

Evolution des techniques en radiothérapie mammaire: impact médical et médico-économique



Christelle Lévy
Centre François Baclesse _ CAEN

Traitement local après chirurgie conservatrice:

- **standard N°1:** irradiation de la totalité du sein
- **standard N°2:** bénéfice du boost
- **Pourquoi changer ?**
 - difficultés d'application de ce standard (?)
 - faisabilité et résultats d'autres techniques
 - enjeux médicaux
 - enjeux économiques
- **Comment s'adapter à ces innovations ?**

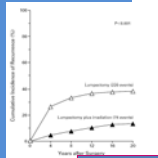
Le rôle de la radiothérapie: les essais historiques

• NSABP-06 (Fischer 2002)

• FU= 20 ans

Rechute locale:

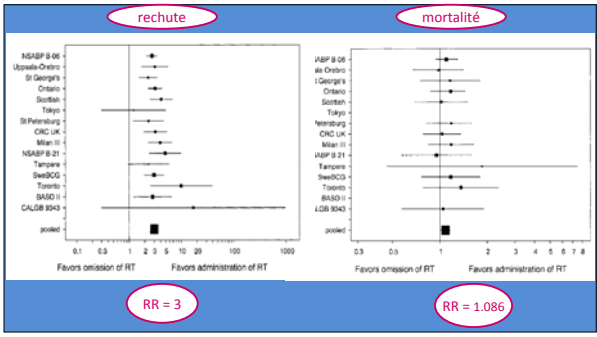
- 14,3% si RT post-op vs 39,2 % en l'absence de RT
- délai d'apparition des rechutes
 - > 10 ans dans 30% des cas si RT post-op
 - < 5 ans dans 75% des cas en l'absence de RT
- Risque indépendant du statut GG



Equipe de Milan (Véronesi, 2001)

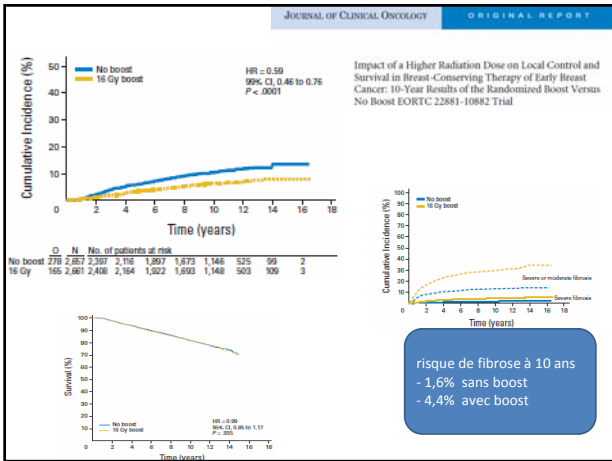
- risque de rechute locale à 10 ans
- 5,8% si RT vs 23,5% en l'absence de RT
- risque influencé par l'âge (< 45 ans +++, idem > 65 ans)

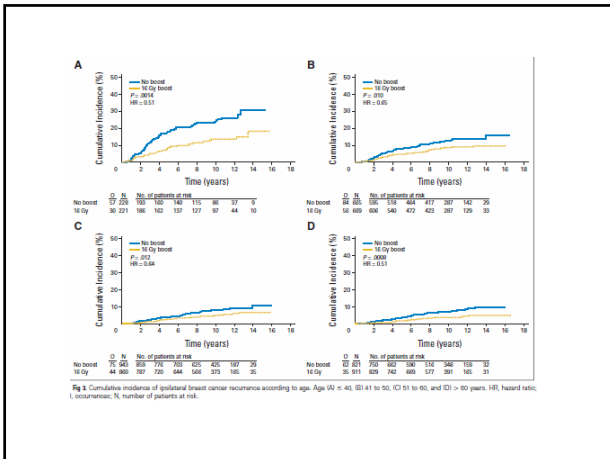
Vinh-Hung (JNCI, Vol. 96, No. 2, January 21, 2004) →
15 études / 9422 patients



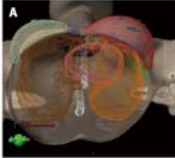

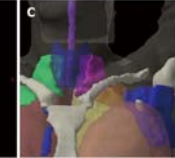
EBCTCG, analyse de 2005
Lancet, 2005 Dec 17;366(9503):2087-106.

