INESSS
LE SAVOIR PREND FORME

MAI 2017

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Mise à jour des indications de la protonthérapie en oncologie

Une production de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

Québec

Mise à jour des indications de la protonthérapie en oncologie

Rédigé par
Nina N. Mombo

Avec la collaboration de
Alicia Framarin

Coordination scientifique
Jim Boulanger

Sous la direction de
Michèle de Guise

La note informative est destinée à soutenir la prise de décision dans un contexte où les échéanciers sont serrés et où la prise de décision ne nécessite pas l'analyse approfondie de données contextuelles (défis organisationnels, économiques, éthiques, juridiques et sociaux). Elle ne contient pas de recommandations.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

Ce document est accessible en ligne dans la section *Publications* de notre site *Web*.

Équipe de projet

Auteure

Nina N. Mombo, Ph. D.

Collaborateur

Alicia Framarin, M. Sc.

Coordonnateur scientifique

Jim Boulanger, Ph. D.

Direction scientifique

Michèle de Guise, M. D.

Recherche d'information scientifique

Caroline Dion, M.B.S.I., *bibl. prof.*

Soutien documentaire

Flavie Jouandon

Équipe éditoriale

Patricia Labelle
Denis Santerre
Hélène St-Hilaire

Sous la coordination de
Renée Latulippe

Avec la collaboration de
Catherine Lavoie, révision linguistique
Mark Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2017

Bibliothèque et Archives Canada, 2017

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550-77859-2 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2017

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Mise à jour des indications de la protonthérapie en oncologie. Note informative rédigée par Nina N. Mombo. Québec, Qc : INESSS; 2017; 43p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Comité consultatif

Le Comité consultatif a pour mandat d'accompagner les travaux de l'INESSS afin d'assurer la crédibilité scientifique, la pertinence clinique et celle de la pratique ainsi que l'acceptabilité professionnelle et sociale du produit livré, et ce, en fournissant de l'information, de l'expertise, des opinions ou une perspective essentielle à la réalisation des travaux. Il offre aussi de la rétroaction à différentes étapes du projet. Les membres du Comité consultatif sont les suivants :

M. Louis Archambault, Ph. D., physicien médical, CHU de Québec

Dr Alexis Bujold, radio-oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal

Dre Anne-Marie Charpentier, radio-oncologue, Hôpital Notre-Dame, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Comité provincial de protonthérapie

Dre Marie Duclos, radio-oncologue, Centre universitaire de santé McGill

Dre Annie Ebacher, radio-oncologue, CHUS-Fleurimont, CIUSSS de l'Estrie, Comité national de radio-oncologie de la Direction générale de cancérologie

Dr Benoit Laliberté, radio-oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal, Comité national de radio-oncologie de la Direction générale de cancérologie

Dr François Vincent, radio-oncologue, Centre hospitalier affilié universitaire régional, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec

Autres contributions

L'Institut tient à remercier **le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO)** qui a contribué à la révision du document. Ce comité est composé des personnes suivantes :

Mme Karine Almanric, pharmacienne, Hôpital de la Cité-de-la-Santé (CISSS de Laval)

Dr Jean-Sébastien Aucoin, hématologue et oncologue médical, Centre hospitalier affilié universitaire régional (CHAUR) du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux (CIUSSS) de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec

M. Philippe Bouchard, pharmacien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont (CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal)

Dr Alexis Bujold, radio-oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont (CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal)

Dr Ghislain Cournoyer, vice-président, hématologue et oncologue médical, Hôpital régional de Saint-Jérôme (CISSS des Laurentides)

Dr Félix Couture, président, hématologue et oncologue médical, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)

Dr Normand Gervais, chirurgien oncologue, Centre hospitalier régional du Grand-Portage (CISSS du Bas-Saint-Laurent, secteur Rivière-du-Loup)

Mme Marie-Pascale Guay, pharmacienne, Hôpital général juif, Montréal

M^me^ Nathalie Letarte, pharmacienne, Hôpital Notre-Dame (CHUM), représentante du Programme de gestion thérapeutique des médicaments

D^r^ Ari Meguerditchian, chirurgien oncologue, Hôpital Royal Victoria (CUSM)

D^r^ Jean-François Ouellet, chirurgien oncologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)

D^r^ Raghu Rajan, hématologue et oncologue médical, Hôpital général de Montréal (CUSM)

D^r^ Benoît Samson, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles-Le Moyne (CISSS de la Montérégie-Centre)

D^r^ François Vincent, radio-oncologue, CHAUR (CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec)

Déclaration d'intérêts

Les intérêts déclarés pourraient porter sur des activités qui ne sont pas en lien direct avec le sujet traité. Ces intérêts ont été divulgués à l'ensemble des collaborateurs. Ils ont fait l'objet d'une évaluation et ont été jugés compatibles avec le présent mandat.

La **D^re^ Anne-Marie Charpentier** a reçu du financement pour sa participation au congrès du *Children Oncology Group*.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions et recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou des autres personnes consultées aux fins du présent dossier.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ I
SUMMARY III
SIGLES ET ABRÉVIATIONS III
GLOSSAIRE VII
1 INTRODUCTION 1
2 LA TECHNOLOGIE 2
2.1 Avantages de la protonthérapie 2
2.2 Inconvénients de la protonthérapie 3
2.3 Évolution de la radiothérapie 3
2.3.1 La photonthérapie 3
2.3.2 La protonthérapie 4
2.4 La protonthérapie dans le monde 5
3 MÉTHODES 6
4 SYNTHÈSE DES DONNÉES SUR L'EFFICACITÉ ET L'INNOCUITÉ DE LA PROTONTHÉRAPIE 7
4.1 Rapports d'évaluation 7
4.1.1 Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS, Canada) 7
4.1.2 Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE, Belgique) 8
4.1.3 Institute for Clinical and Economic Review (ICER, États-Unis) 9
4.2 Revues systématiques propres à un site tumoral 10
4.2.1 Tumeurs oculaires 10
4.2.2 Cancers de la tête et du cou 11
4.2.3 Tumeurs gastro-intestinales 12
4.2.4 Autres types de tumeurs ou de cancers 14
4.3 Recommandations d'associations professionnelles et de guides de pratique 14
4.3.1 Alberta Health Services (AHS) 14
4.3.2 American Society for Radiation Oncology (ASTRO) 15
4.3.3 American College of Radiology (ACR) 16
4.3.4 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 16
5 ESSAIS CLINIQUES EN COURS ET ÉTUDES PRIMAIRES 20
5.1 Cancer du poumon (CPNPC) 20
5.2 Cancer de la prostate 21

5.3 Cancer du foie 22
5.4 Cancers de la tête et du cou 22
5.5 Cancer du sein 22
5.6 Cancers pédiatriques 23
5.7 Autres types de cancers 24
5.8 Registres nationaux 25
6 ESTIMATION DES BESOINS EN PROTONTHÉRAPIE AU QUÉBEC 26
6.1 Portrait des besoins actuels en protonthérapie 26
6.2 Estimation de l'évolution des besoins en protonthérapie 27
DISCUSSION 29
CONCLUSION 31
ANNEXE A RÉPARTITION DES CENTRES DE PROTONTHÉRAPIE DANS LE MONDE 33
ANNEXE B STRATÉGIE DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE 34
ANNEXE C DIAGRAMME DE SÉLECTION DES ÉTUDES 36
ANNEXE D RÉFÉRENCES COMPLÉMENTAIRES RÉCENTES 37
RÉFÉRENCES 38

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Résumé des principaux résultats du rapport de l'ACMTS [CADTH, 2016] 7

Tableau 2 Résumé des conclusions du rapport du KCE [Leroy *et al.*, 2015] 9

Tableau 3 Résumé des conclusions du rapport de l'ICER [2014] 10

Tableau 4 Résumé des résultats de la méta-analyse de Patel et ses collaborateurs 11

Tableau 5 Données sur l'efficacité et l'innocuité de la P*r*T dans le traitement des tumeurs gastro-intestinales 13

Tableau 6 Indications reconnues pour la protonthérapie par l'ASTRO 15

Tableau 7 Indications de la protonthérapie selon l'association du NCCN 16

Tableau 8 Synthèse des données issues des rapports d'évaluation, des revues systématiques et des associations professionnelles 19

Tableau 9 Liste des essais cliniques en cours sur la protonthérapie 20

Tableau 10 Estimation du nombre de patients pouvant bénéficier de la protonthérapie, selon le pays 27

Tableau 11 Synthèse des résultats d'efficacité et d'innocuité de la P*r*T concernant les indications reconnues 30

Tableau 12 Synthèse des résultats d'efficacité et d'innocuité de la P*r*T concernant les indications potentielles et non reconnues 30

LISTE DES FIGURES

Figure 1 Évolution du nombre de patients traités par protonthérapie et des coûts reliés 26

Figure 2 Répartition des patients traités par protonthérapie, selon l'indication clinique (2016) 27

RÉSUMÉ

La radiothérapie fondée sur l'irradiation de photons, ou photonthérapie (P*h*T), est une modalité de traitement efficace contre plusieurs cancers. Elle a cependant le désavantage de toucher les tissus sains environnant la tumeur, ce qui augmente les risques de complications, surtout si cette dernière est proche d'un organe vital.

La protonthérapie (P*r*T) peut être proposée comme alternative pour certaines tumeurs difficilement traitables par P*h*T, ainsi qu'en pédiatrie. Cette technique de radiothérapie permet de détruire les cellules cancéreuses en épargnant davantage les tissus sains voisins. En effet, les protons libèrent presque la totalité de leur énergie dans la tumeur, contrairement aux photons. Ainsi, la dose résiduelle administrée aux organes situés hors du volume cible est très faible. Ces propriétés sont particulièrement avantageuses pour les enfants, plus sensibles aux effets secondaires des radiations. Cette technologie est cependant coûteuse. Elle est donc réservée à un nombre restreint de patients.

Plusieurs associations professionnelles et organismes d'évaluation ont proposé une liste d'indications dont l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) qui, en 2010, a retenu 5 situations cliniques pouvant justifier le recours à la P*r*T :

- mélanomes intraoculaires;
- chordomes de la base du crâne et du rachis;
- chondrosarcomes de la base du crâne;
- tumeurs dont le traitement par P*h*T risquerait d'endommager les tissus voisins, à savoir certains méningiomes ou tumeurs intracrâniennes, les sarcomes spinaux ou para-spinaux des os ou des tissus mous;
- tumeurs pédiatriques (épendymome, craniopharyngiome, tumeurs primitives neuro-ectodermiques, sarcome d'Ewing, tumeurs de la glande pinéale, lymphome, rhabdo-myosarcome, rétinoblastome, notamment).

La P*r*T n'est pas disponible au Québec. Il existe un centre à Vancouver, spécialisé dans le traitement des tumeurs oculaires, et plus de 60 installations dans le monde. Les patients québécois répondant aux indications sont traités aux États-Unis après une évaluation de leur dossier par un comité d'experts de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Depuis 2010, 76 patients ont été traités au moyen de la P*r*T pour un coût de plus de 15 M$ déboursé par la RAMQ.

Le coût d'un traitement par P*r*T ayant doublé en 5 ans, la Direction générale de cancérologie a mandaté l'INESSS afin de mettre à jour les indications cliniques de la P*r*T et d'estimer le nombre annuel de patients qui pourraient alors en bénéficier.

La présente note informative résume les données probantes récentes issues des rapports d'évaluation et des revues systématiques comparant l'efficacité et l'innocuité de la P*r*T avec celles de la P*h*T dans le traitement de plusieurs types de cancers. Bien que d'assez bonne qualité, les documents de synthèse considérés regroupent des études ayant un grand niveau de variabilité en termes de devis d'études, de types de tumeurs, d'indicateurs cliniques examinés, de modalités de P*h*T et de P*r*T utilisées et de types d'analyses. De plus, les biais méthodologiques

inhérents aux études rétrospectives et aux études prospectives non contrôlées limitent la portée des conclusions. Par ailleurs, les indicateurs cliniques les plus pertinents ne sont pas systématiquement rapportés dans toutes les études. Pour toutes ces raisons, il est difficile de statuer sur le bénéfice net pour la santé de la P*r*T comparativement à la P*h*T.

En effet, les données probantes n'apportent pas de preuve en faveur de la P*r*T pour les indications reconnues par la plupart des organismes et des experts dans le monde, à l'exception du cancer de l'œil, des cancers pédiatriques et des cancers du système nerveux central. De plus, le niveau de preuve demeure faible pour les indications potentielles, actuellement non reconnues au Québec. De fait, les recommandations émanant de plusieurs pays divergent pour le carcinome hépatocellulaire, le cancer du poumon non à petites cellules, le cancer de la prostate et d'autres situations cliniques telles que la ré-irradiation. En revanche, les cancers de l'œsophage et du sein sont des indications non reconnues dans la pratique courante.

En conclusion, les données disponibles ne permettent pas de mettre en évidence l'utilisation de la P*r*T pour :

- le cancer du poumon non à petites cellules;
- le carcinome hépatocellulaire;
- le cancer de la prostate;
- le cancer de l'œsophage;
- le cancer du sein;
- les cas de ré-irradiation.

Pour les indications reconnues au Québec, les principes suivants devraient être appliqués lors de l'évaluation des demandes de traitement :

- La P*r*T doit conférer au patient un avantage significatif par rapport aux plus récentes modalités de P*h*T disponibles au Québec telles que la radiothérapie guidée par l'image (IGRT), la radiothérapie par arcthérapie avec modulation volumétrique (VMAT), la radiothérapie quadridimensionnelle ou la radiochirurgie.
- Les traitements de P*r*T accordés devraient :
  - être à visée curative;
  - concerner des patients ayant un bon score de performance (score de 0 à 2);
  - s'adresser aux patients ayant une espérance de vie supérieure à 5 ans.
- La capacité et la volonté du patient à voyager doivent être considérées.
- Qu'il s'agisse d'un traitement de première ou de deuxième intention, tous les cas susceptibles de bénéficier de la P*r*T devraient être discutés au sein d'un comité spécialisé en diagnostic et en traitement du cancer.
- Toute demande de traitement par P*r*T devrait être soumise au Comité provincial de protonthérapie par un radio-oncologue qui a évalué le patient concerné.

La recherche dans le domaine de la P*r*T est en pleine expansion, ce qui laisse présager à plus ou moins long terme un possible élargissement des indications cliniques de la P*r*T. Les études de phase III actuellement en cours apporteront, d'ici 3 ans, de nouvelles données d'efficacité et d'innocuité qui permettront de mieux évaluer l'apport réel de la P*r*T dans le traitement de plusieurs cancers.

SUMMARY

Update of proton radiation therapy indications in oncology

Radiotherapy based on photon irradiation, or photon therapy (P*h*T), is an effective treatment modality for several types of cancer. However, it has the disadvantage of affecting healthy tissues surrounding the tumour, which increases the risk of complications, especially if the tumour is close to a vital organ.

Proton therapy (P*r*T) can be proposed as an alternative for certain tumours that are difficult to treat with P*h*T and in pediatrics. P*r*T destroys cancer cells and spares adjacent healthy tissues to a greater degree. Unlike photons, protons release almost all of their energy within the tumour. Therefore, the residual dose to organs outside the target volume is very low. These properties are especially advantageous in children, who are more susceptible to the adverse effects of radiation. However, this technology is expensive. It is therefore reserved for a limited number of patients.

Several professional associations and assessment agencies have proposed a list of indications, including the Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS), which, in 2010, identified 5 clinical situations that could justify the use of P*r*T:

- Intraocular melanomas;
- Skull base and spinal chordomas;
- Skull base chondrosarcomas;
- Tumours whose treatment with PhT could damage adjacent tissues, namely, certain meningiomas or intracranial tumours and spinal or paraspinal soft-tissue or bone sarcomas;
- Pediatric tumours (ependymomas, craniopharyngiomas, primary neuroectodermal tumours, Ewing's sarcoma, pineal gland tumours, lymphomas, rhabdomyosarcomas, retinoblastomas and others).

P*r*T is not available in Québec. There is a centre in Vancouver that specializes in the treatment of ocular tumours, and worldwide, there are more than 60 facilities. Québec patients in whom P*r*T is indicated are treated in the United States after their case is evaluated by an expert committee of the Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Since 2010, 76 patients have been treated with P*r*T, at a cost of more than $15 million to the RAMQ.

Since the cost of a P*r*T treatment has doubled in the past 5 years, the Direction générale de cancérologie asked INESSS to update the clinical indications for P*r*T and to then estimate the annual number of patients who might be treated with this modality.

This information brief summarizes the recent evidence from assessment reports and systematic reviews comparing the efficacy and safety of P*r*T with those of P*h*T in the treatment of several types of cancer. Although they are of fairly good quality, the synthesis documents considered include studies that vary widely in terms of their designs, the types of tumours, the clinical

indicators examined, the P*h*T and P*r*T techniques used, and the types of analyses. Furthermore, the methodological biases inherent in retrospective studies and non-controlled prospective studies limit the scope of the conclusions. As well, the most relevant clinical indicators are not systematically reported in all the studies. For all these reasons, it is difficult to rule on the net health benefit of P*r*T in comparison to P*h*T.

Indeed, the evidence does not provide any proof in favour of P*r*T for the indications recognized by most organizations and experts worldwide, with the exception of ocular cancer, pediatric cancers and central nervous system cancers. Furthermore, the level of evidence is weak for the potential indications, which are presently not recognized in Québec. The recommendations in several countries differ with regard to hepatocellular carcinoma, non-small-cell lung cancer, prostate cancer and other clinical situations, such as re-irradiation. However, esophageal and breast cancers are not indications recognized in current practice.

