



SEPTEMBRE 2016

APPUI À LA DÉCISION

# PROTONTHÉRAPIE, INDICATIONS ET CAPACITÉ DE TRAITEMENT

/Juin 2016

[e-cancer.fr](http://e-cancer.fr)



L'Institut national du cancer (INCa) est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie chargée de coordonner la lutte contre les cancers en France.



Le Plan cancer 2014-2019 a pour ambitions de donner à chacun, partout en France, les mêmes chances de guérir et de mettre plus rapidement encore les innovations au service des malades.

Il comprend 17 objectifs regroupés autour de quatre grandes priorités de santé :

- Guérir plus de personnes malades
- Préserver la continuité et la qualité de vie
- Investir dans la prévention et la recherche
- Optimiser le pilotage et les organisations

Le Plan cancer s'inscrit dans la mise en œuvre de la Stratégie nationale de santé et de l'Agenda stratégique pour la recherche,

le transfert et l'innovation « France-Europe 2020 ».

Ce guide répond à **l'action 2.9** : Définir dans chaque discipline de prise en charge ce qui relève d'un équipement de « centre de proximité » et ce qui relève d'une structure de « recours » intégrant des techniques hautement spécialisées.

**l'action 2.15** : Identifier et labelliser des centres de référence au niveau national pour les prises en charge des enfants présentant des tumeurs rares.

**l'action 3.15** : Organiser un maillage territorial adapté pour les équipements de haute technicité en s'appuyant sur des recommandations sur leurs indications.

**l'action 3.16** : Réguler au niveau national l'offre en équipement lourd, particulièrement coûteux (exemple : protonthérapie)

Pour en savoir plus et télécharger le Plan cancer : [e-cancer.fr](http://e-cancer.fr)

Ce document doit être cité comme suit : © La protonthérapie, indications et capacité de traitement, juin 2016, appui à la décision, INCa, septembre 2016

Ce document est publié par l'Institut national du cancer qui en détient les droits. Les informations figurant dans ce document peuvent être réutilisées dès lors que : (1) leur réutilisation entre dans le champ d'application de la loi N°78-753 du 17 juillet 1978 ; (2) ces informations ne sont pas altérées et leur sens dénaturé ; (3) leur source et la date de leur dernière mise à jour sont mentionnées.

Ce document est téléchargeable sur [e-cancer.fr](http://e-cancer.fr)

## COORDINATION DU RAPPORT

**Dr Mathieu Minsat**, département Organisation et parcours de soins, pôle Santé publique et soins

**Dr Claudia Ferrari**, responsable du département Organisation et parcours de soins, pôle Santé publique et soins, Institut national du cancer

## VALIDATION DU RAPPORT

**Dr Jérôme Viguier**, directeur du pôle Santé publique et soins, Institut national du cancer

## CONTRIBUTIONS AU RAPPORT

**Awa Samb**, département Organisation et parcours de soins, pôle Santé publique et soins

### **Analyse de l'activité de protonthérapie et projections :**

**Dr Christine Le Bihan-Benjamin**, département Observation-veille-évaluation, pôle Santé publique et soins

**Dr Philippe-Jean Bousquet**, responsable du département Observation-veille-évaluation, pôle Santé publique et soins

### **Analyse des recommandations nationales et internationales :**

**Dr Olivier Scemama**, responsable du département Recommandations et bon usage du médicament, direction des Recommandations, du médicament et de la qualité de l'expertise

**Stéphanie Besnard**, département Recommandations et bon usage du médicament, direction des Recommandations, du médicament et de la qualité de l'expertise

**Sophie Morois**, département Recommandations et bon usage du médicament, direction des Recommandations, du médicament et de la qualité de l'expertise

### **Pistes de recherche :**

**Iris Pauporté**, département Recherche clinique, pôle Recherche et innovation

# SOMMAIRE

<b>1. Introduction .....</b>	<b>5</b>
1.1 Saisine de la Direction générale de l'offre de soins .....	5
1.2 Actions du Plan cancer 2014-2019 afférentes à la protonthérapie .....	6
<b>2. Méthodologie.....</b>	<b>8</b>
2.1 Consultation des experts .....	8
2.2 Analyse des données d'activité .....	9
2.3 Analyse des recommandations .....	10
<b>3. Bases de la protonthérapie .....</b>	<b>11</b>
<b>4. Activité actuelle et potentiel développement de la protonthérapie .....</b>	<b>13</b>
4.1 Activité actuelle de protonthérapie .....	13
4.2 Potentiel de développement de l'activité de protonthérapie.....	14
<b>5. Capacités actuelles et besoins .....</b>	<b>18</b>
5.1 Capacités actuelles en France et comparaisons internationales.....	18
5.2 Besoins additionnels selon les indications actuellement retenues pour le remboursement .....	21
<b>6. Synthèse des recommandations.....</b>	<b>23</b>
6.1 Les indications chez l'adulte .....	25
6.2 Les indications chez l'enfant .....	27
6.3 Les indications futures ou potentielles .....	34
<b>7. Projets actuels.....</b>	<b>40</b>
<b>8. Impact organisationnel et maillage territorial.....</b>	<b>43</b>
8.1 Une logique de centres intégrés de recours.....	43
8.2 Organisation chez l'enfant .....	44
8.3 Organisation pour l'adulte .....	44
8.4 Transport et hébergement .....	44
8.5 Répartition géographique .....	45
8.6 Prix de l'équipement et budget de fonctionnement .....	45
<b>9. Pistes de Recherche .....</b>	<b>49</b>
9.1 Organisation de la recherche .....	49
9.2 Situations cliniques et types de recherche .....	50
9.3 Enjeux techniques .....	52
9.4 Radiobiologie et traitement.....	53
9.5 Radiogénomique .....	53
9.6 Épidémiologie.....	53
9.7 Analyse médico-économique.....	54
<b>10.Conclusion.....</b>	<b>55</b>
<b>11.Annexes .....</b>	<b>57</b>

# 1. INTRODUCTION

## 1.1 Saisine de la Direction générale de l'offre de soins

La radiothérapie est l'une des composantes majeures du traitement du cancer, et elle concerne plus de la moitié des prises en charge de cancers<sup>1</sup>. En France, près de 175 000 patients sont irradiés chaque année dont les deux tiers à visée curative<sup>2</sup>.

Les principaux enjeux de la radiothérapie sont non seulement d'améliorer son efficacité par l'amélioration du contrôle tumoral, mais aussi de limiter l'irradiation des tissus sains adjacents aux volumes cibles afin de diminuer les effets secondaires, parfois favorisés par une sensibilité individuelle. La limitation de ces effets secondaires concerne aussi bien ceux survenant en cours de traitement, le plus souvent réversibles, que ceux survenant tardivement, parfois définitifs avec un réel impact sur la qualité de vie des patients.

Historiquement, la radiothérapie s'est développée essentiellement autour de l'utilisation des photons du fait de leur efficacité, mais aussi de leur relative facilité de production. Plus récemment les évolutions technologiques ont permis l'exploration de nouvelles particules, en particulier celles des protons. Leur production est beaucoup plus complexe et nécessite des infrastructures plus lourdes et plus coûteuses que la photonothérapie. Cependant, leurs caractéristiques physiques leur permettent, par rapport aux photons, de mieux limiter la dose délivrée aux volumes cibles en épargnant les tissus sains adjacents et de limiter la dose « intégrale » reçue par le patient.

Dès lors, la protonothérapie peut s'envisager comme une évolution incrémentale en radiothérapie. Elle ouvre des perspectives nouvelles sur l'amélioration du contrôle local, la diminution des effets secondaires en particulier tardifs aussi bien lors des traitements initiaux qu'en cas de réirradiation. La diminution de la dose intégrale permet également d'espérer une diminution du risque de cancers secondaires en particulier chez les enfants et jeunes adultes.

Le Plan cancer 2014-2019 fixe pour objectif l'accompagnement des évolutions technologiques et thérapeutiques ainsi que le déploiement équitable de l'innovation en cancérologie sur le territoire. Dans le domaine de la radiothérapie, le Plan prévoit dans plusieurs de ses actions (cf. 1.2), de préciser, organiser et encadrer le recours aux techniques innovantes. L'option a été prise de concentrer les équipements lourds et les techniques complexes telle la protonothérapie dans des centres de recours et de référence et de préciser par des recommandations de prise en charge les indications relevant de ce champ thérapeutique.

En effet, un déploiement sans encadrement, et sans calibrage de l'offre sur la réalité des indications et des besoins, risque de conduire à de potentielles dérives telles que constatées dans d'autres pays, avec une utilisation massive de la protonothérapie dans des indications d'intérêt non clairement prouvé comme le cancer de la prostate aux États-Unis. De plus, pour cette technique récente, des études sur les conséquences et effets secondaires à long terme doivent être portées pour vérifier que les avantages de la protonothérapie se conservent à distance.

---

<sup>1</sup> Livre blanc de la radiothérapie en France 2013- SFRO, SNRO et SFJRO

<sup>2</sup> Les cancers en France : Edition 2013 – INCa

Face au développement de projets d'implantations de protonthérapie, le Ministère en charge de la santé a souhaité mobiliser l'INCa, via une saisine du Directeur général de l'offre de soins (annexe 1). Cette saisine a été l'occasion pour l'INCa de préciser :

- L'état des lieux des capacités de traitement avec les équipements en place ;
- La part de traitements réalisés avec cette technique dans ses indications actuelles ;
- Les indications à venir chez l'enfant, le jeune adulte et l'adulte ;
- Les indications spécifiques devant faire l'objet de programmes de recherche (ré-irradiations après traitement par photons, l'utilisation dans des tumeurs considérées comme radiorésistantes en radiothérapie classique) ;
- Les biomarqueurs d'orientation vers la technologie protons (marqueurs de résistance ou de susceptibilité à développer des séquelles tardives) déjà identifiés ou devant faire l'objet de programmes de recherche associés.

La réponse est attendue en concertation avec les sociétés savantes de radiothérapie.

## **1.2 Actions du Plan cancer 2014-2019 afférentes à la protonthérapie**

Plusieurs actions du Plan cancer 2014-2019 visent à la meilleure prise en compte de cette technologie mais aussi à l'encadrement de son déploiement, à travers la mise en place de centres de radiothérapie de recours pour les techniques complexes. Ceci concerne notamment la prise en charge des enfants et des tumeurs rares, par l'organisation du maillage territorial adapté pour les équipements de haute technicité.

Ces actions visent à :

- Définir dans chaque discipline de prise en charge ce qui relève d'un équipement de « centre de proximité » et ce qui relève d'une structure de « recours » intégrant des techniques hautement spécialisées (action 2.9).
  - o Définir les centres de radiothérapie de recours au niveau national pour les techniques particulièrement complexes (protonthérapie, radiothérapie peropératoire) et structurer leur collaboration avec les centres de proximité.
- Identifier et labelliser des centres de référence au niveau national pour les prises en charge des enfants présentant des tumeurs rares (action 2.15).
  - o Il s'agira de mettre en place une organisation nationale, reposant sur les centres de référence labellisés par l'INCa, en charge d'assurer une proposition thérapeutique adaptée et l'orientation des enfants concernés vers des équipes spécialisées dans des situations particulières ou complexes identifiées au plan national (cancers très rares de l'enfant ou indication de recours à des techniques très spécialisées comme la protonthérapie).
- Organiser un maillage territorial adapté pour les équipements de haute technicité en s'appuyant sur des recommandations sur leurs indications (action 3.15).

- Réguler au niveau national l'offre en équipement lourd, particulièrement coûteux (exemple : protonthérapie) (action 3.16).

L'enjeu est de favoriser le déploiement équitable de l'innovation en cancérologie sur le territoire. Se pose la question de savoir si la régulation de cette offre de radiothérapie innovante, particulièrement coûteuse et dont les indications sont limitées, relève du seul niveau régional ou d'un niveau interrégional voire national.

## 2. MÉTHODOLOGIE

Afin de répondre à cette saisine, l'INCa a procédé à la consultation d'un panel d'experts, à une analyse des données d'activité de radiothérapie et de protonthérapie et à une analyse des recommandations nationales et internationales sur le sujet.

### 2.1 Consultation des experts

L'INCa a mobilisé des experts lors de deux journées (2 réunions). Pour ce faire, il a sollicité les organismes suivants : Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO), Syndicat National des Radiothérapeutes Oncologues (SNRO), Société Française des Physiciens Médicaux (SFPM), Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française (ANOCEF), Société Française de lutte contre les cancers et leucémies de l'enfant et de l'adolescent (SFCE), et un représentant du groupe protonthérapie de la SFRO auxquelles ont été associés les représentants des deux centres actuels de protonthérapie en France (Orsay et Nice) ainsi que le représentant du site dont l'implantation est prévue à Caen.

La première réunion a été organisée le 24 mars 2015, réunissant les experts suivants :

- Professeur David AZRIA: oncologue radiothérapeute, chef de pôle à l'ICM Montpellier, responsable du groupe protonthérapie de la SFRO et responsable du département recherche d'UNICANCER ;
- Docteur Alain FOURQUET : oncologue-radiothérapeute, chef du département de radiothérapie oncologique de l'Institut Curie, Paris/Orsay ;
- Professeur Philippe GIRAUD : oncologue-radiothérapeute à l'HEGP, membre de la SFRO, membre du conseil scientifique de la FHF-Cancer, Paris ;
- Professeur Jean-Michel HANNOUN-LEVI: oncologue-radiothérapeute, Centre Antoine Lacassagne, Nice ;
- Professeur Marc-André MAHE: oncologue-radiothérapeute, président de la SFRO, responsable du département de radiothérapie à l'Institut de cancérologie de l'Ouest, Nantes.

Lors de la deuxième réunion qui a eu lieu le 22 janvier 2016, le groupe précédent a été élargi de la façon suivante :

- Professeur Isabelle BARILLOT : nouvelle présidente de la SFRO
- Docteur Fabrice DENIS : président de la SNRO
- Monsieur Thomas LACORNERIE: représentant de la SFPM
- Docteur Didier FRAPPAZ : représentant de L'ANOCEF
- Docteur Jean MICHON : président de La SFCE
- Docteur Christian CARRIE : représentant du groupe radiothérapie de la SFCE
- Docteur Claire ALAPETITE : représentant du groupe radiothérapie de la SFCE
- Professeur Jean-Louis HABRAND : oncologue radiothérapeute, chef de service du Département de radiothérapie oncologique du centre François Baclesse à Caen

## 2.2 Analyse des données d'activité

L'analyse des données d'activité de radiothérapie publique et de protonthérapie a été réalisée par l'INCa à partir de l'identification et de l'analyse des bases médico-administratives (Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) Médecine-chirurgie-obstétrique (MCO), année 2013).

L'activité de protonthérapie actuellement réalisée dans les deux centres français a été colligée à partir des données du PMSI, et identifiée au travers du code d'acte ZZNL045 « Séance d'irradiation externe par protons ». Celle-ci peut être mesurée en nombre d'hospitalisations/séances, ou en nombre de personnes grâce au numéro d'identification anonyme du patient. Dans ce cas, seules les hospitalisations/séances sans problème de chaînage ont été retenues. L'indication a été déterminée par le code de tumeur maligne (en règle générale en diagnostic relié, mais à défaut en diagnostic associé, voire en diagnostic principal) dans les hospitalisations ainsi identifiées.

Ainsi, une personne peut avoir des séances mentionnant des organes différents, par exemple côlon-rectum-anus sur certaines et appareil digestif sur d'autres. Elle sera comptabilisée dans chaque "organe".

L'activité estimée à partir des données du PMSI a été croisée avec les données déclaratives de l'Observatoire de la radiothérapie de 2013<sup>3</sup>.

Pour estimer les évolutions d'activité potentielles, les données de radiothérapie pour tumeur maligne ont été analysées par localisation séparant la cancérologie pédiatrique (0-15 ans), les adolescents-jeunes adultes (16-24 ans) et les adultes (25 ans et plus). En effet, les personnes atteintes d'un cancer à un jeune âge sont celles les plus exposées à des problèmes de séquelles à long terme et donc les plus susceptibles de bénéficier de la protonthérapie.

Pour cela, les données de radiothérapie du secteur public (PMSI MCO) et du secteur libéral (issues du Système d'information inter-régime de l'assurance maladie - SNIIR-AM) ont été prises en compte.

En secteur public, seule l'activité de radiothérapie externe hors protonthérapie est décomptée : ont été exclues l'activité de radiothérapie pour affection non maligne et l'activité de protonthérapie.

En radiothérapie libérale, aucune information relative au diagnostic n'est recueillie. Néanmoins une indication probable a été recherchée pour chaque personne à partir de ses hospitalisations en secteur MCO pour 2012 et 2013. Dans les bases PMSI et SNIIRAM, les personnes sont anonymisées de la même manière, ce qui permet de rechercher dans le PMSI MCO de 2012 et 2013 les hospitalisations des personnes traitées en radiothérapie en secteur libéral. Lorsqu'un séjour avec prise en charge de cancer est retrouvé, nous avons considéré que la tumeur primitive prise en charge en secteur MCO est également la tumeur primitive qui a justifié la radiothérapie en secteur libéral.