- % des rechutes locales surviennent dans les 5 premières années
- 7300 chirurgie conservatrice +/- RT
 - Réduction de **19% du risque de rechute locale à 5 ans**
7% versus 26% (p < 0.00001)
16% si N-
▶ 30% si N+
 - Réduction de **5,4% du risque de décès /Kdu sein à 15 ans**
30.5% versus 35.9% (p < 0.0002)
 - Réduction de la mortalité globale de **5.3%** (2p=0.005)





Radiothérapie conformationnelle

Kirova YM. Recent advances in breast cancer radiotherapy
VJRR March 25, 2010 | Volume 2 | Issue 3 |

Radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité

- Donovan, Radiother Oncol 2007
 - 306 ptes randomisées 3D-IMRT ou RT 2D / 240 évaluable
 - 50 Gy + boost électrons
 - Objectif = résultat cosmétique
 - Bénéfice significatif pour IMRT: 40% vs 58% bon/excellent
 - Sans impact sur QOL

- Pignol (JCO 2008)
 - 358 ptes randomisées IMRT vs RT classique
 - Objectif = épithélite exsudative pendant la RT et 6 semaines post RT
 - réduction significative pour le bras IMRT (31% vs 47,8%, 0.002) sans impact sur la QOL

Radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité

- MC DONALD M W, IJROBP 2008
- Étude rétrospective, n = 245 (121 IMRT vs 124 RT conventionnelle)
- 50 Gy + boost
- À 7 ans 92% et 81% des patientes sont indemnes de rechute locale (ns), pas de différence en DFS / OS
- Toxicité cutanée aigüe de grade 2-3: 39% vs 52% (p=0.047)
- Toxicité tardive:
 - pneumopathie: 1% vs 2% (ns)
 - Second cancer: 3% vs 2% (ns)

Enquête USA: "The mean cost of radiation was \$7179 without IMRT and \$15 230 with IMRT"

Smith BD et al, J Natl Cancer Inst 2011 May 103(10)798-809

11 914 femmes, cancer du sein stade I-II, chirurgie conservatrice (1998-200) (Kentucky) DRAGUN S., Cancer 2011

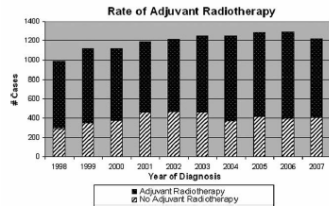
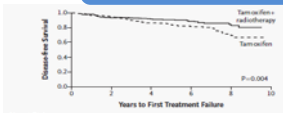


Figure 1. The rate of adjuvant RT after BCS is depicted for all cases of stage 0, I, and II breast cancer from 1998-2007 in the Commonwealth of Kentucky.

. Seulement 66,2% des femmes ont reçu une RT post-opératoire

. La survie à 10 ans est de 79.7% après radiothérapie post-opératoire versus 67.6% après chirurgie seule (P < .0001).

Et si on se passait de radiothérapie ?



No. at Risk	0	2	4	6	8	10
Tamoxifen + radiotherapy	386	354	282	157	51	
Tamoxifen	383	344	264	138	33	

Figure 2. Disease-free Survival.

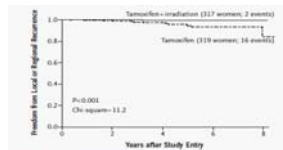


Figure 1. Time to First Local or Regional Recurrence.

The NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

Tamoxifen with or without Breast Irradiation in Women 70 Years of Age or Older with Early Breast Cancer

NEJM 2004

Lumpectomy plus Tamoxifen with or without Irradiation in Women 70 Years of Age or Older with Early Breast Cancer

Alan S. Coates, M.D., Joseph A. Sparano, M.D., Donald J. Slamon, Ph.D., Christine Connolly, M.D., Jeff McCarville, M.D., Dennis Slamon, M.D., Philip Poole, M.D., Charles Hudis, M.D., Thomas J. Slamon, M.D., Barbara J. Smith, M.D., Ph.D., Charles Hudis, M.D., Homer S. Mullan, M.D., Eric Winer, M.D., Colleen Hudis, M.D., William Barlow, M.D., David Spiegelher, M.D., Craig Hudis, M.D., and Larry Norton, M.D., for the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group

Autres voies explorées

- **Modification étalement / fractionnement**
 - Radiothérapie mammaire hypofractionnée
- **Modification volume**
 - RT partielle du sein
- **Modifications volume / étalement/fractionnement**
 - Radiothérapie partielle accélérée du sein (IPAS)
- **Modifications volume / dose en s'affranchissant de [étalement/fractionnement]**
 - Radiothérapie à dose unique en peropératoire

Radiothérapie classique accélérée

- **But = réduire le nombre de séances et la durée du traitement**
- **Dose / séance supérieure au schéma classique**
- **1^{ère} étape**
 - Diminuer le nombre de séances sur durée identique
 - Valide la tolérance d'une dose > 2 Gy
- **2^{ème} étape**
 - Diminue le nombre de séances et la durée
 - Valide la tolérance et l'efficacité du schéma accéléré

- **Essai canadien Ontario: 1234 ptes (Whelan T, NEJM 2010)**
 - 50 Gy / 25 fractions de 2 Gy en 5 sem (33 j)
 - **42,5 Gy / 16 fractions de 2,65 Gy en 3 sem (22 j)**
 - risque de rechute locale à 10 ans = 6,7% vs 6,2%
 - Résultat cosmétique bon/excellent = 71,3% vs 69,8%
- **START A: 2236 ptes (Lancet Oncol 2008)**
 - 50 Gy / 25 fractions de 2 Gy en 5 sem
 - **41,6 Gy en 13 fractions de 3,2 Gy en 5 semaines**
 - **39 Gy en 13 fractions de 3 Gy en 5 semaines**
 - risque de rechute locale à 5 ans = 3,3% / 3,7% / 4,2%
 - RR cosmétique (vs 50 Gy)
 - 1,09 pour 41,6 Gy (p 0,62)
 - 0,69 pour 39 Gy (p 0,01)
- **START B: 2215 ptes (Lancet 2008)**
 - 50 Gy / 25 fractions de 2 Gy en 5 sem
 - **40 Gy / 15 fractions de 2,67 Gy en 3 semaines**
 - risque de rechute locale à 5 ans = 3,3 vs 2,2 %
 - RR complications cosmétique (vs 50 Gy) = 0,83 (p=0,06)

Radiothérapie
Accélérée

IPAS

- **Avantages**
 - réduction de la durée des traitements
 - ne retarde pas la mise en route de la RT en cas de chimio adjuvante
- **Inconvénients**
 - Incertitudes
 - Population à sélectionner
 - Dose optimale
 - Volume optimal
 - Choix d'une (des) technique(s)
 - ...

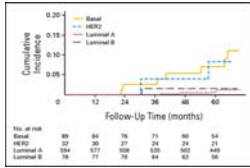
une alternative à la radiothérapie du sein ???

- **20 à 25 %** des patientes traitées *aux USA* ne bénéficient pas de RT post-op . . .
 - éloignement, pb de prise en charge
- **75 à 80 %** des rechutes locales ont lieu dans (ou à proximité) du lit opératoire
 - études sur pièces de mammectomie
 - études cliniques rétrospectives
- restent 20 à 25 % de rechutes à distance du lit opératoire . . .

QUI est « à risque de rechute » ?