In conclusion, since the quality of the existing data is inadequate, it is presently not relevant to propose treatment with PrT for:

- Non-small-cell lung cancer;
- Hepatocellular carcinoma;
- Prostate cancer;
- Esophageal cancer;
- Breast cancer;
- Re-irradiation cases.

For the indications recognized in Québec, the following principles should be applied when evaluating treatment requests:

- P*r*T should confer to the patient a significant benefit over the latest P*h*T techniques available in Québec, such as image-guided radiotherapy (IGRT), volumetric-modulated arc therapy (VMAT), 4-dimensional radiotherapy or radiosurgery.
- Approved P*r*T treatments should:
  - be curative in intent;
  - be for patients with a good performance score (0 to 2);
  - be for patients with a life expectancy greater than 5 years.
- The patient's ability and willingness to travel should be taken into consideration.
- Whether P*r*T is to be used as first- or second-line treatment, all cases involving patients likely to receive PrT should be discussed within a committee specializing in cancer diagnosis and treatment.
- Every request for P*r*T treatment should be submitted to the Comité provincial de protonthérapie by a radiation oncologist who has evaluated the patient concerned.

Research in the area of P*r*T is growing rapidly, which suggests that the clinical indications for this treatment modality might be broadened in the more or less long term. Within the next 3 years, the current phase III studies will provide new efficacy and safety data for better assessing the actual role of P*r*T in the treatment of several types of cancer.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

ACR	American College of Radiology
ACMTS	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (CADTH : Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*)*
AETMIS	Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
AGREE II	*Appraisal of Guidelines Research and Evaluation II*
AHS	Alberta Health Services
AMSTAR	*Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*
APBI	*Accelerated partial breast irradiation* (irradiation partielle et accélérée du sein)
ASTRO	American Society for Radiation Oncology
CASP	*Critical Appraisal Skills Programme*
CGE	*Cobalt gray equivalent*
CPNPC	Cancer du poumon non à petites cellules
DGC	Direction générale de cancérologie
EBR	Efficacité biologique relative (*relative biological effectiveness*)
ECR	Essai clinique randomisé
GI	Gastro-intestinal
GU	Génito-urinaire
Gy	Gray
HCC	*Hepatocellular carcinoma* (carcinome hépatocellulaire)
HR	*Hazard ratio*
IC	Intervalle de confiance
ICER	Institute for Clinical and Economic Review
IMPT	*Intensity modulated protontherapy* (protonthérapie conformationnelle avec modulation d'intensité)
IMRT	*Intensity modulated radiotherapy* (radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité)
IGRT	*Image-guided radiotherapy* (radiothérapie guidée par l'image)
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
j	Jour
KCE	Centre fédéral d'expertise des soins de santé (Belgique)
LET	*Linear energy transfer* (transfert linéique d'énergie)

MeV	Mégaélectron volt
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OR	*Odds ratio* (rapport de cote)
PARTIQoL	*Prostate Advanced Radiation Technologies Investigating Quality of Life*
PBS	*Pencil beam scanning* (protonthérapie conformationnelle à scan actif)
PFS	*Progression-free survival* (survie sans progression de la maladie)
P*h*T	Photonthérapie
P*r*T	Protonthérapie
P*r*T3D	Protonthérapie tridimensionnelle
P*r*T4D	Protonthérapie quadridimensionnelle
PTCOG	Particle Therapy Co-Operative Group
QI	Quotient intellectuel
RADCOMP	*Radiotherapy Comparative Effectiveness*
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RC3D	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle
RT4D	Radiothérapie quadridimensionnelle
SFUD	*Single field uniform dose* (protonthérapie avec optimisation d'un seul faisceau, point par point)
SNC	Système nerveux central
TACE	*Transarterial chemoembolization* (chimioembolisation transartérielle)
VMAT	*Volumetric modulated arc therapy* (radiothérapie par arcthérapie avec modulation volumétrique)

GLOSSAIRE

Efficacité biologique relative

L'efficacité biologique relative (EBR) se définit comme le rapport entre la dose absorbée par une radiation de référence (les rayons X ou le cobalt 60) et celle de la radiation examinée qui est requise pour produire le même effet biologique. L'EBR des protons est de 1,1 [AETMIS, 2010]. Elle est cependant mal comprise et la valeur générique de 1,1 est remise en question par certains experts[1]. L'EBR croît de manière non linéaire à la fin de la portée du faisceau de protons, ce qui pourrait augmenter les risques de toxicité si le placement des faisceaux n'est pas ajusté de manière optimale.

Gray

Le gray (Gy) est l'unité de dose absorbée qui représente l'énergie d'un rayonnement ionisant apportant l'énergie de 1 joule à un milieu homogène de 1 kg. Le *cobalt gray equivalent* (CGE) ou le *gray equivalent* (GyE) est le produit de la dose absorbée par les tissus et de l'efficacité biologique relative de la radiation utilisée[2].

Hadronthérapie

L'hadronthérapie est une technique de radiothérapie qui utilise des hadrons pour traiter des tumeurs cancéreuses. Les hadrons, qui sont des particules formées de quarks, d'antiquarks et de gluons, constituent le noyau des atomes. Parmi eux, les baryons (protons et neutrons) et les ions (ions carbone, le plus fréquemment) sont utilisés en hadronthérapie[3].

[1] Freeman T. Proton RBE: Is 1.1 just a myth? [site Web]. Bristol, Angleterre : IOP Publishing; 2016. Disponible à : http://medicalphysicsweb.org/cws/article/opinion/64286.

[2] Office québécois de la langue française (OQLF). Le grand dictionnaire terminologique (GDT) – Gray [site Web]. 1996. Disponible à : http://www.granddictionnaire.com/ficheOqlf.aspx?Id_Fiche= 2075907.

[3] Office québécois de la langue française (OQLF). Le grand dictionnaire terminologique (GDT) – Hadronthérapie [site Web]. 2008. Disponible à : http://www.granddictionnaire.com/ficheOqlf.aspx?Id_Fiche=26501485.

1 INTRODUCTION

La radiothérapie conventionnelle est une modalité de traitement efficace utilisée pour traiter différents types de cancers [AETMIS, 2010]. Cependant, elle est fondée sur l'irradiation de photons, ce qui a le désavantage de toucher également les tissus sains. Les risques de complications peuvent être importants, surtout si la tumeur est proche d'un organe vital.

La protonthérapie (P*r*T) est une technique de radiothérapie de haute précision qui permet de détruire les cellules cancéreuses en focalisant un faisceau de protons au cœur des tumeurs, en épargnant davantage les tissus sains voisins [AETMIS, 2010]. Cette alternative est particulièrement intéressante pour certains types de tumeurs difficilement traitables par photonthérapie (*P*hT)*,* ainsi qu'en pédiatrie, les enfants étant plus sensibles aux effets secondaires des radiations [AETMIS, 2010]. Cependant, compte tenu de la lourde infrastructure qu'elle nécessite et de son coût, la P*r*T demeure réservée à un nombre restreint de patients. Son utilisation est déterminée au cas par cas.

Au Québec, cette technologie n'est pas disponible. Les patients répondant aux indications proposées en 2010 par l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) sont traités aux États-Unis [AETMIS, 2010]. Les frais encourus sont remboursés par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Les indications cliniques reconnues au Québec sont les suivantes :

- mélanomes intraoculaires;
- chordomes de la base du crâne et du rachis;
- chondrosarcomes de la base du crâne;
- tumeurs rares dont le traitement par photons risquerait d'endommager les tissus voisins (certains méningiomes et tumeurs intracrâniennes, sarcomes spinaux ou para-spinaux des os ou des tissus mous);
- tumeurs pédiatriques (épendymome, sarcome d'Ewing, rétinoblastome, notamment).

Chaque demande formulée à la RAMQ doit faire l'objet d'une évaluation par un comité d'experts composé de radio-oncologues et d'un physicien. Depuis 2010, 76 patients du Québec ont bénéficié d'un traitement par P*r*T pour un coût total de plus de 15 M$. Étant donné l'augmentation du nombre de demandes et des coûts des traitements dispensés (3,2 M$ de 2010 à 2012 pour 18 patients par rapport à 5,6 M$ en 2015 pour 16 patients), la Direction générale de cancérologie (DGC) a confié à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) le mandat :

- de mettre à jour la liste des indications cliniques reconnues pour la P*r*T en s'appuyant sur les plus récentes données probantes; et
- d'estimer le nombre annuel de patients qui pourraient bénéficier d'un traitement de P*r*T au Québec sur la base de la nouvelle liste d'indications.

2 LA TECHNOLOGIE

La technologie ayant déjà été présentée dans la note informative de l'AETMIS [2010], il sera uniquement fait mention, dans ce chapitre, des avantages et inconvénients de la P*r*T et de l'évolution de la technologie.

2.1 Avantages de la protonthérapie

Du fait de leurs propriétés physiques, les protons libèrent la presque totalité de leur énergie au sein de la tumeur à traiter de sorte que la dose résiduelle déposée dans les organes situés en aval de la tumeur est très faible (pic de dépôt de dose appelé pic de Bragg) [Doyen *et al.*, 2015]. Ainsi, les tissus sains voisins sont épargnés des effets délétères des radiations ionisantes. Ces caractéristiques balistiques constituent un grand avantage par rapport aux photons, car la dose intégrale déposée par les protons (énergie libérée par le rayonnement dans la totalité de la matière exposée) est moindre, ce qui laisse présager une diminution de la toxicité du traitement.

Les protons se dispersent peu au cours de leur trajectoire et permettent d'orienter un faisceau circonscrit à la tumeur tout en réduisant l'exposition des structures adjacentes à des rayonnements de faible dose [AETMIS, 2010]. Soulignons que la quantité d'énergie déposée par unité de distance (transfert linéique d'énergie ou LET) du proton est plus élevée, ce qui lui donne une plus grande efficacité biologique relative (EBR). En effet, une dose de protons, exprimée en gray (Gy) ou en *Cobalt gray equivalent* (CGE), est 10 % plus efficace qu'une même dose de photons [DeLaney et Haas, 2016; Schild *et al.*, 2014]. Bien que ne constituant pas un avantage sur le plan clinique, cette variable est essentielle à considérer pour calculer la dose à administrer et éviter les surdoses.

La précision du calcul de dose est cruciale pour assurer la qualité de la planification et de la réalisation des traitements de radiothérapie, quel que soit le type de rayonnement utilisé (dosimétrie prévisionnelle). Les études de simulation dosimétrique permettent de calculer la dose de radiation qui sera déposée au volume cible. Elles sont aussi utiles pour « prédire le contrôle tumoral en fonction de la dose administrée et / ou les gains potentiels en termes de réduction de la toxicité » [Doyen *et al.*, 2015; Bouyon-Monteau *et al.*, 2010]. Une dosimétrie et une balistique parfaitement maîtrisées maximisent l'indice thérapeutique de la P*r*T.

Tout comme avec la P*h*T, il est également possible de diminuer de manière significative le nombre de séances et le coût des soins en proposant des traitements hypofractionnés (nombre réduit de fractions de dose) [Underwood *et al.*, 2016; Doyen *et al.*, 2015]. Une plus grande efficacité de la *PrT* en matière de contrôle tumoral et /ou de toxicité pourrait être observée dans les cas de [Doyen *et al.*, 2015] :

- tumeurs thoraciques (en raison du potentiel de réduction du risque d'alvéolite, de coronaropathie, etc.);
- tumeurs abdominales (réduction du risque d'atteinte hépatique, intestinale et rénale);
- tumeurs pelviennes (réduction du risque d'atteinte intestinale, vésicale, prostatique et du bulbe pénien);

- tumeurs encéphaliques (réduction du risque d'asthénie, d'hypertension intracrânienne et d'atteinte cognitive);
- tumeurs proches des os nécessitant l'irradiation d'un grand volume de moelle osseuse (réduction du risque de pancytopénie).

2.2 Inconvénients de la protonthérapie

Les avantages thérapeutiques de la P*r*T s'accompagnent de certains inconvénients techniques attribuables à la complexité de la manipulation des faisceaux de protons et à la quantification des marges de sécurité. Une quantification inexacte des marges de sécurité peut avoir des conséquences plus importantes en P*r*T qu'en P*h*T [Paganetti, 2012]. Comparativement à la P*h*T, la P*r*T est plus sensible aux mouvements respiratoires et aux changements anatomiques susceptibles de survenir chez le patient en cours de traitement (par ex., la variation de la densité des tissus tumoraux comparativement aux tissus sains) [Chang *et al.*, 2016]. Un suivi dosimétrique et anatomique en temps réel est nécessaire pour garantir la qualité et la précision du traitement, tout comme avec la P*h*T.

Un autre inconvénient majeur réside dans le fait que pour obtenir des protons de haute énergie, il était nécessaire, jusqu'à tout récemment, d'utiliser un accélérateur de particules circulaire (cyclotron, synchrotron)[4]. Cet équipement lourd et de haute technologie était extrêmement coûteux (100 à 200 M$) [ICER, 2014]. Cependant, la technologie des accélérateurs de P*r*T a grandement évolué depuis 2010. Elle offre désormais des solutions commerciales de taille équivalente à celles existant pour la P*h*T à des coûts moindres, de l'ordre de 30 à 50 M$ (voir la section 2.3.2).

Soulignons que le recours à la P*r*T n'exclut pas la présence d'effets secondaires. En effet, l'un des désavantages de cette technologie est la production secondaire de neutrons qui, même à faible dose, ont un potentiel carcinogène élevé [Leroy *et al.*, 2015; AETMIS, 2010]. C'est notamment le cas lorsque le rayon protonique est produit par diffusion passive (*passive scattering*) [Leroy *et al.*, 2016]. Les risques de cancer radio-induit restent donc une préoccupation importante. Toutefois, l'évolution de la technologie avec l'introduction de la P*r*T à scan actif (approche plus moderne et plus précise que la diffusion passive) permet de réduire ce risque à un niveau moindre qu'avec la P*h*T [Athar et Paganetti, 2011].

2.3 Évolution de la radiothérapie

2.3.1 La photonthérapie

Il existe actuellement différentes modalités d'irradiation des photons, dont :

- la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (RC3D) qui oriente des faisceaux photoniques provenant de différentes directions, mais d'intensité égale, vers la tumeur (système de diffusion passive du rayon) [Chang *et al.*, 2016];
- la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT) qui permet de diminuer la dose à distance de la cible en modulant l'intensité du faisceau dans la zone à traiter (système de balayage du faisceau) [Chang *et al.*, 2016];

[4] Institut Curie. Le Centre de protonthérapie [site Web]. Disponible à : http://curie.fr/.

- la radiothérapie stéréotaxique d'ablation qui permet une irradiation de petits volumes avec une précision millimétrique équivalant à une chirurgie (radiochirurgie) [Doyen *et al.*, 2015];
- la radiothérapie guidée par l'image (IGRT) qui, en combinant un système d'imagerie 2D ou 3D, permet de contrôler la position du volume cible tumoral lors de la séance d'irradiation [Doyen *et al.*, 2015];
- la radiothérapie quadridimensionnelle (RT4D) qui, grâce à l'imagerie 4D, permet de synchroniser l'émission de photons avec la respiration du patient. Cette technique représente un progrès important dans le traitement des tumeurs mobiles (cancer du poumon, du sein, du foie, etc.) [Chang *et al.*, 2014];
- la radiothérapie par arcthérapie avec modulation volumétrique (VMAT) qui permet de réaliser une irradiation circulaire du patient, offrant ainsi une flexibilité pour cibler la tumeur avec une très grande précision. La dose déposée au volume cible est optimisée et celle touchant les organes voisins, minimisée [Chang *et al.*, 2016].

Toutes ces techniques modernes de conformation de la P*h*T permettent de mieux cibler la tumeur à traiter et de diminuer l'irradiation des tissus sains environnants et des organes à risque. Certaines d'entre elles peuvent être complémentaires, comme par exemple, l'IGRT et la RT4D qui peuvent être combinées à n'importe quel autre type de modalité.

2.3.2 La protonthérapie

La P*r*T connaît la même évolution technique avec le recours à l'imagerie 3D ou 4D, au ciblage conformationnel (P*r*T avec modulation d'intensité) et à l'administration de doses très précises avec modulation d'intensité [Janssens *et al.*, 2016; Cao *et al.*, 2015; Kooy et Grassberger, 2015; Shioyama *et al.*, 2015; Thompson *et al.*, 2014; Lin, 2011].

Les progrès techniques réalisés avec l'apparition des bras isocentriques (*gantry*) permettent une orientation du faisceau de protons tout autour du patient, sous tous les angles. Il est donc possible de traiter des tumeurs aux contours complexes ou qui sont difficilement accessibles avec un rayon fixe (tumeurs profondes, tumeurs situées au sein d'organes mobiles pendant la durée d'irradiation tels que les poumons ou les seins) [Levitt *et al.*, 2006].

Cependant, les infrastructures lourdes (plusieurs centaines de tonnes) aux coûts élevés favorisent peu l'implantation de la P*r*T. Des systèmes de P*r*T plus compacts et moins onéreux sont maintenant offerts sur le marché tels que le système ProBeam® de Varian, le S250™ de Mevion ou le Proteus®One de IBA. Ce dernier système permet d'avoir un accélérateur par salle de traitement, comme avec les accélérateurs linéaires utilisés en P*h*T. Par ailleurs, de nouvelles techniques de génération des protons sont en cours de développement: l'accélération par paroi diélectrique [Caporaso *et al.*, 2009] et l'accélération par laser [Riboulet et Bey, 2012]. Toutefois, l'accélérateur de protons par laser demeure une solution de rechange qui n'aura pas d'application clinique avant 10 ou 20 ans.