---

<sup>3</sup> Observatoire de la radiothérapie INCa - Situation fin 2013 et évolution depuis 2009

Cette approche a permis d'attribuer une localisation probable à près de 90% des personnes ayant été traitées par radiothérapie en secteur libéral (pour 10 102 personnes la localisation traitée n'a pu être déduite). Il s'agit de personnes traitées par radiothérapie en secteur libéral en 2013 mais sans aucune hospitalisation en lien avec un cancer en 2012 et 2013. Ceci peut correspondre à des cancers sans chirurgie ni chimiothérapie à l'hôpital (cancer de la prostate par exemple) ou à des indications de radiothérapie des tumeurs bénignes.

## 2.3 Analyse des recommandations

L'analyse des recommandations a été réalisée par l'INCa de façon indépendante du groupe d'experts. Une recherche exhaustive des recommandations nationales et internationales sur le sujet a été effectuée sur la période 2010-2014 dans la base de données bibliographique Medline® et sur les sites des agences nationales/internationales émettrices de recommandations, référencés à l'INCa. La qualité méthodologique des recommandations identifiées n'a pas été évaluée selon la grille d'évaluation de la qualité des recommandations pour la pratique clinique (grille AGREE II<sup>4</sup>) compte tenu du petit nombre de recommandations identifiées sur la protonthérapie.

Une recherche manuelle a également été réalisée afin d'élargir les sources documentaires et des documents complémentaires ont également été analysés (note d'information, document technique...).

Les documents retenus et analysés sont très hétérogènes par leur nature (recommandations d'agences, notes techniques de sociétés savantes...) et leur qualité méthodologique (place de l'avis d'experts plus ou moins importante, méthodologie de revue de la littérature parfois peu ou pas décrite). De plus, les indications de la protonthérapie évoluant vite, la date de publication des documents synthétisés ici est à prendre en compte.

Il est important de préciser qu'une très grande majorité des documents analysés ont pointé le manque de données scientifiques et la faiblesse méthodologique des études existantes (aucun essai contrôlé randomisé de phase 3 comparant la protonthérapie aux techniques récentes de photonthérapie recensé dans les recommandations identifiées). Ce manque de données scientifiques peut en partie s'expliquer par les difficultés auxquelles sont confrontées les études d'efficacité et de sécurité de la protonthérapie : indications envisagées pour des cancers rares, recul encore limité pour évaluer l'efficacité et la sécurité de la protonthérapie, difficultés techniques ou éthiques à mettre en place des essais contrôlés randomisés dans le cas où la protonthérapie paraît avantageuse (difficulté liée à l'impossibilité de donner la même dose par photonthérapie que par protonthérapie dans des zones critiques par exemple ; ou encore dans le cas des tumeurs oculaires, possibilité de conserver la vision avec la protonthérapie mais pas avec la photonthérapie).

Des recherches bibliographiques manuelles complémentaires ont été effectuées afin d'établir un état des indications potentielles et des données cliniques et médico-économiques.

---

<sup>4</sup> Brouwers M, Kho ME, Browman GP, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, et al. On behalf of the AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. *Can Med Assoc J.* 182:E839-842.

### 3. BASES DE LA PROTONTHÉRAPIE

En France, la radiothérapie est utilisée chez environ 60 % des patients atteints de cancer et le plus souvent dans un but curatif. En 2014, près de 200 000 patients ont effectué une radiothérapie externe et 1 % d'entre eux ont été traités par protonthérapie<sup>5</sup>.

Jusqu'à présent, la radiothérapie externe s'est développée autour des photons, de par leur intérêt thérapeutique et leur facilité de production. Ces deux dernières décennies ont été marquées par des évolutions technologiques telles la radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité (RCMI), la stéréotaxie, la radiothérapie guidée par l'image. Ces évolutions permettent d'améliorer la couverture des volumes cibles, voire d'augmenter la dose qui leur est délivrée, tout en limitant la dose aux organes à risque avec pour ambition d'améliorer le contrôle de la maladie en diminuant le risque d'effets secondaires aussi bien aigus que tardifs.

Par ailleurs, d'autres particules ionisantes dites hadrons présentent une potentielle supériorité par rapport aux photons soit grâce à une plus grande efficacité biologique, soit grâce à une plus grande précision balistique. Alors que l'utilisation des neutrons a été abandonnée, le développement de l'hadronthérapie se poursuit avec l'utilisation d'ions légers (représentés par le carbone 12) mais surtout avec l'utilisation des protons ou protonthérapie.

L'effet biologique cellulaire des protons est relativement proche de celui des photons avec une efficacité biologique relative (EBR) de 1.1 en faveur des protons. L'intérêt principal des protons est lié à leurs caractéristiques balistiques. En effet, un faisceau de protons va délivrer son énergie dans une zone de tissu étroite, à une profondeur déterminée par son énergie cinétique initiale : c'est le pic de Bragg. Au-delà de cette zone, la dose délivrée par le faisceau de proton est quasi nulle. D'autre part les faisceaux de protons présentent une très faible dispersion latérale (pénombre).

Au final, l'utilisation des protons permet d'augmenter le différentiel entre la dose élevée délivrée dans le volume cible et les doses les plus faibles possible reçues par les organes sains.

La production de faisceaux de protons requiert une infrastructure complexe qui inclut plusieurs éléments: un système de production et transport des faisceaux, un dispositif de mise en place du patient ainsi que des outils de planimétrie, délivrance de la dose, contrôle de sécurité spécifique ainsi que des systèmes informatiques complexes de gestion de données et des interfaces.

Les faisceaux sont produits par des cyclotrons ou synchro-cyclotron selon deux modalités : les faisceaux dits « spot scattering » ou des faisceaux dits « spot scanning » introduits plus récemment.

Dans la méthode du spot scattering, un faisceau fixe de protons est produit avec une certaine énergie. Un système complexe de modulateur ou compensateur est interposé sur son trajet afin de l'adapter à la morphologie de la tumeur, aux variations de son épaisseur et à la profondeur à laquelle elle est située. Cette technologie est à la base de la protonthérapie. Ses contraintes techniques ont pendant longtemps limité les indications à des tumeurs relativement superficielles, non mobiles ou

---

<sup>5</sup> Observatoire de la radiothérapie INCa - Données 2014

immobilisées à l'aide de systèmes de contention appliqués aux patients et nécessitant des champs d'irradiation de petite taille.

Le spot-scanning est une technologie plus récente dont les 2 centres français se sont équipés en 2016. Le faisceau est produit avec un diamètre fixe (5-7mm). Il est dévié latéralement par un système électromagnétique qui va lui permettre de « balayer » toute la largeur de la tumeur. La tumeur est décomposée en plusieurs couches de profondeurs différentes et les variations d'énergie des faisceaux (et donc la profondeur du Pic de Bragg) lui permettront de venir balayer successivement les différentes couches permettant d'irradier le volume cible sans avoir recours à un système de modulateur ou compensateur du faisceau. Cette technologie permet de réaliser des traitements en modulation d'intensité ou Intensity modulated proton therapy (IMPT) avec un gain dosimétrique par rapport à la Radiothérapie Conformationnelle en Modulation d'Intensité (RCMI) en photon.

Par ailleurs, d'autres évolutions technologiques permettent de rapprocher le fonctionnement des dispositifs de protonthérapie des accélérateurs de particules (LINAC). Par exemple, l'utilisation de bras isocentrique (Gantry) permet de délivrer des faisceaux sur 360° et donc de multiplier le nombre de faisceaux et les portes d'entrée. Les systèmes de contention, d'imagerie embarquée, asservissement des traitements à la respiration... sont désormais intégrés aux dispositifs de protonthérapie avec les mêmes attentes qu'en photonthérapie.

## 4. ACTIVITÉ ACTUELLE ET POTENTIEL DÉVELOPPEMENT DE LA PROTONTHÉRAPIE

### 4.1 Activité actuelle de protonthérapie

L'activité de protonthérapie a été recueillie pour l'année 2013, à partir des bases du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) Médecine-chirurgie-obstétrique (MCO) d'une part, et des données de l'observatoire de radiothérapie d'autre part.

L'activité de protonthérapie s'est répartie entre le centre Antoine Lacassagne de Nice et l'institut Curie sur son site d'Orsay : leur activité est décrite dans le tableau 1.

**Tableau 1: Activité de protonthérapie identifiée par les données du PMSI, année 2013**

	Nice	Orsay
Nombre d'hospitalisations/séances	1731	7211
Nombre de personnes	222	466
Nombre de personnes avec tumeur maligne	220	423
Nombre de personnes avec :		
- Tumeur maligne de l'œil	219	318
- Tumeur maligne du système nerveux central	0	27
- Os, articulations, cartilage articulaire	0	34
- Glande endocrine sans précision	0	25
- Autre tumeur maligne	1	19
Age des personnes traitées		
- 0-15 ans	0	42
- 16-24 ans	2	17
- 25 ans et +	220	407

Les deux centres ont traité, en 2013, 688 patients, dont 643 pour tumeurs malignes<sup>6</sup>. Les données du PMSI retrouvent une activité de Nice limitée aux tumeurs de l'œil. Cette activité est également prépondérante à Orsay (75% des cas).

En 2013, 61 enfants et jeunes adultes ont été traités par protonthérapie dans les deux centres. Cela représente moins de 10% des prises en charge concernant les patients de moins de 25 ans, et 6% des enfants de 15 ans et moins.

La même année, 46 patients adultes ont eu une protonthérapie pour des tumeurs bénignes ; il s'agissait de tumeurs rares ou de tumeurs du rachis, pour lesquelles l'indication est portée en réunion de concertation pluridisciplinaire des tumeurs neurologiques.

---

<sup>6</sup> Activités issues des bases médico-administratives (PMSI, SNIIRAM)

Par ailleurs, l'activité de protonthérapie issue de l'Observatoire de la radiothérapie est la suivante :

Site d'Orsay (Institut Curie)

- Nombre de patients : 523
- Nombre de séances : 7188

Centre Antoine Lacassagne (Nice)

- Nombre de patients : 222
- Nombre de séances : 1963

Il est à noter un écart de 57 patients entre les données d'activités de protonthérapie issues de bases médico-administratives et les données d'activité issues de l'Observatoire de la radiothérapie. Pour le PMSI, seules les hospitalisations/séances sans problème de chaînage ont été retenues pour estimer le nombre de personnes traitées ce qui est à l'origine de cette différence.

## **4.2 Potentiel de développement de l'activité de protonthérapie**

### **4.2.1 Bases de l'analyse et limites**

Le potentiel de développement à court et moyen termes de la protonthérapie porte sur :

- La meilleure prise en compte des indications actuelles de cette technique pour les localisations des tumeurs malignes du système nerveux central (SNC) et tumeurs de l'œil, quel que soit l'âge ;
- Le meilleur accès pour les tumeurs malignes de l'enfant à la protonthérapie ;
- L'accès à cette technique pour les tumeurs des adolescents et jeunes adultes qui partagent potentiellement cette indication avec les tumeurs de l'enfant.

L'évaluation précise se heurte au fait que ce ne sont pas l'ensemble des tumeurs malignes du SNC et de l'œil qui auraient un bénéfice à l'utilisation de cette modalité de traitement, ni la totalité des cancers de l'enfant ou des adolescents et jeunes adultes, pour lesquels le bénéfice attendu porte tant sur le meilleur contrôle local que sur la limitation des séquelles.

### **4.2.2 Enfants et jeunes adultes traités par radiothérapie hors protonthérapie**

La radiothérapie hors protonthérapie pour les patients de 0-15 ans (annexe 2) est presque exclusivement réalisée en secteur public. Ce sont 618 traitements qui ont été identifiés en 2013. Près de 80% de l'activité est regroupée sur 7 localisations : système nerveux central, ostéo-articulaire, rein, tissus mous, leucémie lymphoïde aiguë, surrénale et lymphome hodgkinien. On note ensuite un éparpillement des indications. Les tumeurs malignes de l'œil de l'enfant sont très rares et ne sont pas traitées en radiothérapie classique. Parmi les 209 irradiations par photonthérapie de jeunes patients atteints de tumeurs malignes du SNC, des indications potentielles de protonthérapie sont probables.

Des 618 patients traités par radiothérapie (photonthérapie), 409 ont été traités pour des tumeurs malignes hors SNC et œil et pourraient correspondre à des indications potentielles en protonthérapie.

En 2013, 688 adolescents ou jeunes adultes ont été traités par radiothérapie (hors protonthérapie) dont 20% dans le secteur libéral et 80% dans le secteur public (annexe 3). Les 6 principales indications sont le lymphome hodgkinien, le système nerveux central, les tissus mous, l'ostéo-articulaire, les leucémies lymphoïdes aiguës et les lymphomes non hodgkiniens. Elles représentent 57% des indications. On note que la plupart des principales indications de radiothérapie sont communes entre les enfants et les adolescents/jeunes adultes. Près de 106 cas (SNC et œil) pourraient comporter des indications de protonthérapie. Le nombre d'adolescents et jeunes adultes traités pour des tumeurs autre que du SNC et de l'œil est de 582.

**L'estimation du nombre réel d'indications potentielles de protonthérapie est difficilement réalisable.**

Comme évoqué précédemment, la protonthérapie n'est à envisager que dans un contexte curatif soit 70 % des indications de radiothérapie chez l'enfant et le jeune adulte. Or parmi ces indications toutes ne relèvent probablement pas d'une protonthérapie. Il n'existe pas à ce jour de données qui permettent de mieux préciser le nombre de patients pouvant bénéficier d'une protonthérapie.

À partir des travaux de la SFCE<sup>7</sup>, les experts estiment à 410 le nombre d'enfants et jeunes adultes par an pouvant relever d'une indication de protonthérapie pour des tumeurs intracrâniennes et au maximum de 100 à 150 pour des localisations extra-crâniennes soit un total de 510 à 560 patients par an.

#### **4.2.3 Adultes**

Les indications actuellement validées chez l'adulte correspondent aux tumeurs primitives de l'œil, et aux chordomes et chondrosarcomes de la base du crâne et du rachis.

Les tumeurs de l'œil font l'objet d'une codification (CIM10-C69) particulière. En 2013, 199 patients (120 patients en secteur public et 79 en secteur privé, Tableau 2) ont été traités pour cette indication par une autre technique que la protonthérapie et pourraient être considérés comme des indications potentielles de protonthérapie. Les traitements des tumeurs oculaires sont réalisés sur un mode hypofractionné ce qui représenterait un total de 1396 séances.

Les codifications des tumeurs du système nerveux central (CIM10-C70 à C72) ne distinguent pas les différentes indications (glioblastome, méningiome, tumeurs de la base du crâne...) et de ce fait il n'est pas possible d'isoler précisément le nombre de patients relevant de l'indication « chordomes et chondrosarcome de la base du crâne et du rachis ». Un rapprochement global des tumeurs cérébrales et des indications de protonthérapie paraît excessif pour les experts.

---

<sup>7</sup> Pediatric brain tumors: A review of radiotherapy, state of the art and challenges for the future regarding protontherapy and carbontherapy. Laprie A, Hu Y, Alapetite C, Carrie C, Habrand JL, Bolle S, Bondiau PY, Ducassou A, Huchet A, Bertozzi AI, Perel Y, Moyal É, Balosso J; radiotherapy committee of SFCE and France Hadron. Cancer Radiotherapy. 2015 Dec;19(8):775-89

En effet, en 2013, 4396 patients ont été traités pour des tumeurs cérébrales en photonothérapie (2673 et 1723 patients respectivement en secteurs public et privé, Tableau 2) et il n'est pas possible de distinguer, au vu des informations disponibles dans les bases de données, le nombre exact de patients pouvant relever d'une indication de protonthérapie.

Selon les experts, il n'existe pas de données nationales qui permettent d'approcher le nombre d'indications de protonthérapie. Les seules données actuelles sont celles du registre de la région lyonnaise que les experts estiment représenter 1/10 de la population française. Dans cette région, en 2013, 12 patients ont été traités pour un crâniopharyngiome, 6 pour un chondrosarcome, 30 pour un méningiome de la base du crâne et 8 pour un neurinome. Au total 56 patients auraient pu bénéficier d'un traitement par proton ce qui laisserait prévoir à l'échelon national un total 560 patients selon les indications actuelles validées. Le nombre moyen de séances dans ces indications est estimé à 20 soit un total de 11200 séances.

Les centres d'Orsay et Nice ont traité la même année respectivement 318 et 219 patients pour tumeurs primitives de l'œil, soit un total de 537 patients (Tableau 1). Ce chiffre inclut toutes les catégories d'âge mais les tumeurs de l'œil sont rares chez l'enfant et le jeune adulte. Au total, en 2013, 742 patients ont été traités pour une tumeur de l'œil.

**Tableau 2: Activité de radiothérapie externe (hors protonthérapie) en fonction de la tranche d'âge et du type de cancer**

	0-15 ans	16-24 ans	25 ans et +
<b>Radiothérapie externe pour tumeur maligne en secteur public (hors protonthérapie)</b>			
Nombre total de personnes	666	554	85 550
Nombre de personnes avec :			
1- Tumeur maligne de l'œil	1	5	120
2- Tumeur maligne du système nerveux central	209	86	2 673
<b>Radiothérapie en secteur libéral</b>			
Nombre total de personnes	12	134	86 005
Nombre de personnes avec tumeur maligne attribuée	6	111	75 903
Nombre de personnes avec :			
3- Tumeur maligne de l'œil	0	0	79
4- Tumeur maligne du système nerveux central	0	15	1 723

#### 4.2.4 Données globales

Au vu de l'activité actuelle des centres de protonthérapie et des indications potentielles parmi les patients traités par photonthérapie, 1912 patients pourraient relever de cette indication pour un total de 29730 séances (tableau 3).