		Risque RL (RT vs non RT)	Réduction du risque de récurrence locale
âge	< 50	11 vs 33	22
	50 - 59	7 vs 23	16
	60 - 69	4 vs 16	12
	> 70	3 vs 13	11
Grade	1	4 vs 14	10
	2	9 vs 26	17
	3	12 vs 34	22
Taille (mm)	≤ 20 mm	5 vs 20	15
	21 - 50 mm	14 vs 35	21

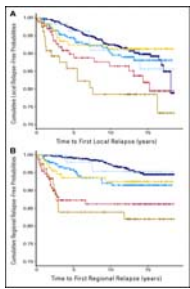
Sous-type histologique et risque de rechute locale



Breast Cancer Subtype Approximated by Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and HER-2 Is Associated With Local and Distant Recurrence After Breast-Conserving Therapy

N'Guyen et al. JCO 2008

N = 149



Breast Cancer Subtypes and the Risk of Local and Regional Relapse

Voduc KD et al. JCO 2010

N = 4033

où survient la rechute ?

► Etude boost EORTC: à 10 ans
 47% de rechutes dans le même site
 10% sur la cicatrice
 29% dans un autre quadrant
 13% rechutes multifocales

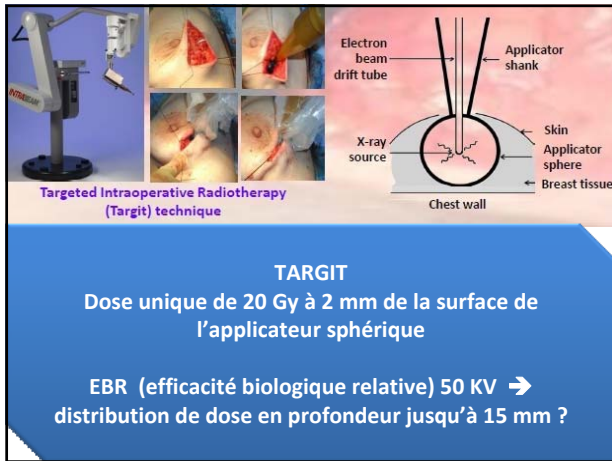
► G. Freeman, IJROBP, 2005 1990 ptes, K sein stade 0-II (1970-1998)
 Chirurgie + RT sein (46 Gy + boost)

ans		5ans	10 ans	15
- rechutes locales		3%	7%	13%
- rechute même Q		2%	5%	7%
- rechute hors Q		1%	2%	6%

Radiothérapie accélérée et limitée au lit opératoire (IPAS)

- Techniques multiples
- Radiothérapie externe
 - 10 fractions de 3,4 Gy en 1 sem (2 séances /j)
 - Mammosite
 - Curiothérapie interstitielle
 - Radiothérapie per-opératoire à dose unique
 - ELIOT (21 Gy par electrons)
 - TARGIT (20 Gy par photons 50 KV)