Les différentes modalités d'irradiation des protons comprennent [Clément-Colmou *et al.*, 2016] :

- la P*r*T conformationnelle à diffusion passive;
- la P*r*T conformationnelle à scan actif ou *pencil beam scanning* (PBS) qui permet le balayage de la zone cible point par point;

- la P*r*T de type *single field uniform dose* (SFUD) qui est une modalité du PBS pour laquelle un seul faisceau de protons est optimisé point par point;

- la P*r*T avec modulation d'intensité (IMPT) où plusieurs faisceaux d'intensité variable sont combinés tout comme avec l'IMRT.

Ces évolutions techniques permettent d'affiner la précision balistique des faisceaux de protons. Certaines incertitudes pouvant limiter la portée des avantages balistiques et dosimétriques des protons demeurent néanmoins. En effet, il existe une incertitude sur l'estimation du parcours des protons dans les tissus, selon la région anatomique considérée et la profondeur de traitement requise. Il est donc nécessaire d'augmenter les marges de sécurité entre le volume cible anatomique et le volume cible prévisionnel, ce qui remet en cause l'équilibre recherché entre la volonté de protéger les tissus sains environnants et la nécessité de circonscrire la totalité de la tumeur [Amblard *et al.*, 2015]. Ainsi, dans certaines situations cliniques (p. ex., dans les cas de tumeurs profondes, de tumeurs mobiles, de parcours des protons dans des tissus hétérogènes), les bénéfices d'un traitement par P*r*T pourraient être réduits de manière significative [ICER, 2014].

2.4 La protonthérapie dans le monde

Selon les données recueillies par le *Particle Therapy Co-Operative Group* (PTCOG), le nombre de centres de P*r*T en activité dans le monde a doublé depuis 2010, pour atteindre 63 installations (en date du 26 juillet 2016) [PTCOG, 2016]. Quatre des cinq continents possèdent au moins un centre de P*r*T (Amérique, Asie, Europe, Afrique). Près de 40 % d'entre eux sont localisés sur le continent nord-américain : 24 centres se retrouvent aux États-Unis et 1 au Canada, à Vancouver (voir l'annexe A). Ce dernier est un centre de recherche de physique nucléaire hébergeant un centre de P*r*T spécialisé dans le traitement du mélanome oculaire.

L'intérêt pour la P*r*T demeure important comme en témoigne le nombre d'installations actuellement en construction (31 chantiers) et en cours de planification (17 projets), aux États-Unis, en Europe et en Asie. La majorité des centres en construction seront munis de bras isocentriques et seront capables de générer des protons de très haute énergie (supérieure à 250 MeV) (voir l'annexe A). Il sera donc possible de traiter différents types de tumeurs en plus des tumeurs oculaires.

À notre connaissance, aucune nouvelle installation n'est planifiée au Canada. Cependant, la récente autorisation de mise sur le marché d'un système de P*r*T par Santé Canada [2015] et l'intérêt marqué de certains centres hospitaliers envers cette technologie ouvrent potentiellement la voie à de nouvelles perspectives de développement [Princess Margaret Cancer Centre, 2013] (ACMTS, analyse prospective à paraître).

Selon les dernières statistiques disponibles, près de 120 000 patients ont été traités par P*r*T à travers le monde de 1954 à 2014, dont 15 000 en 2014. En 2014, 10 % des patients étaient d'âge pédiatrique et 10 % souffraient d'un mélanome oculaire. De plus, il est à noter que 44 % des 15 000 patients ont été traités en Amérique du Nord [PTCOG, 2016].

3 MÉTHODES

Le document proposé est une mise à jour de la note informative de l'AETMIS sur la protonthérapie, publiée en août 2010. Une mise à jour de la stratégie de recherche a été réalisée en juillet 2016 (voir l'annexe B). La période visée est de 2010 à juillet 2016. Les principaux mots clés utilisés sont les suivants : *proton therapy, proton-beam therapy, particle therapy, hadron therapy.* De plus, les bibliographies des études importantes ont été examinées pour retenir les articles non repérés par notre stratégie de recherche.

Les publications incluses sont les rapports d'évaluation et les revues systématiques comparant l'efficacité ou l'innocuité de la P*r*T avec différentes modalités de photonthérapie (P*h*T) dans le traitement de divers types de cancer, ainsi que les guides de pratique et énoncés de position d'associations professionnelles. Afin d'actualiser les données, les études primaires comparatives les plus récentes qui n'étaient pas incluses dans les revues ou rapports considérés ont également été examinées. Seules les publications en français et en anglais ont été retenues et celles incluant un minimum de 20 patients. Les études de simulation ou de planification dosimétrique ont été exclues (voir l'annexe C). Bien qu'elles apportent des arguments prédictifs de l'avantage dosimétrique d'une modalité de traitement par rapport à une autre, ces études ne permettent pas de mesurer réellement l'efficacité et l'innocuité à long terme du traitement choisi. De plus, les incertitudes relatives à la balistique et à l'EBR des protons rendent nécessaire la validation des avantages anticipés par la mesure d'indicateurs cliniques (voir la section 2.3.2). Les études économiques ont également été exclues.

L'appréciation de la qualité des études a été réalisée avec les grilles d'évaluation de l'International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) pour les rapports d'évaluation, de l'*Appraisal of Guidelines Research and Evaluation II* (AGREE II) pour les guides de pratique clinique et au moyen de la grille *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR) pour les revues systématiques. Les études primaires ont été évaluées avec la grille *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP).

Une recherche manuelle de la littérature a été réalisée jusqu'en octobre 2016 dans la base de données MEDLINE (*via* PubMed) ainsi que dans la littérature grise.

4 SYNTHÈSE DES DONNÉES SUR L'EFFICACITÉ ET L'INNOCUITÉ DE LA PROTONTHÉRAPIE

Dans ce chapitre, sont présentées, les données issues des rapports d'évaluation, des revues systématiques et des énoncés de position d'associations professionnelles. Quelques études primaires récentes sont également discutées ainsi que les essais cliniques de phase III, actuellement en cours.

4.1 Rapports d'évaluation

Trois rapports d'évaluation portant sur l'efficacité et l'innocuité de la P*r*T dans le traitement de divers cancers ont été retenus [CADTH, 2016; Leroy *et al.*, 2015; ICER, 2014]. Les rapports traitant spécifiquement d'un type de cancer et qui ont été inclus dans les rapports précités n'ont pas été analysés dans la présente revue [Sun *et al.*, 2014; Walsh, 2012].

4.1.1 Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS, Canada)

L'Agence d'évaluation des médicaments et des technologies de la santé au Canada a publié en 2016 un rapport d'examen rapide sur la P*r*T qui comprend une analyse économique [CADTH, 2016]. L'évaluation de l'efficacité clinique de la P*r*T s'appuie sur l'analyse de 2 rapports produits par le Centre fédéral d'expertise des soins de santé belge (KCE) [Leroy *et al.*, 2015] et l'U.S. Department of Veterans Affairs [Peterson *et al*., 2015].

Les principaux résultats du rapport de l'ACMTS sont présentés au tableau 1 et concernent les données issues du rapport de Peterson et ses collaborateurs, qui inclut 25 études primaires. Les données du rapport de KCE sont détaillées dans la section suivante (voir la section 4.1.2). L'efficacité de la P*r*T est comparée à plusieurs modalités de P*h*T selon les études primaires considérées. Le niveau de preuve est jugé faible par les auteurs, la plupart des études étant rétrospectives et / ou de qualité faible à modérée.

Tableau 1 Résumé des principaux résultats du rapport de l'ACMTS [CADTH, 2016]

Type de cancer / tumeur	Comparaison	Résultat (faible niveau de preuve)
Cancer de l'œsophage	P*r*T vs RC3D P*r*T vs IMRT / RC3D	EI : ↓ (complications pulmonaires) = (complications GI) EI : ↑ (pneumonie aiguë)
Cancer de la prostate	P*r*T vs IMRT P*r*T vs RC3D P*r*T+ P*h*T vs P*h*T seule ou curiethérapie	B : = EI : ↓ (toxicité GU); ↑ (toxicité GI); = toxicité GI / GU B : = EI : = (incontinence urinaire, dysfonction érectile) EI : ↑ (toxicité GI) B : =
Cancer du sein	P*r*T vs RC3D	B : = EI : ↑ (toxicité cutanée)
Cancers de la tête et du cou	P*r*T vs IMRT	B : ↑
CPNPC	P*r*T vs IMRT P*r*T vs RC3D	EI : ↓ (œsophagite ≥ grade 3) EI : = (œsophagite ≥ grade 3)

Tableau 1 Résumé des principaux résultats du rapport de l'ACMTS [CADTH, 2016] *(suite)*

Type de cancer / tumeur	Comparaison	Résultat (faible niveau de preuve)
Hémangiome de l'uvée	P*r*T vs P*h*T	B : = EI : = (grades 3,4)
Gliome de la moelle épinière	P*r*T vs P*h*T	B : ↓
Médulloblastome	P*r*T vs P*h*T	B : = EI : ↓ (œsophagite, nausée ≥ grade 2, perte de poids)
Méningiome	P*r*T vs P*h*T conformationnelle	B : = EI : =

B = bénéfices (taux de survie globale, taux de récidive, qualité de vie); CPNPC : cancer du poumon non à petites cellules; EI : effets indésirables à court ou à long terme; GI : gastro-intestinal; GU : génito-urinaire; IMRT : photonthérapie conformationnelle avec modulation d'intensité; P*h*T : photonthérapie; P*r*T : protonthérapie; RC3D : radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle. Adapté de Peterson *et al.*, 2015.

L'ACMTS conclut au manque de preuve appuyant la supériorité de la P*r*T comparativement à la P*h*T dans le traitement :

- des cancers pédiatriques (notamment le rétinoblastome et le craniopharyngiome);
- des cancers de l'adulte (cancers du sein, de la tête et du cou, cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), hémangiome, entre autres) ;
- de cancers récurrents.

Les auteurs n'avancent aucune recommandation en faveur ou en défaveur de la P*r*T, les preuves étant de qualité insuffisante. Ils soulignent toutefois l'importance de réaliser des études prospectives comparatives afin de mieux évaluer l'efficacité réelle de la P*r*T.

Une analyse prospective sur la P*r*T sera publiée dans le courant de l'année 2017 par l'ACTMS. Elle vise à faire un état des lieux sur l'utilisation de la P*r*T au Canada et à évaluer l'intérêt stratégique que cette technologie soulève dans les différentes provinces.

4.1.2 Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE, Belgique)

En 2015, l'agence d'évaluation belge KCE a effectué une mise à jour des indications relatives au traitement de 15 cancers pédiatriques par hadronthérapie (P*r*T ou radiothérapie par ions carbone) [Leroy *et al.*, 2015]. Le rapport du KCE inclut 21 études primaires publiées entre 2007 et 2014.

Selon les auteurs de ce rapport, la P*r*T permettrait de réduire les doses de radiation administrées aux tissus normaux et aux organes adjacents à la tumeur. Les risques de cancers radio-induits seraient donc supposément moindres. Cependant, les données sur l'efficacité et la toxicité à long terme de ce type de traitement restent encore insuffisantes, selon le KCE. La majorité des données disponibles est issue d'études rétrospectives, non contrôlées, non randomisées. De plus, la période de suivi des patients est souvent de moins de 5 ans, alors que la durée minimale de suivi généralement acceptée est de 5 ans. Or, l'apparition de tumeurs solides induites par les radiations prend plus de 10 ans. Ceci limite grandement la portée des conclusions tirées par les auteurs, notamment celles concernant le risque de second cancer.

Sur la base des données analysées, le KCE n'a pas modifié la liste des indications pédiatriques qui sont déjà remboursées par l'Institut national d'assurance maladie-invalidité. Le tableau qui suit résume les principales conclusions sur l'efficacité de la P*r*T en pédiatrie.

Tableau 2 Résumé des conclusions du rapport du KCE [Leroy *et al.*, 2015]

Indication pédiatrique	Conclusion relative à la P*r*T	Politique de couverture
Chordome et chondro-sarcome de la base du crâne	Données insuffisantes pour réfuter ou appuyer un traitement par P*r*T.	P*r*T remboursée pour les enfants de moins de 15 ans et les adultes.
Craniopharyngiome	Comparativement à l'IMRT, pas de différence significative dans les taux de survie globale et la toxicité (faible niveau de preuve).	P*r*T remboursée pour les : - enfants de moins de 15 ans, - adultes aux prises avec un méningiome ou un médulloblastome.
Rétinoblastome	Faible niveau de preuve quant à la diminution du risque de cancers radio-induits avec la P*r*T.	P*r*T remboursée pour les enfants de moins de 15 ans.
Sarcome des tissus mous « adulte » **Rhabdomyosarcome**	Pas de preuves scientifiques pour réfuter ou appuyer un traitement par P*r*T.	P*r*T remboursée pour les enfants de moins de 15 ans.
Tumeurs du SNC*	Données insuffisantes pour réfuter ou appuyer un traitement par P*r*T.	P*r*T remboursée pour les enfants de moins de 15 ans.
Tumeurs osseuses**	Données insuffisantes pour réfuter ou appuyer un traitement par P*r*T.	P*r*T remboursée pour les enfants de moins de 15 ans.

IMRT : photonthérapie conformationnelle avec modulation d'intensité; P*h*T : photonthérapie; P*r*T : protonthérapie. SNC : système nerveux central.

* Les tumeurs du SNC comprennent les chordomes, les gliomes, les épendymomes, les tumeurs du parenchyme pinéal, l'esthésioneuroblastome, les médulloblastomes / tumeurs neuro-ectodermiques primitives et les germinomes du SNC.

** Les tumeurs osseuses comprennent les chondrosarcomes, le sarcome pelvien, le sarcome d'Ewing et les ostéosarcomes non résécables.

Le KCE recommande la création d'un registre européen pédiatrique d'hadronthérapie, ce qui permettrait d'optimiser la collecte de données cliniques et de faciliter l'évaluation des bénéfices et des risques à long terme de cette technologie.

4.1.3 Institute for Clinical and Economic Review (ICER, États-Unis)

L'ICER a publié un rapport d'évaluation analysant l'efficacité de la P*r*T dans le traitement de 19 types de tumeurs, sur la base de 25 études primaires [ICER, 2014]. Les conclusions sont résumées au tableau 3 en termes de bénéfice net pour la santé. Ce dernier prend en compte l'efficacité clinique et les effets indésirables observés en comparant la P*r*T à diverses modalités de P*h*T. Les niveaux de bénéfice sont définis comme suit :

- Supérieur : la P*r*T confère un bénéfice net pour la santé modéré à élevé;
- Marginal : la P*r*T confère un faible bénéfice net pour la santé;
- Comparable : bien qu'il puisse y avoir certaines différences en termes d'efficacité clinique et d'effets indésirables, le bénéfice net pour la santé est considéré comparable entre la P*r*T et la P*h*T;
- Inférieur : la P*r*T confère un bénéfice net négatif pour la santé;
- Insuffisant : les preuves sont insuffisantes pour confirmer ou infirmer l'existence d'un bénéfice net pour la santé avec la P*r*T.

En résumé, l'ICER considère que la P*r*T offre un bénéfice net pour la santé modéré à élevé dans le traitement des tumeurs oculaires et marginal dans le traitement des cancers pédiatriques et du système nerveux central (SNC) (indications recommandées). Le bénéfice net pour la santé est considéré comparable dans quelques cas tels que l'hémangiome, le cancer du foie, des poumons et de la prostate (voir le tableau 3). Notons que le niveau de preuve est faible, ce qui limite grandement la portée des conclusions. Par ailleurs, les données probantes sont jugées insuffisantes pour évaluer l'efficacité clinique de la P*r*T par rapport à la P*h*T chez des patients souffrant d'un cancer des os, de la tête et du cou ou du sein. Les cancers du tractus gastro-intestinal, le cancer du sein et l'hémangiome sont des indications non recommandées aux États-Unis ou non mentionnées dans les guides de pratique et non couvertes par les assurances, selon l'ICER.

Tableau 3 Résumé des conclusions du rapport de l'ICER [2014]

	Type de cancer / tumeur	Bénéfice net pour la santé (P*r*T vs P*h*T)	Niveau de preuve *	Politique de couverture
Indications reconnues	**Cancers pédiatriques**	Marginal	Faible	Universelle
	Cancer de l'œil	Supérieur	Intermédiaire	Universelle
	Cancer du SNC	Marginal	Faible	Universelle
Indications potentielles	**Cancer des os**	Insuffisant	Faible	Non universelle
	Cancers de la tête et du cou	Insuffisant	Faible	Non universelle
	Cancer du foie	Comparable	Faible	Non universelle
	Cancer du poumon (CPNPC)	Comparable	Faible	Non universelle
	Cancer de la prostate	Comparable	Faible	Non universelle
Indications non reconnues	**Cancer du GI**	Insuffisant	Pas de données probantes	Aucune couverture
	Cancer du sein	Insuffisant	Pas de données probantes	Aucune couverture
	Hémangiome	Comparable	Faible	Non mentionnée
	Autres	Insuffisant	Pas de données probantes	Non universelle

GI : tractus gastro-intestinal; SNC : système nerveux central.
* Niveau de preuve défini par l'*U.S. Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ). La cotation « Pas de données probantes » est utilisée lorsqu'aucune étude correspondant aux critères d'inclusion du rapport ICER n'a pu être repérée.