**Tableau 3: Activité de radiothérapie externe (hors protonthérapie) en fonction de la tranche d'âge et du type de cancer**

	Personnes	Séances	Nombre moyen de séances
Pédiatrie et jeunes adultes	510	8874	17.4
Adultes	759	12 596	16.6
Protonthérapie actuelle	643	8 260	12,8
<b>Total</b>	<b>1912</b>	<b>29 730</b>	<b>15.5</b>

Les données d'activité enfants/jeunes adultes et adultes correspondent au nombre de patients traités par radiothérapie externe pour des indications qui auraient pu relever d'un traitement par protonthérapie mais qui n'a pas été fait pour de multiples raisons (éloignement, coût, délais, etc.).

## 5. CAPACITÉS ACTUELLES ET BESOINS

### 5.1 Capacités actuelles en France et comparaisons internationales

#### 5.1.1 En France

En France les 2 centres de protonthérapie en activité, Orsay et Nice, disposent respectivement de 3 et 2 lignes de traitement. Un troisième centre est en construction : le centre ARCHADE à Caen qui sera doté d'une ligne de traitement. A l'horizon 2018, la France disposera de 1 centre pour 22 millions d'habitants et une ligne de traitement pour 11 millions d'habitants.

##### a- Le centre d'Orsay

Le site d'Orsay dispose d'un cyclotron, d'un faisceau de haute énergie dans 3 salles de traitement : 1 salle avec bras isocentrique et 2 salles avec faisceaux fixes dont une dédiée aux traitements des tumeurs oculaires et l'autre dédiée aux traitements des tumeurs de la base du crâne. Une 4<sup>ème</sup> ligne entièrement dédiée à la recherche/développement et financée partiellement par l'ANR dans le cadre de France Hadron, sera opérationnelle en 2018.

En 2015, environ 585 patients ont été traités pour un total de 9500 séances de traitement. Parmi ces 600 patients, 320 l'ont été pour des tumeurs oculaires (traitement réalisé en général sur un mode hypofractionné de 7-9 séances). Cet effectif reste stable dans le temps. Parmi les 600 patients, 78 étaient des enfants. Il est à noter que le nombre d'enfants traités est en augmentation progressive depuis 5 ans ; 32% de ces enfants ont été traités sous anesthésie générale.

Il est prévu en 2016 la mise en place de la technique « pencil beam scanning » sur le bras isocentrique pour développer les traitements se rapprochant de l'IMRT.

##### b- Le centre Antoine Lacassagne de Nice

Le centre de Nice dispose d'un accélérateur proton faible énergie 65 MeV depuis 1991, exclusivement dédié aux tumeurs oculaires.

Un accélérateur proton haute énergie 235 MeV (système pencil beam scanning), sera fonctionnel en 2016 avec une salle dotée d'une gantry et une deuxième salle avec faisceaux fixes dédiée à la recherche et financée en partie par France Hadron.

##### c- Le Centre ARCHADE de Caen

Le projet prévoit l'installation d'un cyclotron produisant un faisceau de haute énergie (235 MeV) équipé de 1 salle de traitement avec bras isocentrique et de la technologie « pencil beam scanning ». Le centre prévoit de traiter 100 patients la première année avant d'atteindre 340 patients par an dont 90 enfants après 3 ans d'augmentation progressive. Le premier traitement est projeté pour le 2<sup>ème</sup> semestre 2018. L'installation d'une 2<sup>ème</sup> machine (ion carbone) est prévue en 2022.

### **5.1.2 Dans le monde**

Actuellement, 63 centres sont opérationnels dans le monde et 32 sont en construction pour atteindre fin 2018 un nombre total de 95 centres. L'essentiel des équipements sont installés aux Etats-Unis avec 19 centres et au Japon avec 14 centres (cf. tableau 4) avec respectivement, 62 et 32 lignes de traitement. Les Etats-Unis disposent de 1 centre pour 16,7 millions d'habitants et une ligne de traitement pour 5,4 millions d'habitants. Le Japon dispose de 1 centre pour 9 millions d'habitants et une ligne de traitement pour 3,9 millions d'habitants.

En 2018, les perspectives sont aux Etats-Unis d'un centre pour 10,3 millions d'habitants et une ligne de traitement pour 3,5 millions d'habitants. Au Japon, il est prévu 1 centre pour 7,4 millions d'habitants et une ligne de traitement pour 2,0 millions d'habitants (cf. Tableau 4). Ces deux pays resteront les plus équipés.

### **5.1.3 En Europe**

Tous les pays européens ne sont pas dotés d'équipements de protonthérapie et n'ont pas nécessairement tous de projets en cours de construction ou en phase de planification. Le degré d'équipement est variable selon les pays (tableau 4).

**Tableau 4 : répartition des équipements de protonthérapie dans le monde<sup>8</sup>.**

Pays	population en millions d'habitants (2013)	Centres en activité	population (millions d'habitants) /centre en 2016	Nombre de ligne total	population (millions d'habitants)/ lignes en 2016	nb d'ouverture de centre prévue entre 2016-2018)	nb d'ouverture de lignes prévue entre 2016-2018)	nb total de centre attendus en 2018	population (millions d'habitants) /centre en 2018	nb total de lignes prévues en 2018	nb total de lignes/ Millions d'habitants attendu en 2018	À l'étape de la planification
<b>USA</b>	<b>318,90</b>	19,00	16,78	62,00	5,14	12,00	30,00	31,00	10,29	92,00	3,47	3,00
<b>Japon</b>	<b>127,30</b>	14,00	9,09	32,00	3,98	3,00	30,00	17,00	7,49	62,00	2,05	1,00
<b>Allemagne</b>	<b>80,50</b>	8,00	10,06	26,00	3,10	0,00		8,00	10,06	26,00	3,10	
<b>Chine</b>	<b>1357,00</b>	4,00	339,25	10,00	135,70	3,00	11,00	7,00	193,86	22,00	61,68	2,00
<b>Italie</b>	<b>59,83</b>	4,00	14,96	12,00	4,99			4,00	14,96	12,00	4,99	
<b>Russie</b>	<b>143,50</b>	3,00	47,83	3,00	47,83	1,00	1,00	4,00	35,88	4,00	35,88	1,00
<b>France</b>	<b>66,03</b>	2,00	33,02	4,00	16,51	1,00	2,00	3,00	22,01	6,00	11,01	
<b>Grande-Bretagne</b>	<b>65,00</b>	1,00	65,00	1,00	65,00	2,00	6,00	3,00	21,67	7,00	9,29	
<b>Corée Du Sud</b>	<b>50,20</b>	1,00	50,20	3,00	16,73	2,00	5,00	3,00	16,73	8,00	6,28	
<b>Taiwan</b>	<b>23,50</b>	1,00	23,50	5,00	4,70	1,00	3,00	2,00	11,75	8,00	2,94	1
<b>Pologne</b>	<b>38,50</b>	1,00	38,50	1,00	38,50	1,00	3,00	2,00	19,25	4,00	9,63	
<b>Suisse</b>	<b>8,10</b>	1,00	8,10	3,00	2,70		0,00	1,00	8,10	3,00	2,70	2,00
<b>Suède</b>	<b>9,60</b>	1,00	9,60	2,00	4,80		0,00	1,00	9,60	2,00	4,80	
<b>Canada</b>	<b>35,20</b>	1,00	35,20	1,00	35,20		0,00	1,00	35,20	1,00	35,20	
<b>République tchèque</b>	<b>10,50</b>	1,00	10,50	4,00	2,63		0,00	1,00	10,50	4,00	2,63	
<b>Afrique Du Sud</b>	<b>53,00</b>	1,00	53,00	1,00	53,00		0,00	1,00	53,00	1,00	53,00	
<b>Hollande</b>	<b>6,30</b>	0,00	0,00		0,00	2,00	5,00	2,00	3,15	5,00	1,26	2,00
<b>Inde</b>	<b>1252,00</b>	0,00	0,00		0,00	1,00	5,00	1,00	1252,00	5,00	250,40	1,00
<b>Slovaquie</b>	<b>5,40</b>	0,00	0,00		0,00	1,00	1,00	1,00	5,40	1,00	5,40	1,00
<b>Autriche</b>	<b>8,40</b>	0,00	0,00		0,00	1,00	3,00	1,00	8,40	3,00	2,80	
<b>Arabie Saoudite</b>	<b>28,80</b>	0,00	0,00		0,00	1,00	4,00	1,00	28,80	4,00	7,20	
<b>Danemark</b>	<b>5,60</b>	0,00	0,00		0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1

<sup>8</sup> Centres existents, en construction et en projet. Données au 15/02/2016. PTCOG.ch

## 5.2 Besoins additionnels selon les indications actuellement retenues pour le remboursement

Les capacités de traitement dépendent pour un centre de protonthérapie du cyclotron, mais surtout du nombre de lignes de traitements installées qui multiplie les capacités de file active de patients à traiter. Les experts estiment à 250 en moyenne, le nombre de traitements par ligne de traitement et par an. Ce chiffre peut cependant varier en fonction de différents facteurs :

- certaines lignes peuvent être dédiées à des activités cliniques spécifiques : c'est le cas pour les tumeurs oculaires dont l'activité est en général regroupée sur une ligne de traitement ;
- les traitements des enfants sont souvent réalisés sous anesthésie générale ce qui allonge significativement le temps des séances par rapport à un adulte ;
- certaines lignes peuvent être partagées avec des activités de recherche ou à des fins industrielles.

En 2013 seulement 61 enfants et jeunes adultes ont pu bénéficier d'un traitement par protonthérapie soit environ 15 % de patients susceptibles d'en bénéficier.

Les estimations effectuées chez l'adulte aboutissent à un nombre de 759 patients qui auraient pu bénéficier d'une protonthérapie. En incluant les 643 patients traités par protonthérapie le total estimé est de 1912 patients soit 28.7 patients par million d'habitants.

Plusieurs publications estiment à 14-15 % la proportion de patients qui devraient être traités par protonthérapie parmi tous les patients irradiés<sup>9 10</sup> en tenant compte des indications standards mais aussi potentielles.

Plusieurs pays ont émis des recommandations et ont défini des indications standards qui sont parfois différentes d'un pays à l'autre.

A titre d'exemple, en Hollande<sup>11</sup> ces indications standards sont de 15 par million d'habitants, en Belgique<sup>12</sup> 4,3 par million d'habitants, en Suède<sup>13</sup> 9 par million d'habitants, en Italie<sup>14</sup> 16,6 par million d'habitants et en Angleterre<sup>15</sup> 8 par million d'habitants.

---

<sup>9</sup> Health Council of the Netherlands. Proton radiotherapy. Horizon scanning report. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2009; publication no. 2009/17E. ISBN 978-90-5549-786-7

<sup>10</sup> A "one-day survey": as a reliable estimation of the potential recruitment for proton- and carbon- ion therapy in France. baron mh, pommier p, favrel v, truc g, balosso j, rochat j. radiother oncol. 2004;73 suppl 2:s15-7.

<sup>11</sup> Health Council of the Netherlands. Proton radiotherapy. Horizon scanning report. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2009; publication no. 2009/17E. ISBN 978-90-5549-786-7

<sup>12</sup> Hadronthérapie Report 67B. Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE); Belgique: 2007. Huybrechts M, Obyn C, Gailly J, Mambourg F, Vinck I, Ramaekers D.. [http://kce.fgov.be/index\\_fr.aspx?SGREF=8945&CREF=10108](http://kce.fgov.be/index_fr.aspx?SGREF=8945&CREF=10108).

<sup>13</sup> number of patients potentially eligible for proton therapy. glimelius b1, ask a, bjelkengren g, björk-eriksson t, blomquist e, johansson b, karlsson m, zackrisson b. acta oncol. 2005;44(8):836-49.

<sup>14</sup> hadrontherapy (cnao-centro nazionale adroterapia oncologica) in Italy. krenqli m, orecchia r.. medical aspects of the national center for oncological. radiother oncol. 2004;73 suppl 2:s21-3.

<sup>15</sup> National Radiotherapy Advisory Sub Group on Proton and Heavy Particle Therapy for Cancer (Proton Sub Group). Proton treatment for cancer: A report for the National Radiotherapy Advisory Group. Advice to NRAG. Londres, Angleterre : Department of Health (DoH); 2006. Disponible à: [http://www.cancer.nhs.uk/documents/nrag\\_files/proton%20subgroup%20report%20-%20fin.pdf](http://www.cancer.nhs.uk/documents/nrag_files/proton%20subgroup%20report%20-%20fin.pdf).

Si l'on applique en France pour une population de 66,6 millions d'habitants, le même type d'estimation pour les indications standards en prenant en compte la borne la plus basse (Belgique : 4,3) et la plus haute (Italie 16,6) on arriverait à un nombre d'indications standards entre 400 et 1105 ce qui est largement inférieur aux estimations évoquées par les professionnels.

## 6. SYNTHÈSE DES RECOMMANDATIONS

Pour rappel, la protonthérapie est actuellement remboursée en France pour les indications de « tumeurs primitives de l'œil, tumeurs de l'enfant, et chordomes et chondrosarcomes de la base du crâne et du rachis »<sup>16</sup>.

En dehors des préconisations attachées à la Classification Communes des Actes Médicaux il n'existe, en France aucune recommandation concernant la protonthérapie.

Malgré l'hétérogénéité des documents analysés, quelques indications se dégagent. Elles correspondent à celles des actes actuellement remboursés en France.

Chez les adultes, les indications reconnues par la majorité des organismes sont les mélanomes intraoculaires ainsi que les chordomes et chondrosarcomes de la base du crâne et du rachis. D'autres indications sont un peu moins consensuelles, comme les autres tumeurs intracrâniennes et spinales/paraspinales, certains organismes ne préconisant la protonthérapie que dans le cas où la photonthérapie est trop risquée. Beaucoup d'autres indications sont discutées mais font ou doivent encore faire l'objet de recherches. On peut citer par exemple, les autres tumeurs du système nerveux central, les sarcomes, les cancers du poumon, les cancers gynécologiques et du sein, le cancer de la prostate et les tumeurs gastro-intestinales.

Certaines indications de la protonthérapie chez les enfants font consensus. C'est le cas des craniopharyngiomes et des gliomes de bas grade pour lesquels la totalité des documents recommandent l'utilisation de la protonthérapie. La protonthérapie est également recommandée par presque tous les organismes pour le traitement des épendyomes, sarcomes d'Ewing et tumeurs oculaires dont les mélanomes de l'uvéa et les rétinoblastomes. D'autres indications sont moins consensuelles du fait d'un niveau de preuves scientifiques insuffisantes. Ces indications sont fondées sur les bénéfices potentiels de la protonthérapie en termes de possibilité d'escalade de dose dans des zones proches d'organes critiques, et de diminution espérée du risque de séquelles tardives et de second cancer. Enfin, certains documents recommandent de ce fait la protonthérapie de principe pour tous les cancers pédiatriques.

Peu de documents prennent en compte les jeunes adultes de manière distincte. La tranche d'âge 15-20 ans est d'ailleurs confondue avec celle des enfants dans deux rapports (Aarhus University 2012 ; Alberta Health Services 2014). Un seul document (Health Council of the Netherlands 2009) mentionne des indications spécifiquement pour les jeunes adultes : séminomes pour les jeunes hommes et cancers du sein et tumeurs hématologiques chez les jeunes femmes.

Les indications dans le cadre d'une ré-irradiation sont peu abordées dans les documents analysés. Seul le Health Council of the Netherlands en 2009 la mentionne en indication potentielle pour les tumeurs intracrâniennes, et de la tête et du cou.

Compte tenu des limites des connaissances actuelles, la plupart des organismes plaident en faveur de la mise en place d'études de bonne qualité méthodologique afin d'améliorer les connaissances sur

---

<sup>16</sup> <http://www.ameli.fr/accueil-de-la-ccam/trouver-un-acte/fiche-abregee.php?code=ZZNL045>

l'efficacité et la sécurité de la protonthérapie. Ces études pourront être des essais randomisés contrôlés lorsque cela sera jugé éthiquement acceptable, ou des études observationnelles rigoureuses (cohortes notamment). Certains organismes proposent aussi la mise en place de registres contenant des données anonymisées sur les patients traités dans les centres pratiquant la protonthérapie (Centre d'expertise des soins de santé 2015, Belgique).

La suite de ce document présente sous forme de tableaux (de 5 à 7), les indications actuellement admises chez l'adulte puis les indications chez l'enfant-adolescent, et enfin les indications potentielles faisant ou devant faire l'objet de recherches chez l'adulte. Dans chaque tableau, les indications formulées dans les différents documents ont été retranscrites entre guillemets. En effet, elles sont assez hétérogènes et spécifiques à chaque organisme et laissent apparaître quelques différences d'interprétation. Ces nuances sont précisées en notes de bas de page.

