2.2 Influence of hadron therapy on recurrence, angiogenesis and metastasis

## V. Conclusion

### Que sait-on aujourd'hui de l'intérêt médical de la carbonothérapie ?

Depuis la reprise des traitements par hadronthérapie par ions carbone en 1994 au Japon puis en Europe en 1998 la preuve de l'efficacité thérapeutique et de l'excellente tolérance de la carbonothérapie a été apportée sans aucune ambiguïté avec plus de 12 000 patients traités fin 2013 dans 6 centres différents. **Il n'est nul besoin d'études supplémentaires pour affirmer que la carbonothérapie, dans les indications prioritaires, dites consolidées, est un traitement antitumoral actif, fiable et bien toléré.** En revanche la démonstration de sa supériorité thérapeutique et économique par rapport à d'autres techniques est une autre question qui doit s'envisager différemment selon les indications prioritaires ou prospectives.

**Pour les indications prioritaires**, qui sont des tumeurs essentiellement rares, les différentiels de résultats mis en évidence doivent les faire considérées comme validées et ne peuvent, par principe, pas donner lieu à des études comparatives randomisées systématiques. Dans l'état actuel de ce différentiel ce serait in-éthique et donc infaisable.

Les indications électives et prioritaires pour la carbonothérapie sont à ce jours représentées par :

- Tumeurs des glandes salivaires,
- Tumeurs des sinus de la face,
- Carcinomes Adénoïdes Cystiques,
- Mélanomes muqueux,
- Chordomes de la base du crâne,
- Sarcomes et Chondrosarcomes non résécables ou en résection incomplète,
- Rechutes locales non résécables des cancers du rectum,
- Hépatocarcinomes uniques de grande taille.

Ces indications prioritaires représentent en France une activité suffisante pour la viabilité économique d'un centre unique où elles peuvent être traitées à un coût similaire à celui de la protonthérapie et rendre accessible le développement en coopération européenne de nouvelles indications prospectives selon les règles de « l'evidence based medicine ».

La démarche d'analyse très approfondie des indications de l'hadronthérapie en général et de la carbonothérapie en particulier menée par ETOILE et Enlight a permis de tracer **un cadre rigoureux d'application**, dans lequel ces traitements sont des solutions efficaces et probablement plus efficaces que la radiothérapie classique. Les taux élevés voire très élevés d'amélioration et de guérison doivent permettre **un coût global de prise en charge des maladies neutre** voire amélioré par rapport à la situation de référence. La poursuite des études est indispensable, d'abord pour apporter les preuves statistiques supplémentaires de ces performances, mais aussi pour affiner les conditions de cette efficacité qu'il faudra s'efforcer de conserver malgré l'élargissement des indications qui se développera progressivement (indications prospectives). Il n'est pas sans intérêt de noter qu'en matière de « supportabilité sociétale » du coût de la santé, l'hadronthérapie reste mesurée si l'on se réfère aux remarques de Noël Renaudin<sup>24</sup> concernant cette problématique.

<sup>24</sup> Noël Renaudin (CEPS) : « Stop à la flambée des prix ! » [http://www.pharmaceutiques.com/archive/une/art\\_1234.html](http://www.pharmaceutiques.com/archive/une/art_1234.html)

**Annexes : liste des experts qui ont participé à l'étude des indications****Les modes d'implication réelle sont:**

- Coordination des études (noms soulignés)
- Participation au Comité Médical (1ere phase)"indications potentielles" (avril 2002- fev 2003)
- Participation au Comité Médical "Hadronthérapie France" (2<sup>e</sup> phase) (mai 2004 à 2010): groupes "ORL", "Sarcomes", "tumeurs cérébrales", "tumeurs thoraciques", " tumeurs prostatiques ", " tumeurs digestives ", " tumeurs pédiatriques ", " tumeurs endocrines et tumeurs rares "
- Les autres implications: étude épidémiologique "enquête un jour", organisation de réunion locale d'information...ne sont pas comptabilisées.

Spécialité	Rhône-Alpes			Paris	Reste France, Etranger
	CHU Lyon	CLB	CHU Grenoble CHU St Etienne		
<b>Radiothérapie</b>	A Dhombres V Favrel P Romestaing	<u>P Pommier</u> C Carrie I Martel-Lafay MP Sunyach X Montbarbon	<b>Grenoble (Gre.):</b> <u>J Balosso</u> M Bolla P Fourneret <b>St Etienne:</b> G de Laroche N Mottet	P Bey (Curie) J-L Lagrange (Créteil) <u>JJ Mazon</u> (Orsay) P Giraud (Curie) C Le Pechoux (IGR)	<u>JP Gérard</u> (Nice) <u>MH Baron</u> (Besançon) N Breteau (Orléans) G Truc (Dijon) P Chauvel (Nice) V Grégoire (Louvain) D Weber (Genève) F Lorchel (Besançon) P Van Houtte (Bruxelles) Y Lievens (Bruxelles)
<b>Tumeurs cérébrales et méningiomes</b>	J Isnard J Honnorat E Jouanneau	D Frappaz	E. Gay (Gre.)	H Duffau (Pitié) P Varlet (Ste Anne)	JP Lemaire (Bordeaux) G Noel (Strasbourg)
<b>Pneumologie</b>	M Pérol P-J Souquet B Guibert			D Grunenwald (Montsouris) MF.Carette (Tenon) H Foehrenbach (VdeG) Marine Soret (VdeG)	A Depierre (Besançon) Anne Devillers (Rennes)
<b>Sarcomes</b>	J-Y Blay		F Ringeisen (Gre.)	A Le Cesne (IGR) S Bonvalot (IGR)	G Kantor (Bordeaux)
<b>ORL</b>	M Poupart P Céruse L Thomas P Breton	P Zrounba	E. Reyt (Gre.)	C Beauvillain (Montreuil) B Barry (Bichat)	J-L Lefebvre (Lille) G Calais (Tours) D de Raucourt (Caen) M Lapeyre (Nancy)
<b>Gastro-entérologie</b>	C Lombard-B Ph Merle	F Desseigne M Rivoire	<b>Grenoble:</b> J-M Phelip C Rebuschung J-L Faucheron C Letoublon	Ch Louvet (Saint-Antoine)	M Macia (ICO, Barcelone)
<b>Pédiatrie</b>	P Froehlich	C Bergeron	D Plantaz (Gre.)	C Alapetite (Curie) J-L Habrand (IGR)	<u>A Laprie</u> (Toulouse)
<b>Urologie</b>		J-P Droz A.Fléchon		A.Vieillefond (Cochin)	D Schulz-Ertner (Heidelb.) D Cowen (Marseille) F Guedea (Barcelone)
<b>Tumeurs rares et endocrines</b>	B Rousset J Trouillas B Hughes F Borson-Cahzot G Raverot	I Ray-Coquard	O Chabre (Gre.)	A-P Gimenez-Roqueplo (HEGP)	X Muracciole (Marseille)
<b>Autres</b>	JP Boissel ; E Amsellem ; P Toutenu ; D Maucort-B; Y Hu ; G Vogin				

Total général 100 :

28

13

14

20

25