4.2 Revues systématiques propres à un site tumoral

4.2.1 Tumeurs oculaires

Wang et ses collaborateurs ont évalué l'efficacité d'un traitement du mélanome de l'uvée par hadronthérapie (protons, ions hélium et ions carbone) comparativement à la curiethérapie [Wang *et al.*, 2013b]. La revue systématique inclut 27 études primaires (n = 8 809) dont la

majorité porte sur la P*r*T. Le taux de récidive locale est significativement moindre avec l'hadronthérapie (OR = 0,22 [IC à 95 % : 0,21-0,23]). Aucune différence significative n'est observée relativement au taux de mortalité et au taux d'énucléation. Pour ce qui est des effets indésirables, notons que l'hadronthérapie est associée à des taux de rétinopathie et de cataracte moindres que la curiethérapie.

L'ensemble de ces données doit être considéré avec prudence étant donné le faible niveau de preuve (15 / 27 études non contrôlées) et le risque élevé de biais attribuable, entre autres, à une distribution inégale des patients entre les groupes de traitement et au non-ajustement des résultats pour les facteurs de confusion. De l'avis des experts, les tumeurs oculaires (notamment le mélanome de l'uvée) peuvent être traitées par radiochirurgie photonique avec un bon taux de succès.

4.2.2 Cancers de la tête et du cou

Une méta-analyse compare l'efficacité du traitement du cancer des fosses nasales et des sinus paranasaux par hadronthérapie à la P*h*T [Patel *et al.*, 2014a]. Les résultats issus de 13 cohortes de patients traités par particules chargées (dont 10 par P*r*T; n = 286) et de 30 cohortes traitées par P*h*T (IMRT, RC3D, curiethérapie; n = 1 186) ont été combinés en utilisant des modèles à effets aléatoires. Les principaux résultats de la méta-analyse sont résumés au tableau 4.

Tableau 4 Résumé des résultats de la méta-analyse de Patel et ses collaborateurs [2014a]

Taux	Cohorte (n) / patients (n)	RR (IC à 95 %)	valeur de p
Survie globale*			
P*r*T, ions carbone **P*h*T**	10 / 242 26 / 1 120	**1,27 (1,01-1,59)**	**0,037**
P*r*T **IMRT**	8 / 191 8 / 348	1,02 (0,77-1,35)	0,89
Survie globale à 5 ans			
P*r*T, ions carbone **P*h*T**	6 / 146 15 / 779	**1,51 (1,14-1,99)**	**0,0038**
P*r*T **IMRT**	5 / 124 4 / 212	1,39 (0,99-1,94)	0,057
Survie sans maladie*			
P*r*T, ions carbone **P*h*T**	3 / 78 8 / 411	1,51 (1,00-2,30)	0,052
P*r*T **IMRT**	2 / 56 3 / 187	0,98 (0,40-2,42)	0,97

Tableau 4 Résumé des résultats de la méta-analyse de Patel et ses collaborateurs [2014a] *(suite)*

Taux	Cohorte (n) / patients (n)	RR (IC à 95 %)	valeur de p
Survie sans maladie à 5 ans			
P*r*T, ions carbone **P*h*T**	2 / 58 6 / 341	**1,93 (1,36-2,75)**	**0,0003**
P*r*T **IMRT**	3 / 36 3 / 187	**1,44 (1,01-2,05)**	**0,045**
Contrôle loco-régional[*]			
P*r*T, ions carbone **P*h*T**	10 / 208 14 / 736	**1,18 (1,01-1,37)**	**0,031**
P*r*T **IMRT**	7 / 147 4 / 258	**1,26 (1,05-1,51)**	**0,011**
Contrôle loco-régional à 5 ans			
P*r*T, ions carbone **P*h*T**	3 / 56 8 / 546	1,06 (0,68-1,67)	0,79
P*r*T **IMRT**	2 / 36 2 / 166	0,73 (0,15-3,58)	0,70

IC : intervalle de confiance; IMRT : photonthérapie conformationnelle avec modulation d'intensité; P*h*T : photonthérapie; P*r*T : protonthérapie; RR : risque relatif.

[*] Sur la plus longue période de suivi (73 mois pour la P*r*T et 97 mois pour la P*h*T).

Données en gras : résultats statistiquement significatifs.

La P*r*T permet d'obtenir un meilleur taux de survie globale à 5 ans (RR : 1,51 [IC à 95 % : 1,14-1,99]; p = 0,0038) comparativement aux différentes modalités de P*h*T, ainsi qu'un meilleur taux de survie sans maladie à 5 ans (RR : 1,44 [IC à 95 % : 1,01-1,37]; p = 0,031), comparativement à l'IMRT. Le contrôle loco-régional à long terme (plus de 5 ans) est également meilleur avec la P*r*T qu'avec l'IMRT (RR : 1,26 [IC à 95 % : 1,05-1,51]; p = 0,011). Ces résultats en faveur de la P*r*T sont issus d'études présentant une grande hétérogénéité et pour lesquelles plusieurs facteurs de confusion et biais n'ont pas été pris en compte dans l'analyse (ajustement pour le grade tumoral et le pronostic, biais de sélection des patients). Ces données devront donc être confirmées par des études comparatives de bonne qualité.

4.2.3 Tumeurs gastro-intestinales

Une méta-analyse et une revue systématique sur le traitement de tumeurs gastro-intestinales par P*r*T ont été récemment publiées [Verma *et al.*, 2016a; Qi *et al.*, 2015]. La méta-analyse inclut 70 études non comparatives portant sur le carcinome hépatocellulaire (HCC) et la revue comprend 38 études dont 4 sont comparatives et sont incluses dans la présente note informative. Trois portent sur le cancer de l'œsophage [Chuong *et al.*, 2015; Hallemeier *et al.*, 2015; Wang *et al.*, 2013a] et une sur l'HCC [Bush *et al.*, 2016]. L'ensemble des données est résumé au tableau 5.

Tableau 5 Données sur l'efficacité et l'innocuité de la P*r*T dans le traitement des tumeurs gastro-intestinales

Étude / devis	Comparaison (nb de patients)	Efficacité clinique	Innocuité
Cancer de l'œsophage			
Wang *et al.*, 2013a / étude rétrospective (1998 –2011)	P*r*T (72) vs RC3D (208)	N.R.	**Poumons : 13,9 % vs 30,3 % (p = 0,019)** **GI : 18,1 % vs 28,4 % (p = 0,04)** **DMS : 8 j vs 12 j ($p < 10^{-4}$)**
	P*r*T (72) vs IMRT (164)	N.R.	**Poumons : 13,9 % vs 23,8 % (p = 0,019)** GI : 18,1 % vs 18,3 % DMS : 8 j vs 10 j (valeur de p : N.R.)
Hallemeier *et al.*, 2015 Chuong *et al.*, 2015 / étude rétrospective (2007-2013)	P*r*T + ChT(111) vs P*h*T + ChT (471)	Mortalité à 90 j : 0,9 % vs 4,2 % (N.S.) Survie globale à 3 ans : 70 % vs 58 % (N.S.)	**Toxicité ≥ grade 2 (nausée, fatigue, hématologique) moindre avec P*r*T ($p < 10^{-3}$)** **Complications post-op. : 5 % vs 15 % (p = 0,002)** **DMS : 9 j vs 12 j ($p < 10^{-4}$)**
HCC			
Bush *et al.*, 2016 / ECR	P*r*T (33) vs TACE (36)	Contrôle local à 2 ans : 88 % vs 45 % (p = 0,06) PFS à 2 ans : 48 % vs 31 % (p = 0,06) Survie globale à 2 ans : 59 % vs 59 %	Toxicité : N.R. **Durée de séjour totale : 24 j vs 166 j ($p < 10^{-3}$)**
Qi *et al.*, 2015 / méta-analyse (1993-2014)	P*r*T, ions carbone (1627) vs P*h*T (3577)	**Survie globale à 5 ans : RR : 25,9 (1,64-408,5) (p = 0,02)** **Contrôle local* : RR : 4,30 (2,09-8,84) ($p < 10^{-3}$)** **PFS* : RR : 1,86 (1,08-3,22) (p = 0,013)**	**Toxicité aiguë ≥ grade 3 6,1 % vs 20 % (p = 0,003)** **Toxicité tardive ≥ grade 3 2,5 % vs 6,9 % (p = 0,011)**

ChT : chimiothérapie; DMS : durée moyenne de séjour; ECR : essai clinique randomisé; GI : gastro-intestinal; HCC : carcinome hépatocellulaire; j : jour; N.R. : non rapporté; N.S. : non significatif; PFS : survie sans progression de la maladie; P*h*T : photonthérapie; P*r*T : protonthérapie; RC3D : radiothérapie conformationnelle 3D; IMRT : photonthérapie conformationnelle avec modulation d'intensité; RR : risque relatif; TACE : chimioembolisation transartérielle.

* : sur la plus longue période de suivi (période non précisée).

Données en gras : résultats statistiquement significatifs.

Les études sur le cancer de l'œsophage suggèrent un avantage de la P*r*T par rapport à la P*h*T en ce qui concerne l'innocuité [Chuong *et al.*, 2015; Hallemeier *et al.*, 2015; Wang *et al.*, 2013a]. En revanche, les données portant sur l'efficacité clinique sont limitées et ne montrent pas de différence significative entre les 2 options en ce qui concerne la mortalité à 90 jours et la survie globale à 3 ans [Chuong *et al.*, 2015; Hallemeier *et al.*, 2015].

La méta-analyse sur le HCC présente des indicateurs de survie et d'innocuité supérieurs chez les patients traités par hadronthérapie [Qi *et al.*, 2015]. Cependant, ces résultats ne permettent pas d'établir de conclusions définitives étant donné la grande hétérogénéité des études et le risque élevé de biais attribuable aux comparaisons inter-études. Un essai clinique randomisé (ECR) comparant la P*r*T à la chimioembolisation transartérielle (TACE) conclut à la supériorité de la P*r*T en termes de contrôle local et de survie sans progression de la maladie (PFS) à 2 ans [Bush *et al.*, 2016]. D'autres études comparant les modalités récentes de P*r*T et de P*h*T sont nécessaires pour évaluer l'efficacité de la P*r*T dans le traitement des tumeurs gastro-intestinales (voir la section 5.7).

4.2.4 Autres types de tumeurs ou de cancers

Aucune revue systématique correspondant aux critères d'inclusion n'a été répertoriée pour le CPNPC et le cancer de la prostate. Une revue récente sur le cancer du sein a été repérée, mais n'a pas été retenue [Verma *et al.*, 2016b]. Elle ne comprend qu'une étude comparative dont les résultats sont présentés à la section 5.5 [Galland-Girodet *et al.*, 2014].

4.3 Recommandations d'associations professionnelles et de guides de pratique

4.3.1 Alberta Health Services (AHS)

L'AHS a publié un guide de pratique en 2013 [AHS, 2013], dans lequel le recours à la P*r*T est recommandé pour les indications suivantes :

- le mélanome oculaire;
- les tumeurs de la tête et du cou (neurinome acoustique, tumeurs des fosses nasales et des sinus paranasaux);
- les tumeurs du SNC y compris le craniopharyngiome, les tumeurs des cellules germinales et les gliomes de faible grade;
- les sarcomes y compris les chordomes et les chondrosarcomes de la base du crâne et de la colonne vertébrale;
- les tumeurs bénignes telles que les malformations artério-veineuses et les méningiomes;
- les tumeurs pédiatriques du SNC (épendymome, tumeurs de la glande pinéale), des os (sarcome d'Ewing), des muscles (rhabdomyosarcome) et les enfants nécessitant une irradiation craniospinale.

De plus, l'AHS recommande la P*r*T dans le cas de lymphomes chez les patients de moins de 30 ans. Les preuves scientifiques étant insuffisantes, la P*r*T n'est pas recommandée pour le traitement d'autres formes de lymphome, du cancer de la prostate ou du CPNPC. Cependant, les auteurs stipulent que chaque cas devrait être évalué par une équipe multidisciplinaire. Ils précisent que le traitement doit être à visée curative et offrir au patient une survie attendue de plus de 5 ans [AHS, 2013]. Une mise à jour du guide de l'AHS a été effectuée en 2014 [Patel *et al.*, 2014b]. Aucune modification n'a été apportée aux indications reconnues en 2013 en raison de l'absence de nouvelles données probantes.

4.3.2 American Society for Radiation Oncology (ASTRO)

Selon l'association ASTRO, les données scientifiques disponibles ne sont pas suffisamment solides pour recommander l'utilisation de la P*r*T hors du cadre d'essais cliniques dans le cas des cancers suivants :

- poumon;
- tête et cou;
- tumeurs gastro-intestinales (à l'exception du carcinome hépatocellulaire);
- tumeurs pédiatriques autres que celles du système nerveux central [Allen *et al.*, 2012].

Les auteurs rapportent qu'il existe néanmoins des preuves de l'efficacité de la P*r*T dans les cas de carcinome hépatocellulaire et de cancer de la prostate, mais rien n'indique que la P*r*T donne de meilleurs résultats que les techniques de P*h*T récentes. Concernant les tumeurs pédiatriques autres que celles du système nerveux central, la P*r*T semble être supérieure, mais les données analysées doivent être confirmées par d'autres études. L'association ASTRO reconnaît également que la P*r*T est plus efficace que la P*h*T dans le traitement des mélanomes oculaires et des chordomes du rachis. L'organisme conclut que la validation clinique d'indications thérapeutiques potentielles de la P*r*T nécessite la réalisation de nouvelles études cliniques prospectives valides [Allen *et al.*, 2012].

En 2014, l'ASTRO a mis à jour les indications de la P*r*T en proposant 2 catégories pour fins de remboursement. La première comprend les indications reconnues ou jugées médicalement nécessaires (voir le tableau 6) [ASTRO, 2014].

Tableau 6 Indications reconnues pour la protonthérapie par l'ASTRO [5]

Site / situation clinique	Types de tumeur
Œil	• Tumeurs oculaires bénignes et malignes • Carcinome *in situ* de l'œil
Colonne vertébrale	• Tumeurs bénignes et malignes de la moelle épinière • Tumeurs de la moelle épinière ayant un comportement incertain • Tumeurs bénignes et malignes des méninges spinales • Tumeurs des méninges spinales ayant un comportement incertain
Base du crâne	• Chondrosarcome • Chordome • Autres tumeurs rares
Foie	• Cancer hépatocellulaire
Pédiatrie	• Tumeurs solides • Tumeurs du système nerveux central
Ré-irradiation	• Tumeurs variées

[5] Les indications mentionnées par l'ASTRO sont proposées à des fins de remboursement. Le processus menant à la mise à jour des indications n'ayant pas été décrit, les recommandations sont issues de l'analyse des données de la littérature et /ou de l'avis d'experts sans gradation fondée sur le niveau de preuve.

La seconde catégorie comprend des indications potentielles pour lesquelles les données d'efficacité ne sont pas encore solidement établies. Pour les diagnostics relevant de cette catégorie, la prise en charge des coûts de traitement est conditionnelle à la participation des patients à un essai clinique ou à leur inscription à un registre permettant de recueillir des données cliniques à des fins de recherche. Cela concerne les cancers touchant les régions de la tête et du cou, du thorax, de l'abdomen et du pelvis (appareil génito-urinaire).

Les auteurs soulignent l'importance de réaliser des études comparatives sur l'efficacité de la P*r*T par rapport à la curiethérapie et aux autres modalités plus récentes de P*h*T dans le traitement du cancer de la prostate (IMRT, RC3D, etc.) [ASTRO, 2014].

4.3.3 American College of Radiology (ACR)

Le consensus d'experts de l'American College of Radiology (ACR) sur l'usage de la radiothérapie dans le traitement du cancer de la prostate (stades T1 et T2) souligne qu'il y a peu d'ECR comparant les modalités les plus récentes de radiothérapie (P*r*T y compris). En utilisant la méthode Delphi, les experts ont jugé que la P*r*T est généralement indiquée lorsque le pronostic de survie du patient est favorable à intermédiaire. Lorsque le pronostic est défavorable, la P*r*T pourrait être pertinente si certaines conditions sont satisfaites [Nguyen *et al.*, 2014]. Il est à noter que l'IMRT reste la modalité de traitement de référence dans le cancer de la prostate localisé [Nguyen *et al.*, 2014].

En revanche, les experts émettent des réserves quant à l'utilisation de la P*r*T pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de stade précoce ou localement avancé [Chang *et al.*, 2014]. En raison de la mobilité des tumeurs pulmonaires due à la respiration, des techniques d'imagerie avancées devraient être couplées à la P*r*T afin d'épargner le plus possible les tissus sains. Les données scientifiques restent cependant encore insuffisantes pour statuer sur l'efficacité de la P*r*T comparativement à celle d'autres modalités de P*h*T. La RC3D et l'IMRT sont des choix de traitement jugés acceptables par les experts de l'ACR. Le PTCOG [Chang *et al.*, 2016] endosse également ces conclusions.

4.3.4 National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) considère la P*r*T comme une option à envisager dans les situations cliniques suivantes présentées au tableau 7 :

Tableau 7 Indications de la protonthérapie selon l'association du NCCN [6]

Type de cancer / tumeur	Énoncé	Référence
Tumeurs du cerveau et de la moelle épinière	La P*r*T pourrait être envisagée pour l'irradiation craniospinale (médulloblastome) si la toxicité de la P*h*T est grande.	NCCN, Central nervous system cancers, version 1.2016 [NCCN, 2016e]
Cancers de la tête et du cou	Le rôle de la P*r*T dans le traitement des tumeurs des sinus n'est pas encore établi. L'IMRT est préférable à la RC3D afin de minimiser l'irradiation de structures à risque.	NCCN, Head and Neck cancers, version 1.2016 [NCCN, 2016f]

[6] Sauf indication contraire, toutes les recommandations du NCCN sont de grade 2A, c'est-à-dire que bien que le niveau de preuve soit faible, l'avis des experts sur l'attitude clinique à adopter est unanime.