2 tangentiels réduits photons + 1 faisceau électrons



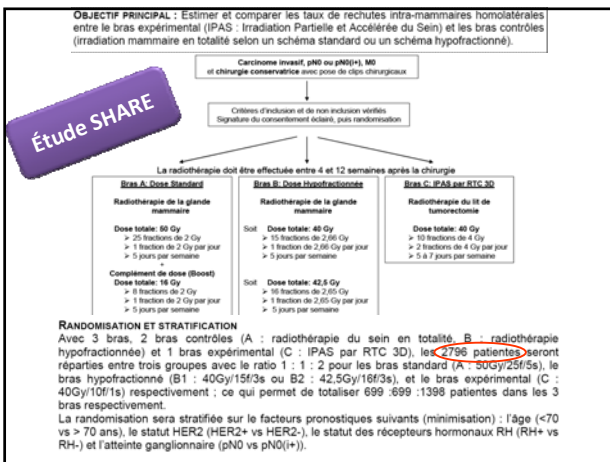
IPAS: résultats

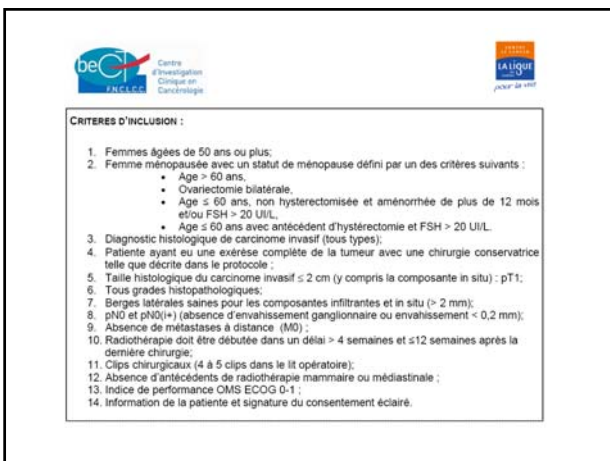
	Follow-up	Taux de rechute locale
CURIETHERAPIE INTERSTITIELLE	5,25 - 11,1 <u>ans</u>	2,9 à 5 %
MAMMOSITE	13 à 65 <u>mois</u>	0 à 5,7 %
RT conformationnelle 3D	15 à 96 <u>mois</u>	0 à 6 %
RADIOTHERAPIE PER OPERATOIRE	20 à 48 <u>mois</u>	0 à 4,8 %

Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI): A review of available techniques
 Njeh CF, Saunders MW, Langton CM. *Radiat Oncol.* 2010 Oct 4;5:90.

	Nbre patientes	Follow-up	Taux RL	Bon/excél. rts cosmétique
INTERSTITIEL				
STRNAD / OTTO	274	5,25 <u>ans</u>	2,9%	90%
POLGAR	128	6,8 <u>ans</u>	4,7%	77%
ANTONICCI/VICINI	199	9,6 <u>ans</u>	5%	99%
MAMMOSITE				
VICINI	1440	30 mois	1,6%	95%
		60 mois	2,6%	90,6%
JESUS	194	54 mois	3,1%	92%
Conformation. 3D				
TAGHIAN	99	36 mois	2%	97%
MAGEE	353	96 mois	25%	/
FORMENTI	57	18 / 36 mois	0%	100%
IORT				
VERONESI	590	20 mois	0,5%	/
VAIDYA	854	48 mois	1,2%	/
LEMANSKI	42	30	4,8%	100%

	ASTRO GUIDELINES	GEC-ESTRO GUIDELINES
Factors	Criterion	Criterion
Age	≥ 60 y	≥ 50
BRCA 1, 2 Mutation	Not present	na
Tumor Size	< 2 cm	< 3 cm
T stage	T1	T1-2
Margins	Negative by at least 2 mm	Negative by at least 2 mm
Grade	any	any
LVI	Not allowed	Not allowed
ER status	positive	any
Multicentricity	unicentric	unicentric
Multifocality	Unifocal with total size of < 2 cm	unifocal
Histology	IDC, mucinous, tubular and colloid	IDC, mucinous, medullary, colloid
DCIS	Not allowed	Not allowed
EC	Not allowed	Not allowed
Associated LCIS	Allowed	Allowed
Nodal status	pN0 (by SNB or ALND)	pN0 (by SNB or ALND)
Neoadjuvant Therapy	Not allowed	Not allowed





Préférence des patientes:

D. J. Hoopes, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;Jan 27

enquête

5,000 femmes à risque de cancer du sein ((Ohio-Texas-Indiana) → 35% de réponses (1735)
2,150 médecins membres de l'ASTRO → 17% de réponses (363)

résultats

Préférences des femmes:

radiothérapie du sein accélérée (16 fractions / 42,5 Gy): 62%
Irradiation partielle du sein: 28%
Radiothérapie conventionnelle: 10%

En cas de radiothérapie partielle: 62% des femmes préfèrent une RT externe versus 38% une curiethérapie
71% des femmes préfèrent un schéma par 1 séance /j pdt 10 jours versus 2 fois/j pdt 5 jours

Réponse des médecins:

82 % utilisent une radiothérapie conventionnelle pour plus de 2/3 des femmes et 56% n'ont jamais recours à une radiothérapie accélérée

Radiothérapie partielle: 54% proposent un Mammosite®, 37% une RT externe, 10% une curiethérapie interstitielle

▲ moins de 30% des IPAS sont effectués dans une étude clinique

Situation de la radiothérapie en 2010



MARS 2011

Radiothérapie mammaire = 33,5% des l'ensemble des traitements
La moyenne des séances par patient est de 26 pour les cancers du sein

«..... plusieurs études internationales confirment l'intérêt de nouveaux schémas thérapeutiques qui permettent de délivrer des doses moins importantes avec un nombre de séances réduit »

Recommandation: « intégrer dans les travaux en cours sur la tarification des nouvelles modalités de traitements une réflexion sur la mise en place de **mécanismes financiers incitatifs** pour accompagner la réduction attendue du nombre global de séances et délivrer des traitements aussi efficaces avec un moindre coût humain et financier.