Le dernier tableau présente la liste des documents étudiés, leur intégration ou non dans la synthèse et des commentaires sur leur qualité méthodologique (annexe 5).

## 6.1 Les indications chez l'adulte

Le tableau 5 présente les indications chez l'adulte.

**Tableau 5 : Indications actuellement admises chez l'adulte**

Titre du document	Recommendations for the referral of patients for proton-beam therapy, an Alberta health services report : a model for Canada ?	Proton Beam Therapy	ASTRO model policies : Proton Beam Therapy	The Danish National Center for Particle Radiotherapy	Guidance for the Referral of Patients Abroad for NHS Proton Treatment	Note informative	Proton Radiotherapy	Indications remboursées en France
<b>Organisme émetteur</b>	Alberta Health Services	Institute for Clinical and Economic Review	American Society for Radiation Oncology	Aarhus University	National Health Service	Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention de santé	Health Council of the Netherlands	
<b>Pays</b>	Canada	États-Unis	États-Unis	Danemark	Royaume-Uni	Canada	Pays-Bas	
<b>Année</b>	2014	2014	2014	2012	2011	2010	2009	
<b>Mélanomes intraoculaires</b>	« Accepté communément » : Mélanome intraoculaire non traitable par curiethérapie	« Supériorité de la protonthérapie » <sup>17</sup>	« Utilisation fréquente » <sup>18</sup>	« Traitement par protonthérapie avantageux »	x <sup>19</sup>	« Reconnu dans la pratique »	« Standard » <sup>20</sup>	Remboursé pour les tumeurs primitives de l'œil
<b>Chordomes de la base du crâne et du rachis</b>	« Accepté communément »	« Faible bénéfice » (incrémental)	« Utilisation fréquente »	« Traitement par protonthérapie avantageux »	« Approuvé pour une prise en charge à l'étranger »	« Reconnu dans la pratique »	« Standard » : indication en postopératoire après résection chirurgicale maximale	Remboursé
<b>Chondrosarcomes de la base du crâne</b>	« Accepté communément »	« Faible bénéfice » (incrémental)	« Utilisation fréquente »	« Traitement par protonthérapie avantageux »	« Approuvé pour une prise en charge à l'étranger »	« Reconnu dans la pratique »	« Standard » : indication en postopératoire après résection chirurgicale maximale	Remboursé

<sup>17</sup> Bénéfice modéré à important pour la santé

<sup>18</sup> Sur la base des données publiées et prérequis médicaux nécessaires

<sup>19</sup> Tous les « x » signifient que les cancers concernés n'ont pas été cités dans le document

<sup>20</sup> Le bénéfice est estimé suffisant pour en faire une thérapie acceptée, voire une thérapie ayant un avantage par rapport à la radiothérapie conventionnelle

Titre du document	Recommendations for the referral of patients for proton-beam therapy, an Alberta health services report : a model for Canada ?	Proton Beam Therapy	ASTRO model policies : Proton Beam Therapy	The Danish National Center for Particle Radiotherapy	Guidance for the Referral of Patients Abroad for NHS Proton Treatment	Note informative	Proton Radiotherapy	Indications remboursées en France
<b>Organisme émetteur</b>	Alberta Health Services	Institute for Clinical and Economic Review	American Society for Radiation Oncology	Aarhus University	National Health Service	Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention de santé	Health Council of the Netherlands	
<b>Pays</b>	Canada	États-Unis	États-Unis	Danemark	Royaume-Uni	Canada	Pays-Bas	
<b>Année</b>	2014	2014	2014	2012	2011	2010	2009	
<b>Autres tumeurs intracrâniennes et spinales / paraspinales (dont méningiome)</b>	X*	« Faible bénéfice » (incrémental)	« Utilisation fréquente » : lorsque la tolérance au niveau du rachis peut être dépassée avec un traitement conventionnel ou s'il a déjà été irradié	« Traitement par protonthérapie avantageux »	« Approuvé pour une prise en charge à l'étranger »	« Après évaluation clinique de chaque cas » <sup>21</sup>	« Standard »	Non remboursé

\*Tous les « x » signifient que les cancers concernés n'ont pas été cités dans le document

<sup>21</sup> Lorsque le traitement habituel par photons risque de léser des structures fragiles adjacentes

## 6.2 Les indications chez l'enfant

La tranche d'âge des enfants n'a pas été définie de manière homogène entre les documents. Plusieurs d'entre eux ne précisent pas la tranche d'âge considérée et mentionnent juste la notion de cancer chez l'enfant ou de cancer pédiatrique : Institute for Clinical and Economic Review 2014 (États-Unis), Health council of the Netherlands 2009 (Pays-Bas), Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention de santé 2010 (Canada).

Deux documents précisent qu'il s'agit d'indications pour les enfants et adolescents et jeunes adultes (Aarhus University 2012, Danemark) et la tranche d'âge 0-20 ans pour Alberta Health Services 2014 (Canada).

Enfin, deux documents présentent des indications pour la tranche d'âge 0-15 ans (National Health Service 2011, Royaume-Uni) ou 0-14 ans (Centre d'expertise des soins de santé 2015, Belgique).

Les indications peuvent être assez différentes selon le niveau de preuve retenu par chaque organisation. Néanmoins, toutes les indications chez l'enfant ont été regroupées dans le tableau suivant dans la mesure où certains organismes considèrent que tous les cancers pédiatriques font l'objet d'une indication standard.

## Tableau 6 : Indications chez l'enfant

\*Tous les « x » signifient que les cancers concernés n'ont pas été cités dans le document

Titre du document	Hadronthérapie chez l'enfant	Recommendations for the referral of patients for proton-beam therapy, an Alberta health services report : a model for Canada ?	Proton Beam Therapy	ASTRO model policies : Proton Beam Therapy	The Danish National Center for Particle Radiotherapy	Guidance for the Referral of Patients Abroad for NHS Proton Treatment	Note informative	Proton Radiotherapy	Indications remboursées en France
<b>Organisme émetteur</b>	Centre d'expertise des soins de santé	Alberta Health Services	Institute for Clinical and Economic Review	American Society for Radiation Oncology	Aarhus University	National Health Service	Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention de santé	Health Council of the Netherlands	
<b>Pays</b>	Belgique	Canada (Alberta)	États-Unis	États-Unis	Danemark	Royaume-Uni	Canada (Québec)	Pays-Bas	
<b>Année</b>	2015	2014	2014	2014	2012	2011	2010	2009	
<b>Craniopharyngiome</b>	« Niveau de preuve très faible » mais recommandé du fait de la localisation de ce cancer et de la nécessité de préserver certaines zones du cerveau	« Accepté communément »	« Faible bénéfice » (incrémental)	« Utilisation fréquente » <sup>22</sup> ; pour le traitement curatif et occasionnellement en palliatif	« Traitement par protonthérapie avantageux »	« Approuvé pour une prise en charge à l'étranger »	« Après évaluation clinique de chaque cas » <sup>23</sup>	« Standard » <sup>24</sup>	Remboursé

<sup>22</sup> Sur la base des données publiées et prérequis médicaux nécessaires

<sup>23</sup> Lorsque le traitement habituel par photons risque de léser des structures fragiles adjacentes

<sup>24</sup> Le bénéfice est estimé suffisant pour en faire une thérapie acceptée, voire une thérapie ayant un avantage par rapport à la radiothérapie conventionnelle

Titre du document	Hadronthérapie chez l'enfant	Recommendations for the referral of patients for proton-beam therapy, an Alberta health services report : a model for Canada ?	Proton Beam Therapy	ASTRO model policies : Proton Beam Therapy	The Danish National Center for Particle Radiotherapy	Guidance for the Referral of Patients Abroad for NHS Proton Treatment	Note informative	Proton Radiotherapy	Indications remboursées en France
<b>Organisme émetteur</b>	Centre d'expertise des soins de santé	Alberta Health Services	Institute for Clinical and Economic Review	American Society for Radiation Oncology	Aarhus University	National Health Service	Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention de santé	Health Council of the Netherlands	
<b>Pays</b>	Belgique	Canada (Alberta)	États-Unis	États-Unis	Danemark	Royaume-Uni	Canada (Québec)	Pays-Bas	
<b>Année</b>	2015	2014	2014	2014	2012	2011	2010	2009	
<b>Chordome de la base du crâne et (para)spinal</b>	« Données insuffisantes » mais recommandé du fait de la nécessité de fortes doses à proximité de zones essentielles du cerveau	X*			X*	« Approuvé pour une prise en charge à l'étranger »	X*	X*	Remboursé

Titre du document	Hadronthérapie chez l'enfant	Recommendations for the referral of patients for proton-beam therapy, an Alberta health services report : a model for Canada ?	Proton Beam Therapy	ASTRO model policies : Proton Beam Therapy	The Danish National Center for Particle Radiotherapy	Guidance for the Referral of Patients Abroad for NHS Proton Treatment	Note informative	Proton Radiotherapy	Indications remboursées en France
<b>Organisme émetteur</b>	Centre d'expertise des soins de santé	Alberta Health Services	Institute for Clinical and Economic Review	American Society for Radiation Oncology	Aarhus University	National Health Service	Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention de santé	Health Council of the Netherlands	
<b>Pays</b>	Belgique	Canada (Alberta)	États-Unis	États-Unis	Danemark	Royaume-Uni	Canada (Québec)	Pays-Bas	
<b>Année</b>	2015	2014	2014	2014	2012	2011	2010	2009	
<b>Gliome de bas grade</b>	Dont gliome des voies optiques : « Données insuffisantes » mais recommandé du fait de la localisation de ce cancer et de la nécessité de préserver certaines zones du cerveau	« Accepté communément »			Dont gliome des voies optiques : « Traitement par protonthérapie avantageux »	« Approuvé pour une prise en charge à l'étranger »	X*	Dont gliome des voies optiques : « Standard »	Remboursé

Titre du document	Hadronthérapie chez l'enfant	Recommendations for the referral of patients for proton-beam therapy, an Alberta health services report : a model for Canada ?	Proton Beam Therapy	ASTRO model policies : Proton Beam Therapy	The Danish National Center for Particle Radiotherapy	Guidance for the Referral of Patients Abroad for NHS Proton Treatment	Note informative	Proton Radiotherapy	Indications remboursées en France	
<b>Organisme émetteur</b>	Centre d'expertise des soins de santé	Alberta Health Services	Institute for Clinical and Economic Review	American Society for Radiation Oncology	Aarhus University	National Health Service	Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention de santé	Health Council of the Netherlands		
<b>Pays</b>	Belgique	Canada (Alberta)	États-Unis	États-Unis	Danemark	Royaume-Uni	Canada (Québec)	Pays-Bas		
<b>Année</b>	2015	2014	2014	2014	2012	2011	2010	2009		
<b>Ostéosarcome</b>	Ostéosarcome non résecable : « Données insuffisantes » mais recommandé pour ostéosarcome crânien du fait de la nécessité de fortes doses à proximité de zones essentielles du cerveau	X*				« Traitement par protonthérapie avantageux »	X*	X*	Remboursé	
<b>Ependyome</b>	« Données insuffisantes »	« Accepté communément »				« Traitement par protonthérapie avantageux »	« Approuvé pour une prise en charge à l'étranger »	X*	« Standard »	Remboursé
<b>Tumeur des cellules germinales</b>	« Données insuffisantes »	« Accepté communément »				« Traitement par protonthérapie avantageux »	X*	X*	X*	Remboursé
<b>Tumeurs pituitaires et pinéales (hors pineoblastomes)</b>	« Données inexistantes » mais recommandé pour éviter des dommages à des structures essentielles entourant la glande pinéale	« Accepté communément »				X*	« Approuvé pour une prise en charge à l'étranger »	X*	X*	Remboursé

Titre du document	Hadronthérapie chez l'enfant	Recommendations for the referral of patients for proton-beam therapy, an Alberta health services report : a model for Canada ?	Proton Beam Therapy	ASTRO model policies : Proton Beam Therapy	The Danish National Center for Particle Radiotherapy	Guidance for the Referral of Patients Abroad for NHS Proton Treatment	Note informative	Proton Radiotherapy	Indications remboursées en France
<b>Organisme émetteur</b>	Centre d'expertise des soins de santé	Alberta Health Services	Institute for Clinical and Economic Review	American Society for Radiation Oncology	Aarhus University	National Health Service	Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention de santé	Health Council of the Netherlands	
<b>Pays</b>	Belgique	Canada (Alberta)	États-Unis	États-Unis	Danemark	Royaume-Uni	Canada (Québec)	Pays-Bas	
<b>Année</b>	2015	2014	2014	2014	2012	2011	2010	2009	
<b>Rhabdomyosarcome</b>	« Données insuffisantes »	« Accepté communément »			X*	« Approuvé pour une prise en charge à l'étranger »	X*	« Standard »	Remboursé
<b>Sarcome d'Ewing</b>	« Données insuffisantes »	« Accepté communément »			« Traitement par protonthérapie avantageux »	« Approuvé pour une prise en charge à l'étranger »	X	« Standard »	Remboursé
<b>Sarcome pelvien</b>	« Données inexistantes »	« Accepté communément »			X*	« Approuvé pour une prise en charge à l'étranger »	X*	X*	Remboursé
<b>Lymphome médiastinal</b>	X*	« Accepté communément »			X*	X*	X*	X*	Remboursé
<b>Méningiome</b>	X*	X*			X*	X*	X*	« Standard »	Remboursé
<b>Tumeurs oculaires dont mélanome de l'uvée et rétinoblastome</b>	« Niveau de preuve très faible » pour le rétinoblastome	X*			« Traitement par protonthérapie avantageux »	« Approuvé pour une prise en charge à l'étranger »	X*	« Standard »	Remboursé
<b>Médulloblastome</b>	« Données insuffisantes »	X*			« Traitement par protonthérapie avantageux »	X*	X*	« Standard »	Remboursé
<b>Neuroblastome</b>	X*	X*			X*	X*	X*	« Standard »	Remboursé

Titre du document	Hadronthérapie chez l'enfant	Recommendations for the referral of patients for proton-beam therapy, an Alberta health services report : a model for Canada ?	Proton Beam Therapy	ASTRO model policies : Proton Beam Therapy	The Danish National Center for Particle Radiotherapy	Guidance for the Referral of Patients Abroad for NHS Proton Treatment	Note informative	Proton Radiotherapy	Indications remboursées en France
<b>Organisme émetteur</b>	Centre d'expertise des soins de santé	Alberta Health Services	Institute for Clinical and Economic Review	American Society for Radiation Oncology	Aarhus University	National Health Service	Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention de santé	Health Council of the Netherlands	
<b>Pays</b>	Belgique	Canada (Alberta)	États-Unis	États-Unis	Danemark	Royaume-Uni	Canada (Québec)	Pays-Bas	
<b>Année</b>	2015	2014	2014	2014	2012	2011	2010	2009	
<b>Néphroblastome</b>	X*	X*			« Traitement par protonthérapie avantageux »	X*	X*	X*	Remboursé
<b>Chondrosarcome de la base du crane</b>	« Données insuffisantes »	X*			X*	« Approuvé pour une prise en charge à l'étranger »	X*	« Standard »	Remboursé
<b>Esthésioneuroblastome</b>	« Données insuffisantes » mais photonthérapie peut induire des effets délétères sur la vision	X*			X*	« Approuvé pour une prise en charge à l'étranger »	X*	X*	Remboursé

## 6.3 Les indications futures ou potentielles

Les données de la littérature sont relativement modestes. Elles sont basées sur des études cliniques et non sur des essais randomisés ni des études de cohorte au long court. En outre, la protonthérapie est rarement comparée aux autres techniques de radiothérapie externe.

Les données concernant les risques de second cancer sont extrapolées à partir de l'expérience de la radiothérapie et des gains dosimétriques en protonthérapie. Des études de cohorte sur une longue durée sont en cours (cf. chapitre 9. Pistes de recherche). Le bénéfice médico-économique est issu d'une analyse et d'une modélisation de type Markov. Toutefois, ces études ne permettent pas d'établir avec certitude la supériorité de la protonthérapie pour le contrôle de la maladie. En effet, en l'absence d'évaluation au long court. Il est difficile de juger de son bénéfice en termes de diminution des effets secondaires et de risque de second cancer ainsi que de son impact médico-économique réel.

L'évolution des indications ne peut se faire qu'en fonction des données nouvelles et il paraît nécessaire de renforcer cette évaluation clinique (cf. chapitre Situations cliniques et types de recherche) et de créer un référentiel sur la base de ceux existants.

Comme évoqué précédemment, plusieurs publications estiment à 14 à 15 % la proportion de patients qui devraient être traités par protonthérapie parmi tous les patients irradiés (2-8) en tenant compte des indications standard et potentielles. Les experts français évoquent une proportion de 3 à 10 % de patients qui pourraient bénéficier d'une protonthérapie.

Les pays définissent les indications dites « standard » correspondant sensiblement aux indications retenues en France et un 2<sup>ème</sup> groupe d'indications pour lesquelles un bénéfice de la protonthérapie est possible mais à ce stade non prouvé.