Tableau 7 Indications de la protonthérapie selon l'association du NCCN [7] *(suite)*

Type de cancer / tumeur	Énoncé	Référence
CPNPC	La P*r*T et d'autres technologies telles que l'IMRT et la VMAT, notamment, sont appropriées lorsqu'il est nécessaire d'administrer un traitement de radiothérapie curative en toute sécurité.	NCCN, Non-small cell lung cancer, version 7.2015 [NCCN, 2015a]
Cancer du sein	La P*r*T fractionnée peut être envisagée chez des patientes souffrant d'un cancer du sein à un stade précoce.	NCCN, Breast cancer, version 3.2015 [NCCN, 2015b]
Carcinome hépato-cellulaire (HCC)	La P*r*T pourrait être appropriée dans certaines situations cliniques telles qu'énoncées par l'ASTRO [2014].	NCCN, Hepatobiliary cancers, version 2.2016 [NCCN, 2016a]
Lymphome de Hodgkin	La P*r*T peut offrir des bénéfices significatifs et cliniquement pertinents dans des cas précis où il est nécessaire d'épargner des organes à risque importants et de diminuer les risques de dommages tardifs sur les tissus normaux tout en ayant un bon contrôle tumoral local.	NCCN, Hodgkin lymphoma, version 2.2016 [NCCN, 2016d]
Lymphome non hodgkinien	La P*r*T peut offrir des bénéfices significatifs et cliniquement pertinents dans des cas précis où il est nécessaire d'épargner des organes à risque importants et de diminuer les risques de dommages tardifs sur les tissus normaux, tout en ayant un bon contrôle tumoral local.	NCCN, Non-Hodgkin's lymphomas, version 3.2016 [NCCN, 2016c]
Cancer de la prostate	Il n'y a pas de preuves suffisamment solides pour confirmer ou infirmer la supériorité de la P*r*T sur l'IMRT en matière d'efficacité et de toxicité à long terme. La P*r*T fractionnée peut être considérée comme une alternative à la P*h*T si la technologie et l'expertise clinique sont disponibles.	NCCN, Prostate cancer, version 3.2016 [NCCN, 2016b]

IMRT : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité; P*h*T : photonthérapie; P*r*T : protonthérapie; RC3D : radiothérapie tridimensionnelle; VMAT : arcthérapie avec modulation volumétrique.

Le NCCN souligne qu'il est particulièrement important d'administrer « des doses hautement conformationnelles » aux patients qui ont une longue espérance de vie après le traitement [NCCN, 2016c].

En résumé, les indications reconnues par les associations professionnelles américaines et l'agence de santé albertaine consultées sont :

- le cancer de l'œil;
- les cancers du SNC;
- les tumeurs pédiatriques.

[7] Sauf indication contraire, toutes les recommandations du NCCN sont de grade 2A, c'est-à-dire que bien que le niveau de preuve soit faible, l'avis des experts sur l'attitude clinique à adopter est unanime.

Les recommandations émises par les agences d'évaluation et les associations professionnelles de plusieurs pays divergent en ce qui a trait aux cancers de la tête et du cou, du poumon, du sein, du foie, de la prostate ou d'autres situations cliniques telles que les lymphomes, les sarcomes ou les cas de ré-irradiation (voir le tableau 8). Toutes les associations encouragent néanmoins la réalisation d'essais cliniques de qualité comparant la P*r*T aux plus récentes techniques de P*h*T [NCCN, 2016b; ASTRO, 2014; Nguyen *et al.*, 2014].

Tableau 8 Synthèse des données issues des rapports d'évaluation, des revues systématiques et des associations professionnelles

	Type de cancer / tumeur	Rapports d'évaluation			Associations				Revues systématiques
		ACMTS 2016*	KCE 2015	ICER 2014	AHS 2013	ASTRO 2014	ACR 2014, 2016	NCCN 2015, 2016	
Indications reconnues	**Cancers pédiatriques**	–	+	+	+	+	NM	NM	NM
	Cancer de l'œil	–	NM	+	+	+	NM	NM	**Wang 2013b** Bénéfice supérieur
	Cancer du SNC / ME	–	NM	+	+	+	NM	+	NM
	Cancer des os	–	NM	–	NM	NM	NM	NM	NM
	Cancers de la tête et du cou	–	NM	–	+	RSC	NM	–	**Patel 2014a** Bénéfice marginal
	Sarcome	NM	NM	NM	+	NM	NM	NM	NM
Indications potentielles	**Cancer du foie**	–	NM	–	NM	+	NM	+	**Verma 2016a, Qi 2015** Bénéfice marginal à supérieur
	Cancer du poumon (CPNPC)	–	NM	=	–	RSC	–	+	NM
	Cancer de la prostate	–	NM	=	–	RSC	+	+	NM
	Cancer du GI	–	NM	=	NM	RSC	NM	NM	**Verma 2016a** Bénéfice marginal
	Cancer du sein	–	NM	=	NM	NM	NM	+	NM
	Hémangiome	–	NM	=	NM	NM	NM	NM	NM
	Autres **	NM	NM	–	NM ‡	+	NM	+	NM

ME : moelle épinière; NM : non mentionné; RSC : recommandé sous certaines conditions.
* Aucune recommandation émise.
** Ré-irradiation, lymphomes de Hodgkin et non hodgkiniens, cancers gynécologiques.
‡ Protonthérapie recommandée pour les lymphomes chez les patients de moins de 30 ans.
+ : protonthérapie recommandée.
= : protonthérapie comparable à la photonthérapie.
- : preuves insuffisantes.

5 ESSAIS CLINIQUES EN COURS ET ÉTUDES PRIMAIRES

Une recherche a été effectuée le 8 août 2016, sur le site *ClinicalTrials.gov* avec les mots clés suivants : « proton therapy » et « cancer ». Le tableau 9 répertorie les essais cliniques par site anatomique. Seuls les sites qui font l'objet de plus de 15 études sont mentionnés.

Tableau 9 Liste des essais cliniques en cours sur la protonthérapie

Indication	Nombre d'études en cours (N, *%*)
Poumon (CPNPC)	37 *(15,4)*
Prostate	37 *(15,4)*
SNC (adulte)	34 *(14,2)*
Foie	29 *(12,1)*
Tête et cou	23 *(9,6)*
Pédiatrie (SNC, tête et cou, etc.)	22 *(9,1)*
Sarcome	22 (9,1*)*
Sein	20 *(8,3)*
Pancréas	16 *(6,6)*
TOTAL	240 *(100)*

CPNPC : cancer du poumon non à petites cellules; SNC : système nerveux central.

Plus de 50 % des études répertoriées concernent le CPNPC, le cancer de la prostate, les cancers du SNC et du foie (voir le tableau 9). La majorité d'entre elles sont de phase I ou II. Quelques essais de phase II / III actuellement en cours de réalisation sont présentés dans ce chapitre.

Le CPNPC, les cancers de la prostate, du foie, du sein et de l'œsophage sont des indications potentielles pour lesquelles de nouvelles données sont disponibles. Les résultats de 5 études primaires ciblant ces cancers, les cancers de la tête et du cou ainsi que les cancers pédiatriques et qui ne sont pas incluses dans les revues et les rapports considérés dans cette note informative sont discutés.

5.1 Cancer du poumon (CPNPC)

Les premiers résultats d'un ECR multicentrique de phase II comparant la protonthérapie tridimensionnelle (P*r*T3D) à la P*h*T (IMRT), toutes 2 combinées à une chimiothérapie, chez 255 patients atteints d'un CPNPC localement avancé (NCT00915005) ont été présentés au congrès annuel de 2016 de l'American Society of Clinical Oncology [Liao *et al.*, 2016]. Les auteurs n'ont observé aucune différence entre les 2 modalités de traitement en ce qui a trait au taux de récidive locale et de pneumonie radio-induite de grade 3 et plus, après 12 mois de suivi.

Ces données doivent être analysées avec prudence du fait de certains biais que les chercheurs ne pouvaient pas contrôler lors de la conception de l'étude, en 2009. En effet, bien que les caractéristiques des patients randomisés soient équilibrées dans les 2 bras de l'étude, on peut constater que les volumes cibles sont plus grands dans le groupe traité avec la P*r*T3D (p = 0,071).

D'autre part, seuls 57 patients ont été randomisés dans le groupe qui a reçu la P*r*T3D (groupe P*r*T3D) comparativement à 92 dans le groupe traité à l'aide de l'IMRT (groupe IMRT), les 106 autres patients ayant été répartis de façon non aléatoire (n = 36 vs 70 pour la P*r*T3D et l'IMRT, respectivement). Ceci peut être dû au processus de sélection des patients qui dépend de l'arbitrage d'un tiers payeur, en raison des coûts élevés de la P*r*T et qui fait en sorte que tous les patients n'ont pas la même probabilité d'être affectés dans le groupe P*r*T. Avec un si faible nombre de patients randomisés dans le groupe P*r*T3D comparativement au groupe IMRT, cette étude ne dispose vraisemblablement pas de la puissance statistique, ni des données de suivi à long terme (12 mois seulement) pour démontrer ou infirmer l'efficacité de la P*r*T comparativement à la P*h*T dans le traitement du CPNPC.

De plus, le pourcentage de patients présentant des tumeurs de plus grande taille qui ont été irradiées à 74 grays (Gy) est plus élevé dans le groupe P*r*T3D ($p < 0,001$). Les doses déposées au volume cible étaient également plus élevées dans le groupe P*r*T3D (jusqu'à 80 Gy). Or, une étude de phase III a récemment montré qu'un traitement de radio-chimiothérapie à haute dose (74 Gy, rayonnement photonique) est potentiellement plus toxique qu'un traitement à faible dose (60 Gy, rayonnement photonique), chez des patients atteints d'un CPNPC de stade III [Bradley *et al.*, 2015].

Un ECR multicentrique de phase III est actuellement dirigé par la même équipe de recherche chez 560 patients ayant un CPNPC non résécable (stade II-IIIB), traités par chimiothérapie et par radiothérapie photonique (RT4D) ou protonique (P*r*T4D) (NCT01993810). L'objectif de l'étude est de comparer le taux de survie globale à 7 ans ainsi que le taux de survie sans progression de la maladie à 2 ans et la fréquence d'apparition d'effets secondaires (grade ≥ 3) liés à la radiothérapie. Les résultats de cette étude attendus en 2020 permettront d'éclairer le débat sur la pertinence clinique de la P*r*T dans le traitement du CPNPC.

5.2 Cancer de la prostate

Une étude réalisée en utilisant les données du programme d'assurance maladie américain, Medicare, montre que les taux de toxicité génito-urinaire à 12 mois sont comparables chez des patients atteints d'un cancer de la prostate non métastasique traités par P*r*T ou par IMRT (OR = 1,08 [IC à 95 % : 0,76-1,54]) [Yu *et al.*, 2013]. Cependant, 6 mois après le traitement, la P*r*T est associée à un plus faible taux de toxicité génito-urinaire comparativement à l'IMRT (OR = 0,60 [IC à 95 % : 0,38-0,96]; p = 0,03). Ce type de devis de recherche présente certaines limites qui ne permettent pas l'établissement de lien causal entre les résultats cliniques observés et le traitement appliqué.

Une autre étude prospective mesurant la qualité de vie de patients traités soit par P*r*T, IMRT ou RC3D montre une atteinte de la fonction gastro-intestinale cliniquement significative dans les 3 groupes, à 12 et à 24 mois [Gray *et al.*, 2013]. L'irritation et l'obstruction urinaires sont également plus marquées à 12 mois chez les patients traités par P*r*T. Toutefois, la faible qualité de l'étude (forte attrition dans le groupe P*r*T, hétérogénéité entre les groupes) compromet la validité de ces résultats.

Un ECR de phase III est actuellement en cours de réalisation par le groupe du *Massachusetts General Hospital.* L'objectif est de comparer l'efficacité de la P*r*T à celle de l'IMRT chez 400 patients atteints d'un cancer de la prostate localisé (étude PARTIQoL : *Prostate Advanced Radiation Technologies Investigating Quality of Life*). La durée de suivi prévue est de 2 ans et les indicateurs mesurés sont : la qualité de vie des patients, leurs perceptions sur les soins et la fréquence d'apparition des effets secondaires (NCT01617161). Des résultats préliminaires sont

attendus d'ici 2018. La réalisation d'ECR avec de longues périodes de suivi serait nécessaire pour comparer l'efficacité de la P*r*T à celle de diverses modalités de P*h*T.

De plus, deux autres ECRs sont menés par le *Northwestern Medicine Chicago Group* et comparent 2 modalités de traitement par P*r*T (hypofractionnement vs normofractionnement) chez des patients ayant un cancer de la prostate localisé (NCT01492972, NCT01230866). Ces études permettront d'évaluer l'efficacité de protocoles hypofractionnés, mais n'apporteront pas de données supplémentaires sur l'efficacité de la P*r*T comparativement à la P*h*T.

5.3 Cancer du foie

Aucun essai de phase III comparant l'efficacité de la P*r*T avec celle de la P*h*T dans le traitement du carcinome hépatocellulaire n'a été répertorié. Deux ECR, actuellement en cours de réalisation en Asie, comparent l'efficacité de la P*r*T à l'ablation par radiofréquence chez des patients ayant un carcinome hépatocellulaire de taille moyenne à grande (NCT02640924, NCT01963429).

5.4 Cancers de la tête et du cou

Un ECR de phase II / III incluant 360 patients atteints d'un cancer de l'oropharynx compare la toxicité à long terme (grade 3-5) de l'IMPT avec celle de l'IMRT (NCT01893307). Le traitement peut comprendre une chimiothérapie concomitante lorsque cela est médicalement requis. La durée de suivi des patients est de 2 ans, ce qui ne permettra pas de rendre compte des effets de la P*r*T à très long terme. La fin de l'étude est prévue en 2023.

Une étude rétrospective compare l'innocuité à court terme de la P*r*T à celle de l'IMRT, chez 41 patients consécutifs ayant subi une irradiation ipsilatérale pour un cancer des glandes salivaires métastasique ou non [Romesser *et al.*, 2016]. Bien que de faible qualité, l'étude suggère, sur la base des données dosimétriques issus des plans de traitement, que la P*r*T permet une plus grande épargne des tissus sains tout en respectant le volume cible de la tumeur. Cet avantage dosimétrique est associé, chez les patients traités par P*r*T, à une diminution statistiquement significative des effets secondaires (grade ≥ 2) à court terme tels que la dysgueusie ($p < 0{,}001$), la mucosite ($p = 0{,}019$) et la nausée ($p = 0{,}003$). En revanche, tous les patients de ce groupe ont souffert de dermatites de grade 2 ou 3 ($p = 0{,}019$).

5.5 Cancer du sein

Un ECR de phase III incluant 1 720 patientes atteintes d'un cancer du sein non métastatique a débuté en février 2016 (étude *Radiotherapy Comparative Effectiveness* ou RADCOMP : NCT02603341). L'objectif primaire est de comparer l'efficacité de la P*r*T par rapport à celle de la P*h*T sur un horizon temporel de 10 ans. Les indicateurs cliniques tels que le taux de contrôle loco-régional, le taux de morbidité et de mortalité cardiovasculaires ainsi que la qualité de vie seront également mesurés à 5 ans de suivi. Les résultats de cette étude de grande envergure seront d'autant plus pertinents qu'une étude publiée en 2013 dans le *New England Journal of Medicine* a montré que les femmes traitées par radiothérapie pour un cancer du sein gauche ont un risque plus élevé d'avoir des complications cardiaques majeures [Darby *et al.*, 2013]. Ce risque est directement lié à la dose d'irradiation et au volume d'exposition du cœur.

Une modalité de traitement hypofractionné impliquant l'irradiation d'un volume mammaire plus restreint est une option thérapeutique qui peut être envisagée afin de limiter la survenue de toxicités tardives. Il s'agit de l'irradiation partielle et accélérée du sein (APBI). Une étude de phase I (NCT00694577) comparant l'APBI par P*r*T à l'APBI par RC3D chez 98 patientes atteintes

d'un cancer du sein précoce montre un risque identique de récidive locale dans les 2 groupes [Galland-Girodet *et al.*, 2014]. Le taux de contrôle local à 7 ans est de 94 %, quel que soit le traitement reçu. Cependant, la toxicité cutanée est significativement plus importante chez les patientes ayant reçu l'APBI par P*r*T, tel que démontré par l'incidence de télangiectasie (P*r*T : 69 % vs RC3D : 16 %), de changement de pigmentation (P*r*T : 54 % vs RC3D : 22 %) et d'atrophie (P*r*T : 61,5 % vs RC3D : 18 %). Bien que la P*r*T offre un avantage théorique sur la P*h*T, l'APBI par P*r*T est une modalité thérapeutique qui nécessite d'être optimisée afin de réduire le taux de toxicité tardive. L'essai clinique est toujours en cours et vise le recrutement de 330 patientes (NCT00694577).

5.6 Cancers pédiatriques

Aucune étude de phase III sur le traitement des cancers pédiatriques par P*r*T n'a été répertoriée. Ceci peut s'expliquer par le fait qu'il est difficile de justifier une randomisation des patients de type P*r*t vs P*h*T sur le plan éthique, étant donné la grande radiosensibilité des tissus chez les enfants et l'avantage théorique de la P*r*T en termes de distribution de dose et de dose intégrale [Leroy *et al.*, 2015; ICER, 2014]. Les essais comparatifs sont donc rares.