Cette réflexion portera en particulier sur le traitement des cancers du sein. »

Coûts du cancer en France chiffres 2004

- - ALD30 = 1, 2 millions personnes / 2,2 affections CV
- - dépenses pour AL30 = 12 Mds euros (dont 11 pour les soins)
 - 8% du total des dépenses la branche Assurance Maladie
- Autre estimation = CNAMTS = 14 Mds euros (55,7 ensemble ALD)
 - affections Cardio Vasculaires: 17,5 Mds
 - affections psychiatriques de longue durée: 0,2 Md
 - diabète 9 Mds
- - dépense moyenne en cancérologie = 8572 E/ an /patient
 - (# 8400 pour Alzheimer ou Parkinson)
 - moy générale des ALD = 7068 Euros
- **Radiothérapie du cancer du sein:**
 - Préparation du traitement (3D +HDV) : 1004 euros
 - RT conformationnelle 3D 84 euros / séance
 - RCMI 182 euros / séance
 - transports: 0.83 euros/km en VSL
 - si > 50 km A-R → coût transport > coût séance

Le poids de certaines localisations ne correspond pas toujours à leur poids relatif mesuré en termes d'incidence (chiffres 2000)

- cancers de l'appareil digestif:
 - équivalente (environ 19%)
- Hématologie: (13% versus 7,6%)
- **cancers du sein: 13% versus 15%**
- **organes génitaux masculins: 9% versus 14,5%**



la part de la radiothérapie

- est généralement relativement faible (moins de 10%)
- **n'excède pas 27% (maximum dans le cas d'un cancer du sein)**

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	501 524 460	33%	358 457 013	23%	55 837 521	4%	517 750 240	34%
Hématologie	925 937 757	62 056 787	7%	763 020 554	7%	19 756 597	2%	621 803 210	64%
Sein	788 912 074	246 481 645	31%	208 803 268	26%	213 240 563	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	526 965 276	214 965 069	41%	35 965 760	7%	122 458 652	24%	133 596 795	26%
WADS	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	117 253 508	40%	71 330 054	24%	32 737 286	11%	71 023 439	24%
Peau	144 231 728	95 192 690	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	10 621 750	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%
CR	7 322 193	3 270 298	45%	780 349	11%	909 058	12%	2 362 488	32%
Méts, SMD et autres loc.	1 062 506 113	210 907 504	20%	371 704 749	35%	92 162 142	9%	389 731 718	36%
Total	7 109 885 521	2 133 657 289	30%	1 667 489 436	23%	738 516 368	10%	2 570 222 428	36%

4 questions en 2011

- ▶ Disposons-nous d'un standard en radiothérapie mammaire ?
 - OUI: radiothérapie sein 50 Gy + boost
- ▶ Pouvons-nous offrir aux femmes la possibilité de participer à une(des) étude(s) cliniques permettant de faire avancer les connaissances
 - OUI: étude SHARE (+ BONBIS pour CCIS)
- ▶ Quelle place pour la radiothérapie partielle ?
 - DANS LE CADRE D'ESSAIS CLINIQUES
 - Solution de recours en cas d'impossibilité de radiothérapie conventionnelle ???
 - ATCD d'irradiation thoracique (Hodgkin), ...
- ▶ Quels sont les impacts médico-économiques potentiels des schémas de RT accélérée ?
 - pour les finances publiques ☺
 - REDUCTION des coûts de prise en charge: soins et transports
 - pour les structures de soins
 - **NECESSITE D'UNE VALORISATION + RAISONNABLE** tenant compte
 - lourdeur des investissements
 - complexité des techniques + intensification des contrôles qualité/sécurité
 - moyens humains médecin/physicien/manipulateur