L'ASTRO (American Society for Radiation Oncology) précise le cadre général dans lequel une protonthérapie peut être envisagée et définit deux groupes. Le premier correspond aux indications « standard » et faisant l'objet d'une prise en charge. Le second, plus large, correspond aux indications non encore validées et dont la prise en charge du traitement est conditionnée à l'inclusion dans un programme d'évaluation clinique :

- Groupe 1
  - Tumeur oculaires dont les mélanomes intra oculaires.
  - Tumeurs de la base du crâne incluant (mais non limitée) aux chordomes et chondrosarcomes.
  - Tumeurs primitive ou métastatique de la moelle.
  - Tumeurs bénigne ou maligne de l'enfant traitée dans une intention curative ou exceptionnellement palliative.
  - Tumeur primitive du foie traitée sur un mode hypofractionné.
  - Certains syndromes génétiques (NF-1 et rétinoblastome).
  - Traitement stéréotaxique extra corporelle ou non.

- Groupe 2 :
  - Tumeurs de la tête et du cou
  - Tumeurs thoraciques
  - Tumeurs abdominales
  - Tumeurs pelviennes (urologique, gynécologique, gastro intestinale)
  
- L'indication dans le cancer de la prostate n'est acceptée que dans le cadre d'un essai clinique.

### **6.3.1 Chez l'adulte**

Le groupe d'experts mobilisé évoque le développement à moyen et long termes des indications de protonthérapie dans le traitement des lymphomes, notamment avec atteinte thoracique, des sarcomes, avec diminution des séquelles et lutte contre la radiorésistance, des tumeurs ORL avec la possibilité d'augmenter la dose délivrée en limitant les toxicités fréquentes, des récives locales en territoire irradié et des possibilités de ré-irradiation, l'extension à d'autres tumeurs de la base du crâne ou du rachis (comme les méningiomes agressifs), les tumeurs du médiastin pour épargner mieux le cœur et les poumons, certaines tumeurs de l'œsophage, du poumon, de la plèvre, du pancréas etc.

### **6.3.2 Chez l'enfant**

Les indications dans les tumeurs extra-crâniennes sont amenées à se développer grâce aux évolutions technologiques, en particulier aux faisceaux dits «spot scanning» et la possibilité de réaliser des traitements en modulation d'intensité ou IMPT (intensity-modulated proton therapy). Cette évolution apporte un gain dosimétrique par rapport à une RCMI photonique et permet de traiter des volumes cibles plus larges et plus complexes.

Le bénéfice clinique reste à évaluer aussi bien en termes de contrôle de la maladie, de diminution des risques d'effets secondaires tardifs et de risque de second cancer. Les experts estiment le nombre de patients concernés à environ 100 à 150 enfants par an. L'évaluation de la protonthérapie dans ces indications pourra difficilement être envisagée sous la forme d'essais cliniques mais plus probablement dans le cadre d'une cohorte prospective, sur une durée longue puisque l'un des enjeux de la protonthérapie est de diminuer les séquelles tardives des traitements et le risque de second cancer.

De plus, si les indications pour les patients de moins de 18 ans sont relativement claires et visent à limiter l'exposition à des séquelles, les indications chez les jeunes adultes doivent encore être précisées, notamment pour les tumeurs qui ne sont pas partagées entre l'enfant et l'adolescent/jeune adulte.

**Tableau 7 : Indications futures potentielles faisant/devant faire l'objet de recherches pour l'adulte**

\*Tous les « x » signifient que les cancers concernés n'ont pas été cités dans le document

Titre du document	Recommendations for the referral of patients for proton-beam therapy, an Alberta health services report : a model for Canada ?	Proton Beam Therapy	ASTRO model policies : Proton Beam Therapy	The Danish National Center for Particle Radiotherapy	Proton Radiotherapy	« Prostate cancer » et « Non small cell lung cancer »	5 documents : 2 sur le cancer de la prostate et 3 sur le cancer du poumon
<b>Organisme émetteur</b>	Alberta Health Services	Institute for Clinical and Economic Review	American Society for Radiation Oncology	Aarhus University	Health Council of the Netherlands	National Comprehensive Cancer Network	American College of Radiology
<b>Pays</b>	Canada	États-Unis	États-Unis	Danemark	Pays-Bas	États-Unis	États-Unis
<b>Année</b>	2014	2014	2014	2012	2009	2015	2013-2014
<b>Tumeurs du système nerveux central</b>	« Bénéfice possible » pour tumeurs bénignes (malformation artérioveineuse, méningiome bénin, neurinome acoustique, tumeurs pituitaires et pinéales (hors pineoblastome), Craniopharyngiome)	X*	X*	« Traitement par protonthérapie avantageux » pour épépendyome, neurinome acoustique, malformation artérioveineuse et germinome	« Potentielle amélioration de traitement et réduction des effets indésirables » pour tumeurs intracrâniennes et ré-irradiation	X*	X*
<b>Tumeurs du sinus paranasal et de la cavité nasale</b>	« Bénéfice possible »	« Preuves insuffisantes »	X*	X*	« Potentielle amélioration de traitement et réduction des effets indésirables »	X*	X*
<b>Autres cancers de la tête et du cou</b>	« Non recommandé car preuves insuffisantes »	« Preuves insuffisantes »	« Candidat à la protonthérapie »	« Traitement par protonthérapie avantageux » récidive de cancer du nasopharynx	« Potentielle amélioration de traitement » pour tumeurs des glandes salivaires et du nasopharynx et ré-irradiation et « Potentielle réduction des effets indésirables » pour cancers du nasopharynx, de la cavité orale, du pharynx et du larynx et re-irradiation	X*	X*
<b>Tumeurs osseuses</b>	X*	« Preuves insuffisantes »	X*	X*	X*	X*	X*

Titre du document	Recommendations for the referral of patients for proton-beam therapy, an Alberta health services report : a model for Canada ?	Proton Beam Therapy	ASTRO model policies : Proton Beam Therapy	The Danish National Center for Particle Radiotherapy	Proton Radiotherapy	« Prostate cancer » et « Non small cell lung cancer »	5 documents : 2 sur le cancer de la prostate et 3 sur le cancer du poumon
Organisme émetteur	Alberta Health Services	Institute for Clinical and Economic Review	American Society for Radiation Oncology	Aarhus University	Health Council of the Netherlands	National Comprehensive Cancer Network	American College of Radiology
Pays	Canada	États-Unis	États-Unis	Danemark	Pays-Bas	États-Unis	États-Unis
Année	2014	2014	2014	2012	2009	2015	2013-2014
Sarcomes des tissus mous	X*	« Preuves insuffisantes »	X*	« Traitement par protonthérapie avantageux »	« Potentielle amélioration de traitement » pour sarcome rétropéritonéal et « Potentielle réduction des effets indésirables » pour sarcome rétropéritonéal et sarcome des extrémités	X*	X*
Tumeurs hématologiques	X*	« Preuves insuffisantes » pour lymphome	X*	« Traitement par protonthérapie avantageux » pour lymphome	« Potentielle réduction des effets indésirables » pour maladie de Hodgkin et lymphome non hodgkinien et « Pour réduire l'incidence de second cancer induit » chez les jeunes femmes	X*	X*
Tumeurs intra-thoraciques <sup>25</sup>	« Non recommandé car preuves insuffisantes » pour le cancer du poumon	« Comparable aux autres méthodes » pour le cancer du poumon	« Candidat à la protonthérapie »	X*	« Potentielle amélioration de traitement » pour cancers du poumon non à petites cellules et « Potentielle réduction des effets indésirables » pour cancers du poumon non à petites cellules et cancers du poumon à petites cellules	« Pas de preuve claire » en faveur de la protonthérapie par rapport à la RCMI « Alternative raisonnable aux traitements par rayons X »	Pour cancer du poumon non à petites cellules : « Utilité pour réduire la toxicité des tissus sains reste à explorer » pour situation adjuvante dans cancer N2. « Intérêt potentiel pour réduire la toxicité » en situation néoadjuvante. « Indication possible » dans le cas des cancers inopérables.

<sup>25</sup> Il peut y avoir des contre-indications à la protonthérapie pour ce type de tumeur du fait de la difficulté de l'adapter aux mouvements des organes pendant le traitement.

Titre du document	Recommendations for the referral of patients for proton-beam therapy, an Alberta health services report : a model for Canada ?	Proton Beam Therapy	ASTRO model policies : Proton Beam Therapy	The Danish National Center for Particle Radiotherapy	Proton Radiotherapy	« Prostate cancer » et « Non small cell lung cancer »	5 documents : 2 sur le cancer de la prostate et 3 sur le cancer du poumon
Organisme émetteur	Alberta Health Services	Institute for Clinical and Economic Review	American Society for Radiation Oncology	Aarhus University	Health Council of the Netherlands	National Comprehensive Cancer Network	American College of Radiology
Pays	Canada	États-Unis	États-Unis	Danemark	Pays-Bas	États-Unis	États-Unis
Année	2014	2014	2014	2012	2009	2015	2013-2014
Tumeurs du système digestif	« Non recommandé car preuves insuffisantes »	« Comparable aux autres méthodes » pour le cancer du foie et « Preuves insuffisantes » pour cancer de l'œsophage et autres tumeurs du tractus gastro-intestinal	« Utilisation fréquente » <sup>26</sup> pour carcinome hépatocellulaire primitif traité par hypofractionnement et « Candidat à la protonthérapie » pour les autres tumeurs	X*	« Potentielle réduction des effets indésirables » pour carcinome œsophagien, cancers de l'estomac, du rectum et du pancréas	X*	X*
Cancer du sein	« Non recommandé car preuves insuffisantes »	« Preuves insuffisantes »	X*	X*	« Potentielle réduction des effets indésirables » et « Pour réduire l'incidence de second cancer induit » chez les jeunes femmes	X*	X*
Tumeurs gynécologiques	X*	« Preuves insuffisantes »	« Candidat à la protonthérapie »	X*	« Potentielle réduction des effets indésirables » pour cancers du vagin, du col et du corps de l'utérus	X*	X*
Tumeurs urogénitales	« Non recommandé car preuves insuffisantes » (dont prostate)	« Comparable aux autres méthodes » pour le cancer de la prostate « Preuves insuffisantes » pour les séminomes	« Candidat à la protonthérapie »	X*	« Potentielle amélioration de traitement et réduction des effets indésirables » notamment pour cancer de la prostate et cancer de la vessie « Pour réduire l'incidence de second cancer induit » pour les séminomes chez les jeunes hommes	« Alternative raisonnable aux traitements par rayons X »	« Plus de données nécessaires pour préciser la prise en charge » pour Cancer de la prostate localisé et stade T1 et T2
Tumeurs neuroectodermiques primitives	X*	X*	X*	« Traitement par protonthérapie avantageux »	X*	X*	X*

<sup>26</sup> Sur la base des données publiées et prérequis médicaux nécessaires

Titre du document	Recommendations for the referral of patients for proton-beam therapy, an Alberta health services report : a model for Canada ?	Proton Beam Therapy	ASTRO model policies : Proton Beam Therapy	The Danish National Center for Particle Radiotherapy	Proton Radiotherapy	« Prostate cancer » et « Non small cell lung cancer »	5 documents : 2 sur le cancer de la prostate et 3 sur le cancer du poumon
<b>Organisme émetteur</b>	Alberta Health Services	Institute for Clinical and Economic Review	American Society for Radiation Oncology	Aarhus University	Health Council of the Netherlands	National Comprehensive Cancer Network	American College of Radiology
<b>Pays</b>	Canada	États-Unis	États-Unis	Danemark	Pays-Bas	États-Unis	États-Unis
<b>Année</b>	2014	2014	2014	2012	2009	2015	2013-2014
<b>Tumeurs abdominales</b>	X*	X*	« Candidat à la protonthérapie »	X*	X*	X*	X*

\*Tous les « x » signifient que les cancers concernés n'ont pas été cités dans le document

## 7. PROJETS ACTUELS

Le caractère parfois concurrentiel des projets d'implantations de sites de protonthérapie a pu rendre complexe un recueil exhaustif des informations.

Il existe actuellement 3 projets prévus à court terme dans les villes de Nantes, Montpellier (transfrontalier) et Toulouse (cf. Tableau 8). À noter que l'implantation d'un site nécessite deux à trois années de construction environ.

Le projet le plus avancé est celui de Caen car les contrats sont déjà signés avec le constructeur (IBEA) et avec la maîtrise d'œuvre pour les murs. A Montpellier, le projet d'installation d'un cyclotron a fait l'objet d'une demande d'équipement auprès de l'agence régionale de santé du Languedoc-Roussillon. Les référents pour ces 2 projets sont respectivement les professeurs Jean Louis Habrand et David Azria.

Les projets portés par Nantes et Toulouse sont moins avancés et se situent dans une phase de discussion/négociation de l'enveloppe financière. Les référents sont respectivement le professeur Marc Mahé et le docteur Anne Laprie.

Par ailleurs, le Centre de lutte contre le cancer de Lyon avec les Hospices civils de Lyon sont porteurs d'un projet à moyen terme, c'est-à-dire à horizon 2022 – 2025, dont les professeurs Olivier Chapet et Pascal Pommier sont les référents.

Le Grand Est, Nancy et Strasbourg, ainsi que Paris envisageraient également des projets d'implantation à moyen terme, parfois dans le cadre de coopérations inter-établissements et d'approches partenariales. L'Institut Gustave Roussy, de par son activité importante en radiothérapie, et son recrutement pour les patients porteurs de tumeurs cérébrales ou en cancérologie pédiatrique, se positionne dans le cadre de ce développement de la protonthérapie sur le territoire national.

Certains projets à court terme actuellement en implémentation sont déjà inclus dans les schémas régionaux d'organisation des soins (SROS) et les collectivités territoriales se sont impliquées dans ces développements et financements.

Le tableau ci-après présente les projets de façon détaillée.

**Tableau 8 : Tableau récapitulatif de recueil, non exhaustif, des projets actuels**

Nom du centre porteur du projet	Région/s	Projet « Court terme » déploiement entre 2 et 3 ans (Oui/Non)	Projet « Moyen-Long terme » déploiement entre 2022 et 2025 (Oui/Non)	Nombre de cyclotron	Nombre de lignes de traitements hors traitements oculaires	Nombre de ligne de traitements oculaires	Capacité de traitement (nombre estimé de patients)	Délai estimé de mise en œuvre (traitement du 1er patient)	Financement obtenu (oui/non)	Coordonnées du/des référents (nom, mail et téléphone)
<p><b>SAS CYCLHAD</b> porteuse de l'investissement pour le projet ARCHADE</p> <p><b>Centre François Baclesse</b> Centre de soins utilisateur</p> <p>Caen [Protonthérapie]</p>	Basse Normandie	OUI		2: SynchroCyclo S2C2 (2017), puis Cyclo C400 (2019-21)	1 avec le S2C2 puis une 2ème avec le C400	0	SynchroCyclo S2C2: 345/an; Cyclo C400: 175/an Total: 520/an	S2C2: 3,5 ans (objectif : 1ers patients à l'été 2018) C400: env. 6 ans	OUI	<p><b>SAS CYCLHAD</b> <b>Propriétaire investisseur financeur</b> Président: D Guerreau (06.80.37.40.86) (daniel.guerreau@cyclhad.fr) Directeur Général: Ph Lagalle (06.76.81.93.16) (philippe.lagalle@cyclhad.fr)</p> <p><b>Centre François Baclesse</b> <b>Centre de soins utilisateur</b> Directeur Général Président : Pr K Meflah (02 31 45 50 50) (k.meflah@baclesse.unicancer.fr) Dir_scientifique: Pr JL Habrand (02 31 45 50 20) (jl.habrand@baclesse.unicancer.fr)</p>
<p><b>SAS CYCLHAD</b> porteuse de l'investissement pour le projet ARCHADE</p> <p><b>Centre François Baclesse</b> Centre de soins utilisateur</p> <p>Caen [Carbonthérapie]</p>	Basse Normandie		OUI	1: Cyclo C400 (2019-21)	1	0	Cyclo C400: 100/an	Env. 8 ans	OUI	<p><b>SAS CYCLHAD</b> <b>Propriétaire investisseur financeur</b> Président: D Guerreau (06.80.37.40.86) (daniel.guerreau@cyclhad.fr) Directeur Général: Ph Lagalle (06.76.81.93.16) (philippe.lagalle@cyclhad.fr)</p> <p><b>Centre François Baclesse</b> <b>Centre de soins utilisateur</b> Directeur Général Président : Pr K Meflah (02 31 45 50 50) (k.meflah@baclesse.unicancer.fr) Dir_scientifique: Pr JL Habrand (02 31 45 50 20) (jl.habrand@baclesse.unicancer.fr)</p>