Une étude prospective d'assez bonne qualité comparant 2 cohortes appariées d'enfants atteints d'un médulloblastome de risque standard, traités par P*r*T3D (n = 45) ou P*h*T (IMRT ou RC3D; n = 43) a été répertoriée [Eaton *et al.*, 2016b]. Les résultats indiquent qu'il n'y a aucune différence significative entre les 2 cohortes en ce qui concerne le taux de récidive et le taux de survie globale, à 6 ans de suivi (p = 0,948 et p = 0,285, respectivement). Les modes d'échec du traitement sont également similaires (p = 0,908). De plus, les auteurs mentionnent qu'alors qu'aucun patient traité par P*r*T n'a eu de diagnostic de second cancer, 3 patients traités par P*h*T ont développé 1 tumeur desmoïde intracrânienne, 1 cancer de la thyroïde et 1 astrocytome anaplasique respectivement 3,7 ans, 12,7 ans et 12, 9 ans après la P*h*T.

Une seconde étude réalisée avec les 2 cohortes précitées montre une association statistiquement significative entre le recours à la P*r*T et une plus faible incidence d'hypothyroïdie (23 % vs 69 %, $p < 0,001$) et de déficit en hormones sexuelles (3 % vs 19 %, p = 0,025). De plus, les patients traités par P*r*T ont moins eu recours à l'hormonothérapie (55 % vs 78 %, p = 0,03) et ont eu un moins grand déficit statural (score de déviation standard : $-1,19 \pm 1,22$ vs $-2 \pm 1,35$; p = 0,02) à la fin du suivi (5,8 ans pour la cohorte P*r*T et 7 ans pour celle de P*h*T) [Eaton *et al.*, 2016a]. Ces résultats confirment ceux d'une étude rétrospective menée sur 170 enfants traités pour un médulloblastome soit par P*r*T (n = 118), soit par P*h*T (n = 52) entre 1989 et 2014 [Vatner *et al.*, 2015]. Le risque de voir apparaître un déficit en hormone de croissance et une hypothyroïdie est significativement plus élevé chez les patients traités par P*h*T (HR = 3,9 [IC à 95 % : 1,3-11,6]; HR = 6,9 [IC à 95 % 2,5-19,2], respectivement).

Une étude rétrospective documente les effets à long terme de la P*r*T comparativement à ceux de la P*h*T sur le développement cognitif d'enfants atteints de tumeurs cérébrales, en évaluant l'évolution de leur quotient intellectuel (QI) [Kahalley *et al.*, 2016]. Les 2 cohortes de patients analysées (groupe P*h*T - RC3D, IMRT- : 60 patients traités entre 2002 et 2007; groupe P*r*T : 90 patients traités entre 2007 et 2012) ne sont pas totalement équivalentes. En effet, le groupe P*h*T comprend significativement plus de patients ayant un médullobastome, une tumeur neuro-ectodermique primitive ou un épendymome (p = 0,02). Aussi, le pourcentage de patients ayant subi une craniotomie ou une dérivation ventriculo-péritonéale est plus élevé dans le groupe P*h*T (p = 0,046 et p = 0,013, respectivement). De plus, il y a plus de patients présentant un score de performance supérieur à 80 % (échelle Lansky / Karnofsky) dans le groupe P*r*T (p = 0,03).

Finalement, l'évaluation neurocognitive a été réalisée plus fréquemment dans le groupe P*h*T ($p < 0,001$) et sur une plus longue période (P*h*T : 5,4 ans vs P*r*T : 2,7 ans; $p < 0,001$).

Les résultats de l'étude suggèrent que la P*r*T et la P*h*T sont associées à une perte cognitive de 0,7 (IC à 95 % : -1,6 à 0,2; p = 0,13) et de 1,1 (IC à 95 % : -1,8 à -0,4; p = 0,004) point par an en moyenne, respectivement. Le déclin cognitif n'est cependant statistiquement significatif que dans le groupe P*h*T (p = 0,004). Néanmoins, le rythme du déclin cognitif n'est pas significativement différent dans les 2 groupes (p = 0,509). Globalement, les scores de QI dans le groupe P*h*T sont inférieurs de 8,7 points à ceux du groupe P*r*T. Une seconde analyse comprenant uniquement les patients ayant reçu une irradiation focale donne des résultats similaires : déclin significatif dans le groupe P*h*T sans différence significative du rythme de déclin entre l'irradiation focale par P*h*T ou par P*r*T. Ces données nécessitent d'être confirmées par d'autre études incluant des cohortes de patients appariées [Kahalley *et al.*, 2016].

L'une des principales raisons justifiant le recours à la P*r*T en oncologie pédiatrique est le fait de diminuer le risque de second cancer. Cependant, il existe peu de données à ce sujet. Le projet européen ANDANTE vise à mieux comprendre le rôle des neutrons générés par les faisceaux protoniques produits par diffusion passive dans le développement de tumeurs secondaires, par une approche multidisciplinaire[8]. Un modèle de risque sera proposé et testé au moyen d'une étude prospective mesurant l'incidence de second cancer chez des enfants traités par P*r*T.

Afin de stimuler la collaboration entre les divers centres américains, un registre national des enfants traités par P*r*t a été créé en 2012 (*Pediatric Proton Consortium Registry* : NCT01696721). Les données collectées de manière prospective permettront de documenter, entre autres, les effets à long terme de la P*r*t chez les enfants. Une autre initiative similaire est réalisée auprès de 600 enfants traités par P*r*T afin d'évaluer leur qualité de vie à 10 ans (NCT01115777).

5.7 Autres types de cancers

Un ECR de phase II actuellement en cours, incluant 90 patients de plus de 18 ans atteints d'un glioblastome multiforme, compare l'efficacité de la P*r*T avec modulation d'intensité à celle de l'IMRT (NCT01854554). Les résultats de cette étude américaine sont attendus vers 2018. Un autre essai de phase II non randomisé, démarré en juillet 2016 par une équipe allemande, vise à comparer le traitement de diverses tumeurs cérébrales adultes, effectué soit par P*r*T soit par P*h*T (NCT02824731). Ces 2 études apporteront quelques éléments de réponse permettant de mieux apprécier la pertinence de la P*r*T dans le traitement des tumeurs cérébrales.

Un ECR de phase II évalue l'efficacité et l'innocuité de la P*r*T comparativement à celles de l'IMRT chez 180 patients atteints d'un cancer de l'œsophage de stade II-III (NCT01512589). Les résultats, attendus en 2018, permettront d'enrichir le corpus de données probantes.

Une étude rétrospective analysant l'incidence de second cancer chez des patients traités par P*r*T (n = 558) ou par P*h*T (n = 558) a été répertoriée [Chung *et al.*, 2013]. Les sites tumoraux primaires sont : le SNC, la sphère de la tête et du cou, ainsi que les systèmes génito-urinaire, musculo-squelettique et gastro-intestinal. La durée médiane de suivi des patients est de 6,7 et de 6 ans dans les cohortes P*r*T et P*h*T, respectivement. L'incidence de second cancer est de 6,9 par 1 000 personnes-année dans le groupe P*r*T et de 10,3 par 1 000 personnes-année dans le groupe P*h*T. Le temps médian d'apparition d'un second cancer n'est pas significativement différent entre les 2 groupes (P*r*T : 6 ans vs P*h*T : 4,75 ans; p = 0,085). Les résultats indiquent que la P*r*T n'est pas

[8] European Commission. About ANDANTE [site Web]. Disponible à : http://www.andanteproject.eu/.

associée à un risque plus élevé de second cancer (HR ajusté : 0,52; IC à 95 % : 0,32-0,85) [Chung *et al.*, 2013]. Il est à noter que les doses de radiation administrées n'étaient pas documentées dans les registres consultés (P*h*T). Il est donc impossible d'établir un lien causal entre l'exposition aux radiations et l'apparition de cancers radio-induits.

5.8 Registres nationaux

À l'instar du *Pediatric Proton Consortium Registry*, il existe également un registre adulte créé par le *Proton Collaborative Group* regroupant les patients traités par P*r*T ou P*h*T (NCT01255748). Cette étude observationnelle collecte de manière standardisée les données de 7 000 patients dont le type de traitement reçu, le taux de contrôle tumoral et l'apparition d'effets secondaires. La durée de suivi prévue est de 10 ans.

Un second registre américain incluant 300 patients vise à étudier les effets à long terme de la P*r*T (NCT02070328). La durée de suivi prévue est de 25 ans.

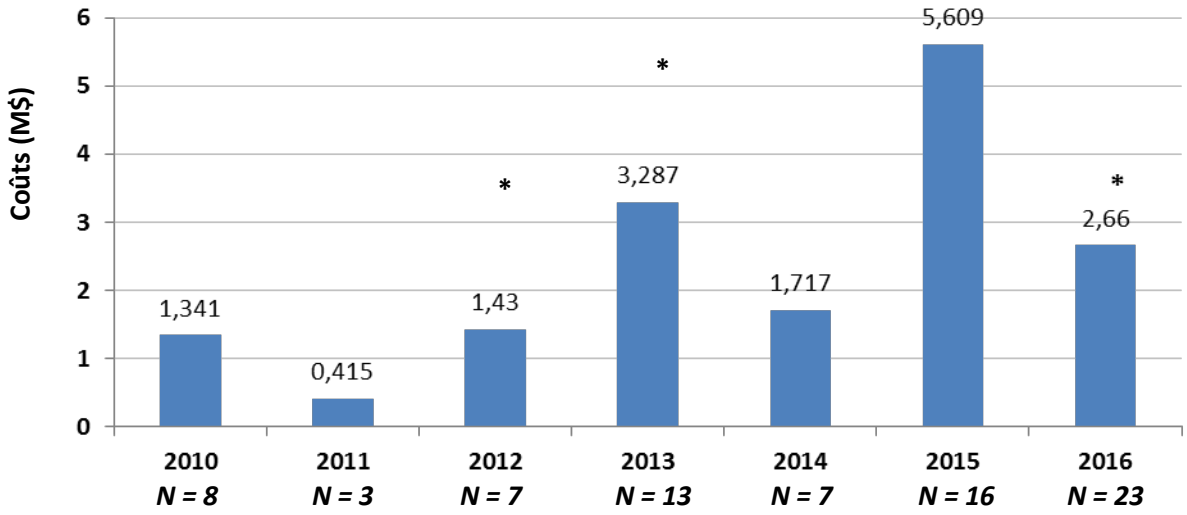
6 ESTIMATION DES BESOINS EN PROTONTHÉRAPIE AU QUÉBEC

6.1 Portrait des besoins actuels en protonthérapie

Selon les données de la RAMQ, sur les 87 demandes de traitement faites au Comité provincial de P*r*T de 2010 à 2016, 79 (91,9 %) ont été acceptées. Au total, 76 patients ont reçu un traitement de P*r*T, 2 patients ne s'en sont pas prévalus et 1 patient a été refusé par le centre receveur.

La figure 1 fait état de l'évolution du nombre de patients traités et des coûts reliés aux traitements, qui incluent ceux des services hospitaliers et des services professionnels ainsi que l'aide financière accordée aux patients.

Figure 1 Évolution du nombre de patients traités par protonthérapie et des coûts reliés

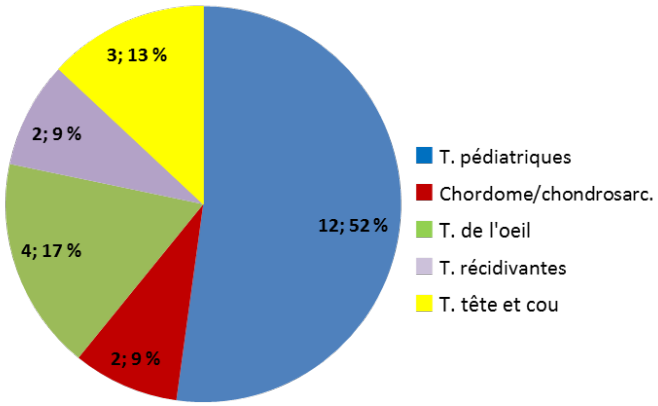


N : nombre de patients traités.

* Données de coûts manquantes.

Le volume de patients traités a triplé en 6 ans et le coût moyen d'un traitement est passé de 167 682 $, en 2010, à 350 613 $, en 2015. Sur les 23 patients traités en 2016, 52 % étaient d'âge pédiatrique et présentaient majoritairement des tumeurs du SNC (craniopharyngiome, épendymome, germinome) (voir la figure 2). Les tumeurs traitées chez les adultes en 2016 comprenaient des tumeurs de l'œil, de la tête et du cou, des chordomes et chondrosarcomes de la base du crâne ainsi que des tumeurs récidivantes, comme l'indique la figure 2.

Figure 2 Répartition des patients traités par protonthérapie, selon l'indication clinique (2016)



Chordome/chondrosarc. : chordome et chondrosarcome de la base du crâne; T. : tumeur.

6.2 Estimation de l'évolution des besoins en protonthérapie

De l'avis des experts consultés, il est difficile d'estimer l'évolution des besoins en protonthérapie au Québec, notamment en raison du fait que le choix de recourir à ce type de traitement est fondé sur le diagnostic ainsi que sur plusieurs autres critères. Quelques estimations existent néanmoins dans la littérature. Elles avaient été répertoriées dans le rapport de l'AETMIS [2010]. Une mise à jour des données de la littérature est présentée au tableau 10.

Tableau 10 Estimation du nombre de patients pouvant bénéficier de la protonthérapie, selon le pays

Pays / état	Indication reconnue	Nombre de patients / an	Nombre de patients / M d'habitants	Référence
Belgique	Mélanomes intraoculaires, T. de la base du crâne, T. paraspinales, T. pédiatriques, adénocarcinome des gl. salivaires	51	4,3	Huybrechts *et al.*, 2007
France	T. pédiatriques, T. de l'œil, T. du SNC	1 912	28,7	INCa, 2016
Italie	Mélanomes intraoculaires, T. paraspinales, méningiomes de la base du crâne, T. de la tête et du cou, T. du SNC	~ 1 000	16,6	Orecchia *et al.*, 2009
Pays-Bas	Mélanomes intraoculaires, T. de la base du crâne, T. paraspinales, T. pédiatriques	252	15	Health Council of the Netherlands, 2009
Royaume-Uni	Mélanomes intraoculaires, T. de la base du crâne, T. paraspinales, T. pédiatriques, T. de la tête et du cou, localisation anatomique difficile / malignité antérieure	1 386	23	Proton Sub Group, 2006

Tableau 10 Estimation du nombre de patients pouvant bénéficier de la protonthérapie, selon le pays *(suite)*

Pays / état	Indication reconnue	Nombre de patients / an	Nombre de patients / M d'habitants	Référence
Suède	Mélanomes intraoculaires, T. de la base du crâne, T. paraspinales, T. pédiatriques, cancers du sein, du poumon, du foie et de la prostate, soins palliatifs	> 10 000	275	Glimelius *et al.*, 2005
Québec	Mélanomes intraoculaires, T. base du crâne, T. para-spinales, T. pédiatriques	119	15	AETMIS, 2010

Gl. : glande; M : million; SNC : système nerveux central; T : tumeur.

En résumé, le nombre de patients pouvant bénéficier de la P*r*T est estimé entre 4,3 et 275 patients par million d'habitants, selon les pays. Pour le Québec, le chiffre avancé de 119 cas par année est très au-delà des volumes actuellement observés (voir la figure 1). L'évaluation du nombre de patients admissibles à la P*r*T est limitée par le fait que tous les patients ayant une tumeur correspondant aux indications reconnues ne tireront pas systématiquement un bénéfice médical suite à l'utilisation de cette modalité.

DISCUSSION

Le présent document est une synthèse des données issues de rapports d'évaluation, de revues systématiques et de méta-analyses ainsi que d'études primaires récentes comparant l'efficacité et l'innocuité de la P*r*T avec celles de la P*h*T. Depuis la parution de la note informative de l'AETMIS en 2010, peu d'études comparatives ayant une méthodologie rigoureuse ont été publiées. Les documents de synthèse considérés dans la présente note informative, bien que d'assez bonne qualité, regroupent des études présentant un grand niveau de variabilité en termes de types de tumeurs, d'indicateurs examinés, de modalités de P*h*T et de P*r*T utilisées et de types d'analyses. De plus, les biais méthodologiques inhérents aux études rétrospectives ou aux études prospectives non contrôlées limitent la portée des conclusions.

Concernant les indicateurs cliniques, les différents auteurs ont évalué la survie globale, la survie sans progression de la maladie, la survie sans récidive, la survie sans récidive biochimique, chacun de ces indicateurs appréciant un aspect particulier de la notion de survie. Les indicateurs les plus pertinents ne sont pas systématiquement rapportés dans toutes les études. Par exemple, le risque d'apparition d'un second cancer est un critère particulièrement pertinent à mesurer, notamment dans la population pédiatrique. Il est pourtant peu évalué dans la littérature répertoriée [CADTH, 2016; Peterson *et al.*, 2015]. Pour cette raison, il est difficile de statuer sur le bénéfice net pour la santé de la P*r*T comparativement aux autres modalités de traitement photoniques, notamment en ce qui a trait aux nouvelles indications potentielles telles que les cancers de la prostate, du poumon, du foie, du sein et de l'œsophage. Toutefois, de nouvelles données issues d'ECR actuellement en cours de réalisation sont attendues d'ici 2 à 5 ans.

Pour ce qui est des indications reconnues par la plupart des organismes et des experts dans le monde, il appert que les données probantes n'apportent pas de preuve en faveur de la P*r*T, exception faite du cancer de l'œil, du SNC et des cancers pédiatriques (voir le tableau 11). C'est la raison pour laquelle la décision de recourir à la P*r*T n'est généralement pas prise sur la seule base d'un diagnostic. Au Québec et ailleurs au Canada (Alberta), une évaluation de chaque cas doit être faite par un comité afin de déterminer si la P*r*T peut conférer au patient un bénéfice net significatif pour sa santé (tel que défini à la section 4.1.3), comparativement aux plus récentes modalités de P*h*T. Des critères autres que le diagnostic pathologique sont pris en compte tels que la visée du traitement (curative vs palliative), l'espérance de vie du patient, son score de performance ainsi que sa capacité et sa volonté de voyager.

Tableau 11 Synthèse des résultats d'efficacité et d'innocuité de la P*r*T concernant les indications reconnues

	REVUES SYSTÉMATIQUES ET DONNÉES PRIMAIRES			ASSOCIATIONS ET ORGANISMES			
Indication	**Bénéfice net pour la santé (P*r*T vs P*h*T)**	**Type de bénéfice net**	**Niveau de preuve**	**Avis / recom-mandation**	**Politique de couverture** Qc	Hors Qc*	**ECR en cours**
Œil	Marginal à supérieur	B : = ou ↑ EI : ↓	Intermédiaire	R	R	R	--
Pédiatrique	Marginal	B : =; EI : ↓	Faible	R	R	R	Études prospectives
Tête et cou	Insuffisant	B : ↑	Faible	M	R	M	Oui
Sarcome des tissus mous	Insuffisant	--	Très faible	M	R†	M	--
Tumeurs osseuses**	Insuffisant	--	Très faible	M	R†	M	--
SNC (adulte)	Marginal	B : = ou ↓ EI : = ou ↓	Faible	R	R†	R†	Oui

B : bénéfice clinique; EI : effet indésirable; M : recommandations mitigées / couverture dans certains pays ou états; P*r*T : protonthérapie; P*h*T : photonthérapie; Qc : Québec; R: recommandé.
† : selon le cas clinique.
* Couverture par les régimes publics ou privés d'assurance maladie, en Europe et aux États-Unis.
** Les tumeurs osseuses comprennent les chondrosarcomes, le sarcome pelvien, le sarcome d'Ewing et les ostéosarcomes non résécables.

Le niveau de preuve demeure également faible pour ce qui est des indications potentielles actuellement non reconnues au Québec (voir le tableau 12). Les recommandations émises par les organismes d'évaluation et les associations professionnelles de plusieurs pays divergent en ce qui concerne les cancers du foie (HCC), du poumon (CPNPC), de la prostate et d'autres situations cliniques telles que les cas de ré-irradiation. Pour ces indications potentielles, les politiques de couverture varient selon les états et les pays considérés. En revanche, les cancers de l'œsophage et du sein sont des indications unanimement non reconnues.

Tableau 12 Synthèse des résultats d'efficacité et d'innocuité de la P*r*T concernant les indications potentielles et non reconnues

	REVUES SYSTÉMATIQUES ET DONNÉES PRIMAIRES			ASSOCIATIONS ET ORGANISMES		
Indication	**Bénéfice net pour la santé (P*r*T vs P*h*T)**	**Type de bénéfice net**	**Niveau de preuve**	**Avis / recom-mandation**	**Politique de couverture hors Qc***	**ECR en cours**
CPNPC	Comparable	B : =; EI : = ou ↓	Faible	M	M	Oui
Foie (HCC)	Comparable à marginal	B : = ou ↑ EI : = ou ↓	Faible	M	M	Oui
Œsophage	Insuffisant	EI : = ou ↓	Faible	NM	NC	Oui
Prostate	Comparable	B : =; EI : = ou ↑	Faible	M	M	Oui
Sein	Insuffisant	B : =; EI : ↑	Faible	M	NC	Oui
Autres (ré-irradiation)	Insuffisant	--	Très faible	M	M	--

B : bénéfice clinique; EI : effet indésirable; M : recommandations mitigées / couverture dans certains pays ou états, dans le cadre d'essais cliniques; NC : non couvert; NM : non mentionné; P*r*T : protonthérapie; P*h*T : photonthérapie; Qc : Québec.
* Couverture par les régimes publics ou privés d'assurance maladie, en Europe et aux États-Unis.

CONCLUSION

En dépit de certains avantages théoriques de la P*r*T sur la P*h*T, les données probantes disponibles sont de qualité insuffisante pour confirmer ou infirmer le recours à la P*r*T dans les situations cliniques suivantes :

- le CPNPC;
- le carcinome hépatocellulaire;
- le cancer de la prostate;
- les cancers digestifs;
- le cancer du sein;
- les cas de ré-irradiation.

Les cancers du sein et de l'œsophage sont pour l'instant des indications non reconnues dans la pratique courante (indications non couvertes). Les autres indications (CPNPC, HCC, cancer de la prostate, ré-irradiation) ne sont pas couvertes en Europe et au Canada, mais peuvent l'être dans quelques états américains, sous certaines conditions (participation des patients à un essai clinique sur la P*r*T). Les données disponibles ne sont pas suffisantes pour proposer un traitement par P*r*T dans ces situations cliniques, pour l'instant.

Au Québec, les indications reconnues sont les suivantes :

- les mélanomes intraoculaires;
- les chordomes de la base du crâne et du rachis;
- les chondrosarcomes de la base du crâne;
- les tumeurs pédiatriques (épendymome, craniopharyngiome, tumeurs primitives neuro-ectodermiques, sarcome d'Ewing, tumeurs de la glande pinéale, lymphome, rhabdomyosarcome, rétinoblastome, notamment);
- les tumeurs pour lesquelles le radio-oncologue juge la P*h*T trop risquée en raison d'une dosimétrie prohibitive.

Selon les experts consultés, les principes suivants devraient être appliqués lors des demandes de traitement :

- La P*r*T doit conférer au patient un avantage significatif par rapport aux plus récentes modalités de P*h*T disponibles au Québec telles que l'IGRT, la VMAT, la RT4D ou la radiochirurgie.
- Les traitements de P*r*T accordés devraient :
  - être à visée curative,
  - concerner des patients ayant un bon score de performance (score de 0 à 2),
  - s'adresser aux patients ayant une espérance de vie supérieure à 5 ans.
- La capacité et la volonté du patient à voyager doivent être considérées.

- Qu'il s'agisse d'un traitement de première ou de deuxième intention, tous les cas susceptibles de bénéficier de la P*r*T devraient être discutés au sein d'un comité spécialisé en diagnostic et en traitement du cancer.
- Toute demande de traitement par P*r*T devrait être soumise au Comité provincial de protonthérapie par un radio-oncologue qui a évalué le patient concerné.

La recherche dans le domaine de la P*r*T est en pleine expansion, ce qui laisse présager à plus ou moins long terme un possible élargissement des indications cliniques de la P*r*T. Les études de phase III actuellement en cours apporteront, d'ici 3 ans, de nouvelles données d'efficacité et d'innocuité qui permettront de mieux évaluer l'apport réel de la P*r*T dans le traitement de plusieurs cancers. Une mise à jour des indications de la P*r*T par l'INESSS est prévue selon l'évolution des données pertinentes.

ANNEXE A

Répartition des centres de protonthérapie dans le monde

Pays	Population (millions) 2013	Centres en activité	Population (millions) / centre en 2016	Nombre total de lignes	Population (millions) / ligne en 2016	Nombre de centres prévus (2016-18)	Nombre de lignes prévues (2016-18)	Nombre de centres en 2018	Population (millions) / centre en 2018	Nombre de lignes en 2018	Population (millions) / ligne en 2018	Nombre de centres planifiés
É.-U.	318,9	19	16,8	62	5,1	12	30	31	10,3	92	3,5	3
Japon	127,3	14	9,1	32	4	3	30	17	7,5	62	2,1	1
Allemagne	80,5	8	10,1	26	3,1	0	0	8	10,1	26	3,1	0
Chine	1 357	4	339,3	10	135,7	3	11	7	193,9	22	61,7	2
Italie	59,8	4	15	12	5	0	0	4	15	12	5	0
Russie	143,5	3	47,8	3	47,8	1	1	4	35,9	4	35,9	1
France	66,1	2	33	4	16,5	1	2	3	22	6	11	0
Grande-Bretagne	65,0	1	65	1	65,0	2	6	3	21,7	7	9,3	0
Corée du Sud	50,2	1	50,2	3	16,7	2	5	3	16,7	8	6,3	0
Taiwan	23,5	1	23,5	5	4,7	1	3	2	11,8	8	2,9	1
Pologne	38,5	1	38,5	1	38,5	1	3	2	19,3	4	9,6	0
Suisse	8,1	1	8,1	3	2,7	0	0	1	8,1	3	2,7	2
Suède	9,6	1	9,6	2	4,8	0	0	1	9,6	2	4,8	0
Canada	35,2	1	35,2	1	35,2	0	0	1	35,2			
République tchèque	10,5	1	10,5	4	2,6	0	0	1	10,5	4	2,6	0
Afrique du Sud	53,0	1	53,0	1	53,0	0	0	1	53,0	1	53,0	0
Hollande	6,3	0	0	0	0	2	5	2	3,2	5	1,3	2
Inde	1 252	0	0	0	0	1	5	1	1 252	5	250,4	1
Slovaquie	5,4	0	0	0	0	1	1	1	5,4	1	5,4	1
Autriche	8,4	0	0	0	0	1	3	1	8,4	3	2,8	0
Arabie saoudite	28,8	0	0	0	0	1	4	1	28,8	4	7,2	0
Danemark	5,6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

Tiré du PTCOG : www.ptcog.ch.

ANNEXE B

Stratégie de recherche documentaire

Protonthérapie

Date de la recherche : 19 juillet 2016
Limites : 2010-2016, anglais et français

PubMed (NLM)

#1 "Proton Therapy"[Majr]

#2 (proton-beam[ti] OR (proton[ti] AND beam[ti])) AND (therap*[ti] OR radiotherap*[ti])

#3 (hadron[ti] OR (carbon[ti] AND ion[ti])) AND (therap*[ti] OR radiotherap*[ti])

#4 "particle therapy"[ti]

#5 (guidelines as topic[mh] OR practice guidelines as topic[mh] OR guideline[pt] OR health planning guidelines[mh] OR practice guideline[pt] OR consensus[mh] OR consensus development conference, NIH[pt] OR consensus development conference[pt] OR consensus development conferences, NIH as topic[mh] OR consensus development conferences as topic[mh] OR critical pathways[mh] OR clinical conference[pt] OR algorithms[mh] OR review literature as topic[mh] OR meta-analysis as topic[mh] OR meta-analysis[mh] OR meta-analysis[pt] OR technology assessment,biomedical[mh] OR guideline*[tiab] OR guide line*[tiab] OR CPG[tiab] OR CPGs[tiab] OR guidance[tiab] OR practical guide*[tiab] OR practice parameter*[tiab] OR best practice*[tiab] OR evidence base*[tiab] OR consensus[tiab] OR algorithm*[tiab] OR clinical pathway*[tiab] OR critical pathway*[tiab] OR recommendation*[tiab] OR committee opinion*[tiab] OR policy statement*[tiab] OR position statement*[tiab] OR standard[tiab] OR standards[tiab] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab] OR search*[tiab] OR research*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR met analy*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR HTA[tiab] OR HTAs[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology overview*[tiab] OR technology appraisal*[tiab] OR (review[pt] AND medline[tiab] AND (cochrane[tiab] OR embase[tiab] OR cinhal[tiab] OR psycinfo[tiab]))) NOT (case reports[pt] OR comment[pt] OR editorial[pt] OR letter[pt])

#6 (#1 OR #2 OR #3 OR #4) AND #5

EBM Reviews (OvidSP)
Cochrane Database of Systematic Reviews; Health Technology Assessment; NHS Economic Evaluation Database

20 juillet 2016

#1 proton beam therapy.mp. [mp=ti, ot, ab, tx, kw, ct, sh, hw]

#2 particle therapy.mp. [mp=ti, ot, ab, tx, kw, ct, sh, hw]

Protonthérapie – Littérature grise 2010-2016

20 juillet 2016

Liste des sites Web consultés

- ✓ **Agence canadienne des médicaments et des technologies (ACMTS)**

  https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/apr-2016/RB0980%20Proton%20Beam%20Cancer%20Therapy%20Final.pdf

- ✓ **Alberta Health Services**

  http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-rt002-proton-beam-RT.pdf

- ✓ **Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE)**

  https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_235_Hadron%20Therapy_Report.pdf

- ✓ **Cancer Research UK**

  http://scienceblog.cancerresearchuk.org/2015/07/16/proton-beam-therapy-where-are-we-now/

- ✓ **Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)**

  http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44538/pdf/Bookshelf_NBK44538.pdf

- ✓ **National Health Service (NHS)**

  http://www.nhs.uk/news/2014/09September/Pages/what-is-proton-beam-therapy.aspx

  http://www.nhs.uk/news/2016/02February/Pages/Proton-beam-therapy-effective-and-causes-fewer-side-effects.aspx

  https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/08/pbt-paeds.pdf

  https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/08/pbt_adult.pdf

- ✓ **UK Department of Health**

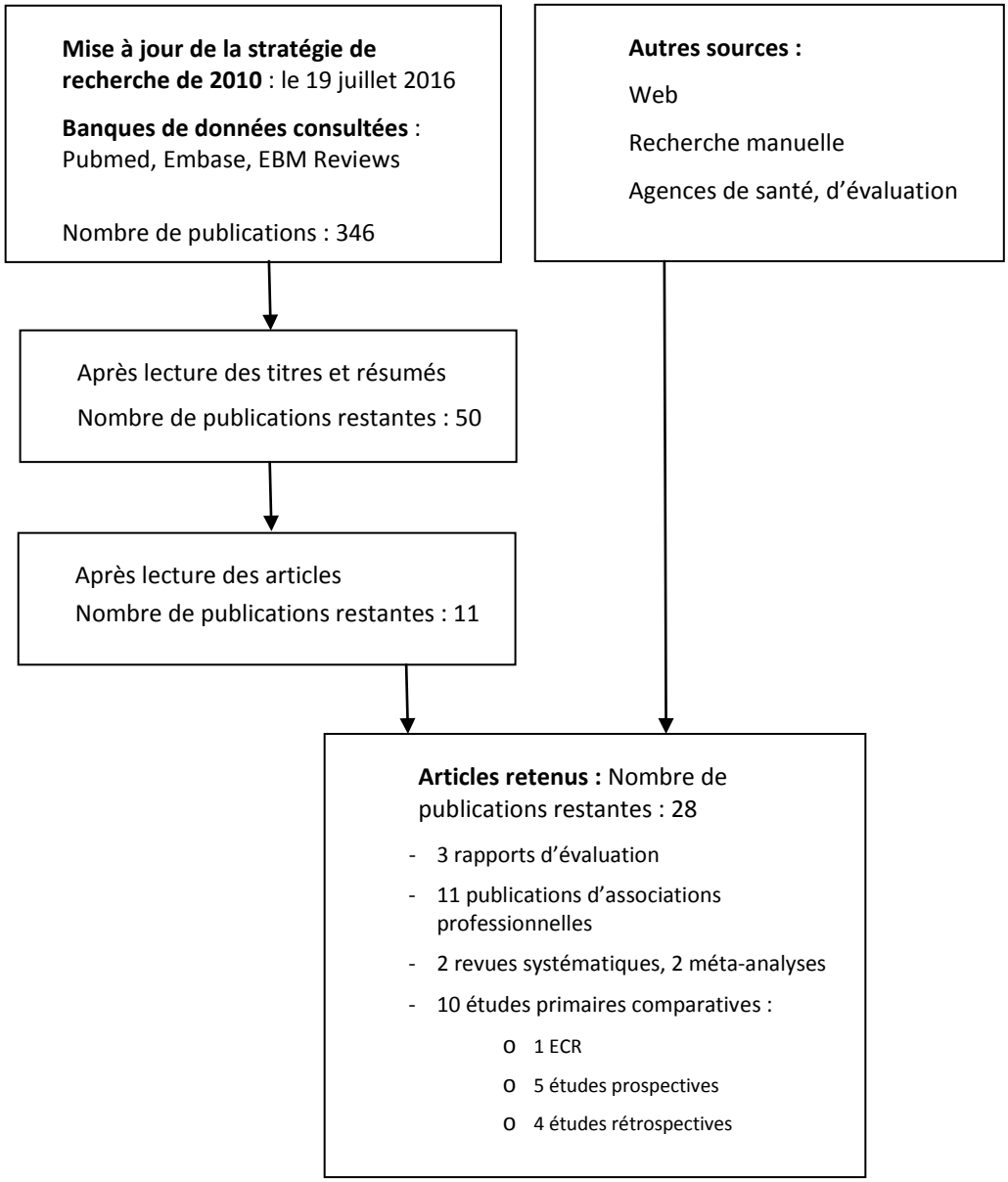
  https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/213044/national-proton-beam-therapy-service-development-programme-strategic-outline-case-16102012.pdf

- ✓ **Washington State Health Care Authority**

  http://icer-review.org/wp-content/uploads/2014/07/pbt_final_report_040114.pdf

ANNEXE C

Diagramme de sélection des études



ANNEXE D

Références complémentaires récentes

Rapports d'agences d'évaluation

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Proton beam therapy for the treatment of locally advanced adenoid cystic carcinoma: Clinical effectiveness, cost-effectiveness, and guidelines. Ottawa : CADTH; 2016. Disponible à : https://www.cadth.ca/proton-beam-therapy-treatment-locally-advanced-adenoid-cystic-carcinoma-clinical-effectiveness-cost.