Nom du centre porteur du projet	Région/s	Projet « Court terme » déploiement entre 2 et 3 ans (Oui/Non)	Projet « Moyen-Long terme » déploiement entre 2022 et 2025 (Oui/Non)	Nombre de cyclotron	Nombre de lignes de traitements hors traitements oculaires	Nombre de ligne de traitements oculaires	Capacité de traitement (nombre estimé de patients)	Délai estimé de mise en œuvre (traitement du 1er patient)	Financement obtenu (oui/non)	Coordonnées du/des référents (nom, mail et téléphone)
CHU de Lyon et Centre Léon bérard	Rhône-Alpes Auvergne, Bourgogne, Franche-Comté	NON	OUI	1	2	Non défini	500 à 600 patients	5 ans	en cours	*Pr O. CHAPET olivier.chapet@chu-lyon.fr 0478864251 / *Docteur C. CARRIE christian.carrie@lyon.unicancer.fr 0478788652
Gustave Roussy Cancer Campus	Ile de France	oui, 2018	oui, 2024	1	2	0	> 200/salle	Salle #1 : 2020. Salle#2 : 2025	autofinancement partiel	*Pr A Eggermont alexander.eggermont@gustaveroussy.fr *Pr E Deutsch eric.deutsch@gustaveroussy.fr  0142114931
ICM Montpellier	Sud Méditerranée (Montpellier - Barcelone - Marseille - Clermont-Ferrand)	oui	NA	1	2	0	340 par an et par gantry	avr-18	oui (Région - Métropole - ICM)	Pr David Azria David.Azria@icm.unicancer.fr 0629834561/0467618579
ICL: Institut de Cancerologie de Lorraine	Alsace Lorraine Champagne Ardennes, Grand Est	Non	Oui	1	2	0	400 sur une population de 8 millions d'habitants et possibilité de collaboration transfrontalière (Luxembourg, Sarre)	5 ans	Non	*Pr Didier PEIFFERT MD, PhD, HDR d.peiffert@nancy.unicancer.fr ; *Dr Guillaume VOGIN g.vogin@Nancy.unicancer.fr MD, PhD; * Dr Phys Vincent Marchesi PhD v.marchesi@Nancy.unicancer.fr
Institut de Cancérologie de l'Ouest	Pays de la Loire	oui		1	1	0	400	2019	en partie	Pr Marc-André Mahé, mail: marc-andre.mahe@ico.unicancer.fr, tel: 02 40 67 99 01 Francois Paris mail: francois.paris@inserm.fr, tel: 02 28 08 03 02
projet PERICLES porté par l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse (IUCT)	Actuellement Midi-pyrénées et son évolution à venir	oui	non	1	1	1 (non dédiée)	525	2018	oui	<u>Radiothérapie, référents médicaux</u> : *Dr Anne Laprie : laprie.anne@iuct-oncopole.fr 06 80 54 37 03 et *Pr Elizabeth Moyal : moyal.elisabeth@iuct-oncopole.fr 0531155445. <u>Université</u> *Pr Alexis Martin : alexis.valentin@univ-tlse3.fr <u>Technique</u> *Régis Ferrand ferrand.regis@iuct-oncopole.fr

## 8. IMPACT ORGANISATIONNEL ET MAILLAGE TERRITORIAL

### 8.1 Une logique de centres intégrés de recours

Du point de vue organisationnel, les experts consultés se sont accordés sur le fait d'éviter de créer des centres importants de protonthérapie indépendants des centres de radiothérapie, comme c'est le cas dans certains pays notamment aux États-Unis. Il semble plus logique de porter un modèle organisationnel intégré à un plateau technique de radiothérapie conventionnelle, qui est un élément important dans l'homogénéité et la fluidité de la prise en charge des patients. En effet, tant la mutualisation des compétences et personnels que la création de plateaux techniques possédant outre la protonthérapie d'autres techniques spécifiques de radiothérapie (Cyberknife, Tomothérapie, RCMI...) semblent constituer la solution la plus efficace pour permettre aux praticiens d'avoir recours à un arsenal complet dans le traitement par radiothérapie afin de proposer la technique la plus adaptée en fonction de l'indication.

Ceci sous-tend que les centres équipés de protonthérapie doivent correspondre à des centres experts ou de recours par rapport aux centres ne disposant pas de tels équipements. Cette solution semble aussi plus favorable en termes de ressources humaines et permet la présence d'équipes expérimentées et hautement spécialisées afin de mieux assurer la qualité des traitements et la sécurité des patients.

Les centres de protonthérapie intégrés à des départements ou services de radiothérapie permettent, en s'adossant à un plateau de radiothérapie conventionnel, une intégration des équipes, le développement de l'expertise et des activités de recherche, une amélioration de la sécurité et de l'assurance qualité des prises en charge et l'optimisation des moyens alloués.

Les équipements de protonthérapie font l'objet d'une maintenance importante nécessitant un accès rapide et facile aux équipes techniques du constructeur de l'équipement. Les projets ne doivent donc pas négliger l'importance de la contractualisation avec le constructeur, de l'implantation de son site de maintenance et de la disponibilité de ses équipes d'intervention.

Un nombre restreint d'implantations de protonthérapie s'inscrit dans une logique de maillage territorial et de recours à des centres experts. Certains freins à l'adressage entraînant une perte d'activité pour le centre adresseur doivent être levés. Outre le respect des bonnes pratiques dans les indications reconnues et la minimalisation des pertes de chance pour les patients susceptibles d'en tirer un bénéfice, des conventions peuvent être établies entre le centre de protonthérapie et les centres adresseurs. Il n'est pas illogique que les équipes du centre adresseur soient associées et participent activement à la prise en charge des patients (réalisation de l'imagerie, de la dosimétrie, information réciproque). La problématique de la facturation de l'intervention de chaque équipe dans la prise en charge peut alors se poser. Dans certaines circonstances, un forfait d'adressage est stipulé dans la convention. C'est le cas notamment entre les centres Léon Bérard et Antoine Lacassagne. La réversion d'honoraires a aussi été évoquée.

## 8.2 Organisation chez l'enfant

Depuis 2010, l'activité de cancérologie pédiatrie est organisée à partir de 7 interrégions. Chacune d'entre elles a pour mission de proposer une RCP inter-régionale pour tous les patients de moins de 18 ans, d'organiser les filières de prise en charge en fonction des types de pathologies et des moyens thérapeutiques nécessaires dont la radiothérapie mais aussi l'organisation de la recherche clinique.

Les indications de traitement par radiothérapie sont posées lors des RCP interrégionales. Un groupe de travail de la SFCE constitué de radiothérapeutes, se réunit 2 fois par mois par Web conférence pour discuter de la technique de radiothérapie la plus appropriée et peut alors proposer un traitement par proton. Ce groupe de travail ne donne qu'un avis sur la place de la protonthérapie dans le projet thérapeutique, le médecin référent reste décideur du choix de la technique en tenant compte d'autres paramètres tels que les délais de mise en traitement. En effet, le manque de place dans les centres de protonthérapie impose parfois des délais trop longs, délétères pour le contrôle de la maladie et obligent une réorientation vers un traitement par photonthérapie.

En outre, l'éloignement du centre de protonthérapie du lieu de la prise en charge initiale et les limites des capacités d'hébergement sur place de l'enfant et de sa famille peuvent également être des facteurs limitant l'accès à la protonthérapie. Les deux centres de protonthérapie d'Orsay et Nice ont mis en place des solutions d'hébergement mais se heurtent à des problèmes de capacité d'accueil et de financement.

## 8.3 Organisation pour l'adulte

Les indications actuelles reposent sur les tumeurs primitives de l'œil, chordomes et chondrosarcomes de la base du crâne et du rachis. Pour ces indications, l'orientation vers la protonthérapie est décidée lors de RCP et les réseaux locaux ou régionaux de prise en charge. Il n'existe pas d'organisation superposable à celle décrite en pédiatrie et elle s'avère difficilement envisageable chez l'adulte.

Les indications chez l'adulte sont amenées à s'étendre mais cette évolution ne peut s'envisager que dans le temps, basée sur l'évolution des connaissances, l'expérience acquise des centres actuels et à venir basée sur des indications ayant fait l'objet d'une évaluation clinique.

Les limites organisationnelles actuelles sont chez l'adulte les mêmes que chez l'enfant : des disponibilités actuelles insuffisantes et des problèmes liés aux transports et hébergement des patients.

## 8.4 Transport et hébergement

Pour les patients pris en charge à distance des centres de protonthérapie se posent les problèmes de l'hébergement, des transports et de leur remboursement, en particulier pour les enfants qui sont souvent accompagnés d'un parent.

Les prises en charge par les deux centres de protonthérapie en activité se font de la manière suivante :

Le centre d'Orsay reçoit une majorité d'enfants provenant de l'extérieur de l'île de France. Il bénéficie de 18 lits mis à sa disposition par la maison des parents (créée en 1989). Une action est en cours pour créer un nouveau site d'hébergement à proximité du centre d'Orsay. Les transports des patients sont pris en charge. La question de l'hébergement reste problématique du fait de certaines limites imposées par la CNAMTS qui peut refuser la prise en charge de l'hébergement « au-delà d'un certain quota de patients ». Une réflexion est en cours afin d'améliorer l'accueil des patients avec par exemple un système de conciergerie. Les discussions sont en cours avec les associations de parents et les mutuelles, et des accords avec des structures hôtelières existent. Quant au transport, il est pris en charge par le site d'Orsay, toutefois un vrai travail de réflexion coordonnée est à faire pour l'améliorer.

Sur Nice, la résidence « Consolatat » (mise à disposition par la direction générale du centre Lacassagne) située à 1,5km du centre de protonthérapie dispose de 30 places d'accueil sans distinction adultes-enfants avec la possibilité pour les enfants d'être accompagnés par les parents. C'est une structure hôtelière non médicalisée liée par des conventions avec le centre Lacassagne, le service d'oncologie pédiatrique et le service d'anesthésie pédiatrique du CHU afin de prévenir d'éventuels accidents qui pourraient survenir. Un système de navette est mis en place par le centre Lacassagne entre l'aéroport et la résidence Consolatat et entre cette dernière et le centre de traitement. Il existe aussi des partenariats avec certains hôteliers de Nice, en particulier 2 qui garantissent un tarif le plus bas avec le soutien de la ville de Nice.

L'hébergement, le système de navette et la restauration sont autofinancés par le centre Lacassagne. Une convention est aussi signée entre le CHU de Nice et le centre de Lacassagne concernant le soutien scolaire des enfants traités avec des programmes dédiés à la poursuite de leur scolarité.

## **8.5 Répartition géographique**

La localisation géographique de nouveaux équipements est un autre élément d'importance à considérer pour veiller à une équité d'accès sur l'ensemble du territoire national.

Au vu des estimations (cf. supra) et du nombre relativement limité de patients à traiter (ne tenant compte que des indications actuellement validées), le déploiement géographique devrait prendre en compte l'échelon interrégional avec une adéquation entre le bassin de population et les équipements mis en place (3).

Deux scénarios peuvent s'envisager : soit limiter le nombre de centres mais avec un nombre de lignes plus important en favorisant la concentration des ressources matérielles et humaines mais ceci suppose une optimisation des transports et hébergements ; soit à l'inverse, privilégier la proximité et les échanges interrégionaux et accepter plus de centres mais avec un nombre plus limité de lignes.

## **8.6 Prix de l'équipement et budget de fonctionnement**

Le coût d'investissement d'un dispositif de protonthérapie est largement supérieur à celui d'un dispositif de radiothérapie. Le coût de l'investissement initial est estimé par les experts entre 40 et 50 millions d'euros. Ce coût inclut le cyclotron, les salles de traitement, le bâtiment adapté, le coût de

l'environnement, et le budget annuel de fonctionnement dont le personnel ainsi que la maintenance (dont le site doit être sur place avec une grande disponibilité des ressources humaines).

Le montant de cet investissement initial est variable, essentiellement en fonction du type d'équipement choisi (protonthérapie associé ou non aux ions carbone) et du nombre de salles équipées.

Ainsi l'investissement initial à Orsay était de 50 M€ pour l'adaptation du site avec au final un équipement constitué d'un cyclotron et 3 salles de traitement. A Nice, l'investissement initial portait sur une adaptation des équipements et son coût était de 33.4 M€ car il profitait d'un foncier et une infrastructure préexistante. A Caen, l'investissement initial est de 76 M€ couvrant l'installation d'un centre de Proton avec une salle de traitement et inclut une partie de la construction de l'installation d'un équipement aux ions carbone prévu dans un deuxième temps.

A partir des données des centres d'Orsay et Nice, les coûts de fonctionnement sont estimés entre 6.2 et 9.2 M€ et les coûts indirects entre 4 et 6.3 M€.

Ces données sont concordantes avec celles publiées dans littérature aussi bien nord-américaine (1,2) que britannique (3) et belge (4).

A partir des données disponibles dans la littérature Peeters et al (5) ont comparé les coûts de 3 types d'équipements : un associant proton et ions carbone, un proton seul (avec 3 salles de traitement), et un de radiothérapie externe avec 2 salles de traitement. Si l'on exclut l'association proton-ions carbone, les coûts d'investissement sont 4 fois supérieurs pour la protonthérapie par rapport à la radiothérapie (94,9M€ versus 23,4 M€) ; le coût annuel est multiplié par 2.6 (24.9M€ vs 9.6M€) et le coût par séance multiplié par 3.2 (743€ vs 233€).

Ces dernières années le prix des équipements a baissé avec un nombre de constructeurs relativement important (Iba, Mevion, EleKta, Hitachi, Opttivus, Pro Tom, Siemens, Sumimoto, Thomotherapy et Varian). La majorité des constructeurs proposent dans leurs équipements un cyclotron associé à une ou plusieurs lignes de traitement construites ensemble ou pouvant être échelonnées dans le temps. C'est à partir de ces installations que les études de coût décrites plus haut ont été réalisées. De nouvelles solutions moins coûteuses (environ 30 M€) sont proposées par certains constructeurs : ils associent un cyclotron à une seule ligne de traitement mais sans possibilité d'augmenter le nombre de lignes de traitement et donc l'activité. Leur impact économique est probablement plus favorable.

L'estimation du coût par séance reste complexe et les experts s'accordent pour prendre en compte avec prudence les résultats actuels. En effet, certains coûts sont probablement sous-estimés (coûts indirects ou de coûts de fonctionnement, la maintenance, l'ingénierie, l'hébergement, l'anesthésie générale pour les enfants...).

D'autres facteurs impactent le coût de la séance tel que le nombre de patients traités par jour (5). Cela dépend de l'amplitude horaire d'ouverture de la machine, du type d'indication mais aussi de la « complexité » des traitements et de la durée de chaque séance. Par exemple les séances de traitements des enfants sont réalisées sous anesthésie générale avec une durée de 45 minutes à une heure. A l'opposé, aux Etats-Unis, lorsque l'indication était encore remboursée, un traitement simple

de prostate était réalisé en 15 à 24 min et de ce fait était moins consommateur de ressources et plus rentable.

En France, le traitement par faisceau de protons est référencé sous le code CCAM ZZNL045. En 2013, le tarif forfaitaire pour la préparation était de 1074 € et 1017 € par séance. Cette tarification est variable d'une année sur l'autre avec un impact sur l'équilibre financier des structures<sup>27</sup>. Les experts souhaitent qu'une réflexion soit menée sur le modèle de financement concernant à la fois le coût réel d'un traitement via des analyses médico-économiques mais également sur la stabilité dans le temps des tarifications (5 ans) afin de faciliter la gestion et l'équilibre financier des centres.

Aux Etats-Unis, depuis 2010, suite aux recommandations de l'ASTRO limitant la place de la protonthérapie, et à la baisse des taux de remboursement des traitements dits « simples », les centres qui avaient basé leur financement sur une forte population de cancer de la prostate, ont connu des pertes de revenus importantes et les modalités de déploiement de la protonthérapie et les modèles financiers ont été réorientés, tenant davantage compte de la place des traitements complexes<sup>28</sup>.

Peu de publications évaluent le rapport coût/efficacité comparativement à la radiothérapie. Les données actuelles sont issues d'une modélisation aboutissant au calcul d'AVAQ (année de vie gagnée ajustée en fonction de la qualité de vie). Selon ce modèle la protonthérapie apporterait un bénéfice en pédiatrie<sup>29</sup> <sup>30</sup> alors que dans le cancer de la prostate la toxicité est la même qu'avec les autres techniques de radiothérapie avec un prix plus élevé<sup>31</sup> <sup>32</sup>. Les études dans le mélanome de la choroïde ne permettent pas de conclure entre la curiethérapie, la protonthérapie et l'énucléation<sup>33</sup> en termes de coût. Dans le sein, la protonthérapie pourrait avoir un bénéfice dans certains cas très sélectionnés<sup>34</sup>. Dans les autres situations cliniques, il n'existe pas de données médico-économiques.

Pour les experts, ces données sont insuffisantes et méritent d'être confrontées à des données plus solides émanant d'études médico-économiques menées à partir de cohortes de patients traités en protonthérapie et comparées à des traitements réalisés en photonthérapie.

---

<sup>27</sup> How costly is particle therapy? Cost analysis of external beam radiotherapy with carbon-ions, protons and photons.

Peeters A, Grutters JP, Pijls-Johannesma M, Reimoser S, De Ruyscher D, Severens JL. *Radiother Oncol* 2010;95(1):45-53.

<sup>28</sup> Proton beam therapy and accountable care: the challenges ahead. Elnahal SM, Kerstiens J, Helsper RS, Zietman AL, Johnstone PA. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Mar 15;85(4):e165-72.