Politiques de remboursement

Aetna. Proton beam and neutron beam radiotherapy. 2016. Disponible à : http://www.aetna.com/cpb/medical/data/200_299/0270.html.

Blue Cross Blue Shield of Kansas. Charged-particle (proton or helium Ion) radiotherapy for neoplastic conditions. 2016. Disponible à : http://www.bcbsks.com/customerservice/providers/MedicalPolicies/policies/policies/Charged-ParticleRadiotherapy_NeoplasticConditions_2016-09-01.pdf.

Department of Vermont Health Access. Proton beam therapy. 2016. Disponible à : http://dvha.vermont.gov/for-providers/proton-beam-therapy-042516.pdf.

Regence. Charged-particle (proton or helium Ion) radiotherapy. 2016. Disponible à : http://blue.regence.com/trgmedpol/medicine/med49.pdf.

United Healthcare. Proton beam radiation therapy. 2016. Disponible à : https://www.unitedhealthcareonline.com/ccmcontent/ProviderII/UHC/en-US/Assets/ProviderStaticFiles/ProviderStaticFilesPdf/Tools%20and%20Resources/Policies%20and%20Protocols/Medical%20Policies/Medical%20Policies/Proton_Beam_Radiation_Therapy.pdf.

Wellmark. Proton beam radiation therapy. 2016. Disponible à : https://www.wellmark.com/Provider/MedpoliciesAndAuthorizations/MedicalPolicies/policies/Charged-Particle_Radiation.aspx.

RÉFÉRENCES

Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). La protonthérapie. Note informative préparée par Jean-Marie R. Lance. Montréal, Qc : AETMIS; 2010. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/AETMIS/Rapports/Cancer/NI-2010_03_protontherapie.pdf.

Alberta Health Services (AHS). Proton beam radiation therapy. Version 1. Clinical Practice Guideline RT-002. Edmonton, AB : AHS; 2013. Disponible à : http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-rt002-proton-beam-RT.pdf.

Allen AM, Pawlicki T, Dong L, Fourkal E, Buyyounouski M, Cengel K, et al. An evidence based review of proton beam therapy: The report of ASTRO's emerging technology committee. Radiother Oncol 2012;103(1):8-11.

Amblard R, Floquet V, Angellier G, Hannoun-Levi JM, Hérault J. Imagerie protonique pour la protonthérapie : état de l'art. Cancer Radiother 2015;19(2):139-51.

American Society for Radiation Oncology (ASTRO). Proton beam therapy (PBT). ASTRO Model Policies. Arlington, VA : ASTRO; 2014. Disponible à : https://www.astro.org/uploadedFiles/Main_Site/Practice_Management/Reimbursement/ASTRO%20PBT%20Model%20Policy%20FINAL.pdf.

Athar BS et Paganetti H. Comparison of second cancer risk due to out-of-field doses from 6-MV IMRT and proton therapy based on 6 pediatric patient treatment plans. Radiother Oncol 2011;98(1):87-92.

Bouyon-Monteau A, Habrand JL, Datchary J, Alapetite C, Bolle S, Dendale R, et al. La protonthérapie : avenir de la radiothérapie ? Première partie : aspects cliniques. Cancer Radiother 2010;14(8):727-38.

Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): A randomised, two-by-two factorial phase 3 study. Lancet Oncol 2015;16(2):187-99.

Bush DA, Smith JC, Slater JD, Volk ML, Reeves ME, Cheng J, et al. Randomized clinical trial comparing proton beam radiation therapy with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: Results of an interim analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016;95(1):477-82.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Proton beam therapy versus photon radiotherapy for adult and pediatric oncology patients: A review of the clinical and cost-effectiveness. Rapid Response report. Ottawa, ON : CADTH; 2016. Disponible à : https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/may-2016/RC0779%20Proton%20Beam%20Therapy%20Final.pdf.

Cao W, Lim GJ, Li Y, Zhu XR, Zhang X. Improved beam angle arrangement in intensity modulated proton therapy treatment planning for localized prostate cancer. Cancers (Basel) 2015;7(2):574-84.

Caporaso GJ, Shen Y-J, Sampayan SE. The dielectric wall accelerator. Livermore, CA : Lawrence Livermore National Laboratory; 2009. Disponible à : https://e-reports-ext.llnl.gov/pdf/377059.pdf.

Chang JY, Jabbour SK, De Ruysscher D, Schild SE, Simone CB 2nd, Rengan R, et al. Consensus statement on proton therapy in early stage and locally advanced non-small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016;95(1):505-16.

Chang JY, Kestin LL, Barriger RB, Chetty IJ, Ginsburg ME, Kumar S, et al. ACR Appropriateness Criteria® nonsurgical treatment for locally advanced non-small-cell lung cancer: Good performance status/definitive intent. Oncology (Williston Park) 2014;28(8):706-10, 712, 714 passim.

Chung CS, Yock TI, Nelson K, Xu Y, Keating NL, Tarbell NJ. Incidence of second malignancies among patients treated with proton versus photon radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;87(1):46-52.

Chuong MD, Bhooshan N, Allen PK, Merrell KW, Mehta MP, Hallemeier CL, et al. A multi-institutional analysis of acute toxicity after neoadjuvant chemoradiation using photons or protons in trimodality esophageal cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015;93(3):S220 [abstract 1157].

Clément-Colmou K, Goudjil F, Doré M, Jouglar E, Alapetite C, Calugaru V. Protonthérapie des chordomes du sacrum : comparaison dosimétrique de différentes méthodes de délivrance du traitement. Cancer Radiother 2016;20(6-7):758 [abstract P120].

Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Bronnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. N Engl J Med 2013;368(11):987-98.

DeLaney TF et Haas RL. Innovative radiotherapy of sarcoma: Proton beam radiation. Eur J Cancer 2016;62:112-23.

Doyen J, Bondiau PY, Bénézéry K, Chand ME, Thariat J, Leysalle A, et al. État des lieux et perspectives de la protonthérapie. Cancer Radiother 2015;19(3):211-9.

Eaton BR, Esiashvili N, Kim S, Patterson B, Weyman EA, Thornton LT, et al. Endocrine outcomes with proton and photon radiotherapy for standard risk medulloblastoma. Neuro Oncol 2016a;18(6):881-7.

Eaton BR, Esiashvili N, Kim S, Weyman EA, Thornton LT, Mazewski C, et al. Clinical outcomes among children with standard-risk medulloblastoma treated with proton and photon radiation therapy: A comparison of disease control and overall survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016b;94(1):133-8.

Galland-Girodet S, Pashtan I, MacDonald SM, Ancukiewicz M, Hirsch AE, Kachnic LA, et al. Long-term cosmetic outcomes and toxicities of proton beam therapy compared with photon-based 3-dimensional conformal accelerated partial-breast irradiation: A phase 1 trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014;90(3):493-500.

Glimelius B, Ask A, Bjelkengren G, Bjork-Eriksson T, Blomquist E, Johansson B, et al. Number of patients potentially eligible for proton therapy. Acta Oncol 2005;44(8):836-49.

Gray PJ, Paly JJ, Yeap BY, Sanda MG, Sandler HM, Michalski JM, et al. Patient-reported outcomes after 3-dimensional conformal, intensity-modulated, or proton beam radiotherapy for localized prostate cancer. Cancer 2013;119(9):1729-35.

Hallemeier CL, Chuong M, Merrell KW, James SE, Haddock MD, Bhooshan N, et al. Impact of neoadjuvant proton vs. photon chemoradiotherapy (CRT) on post-operative outcomes in patients with esophageal cancer treated with trimodality therapy – a multi-institutional analysis (présentation au « 54th Annual Meeting for the Particle Therapy Cooperative Group (PTCOG) and the 2nd Annual Meeting of PTCOG – North America »). Int J Particle Ther 2015;2(1):79-80.

Health Council of the Netherlands. Proton radiotherapy: Horizon scanning report La Haye, Pays-Bas : Health Council of the Netherlands; 2009. Disponible à : https://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/proton_radiotherapy200917E_0.pdf

Huybrechts M, Obyn C, Gailly J, Mambourg F, Vinck I, Ramaekers D. Hadronthérapie. KCE reports 67B. Bruxelles, Belgique : Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE); 2007. Disponible à : http://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/d20071027351.pdf.

Institut national du cancer (INCa). Protonthérapie, indications et capacité de traitement /Juin 2016. Appui à la décision. Boulogne-Billancourt : INCa; 2016. Disponible à : http://www.e-cancer.fr/content/download/160652/2051347/file/Protontherapie-indications-capacite-traitement_2016-V2.pdf.

Institute for Clinical and Economic Review (ICER). Proton beam therapy: Final evidence report. Olympia, WA : Washington State Health Care Authority, Health Technology Assessment Program (HTA); 2014. Disponible à : https://icer-review.org/wp-content/uploads/2014/07/pbt_final_report_040114.pdf.

Janssens G, Smeets J, Vander Stappen F, Prieels D, Clementel E, Hotoiu EL, Sterpin E. Sensitivity study of prompt gamma imaging of scanned beam proton therapy in heterogeneous anatomies. Radiother Oncol 2016;118(3):562-7.

Kahalley LS, Ris MD, Grosshans DR, Okcu MF, Paulino AC, Chintagumpala M, et al. Comparing intelligence quotient change after treatment with proton versus photon radiation therapy for pediatric brain tumors. J Clin Oncol 2016;34(10):1043-9.

Kooy HM et Grassberger C. Intensity modulated proton therapy. Br J Radiol 2015;88(1051):20150195.

Leroy R, Benahmed N, Hulstaert F, Van Damme N, De Ruysscher D. Proton therapy in children: A systematic review of clinical effectiveness in 15 pediatric cancers. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016;95(1):267-78.

Leroy R, Benahmed N, Hulstaert F, Mambourg F, Fairon N, Van Eycken E, De Ruysscher D. Hadron therapy in children – An update of the scientific evidence for 15 paediatric cancers. KCE reports 235. Bruxelles, Belgique : Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE); 2015. Disponible à : http://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_235_Hadron%20Therapy_Report.pdf.

Levitt HS, Purdy JA, Perez CA, Vijayakumar S. Technical basis of radiation therapy: Practical clinical applications. 4th revised edition. Berlin, Allemagne : Springer; 2006.

Liao ZX, Lee JJ, Komaki R, Gomez DR, O'Reilly M, Allen PK, et al. Bayesian randomized trial comparing intensity modulated radiation therapy versus passively scattered proton therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 2016;34(Suppl):abstract 8500.

Lin SH. The utility of proton beam therapy with concurrent chemotherapy for the treatment of esophageal cancers. Cancers (Basel) 2011;3(4):4090-101.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Hepatobiliary cancers. Version 2.2016. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Fort Washington, PA : NCCN; 2016a. Disponible à : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Prostate cancer. Version 3.2016. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Fort Washington, PA : NCCN; 2016b. Disponible à : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Non-Hodgkin's lymphomas. Version 3.2016. Fort Washington, PA : NCCN; 2016c. Disponible à : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Hodgkin lymphoma. Version 2.2016. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Fort Washington, PA : NCCN; 2016d. Disponible à : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Central nervous system cancers. Version 1.2016. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Fort Washington, PA : NCCN; 2016e. Disponible à : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Head and neck cancers. Version 1.2016. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Fort Washington, PA : NCCN; 2016f. Disponible à : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Non-small cell lung cancer. Version 7.2015. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Fort Washington, PA : NCCN; 2015a. Disponible à : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Breast cancer. Version 3.2015. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Fort Washington, PA : NCCN; 2015b. Disponible à : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.

Nguyen PL, Aizer A, Assimos DG, D'Amico AV, Frank SJ, Gottschalk AR, et al. ACR Appropriateness Criteria® Definitive External-Beam Irradiation in stage T1 and T2 prostate cancer. Am J Clin Oncol 2014;37(3):278-88.

Orecchia R, Fossati P, Rossi S. The National Center for Oncological Hadron Therapy: Status of the project and future clinical use of the facility. Tumori 2009;95(2):169-76.

Paganetti H. Range uncertainties in proton therapy and the role of Monte Carlo simulations. Phys Med Biol 2012;57(11):R99-117.

Particle Therapy Co-Operative Group (PTCOG). Particle therapy facilities in operation [site Web]. Villigen, Suisse : PTCOG; 2016. Disponible à : https://www.ptcog.ch/index.php/facilities-in-operation.

Patel SH, Wang Z, Wong WW, Murad MH, Buckey CR, Mohammed K, et al. Charged particle therapy versus photon therapy for paranasal sinus and nasal cavity malignant diseases: A systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol 2014a;15(9):1027-38.

Patel S, Kostaras X, Parliament M, Olivotto IA, Nordal R, Aronyk K, Hagen N. Recommendations for the referral of patients for proton-beam therapy, an Alberta Health Services report: A model for Canada? Curr Oncol 2014b;21(5):251-62.

Peterson K, McCleery E, Waldrip K, Helfand M. Comparative effectiveness of proton irradiation treatment. Quality Enhancement Research Initiative's (QUERI) Evidence-based Synthesis Program (ESP). Washington, DC : U.S. Department of Veterans Affairs; 2015. Disponible à : http://www.hsrd.research.va.gov/publications/esp/ProtonBeam.pdf.

Princess Margaret Cancer Centre. World class personalized cancer medicine: The Princess Margaret Cancer Centre. Strategy 2013-2018. Toronto, ON : Princess Margaret Cancer Centre; 2013. Disponible à : http://www.thepmcf.ca/PMCF/media/documents/PMHCP_StrategyReport.pdf.

Proton Sub Group. Proton treatment for cancer: A report for the National Radiotherapy Advisory Group. Advice to NRAG. Londres, Angleterre : National Radiotherapy Advisory Sub Group on Proton and Heavy Particle Therapy for Cancer, Department of Health (DoH); 2006. Disponible à : https://web.archive.org/web/20100215150406/http://www.cancer.nhs.uk/documents/nrag_files/Proton%20Subgroup%20Report%20-%20fin.pdf.

Qi WX, Fu S, Zhang Q, Guo XM. Charged particle therapy versus photon therapy for patients with hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. Radiother Oncol 2015;114(3):289-95.

Riboulet G et Bey P. La protonthérapie laser. Photoniques 2012;59:50-2.

Romesser PB, Cahlon O, Scher E, Zhou Y, Berry SL, Rybkin A, et al. Proton beam radiation therapy results in significantly reduced toxicity compared with intensity-modulated radiation therapy for head and neck tumors that require ipsilateral radiation. Radiother Oncol 2016;118(2):286-92.

Santé Canada. Summary basis of decision for Mevion S250 Proton Beam Radiation Therapy System [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2015. Disponible à : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/md-im/sbd_smd_2015_mevion_s250_226115-eng.php.

Schild SE, Rule WG, Ashman JB, Vora SA, Keole S, Anand A, et al. Proton beam therapy for locally advanced lung cancer: A review. World J Clin Oncol 2014;5(4):568-75.

Shioyama Y, Tsuji H, Suefuji H, Sinoto M, Matsunobu A, Toyama S, et al. Particle radiotherapy for prostate cancer. Int J Urol 2015;22(1):33-9.

Sun F, Oyesanmi O, Fontanarosa J, Reston J, Guzzo T, Schoelles K. Therapies for clinically localized prostate cancer: Update of a 2008 systematic review. Comparative Effectiveness Review No. 146. Rockville, MD : Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2014. Disponible à : https://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/521/2023/prostate-cancer-therapies-update-report-141216.pdf.

Thompson RF, Mayekar SU, Zhai H, Both S, Apisarnthanarax S, Metz JM, et al. A dosimetric comparison of proton and photon therapy in unresectable cancers of the head of pancreas. Med Phys 2014;41(8):081711.

Underwood T, Giantsoudi D, Moteabbed M, Zietman A, Efstathiou J, Paganetti H, Lu HM. Can we advance proton therapy for prostate? Considering alternative beam angles and relative biological effectiveness variations when comparing against intensity modulated radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016;95(1):454-64.

Vatner R, Shin S, Legault G, Rosman M, Weyman E, Chan S, et al. Comparison of endocrine dysfunction and dosimetry in pediatric patients treated with proton versus photon radiation therapy for medulloblastoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015;93(3 Suppl):S32-S33 [abstract 72].

Verma V, Lin SH, Simone CB 2nd, Mehta MP. Clinical outcomes and toxicities of proton radiotherapy for gastrointestinal neoplasms: A systematic review. J Gastrointest Oncol 2016a;7(4):644-64.

Verma V, Shah C, Mehta MP. Clinical outcomes and toxicity of proton radiotherapy for breast cancer. Clin Breast Cancer 2016b;16(3):145-54.

Walsh J. Proton therapy for prostate cancer. San Francisco, CA : California Technology Assessment Forum (CTAF); 2012. Disponible à : http://www.etsad.fr/etsad/afficher_lien.php?id=4782.

Wang J, Wei C, Tucker SL, Myles B, Palmer M, Hofstetter WL, et al. Predictors of postoperative complications after trimodality therapy for esophageal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013a;86(5):885-91.

Wang Z, Nabhan M, Schild SE, Stafford SL, Petersen IA, Foote RL, Murad MH. Charged particle radiation therapy for uveal melanoma: A systematic review and meta-analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013b;86(1):18-26.

Yu JB, Soulos PR, Herrin J, Cramer LD, Potosky AL, Roberts KB, Gross CP. Proton versus intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: Patterns of care and early toxicity. J Natl Cancer Inst 2013;105(1):25-32.