<sup>29</sup> Cost Effectiveness of Proton Versus Photon Radiation Therapy With Respect to the Risk of Growth Hormone Deficiency in Children. Mailhot Vega R1, Kim J, Hollander A, Hattangadi-Gluth J, Michalski J, Tarbell NJ, Yock TI, Bussiere M, MacDonald SM. *Cancer* 2015;121:1694-702

<sup>30</sup> Cost-effectiveness of proton radiation in the treatment of childhood medulloblastoma. Lundkvist J, Ekman M, Ericsson SR, Jönsson B, Glimelius B. *Cancer*. 2005 Feb 15;103(4):793-801.

<sup>31</sup> Proton therapy of cancer: potential clinical advantages and cost-effectiveness. Lundkvist J, Ekman M, Ericsson SR, Jönsson B, Glimelius B. *Acta Oncol*. 2005;44(8):850-61

<sup>32</sup> Proton versus intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: patterns of care and early toxicity. Yu JB, Soulos PR, Herrin J, Cramer LD, Potosky AL, Roberts KB, Gross CP. *J Natl Cancer Inst*. 2013 Jan 2;105(1):25-32.

<sup>33</sup> Cost-effectiveness of proton beam therapy for intraocular melanoma. Moriarty JP, Borah BJ, Foote RL, Pulido JS, Shah ND. *PLoS One*. 2015 May 18;10(5):e0127814.

<sup>34</sup> Economic evaluation of proton radiation therapy in the treatment of breast cancer. Lundkvist J, Ekman M, Ericsson SR, Isacson U, Jönsson B, Glimelius B. *Radiother Oncol*. 2005 May;75(2):179-85.

Ces études sont coûteuses mais néanmoins indispensables. Les questions relatives aux coûts devraient être d'emblée intégrées dans les programmes de déploiement de la protonthérapie.

### **Focus sur les estimations**

#### **Projections à fin 2018 sur les équipements au niveau international**

Les Etats-Unis ont actuellement 19 centres en activité et en ont prévu 12 nouveaux. Au Japon, 14 centres sont en activité et 3 nouveaux centres sont prévus.

Parmi les pays européens, la Grande-Bretagne a prévu d'ouvrir 2 centres ce qui fera un total de 3 centres. La Russie a à ce jour 3 centres en activité et en prévoit l'ouverture d'un quatrième. La Pologne est dotée d'un centre et prévoit de passer à 2. La Hollande, la Slovaquie et l'Autriche ne possèdent pas d'équipement mais prévoient d'en installer 1 à 2 (cf. tableau 4). Le Danemark n'est pas doté d'équipement et ne prévoit pas d'en installer d'ici là. L'Allemagne, l'Italie, la Suède et la République tchèque (1 à 8) ne prévoient pas d'installer de nouveaux centres.

#### **Projections sur les indications standards rapportées à la population**

En Hollande les indications standards sont de 15 par million d'habitants, en Belgique 4.3 par million d'habitants, en Suède 9 par million d'habitants, en Italie 16,6 par million d'habitants et en Angleterre 8 par million d'habitants.

Si l'on applique en France pour une population de 66,6 millions d'habitants, le même type d'estimation pour les indications standards en prenant en compte la borne la plus basse (Belgique : 4,3) et la plus haute (Italie 16,6) on arriverait à un nombre d'indications standards entre 400 et 1105 ce qui est largement inférieur aux estimations évoquées par les professionnels.

#### **Projections sur les travaux de la Société française de lutte contre les cancers et leucémies de l'enfant et de l'adolescent (SFCE)**

Les experts estiment à 410 le nombre d'enfants et jeunes adultes par an pouvant relever d'une indication de protonthérapie pour des tumeurs intracrâniennes et au maximum de 100 à 150 pour des localisations extra-crâniennes soit un total de 510 à 560 patients par an.

#### **Estimations par rapport à l'incidence des cancers chez l'adulte**

Les estimations chez l'adulte aboutissent à un nombre de 759 patients qui auraient pu bénéficier d'une protonthérapie. En incluant les 643 patients traités par protonthérapie, le total estimé est de 1912 patients soit 28,7 patients par million d'habitants.

Il n'existe pas à ce stade, de données nationales qui permettent d'approcher le nombre d'indications de protonthérapie. Toutefois, le registre de la région lyonnaise, que les experts estiment représenter 1/10 de la population française, montre qu'un total de 56 patients auraient pu bénéficier d'un traitement par proton ce qui laisserait prévoir à l'échelon national un total 560 patients selon les indications actuelles validées.

## 9. PISTES DE RECHERCHE

### 9.1 Organisation de la recherche

Les données de la littérature étant relativement modestes (cf. chapitre 6.3) il est difficile à ce stade de démontrer le bénéfice réel de la protonthérapie. Ce qui confirme les besoins de la mise en place d'études de cohortes à long terme. Ces études doivent s'inscrire dans l'amélioration des connaissances et inclure un volet recherche qui serait à intégrer dans les projets de déploiement de la protonthérapie.

D'une manière générale, les experts considèrent que la recherche liée à la protonthérapie doit être intégrée à celle plus généralement développée en radiothérapie qu'il s'agisse de recherche clinique, technique, radio-biologique, génomique, épidémiologique, médico-économique. En effet, la protonthérapie est une technique qui vient incrémenter les capacités de la radiothérapie. Elle ne peut en être dissociée et doit être comparée aux autres techniques et au-delà aux autres outils thérapeutiques.

Les supports de recherches peuvent être conventionnels sous la forme d'essais cliniques et idéalement des essais de phase 2 ou phase 3 qui valideraient la protonthérapie pour une indication donnée. Cependant, dans bon nombre de situations, l'intérêt de la protonthérapie s'adresse à des populations relativement restreintes (cancérologie pédiatrie, ré-irradiation, etc.) pour lesquelles la mise en œuvre de ces essais clinique paraît difficilement réalisable. Par ailleurs, un certain nombre de problématiques pour lesquelles la protonthérapie pourrait avoir un intérêt, font également l'objet d'investigations avec d'autres techniques de radiothérapie externe (re-irradiations, stéréotaxie, hypofractionnement, radiobiologie, etc.). Il sera nécessaire, sur ces thématiques, de comparer la protonthérapie aux autres techniques de radiothérapie externes et de mettre en place des outils communs d'évaluation.

La mise en place d'études de cohortes prospectives devrait être envisagée. Elles permettraient de suivre l'ensemble des patients traités et d'améliorer les connaissances concernant l'efficacité de la technique, le bénéfice en termes de diminution de la toxicité en particulier tardive, ainsi que du risque de 2<sup>ème</sup> cancer en particulier chez les enfants et les jeunes adultes. Cependant, la création d'une cohorte est coûteuse et pose le problème de son financement.

Des bases de données existent déjà. Nice et Orsay partagent une base commune sur le mélanome uvéal. Orsay a constitué une base de données rétrospective et prospective de tous les patients traités par protonthérapie. En cancérologie-pédiatrie, PEDIART, est une base qui collige les données de radiothérapie de tous les enfants et jeunes adultes traités quelles que soient la localisation et la technique (RCMI, curiethérapie protonthérapie...); PROTON SHEER en est la partie dédiée à la protonthérapie.

Les limites des bases actuelles sont de différents ordres. Elles ont été construites de manière et sur des supports différents. À terme, il serait intéressant de les faire évoluer vers une structure commune

voire une base commune à la radiothérapie, ce qui permettrait d'évaluer les techniques les unes par rapport aux autres.

Les bases actuelles ne sont pas financées de la même manière et leurs financements sont limités menaçant ainsi leur pérennité.

Aucun schéma n'étant à ce jour défini, une réflexion sur cette thématique devrait être menée pour assurer un développement et une recherche structurée et pérenne de la protonthérapie et plus largement de la radiothérapie. A cette fin, un groupe de travail dédié pourrait être mis en place de manière à pouvoir structurer et coordonner les travaux.

Le projet France Hadron créé en 2011 – 2019 a obtenu le label « Investissements d'avenir » dans le cadre du grand emprunt avec un financement de 15 M€ pour soutenir des structures de recherche. Il a été initialement orienté vers le développement des ions carbonés pour se recentrer sur les protons à la fois dans les domaines de la recherche fondamentale et de la recherche clinique. Son apport dans la recherche actuelle est important avec des travaux portant sur l'imagerie protonique, l'analyse des faisceaux, les tables robotisées, la biologie et la clinique. Son avenir est incertain mais son expérience pourrait être intégrée au groupe de travail de la protonthérapie centré autour des sociétés savantes pour participer aux projets de recherche.

## 9.2 Situations cliniques et types de recherche

Les axes de recherche clinique sont multiples et il est difficile d'en brosser un tableau exhaustif.

En France, la recherche est principalement orientée vers le mélanome uvéal, les tumeurs de l'os et les cancers pédiatriques.

Le cancer de la prostate a été une des localisations phare dans le développement de la protonthérapie en particulier aux Etats-Unis où elle a été le support et l'argument pour multiplier les centres de protonthérapie. À ce jour les données de la littérature concernant cette localisation ne permettent pas de conférer à la protonthérapie un avantage clair aussi bien en termes d'efficacité que de tolérance, en particulier de diminution de risque d'effets secondaires tardifs. Par ailleurs, les études médico-économiques ne sont pas en sa faveur comparativement à des techniques telles que la stéréotaxie ou l'IMRT<sup>35 36</sup>. Actuellement, dans la base d'enregistrement américaine (ClinicalTrials.gov), 6 études de Phase 2-3 ou 3 sont recensées. Une seule compare la protonthérapie à une autre technique de radiothérapie externe (NCT01617161), les autres intègrent la protonthérapie dans des stratégies d'escalade de dose, d'évaluation de l'hypo-fractionnement, ou d'évaluation dans les associations à l'hormonothérapie et à la chimiothérapie.

La cancérologie pédiatrique est probablement une activité où les bénéfices attendus de la protonthérapie sont les plus importants. En effet, les données actuelles sont en faveur de la protonthérapie puisque la diminution des doses délivrées aux organes à risque apporte un bénéfice en

---

<sup>35</sup> Proton beam therapy for the treatment of prostate cancer. Pugh TJ, Lee AK. Cancer J. 2014 Nov-Dec;20(6):415-20.

<sup>36</sup> Comparative cost-effectiveness of stereotactic body radiation therapy versus intensity-modulated and protonradiation therapy for localized prostate cancer. parthan a1, pruttivarasin n, davies d, taylor dc, pawar v, bijlani a, lich kh, chen rc. front oncol. 2012 aug 20;2:81

particulier dans le traitement des tumeurs intracrâniennes et permet une diminution des séquelles cognitives, endocriniennes et des troubles de la croissance<sup>37</sup>. Certaines études médico-économiques évoquent un bénéfice à long terme car la diminution de la fréquence et de l'importance des séquelles réduirait le coût de leur prise en charge avec une balance en faveur de la protonthérapie<sup>38 39</sup>.

Les indications actuelles en cancérologie pédiatrique sont centrées sur les localisations cérébrales ou du rachis. L'évolution technologique actuelle permet d'envisager des traitements dans d'autres localisations extra-crâniennes et d'en attendre des bénéfices du même ordre, diminution des séquelles et diminution du coût de leur prise en charge et diminution du risque de cancer secondaire. Aucune étude de phase 3 n'est en cours et elles paraissent difficilement envisageables dans ces indications. En revanche, il existe plusieurs études prospectives qui évaluent l'impact de la protonthérapie à long terme en termes de diminution des séquelles et de la qualité de vie aussi bien pour des localisations intracrâniennes qu'extra-crâniennes.

Le traitement des tumeurs ORL est très largement réalisé en radiothérapie plus ou moins associée à une chimiothérapie mais reste grevé de séquelles tardives parfois sévères. La protonthérapie, en diminuant la dose aux organes à risque, pourrait également diminuer la toxicité tardive des traitements et éventuellement faciliter des stratégies d'escalade dose<sup>40</sup>. Une étude phase 2-3 comparant la RCMi à la modulation d'intensité en protonthérapie (IMPT) est en cours.

Les tumeurs bronchopulmonaires ont, dans les stades localement avancés, un pronostic sombre. La place d'une escalade de dose est en cours d'évaluation. Elle se heurte souvent à la dose délivrée aux tissus sains et à la mobilité de la cible<sup>41</sup>. Une étude phase 2-3 est actuellement ouverte : elle compare lors d'une radio-chimiothérapie concomitante une irradiation par photon ou par proton (NCT01993810).

La protonthérapie peut potentiellement apporter un bénéfice dans les tumeurs digestives qu'elles soient hépatique<sup>42</sup> ou non (œsophage, pancréas)<sup>43</sup>. Pour ces tumeurs de mauvais pronostic, se posent les mêmes problématiques d'escalade de dose, de mobilité des tumeurs, et d'organes à risque à proximité. Trois essais randomisés sont en cours sur les hépatocarcinomes comparant une chimiothérapie associée ou non à une protonthérapie (NCT01141478), un traitement par

---

<sup>37</sup> Paediatric brain tumours: A review of radiotherapy, state of the art and challenges for the future regarding protontherapy and carbontherapy. Laprie A, Hu Y, Alapetite C, Carrie C, Habrand JL, Bolle S, Bondiau PY, Ducassou A, Huchet A, Bertozzi AI, Perel Y, Moyal É, Balosso J; radiotherapy committee of SFCE and France Hadron. *Cancer Radiother*. 2015 Dec;19(8):775-89.

<sup>38</sup> Cost effectiveness of proton versus photon radiation therapy with respect to the risk of growth hormone deficiency in children. Mailhot Vega R1, Kim J, Hollander A, Hattangadi-Gluth J, Michalski J, Tarbell NJ, Yock TI, Bussiere M, MacDonald SM. *Cancer*. 2015 May 15; 121(10):1694-702.

<sup>39</sup> Cost-effectiveness analysis of cochlear dose reduction by proton beam therapy for medulloblastoma in childhood. Hirano E1, Fuji H, Onoe T, Kumar V, Shirato H, Kawabuchi K.J *Radiat Res*. 2014 Mar 1;55(2):320-7.

<sup>40</sup> Proton therapy for head and neck cancer. Lukens JN, Lin A, Hahn SM. *Curr Opin Oncol*. 2015 May;27(3):165-71.

<sup>41</sup> Proton Beam Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer: Current Clinical Evidence and Future Directions. *Cancers (Basel)*. Berman AT, James SS, Rengan R. 2015 Jul 2;7(3):1178-90. doi: 10.3390/cancers7030831.

<sup>42</sup> The use of proton therapy in the treatment of gastrointestinal cancers: liver. Dionisi F, Ben-Josef E. *Cancer J*. 2014 Nov-Dec;20(6):371-7.

<sup>43</sup> Gastrointestinal cancer: nonliver proton therapy for gastrointestinal cancers. Plastaras JP, Dionisi F, Wo JY. *Cancer J*. 2014 Nov Dec; 20(6):378-86.

protonthérapie à une chimio-embolisation (NCT00857805) ou à une radiofréquence (NCT01963429). Dans les cancers de l'œsophage un essai compare une protonthérapie à une IMRT (NCT01512589).

Les chordomes et les chondrosarcomes de la base du crâne et du rachis sont des indications validées chez l'adulte. Une comparaison aux ions carbonés est en cours (NCT01182753, NCT01182779). Les tumeurs cérébrales de bas grades sont une indication également intéressante<sup>44</sup>.

Pour le cancer du sein, l'évaluation de la protonthérapie se fait autour essentiellement de la diminution de la toxicité cardiaque et pulmonaire avec actuellement un essai de Phase 3 en cours (NCT02603341).

Les lymphomes hodgkinien et non hodgkinien sont des pathologies de bon pronostic survenant souvent parmi une population jeune. Chez ces patients, se pose le problème des séquelles tardives en particulier cardiaques et pulmonaires, lors des irradiations médiastinales mais également le risque de 2<sup>ème</sup> cancer (par ex. un cancer du sein chez les femmes jeunes). Dans ces indications hématologiques, la place de la protonthérapie est à évaluer avec un gain espéré sur les comorbidités et les seconds cancers<sup>45</sup>. Un essai est en cours sur ce sujet (NCT02603341).

Certaines situations cliniques particulières, telles que les réirradiations, peuvent bénéficier de la protonthérapie. Ces réirradiations sont grevées d'une morbidité très importante au prix d'un contrôle local souvent modeste lié à des niveaux de doses limitants. La diminution de la dose aux organes à risques limiterait le risque d'effets secondaires tardifs sévères et permettrait d'augmenter la dose au volume cible<sup>46</sup>.

### 9.3 Enjeux techniques

La protonthérapie est une technologie qui a ses particularités et si certaines thématiques peuvent être partagées avec les autres techniques de radiothérapie, une recherche et un développement spécifique devraient être organisés en collaboration avec les structures dédiées à la recherche (INSERM, France Hadron) ou en collaboration avec les constructeurs sur des sujets très divers tels que :

- L'amélioration de la distribution de la dose par l'introduction de la technologie pencil-beam scanning ;
- La dosimétrie in vivo permettant d'évaluer en temps réel la distribution du traitement et d'effectuer également une assurance qualité en temps réel ;
- La prise en compte de la mobilité des organes de façon plus précise car impactant encore plus la distribution que pour la radiothérapie à base de photons en raison de l'hétérogénéité des tissus ;

---

<sup>44</sup> Recent Technical Advances and Indications for Radiation Therapy in Low-Grade Glioma. Chan MD. Semin Radiat Oncol. 2015 Jul; 25(3):189-96. doi: 10.1016/j.semradonc.2015.02.001. Epub 2015 Feb 23.

<sup>45</sup> Proton therapy in the management of lymphoma. Ho CK, Flampouri S, Hoppe BS. Cancer J. 2014 Nov-Dec;20(6):387-92.

<sup>46</sup> Special cases for proton beam radiotherapy: re-irradiation, lymphoma, and breast cancer. Plataras JP, Berman AT, Freedman GM. Semin Oncol. 2014 Dec; 41(6):807-19.

- La nécessité de développer des méthodes statistiques nouvelles pour évaluer le calcul de dose ;
- La possibilité d'utiliser les différents types de rayons pour personnaliser le traitement pour chaque patient.

## 9.4 Radiobiologie et traitement

La radiobiologie est un axe de recherche important en radiothérapie. Les protons et plus largement les hadrons ont certaines spécificités et il sera nécessaire de les évaluer et de les comparer sur des thématiques déjà en cours d'investigation sur les photons telles que :

- L'hypo-fractionnement ;
- L'impact dans les tumeurs dites radio-résistantes ;
- L'association de radio-chimiothérapie concomitante ;
- Les traitements combinés et la radio-immunothérapie, en particulier l'impact de l'effet abscopal observé pour les associations radiothérapie et anti-CTLA4 mais dont l'existence doit être vérifiée avec les protons.

## 9.5 Radiogénomique

De nombreux travaux concernant la génomique en radiothérapie sont en cours avec deux axes principaux autour de l'étude des rayonnements sur les tissus sains et le risque d'effets secondaires et sur l'évaluation de la radiosensibilité des tumeurs :

En ce qui concerne les effets sur le tissu normal, il y a peu d'études publiées sur la qualité d'irradiation et la radio-génomique. Des études récentes, sur des lignées cellulaires, ont montré que la modification des gènes après irradiation est uniquement associée à la qualité des rayons (type Fe-ions, Si-ions ou rayons gamma). Il est à vérifier si le traitement par protons impliquera des voies de signalisation différentes de celles par rayons X.

En ce qui concerne les effets sur le tissu tumoral (radio-sensitivité), il n'est pas clair à ce stade si les signatures de réponse au traitement sont spécifiques du tissu ou communes à tous les types de cancers. La recherche en protonthérapie devrait être notamment incitée dans les tumeurs exprimant des marqueurs de radiorésistance.

Dans l'induction de la carcinogénèse, la question d'un effet stochastique ou l'existence d'une population d'individus sensibles, n'est pas encore élucidée. Par ailleurs, la prédisposition génétique peut aussi être un facteur de risque à l'exposition des particules chargées, mais pour l'instant peu de données sont disponibles. Il est extrêmement important d'avoir ce type de données notamment pour les cancers pédiatriques où le risque de deuxième cancer au cours de la vie est un enjeu majeur.

## 9.6 Épidémiologie

En raison du nombre restreint de cas, peu d'études épidémiologiques sont disponibles pour les patients traités par protonthérapie. Certaines questions méritent des investigations :

- Le risque de second cancer hématologique semble amoindri, mais le risque de second cancer solide reste à élucider en raison de la plus grande instabilité génomique de ces rayons qui induisent l'inflammation, elle-même promotrice de carcinogénèse ;
- Pour les effets hors cancer, les effets sur le Système Nerveux Central, ceux cardiovasculaires et les cataractes sont à documenter ;
- Une question importante concerne la relation entre l'irradiation et le vieillissement.

## 9.7 Analyse médico-économique

Comme il a été évoqué plus haut, les coûts d'équipement de la protonthérapie sont plus élevés qu'en photonthérapie. Cependant, le coût réel d'un traitement est probablement mésestimé et nécessite la mise en place d'études médico-économiques. Certains coûts tels que les coûts indirects, de fonctionnement, la maintenance, l'ingénierie, l'hébergement, l'anesthésie générale pour les enfants sont probablement sous-estimés. Ces analyses médico-économiques doivent faire partie de la réflexion au même titre que la recherche (clinique, fondamentale) et s'intégrer dans le cadre global des évaluations des différentes techniques en radiothérapie.

La place de la protonthérapie reste à définir dans l'arsenal thérapeutique. Cela suppose entre autres une évaluation des indications et des coûts réels de traitement. Au-delà des coûts immédiats, le bénéfice à long terme de la technique en termes de diminution des séquelles, nombre d'années de vie gagnées, coûts épargnés en complications des traitements sont des éléments importants à intégrer dans l'évaluation. Les données médico-économiques publiées en oncologie pédiatrique sont en faveur de la protonthérapie<sup>47 48</sup>. A l'inverse, dans le cancer de la prostate ce gain n'est pas prouvé<sup>49 50</sup>. En ce qui concerne les autres localisations, aucune donnée n'est disponible à ce jour.

---

<sup>47</sup> Cost effectiveness of proton versus photon radiation therapy with respect to the risk of growth hormone deficiency in children. Mailhot Vega R1, Kim J, Hollander A, Hattangadi-Gluth J, Michalski J, Tarbell NJ, Yock TI, Bussiere M, MacDonald SM. *Cancer*. 2015 May 15;121(10):1694-702.

<sup>48</sup> Cost-effectiveness analysis of cochlear dose reduction by proton beam therapy for medulloblastoma in childhood. Hirano E1, Fuji H, Onoe T, Kumar V, Shirato H, Kawabuchi K. *J Radiat Res*. 2014 Mar 1;55(2):320-7.

<sup>49</sup> Proton versus intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: patterns of care and early toxicity. Yu JB, Soulos PR, Herrin J, Cramer LD, Potosky AL, Roberts KB, Gross CP. *J Natl Cancer Inst*. 2013 Jan 2;105(1):25-32

<sup>50</sup> Comparative cost-effectiveness of stereotactic body radiation therapy versus intensity-modulated and protonradiation therapy for localized prostate cancer. Parthan a1, Pruttivarasin N, Davies D, Taylor DC, Pawar V, Bijlani A, Lich KH, Chen RC. *front oncol*. 2012 Aug 20;2:81.

## 10. CONCLUSION

La protonthérapie constitue une évolution technologique majeure de la radiothérapie qui répond aux besoins de traitement des enfants, et probablement des adolescents et jeunes adultes, ainsi que de certaines localisations comme l'œil ou les tumeurs de la base du crâne et du rachis.

Cette technique représente une évolution incrémentale de la radiothérapie pour laquelle seront développées à l'avenir toutes les approches innovantes dont a bénéficié la photonthérapie comme l'intégration à des systèmes d'imagerie embarquée et la possibilité de modulation d'intensité. Elle est donc amenée à voir le champ de ses indications se développer, avec une accélération à l'avenir du rythme de sa diffusion.

Cependant, le développement récent de la protonthérapie ne permet pas de définir précisément les conséquences et risques à long terme, et de vérifier que le bénéfice lié à la limitation des séquelles tardives par la diminution des doses délivrées aux tissus sains n'est pas amoindri par des effets stochastiques comme des seconds cancers.

Le développement de systèmes de protonthérapie plus compacts permet une intégration concrète et plus logique de la protonthérapie au sein même des centres de radiothérapie existants, dans le cadre de développement de centres experts proposant un arsenal thérapeutique complet de radiothérapie. De plus, la mutualisation des compétences et des personnels, de l'expertise mais aussi de la recherche semble le modèle le plus logique d'implantation de la protonthérapie.

Un plan de déploiement à court terme permettant de faire face aux indications actuelles doit être soutenu. Il implique une régulation à un niveau interrégional voire national. La perte de chances pour les personnes n'ayant pas accès à cette technique dans ses indications doit être maîtrisée.

Les nouvelles indications doivent faire l'objet d'études et d'analyses permettant de calibrer au mieux le besoin à moyen terme et de définir les orientations et projections sur les besoins à long terme. A cette fin, la constitution d'un groupe pluridisciplinaire de radiothérapie (radiothérapeutes, physiciens médicaux, dosimétristes, manipulateurs) est préconisée.

Parallèlement, les efforts de recherche clinique seront indispensables d'une part pour la mise au point des schémas de traitement dans les nouvelles indications, et d'autre part pour évaluer les conséquences à long terme de ces traitements et la persistance de leur balance bénéfices/risques favorable notamment sur la survenue potentielle de seconds cancers. A cet effet, la mise en place de cohortes (registres) est préconisée pour permettre un suivi de longue durée des patients traités, notamment en pédiatrie, et un recueil prospectif standardisé des données sur les situations cliniques mais également médico-économiques.

En effet, étant donné les coûts importants en équipement et en séances, des analyses médico-économiques doivent intégrer d'emblée des évaluations sur les coûts réels de traitement et sur les bénéfices à moyen et long termes. Ceci notamment par rapport aux traitements de séquelles et des complications secondaires aux traitements. En outre, ces évaluations doivent pouvoir comparer les bénéfices de la protonthérapie par rapport aux autres techniques de radiothérapie.

**De même, il apparaît primordial de maintenir et de développer les capacités de recherche expérimentale, domaine qui est très compétitif au niveau européen et qui pourrait faire progresser les connaissances vers un meilleur ciblage des indications actuelles et du développement de nouvelles indications.**

## 11. ANNEXES

**Annexe 1** : Saisine du Directeur général de l'offre de soins

**Annexe 2** : Activité de radiothérapie externe (hors protonthérapie) en fonction du type de cancer dans la classe d'âge 0-15 ans

**Annexe 3** : Activité de radiothérapie externe (hors protonthérapie) en fonction du type de cancer dans la classe d'âge 16-24 ans

**Annexe 4** : Activité de radiothérapie externe (hors protonthérapie) en fonction du type de cancer dans la classe d'âge 25 ans et plus

**Annexe 5** : Liste des documents étudiés pour l'analyse des recommandations

**Annexe 6** : Références bibliographiques

## Annexe 1 : Saisine du Directeur général de l'offre de soins



### MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

DIRECTION GÉNÉRALE DE L'ORGANISATION DES SOINS

SOUS-DIRECTION DU PILOTAGE DE LA PERFORMANCE

DES ACTEURS DE L'OFFRE DE SOINS

BUREAU QUALITÉ ET SÉCURITÉ DES SOINS

DGOS/PF2/MER/15/ N°157

Paris, le 03 FEV. 2015

Le directeur général de l'offre de soins

à

Madame le Pr. Agnès BUZYN  
Présidente de l'INCA  
52, avenue André Morizet  
92513 Boulogne Billancourt Cedex

016, 15



**Objet :** Implantation de la technique de protonthérapie

Madame la Présidente,

La protonthérapie est une technique efficace de traitement du cancer qui voit ses indications se développer, dans les cancers pédiatriques et dans les mélanomes de l'œil, ainsi que dans les tumeurs neurologiques centrales et spinales. Elle vise un meilleur contrôle local de la tumeur ainsi qu'une limitation des effets secondaires aigus ou tardifs. Présente actuellement sur deux sites en France (Orsay et Nice), elle fait l'objet de projets d'implantations dont certaines sont déjà planifiées à courte ou moyenne échéance.

Le Plan Cancer 2014-2019 prévoit au travers de diverses actions de préciser, d'organiser et d'encadrer le recours à la protonthérapie, en assurant à chacun l'accès à la technique de radiothérapie adaptée :

- Action 2.9 : de définir des centres de radiothérapie de recours au niveau national pour les techniques particulièrement complexes (dont la protonthérapie)
- Action 2.15 : d'identifier et de labelliser des centres de référence au niveau national pour la prise en charge des enfants présentant des tumeurs rares (dont protonthérapie)
- Action 3.15 : Organiser un maillage territorial adapté pour les équipements de haute technicité en s'appuyant sur des recommandations sur leurs indications
- Action 3.16 : Réguler au niveau national l'offre en équipements lourd, particulièrement couteux (ex : protonthérapie)

Face au développement de ces projets, le ministère de la santé souhaite que l'INCa, en lien avec les sociétés savantes de radiothérapie, et en vous appuyant sur les données scientifiques disponibles et les résultats des programmes internationaux de recherche, puisse préciser :

- L'état des lieux des capacités de traitement avec les équipements en place ;
- La part de traitements réalisés avec cette technique dans ses indications actuelles ;
- Les indications à venir chez l'enfant, l'adulte jeune et l'adulte ;

- Les indications spécifiques devant faire l'objet de programmes de recherche comme les ré-irradiations après traitement par photons, l'utilisation dans des tumeurs considérées comme radiorésistantes en radiothérapie classique ;
- Les biomarqueurs d'orientation vers la technologie protons (marqueurs de résistance ou de susceptibilité à développer des séquelles tardifs) déjà identifiés ou devant faire l'objet de programmes de recherche associés.

Vous documenterez à chaque fois les effectifs prévisionnels concernés et ferez des propositions concernant le calibrage optimal de l'offre de soins.

Vous réaliserez dans un premier temps un document de synthèse sur les aspects cliniques actuels et l'état des lieux des pratiques, précisant les recommandations actuelles et les capacités de traitement des équipements en place, et réaliserez secondairement un document reprenant les évolutions attendues, les adaptations du parc qui seront recommandées ainsi que les besoins de recherche et d'évaluation dans le champ clinique, biologique et médico-économique.

Le premier document d'analyse critique de l'état des lieux est attendu pour avril 2015 et la mise à disposition du document prospectif devra intervenir au premier semestre 2015.

Je vous remercie pour votre implication dans ce dossier .

*Le Directeur Général de l'Offre de Soins*

  
**Jean DEBEAUPUIS**

**Annexe 2 : Activité de radiothérapie externe (hors protonthérapie) en fonction du type de cancer dans la classe d'âge 0-15 ans**

Nombre de personnes	0-15 ans	
	Radiothérapie externe pour tumeur maligne en secteur public (hors protonthérapie)	Radiothérapie en secteur libéral
<b>TOTAL</b>	<b>606</b>	<b>12</b>
Système nerveux central	209	
Os, articulations, cartilage articulaire	51	
Rein	48	1
Tissus mous, non classé ailleurs	45	2
Leucémie lymphoïde aigue	45	1
Surrénale	44	
Lymphome Hodgkinien	39	
Nerfs périphériques	15	
Glande endocrine sans précision	12	
Péritoine-rétropéritoine	6	
Fosses nasales, sinus, oreille moy/int	6	
Pharynx	5	
Organe non attribuable	5	
Foie et voies biliaires	5	
Vessie	4	
Lymphome non Hodgkinien	3	1
Leucémie lymphoïde, chronique ou non précisé	3	
Leucémie myéloïde aigue	3	
Peau	2	
Trachée, Bronches, Poumon	2	
Testicule	2	
Leucémie chronique ou non précisé, autre	2	
Oeil	1	
Larynx	1	
Col utérus	1	
Langue	1	
Métastase sans primitif	1	
Colon-Rectum-Anus	1	
Œsophage	1	
Médiastin	1	
Pancréas	1	
Leucémie aigüe, autre	1	
<i>Organe manquant</i>	<i>1</i>	<i>6</i>
Appareil respiratoire/thorax sans précision		1
Organes génitaux féminins sans précision		1

**Annexe 3 : Activité de radiothérapie externe (hors protonthérapie) en fonction du type de cancer dans la classe d'âge 16-24 ans**

Nombre de personnes	16-24 ans	
	Radiothérapie externe pour tumeur maligne en secteur public (hors protonthérapie)	Radiothérapie en secteur libéral
<b>TOTAL</b>	<b>554</b>	<b>134</b>
Lymphome Hodgkinien	111	57
Système nerveux central	86	15
Tissus mous non classé ailleurs	50	4
Os, articulations, cartilage articulaire	42	9
Leucémie lymphoïde aigue	23	3
Lymphome non Hodgkinien	17	13
Sein	14	7
Pharynx	14	
<i>Organe manquant</i>	9	23
Peau	8	3
Langue	8	
Leucémie myéloïde aigue	7	
Glande endocrine sans précision	6	1
Œil	5	
Rein	5	2
Nerfs périphériques	4	
Fosses nasales, sinus, oreille moy/int	4	1
Surrénale	4	
Leucémie chronique ou non précisé, autre	4	2
Organe non attribuable	3	
Prostate	3	
Testicule	3	7
Leucémie lymphoïde, chronique ou non précisé	3	
Thyroïde	3	
Glandes salivaires	2	2
Médiastin	2	
Appareil respiratoire/thorax sans précision	2	
Cavité orale	2	1
Ovaire	2	
Colon-Rectum-Anus	2	2
Péritoine-rétropéritoine	2	1
Col utérus	2	2
Leucémie aigüe, autre	2	
Estomac	2	
Trachée, Bronches, Poumon	2	
Pancréas	2	
Métastase sans primitif	1	
Plèvre	1	

Vulve et vagin	1	
Foie et voies biliaires	1	
Myélome multiple et tumeur maligne	1	

**Annexe 4 : Activité de radiothérapie externe (hors protonthérapie) en fonction du type de cancer dans la classe d'âge 25 ans et plus**

Nombre de personnes	25 ans et plus	
	Radiothérapie externe pour tumeur maligne en secteur public (hors protonthérapie)	Radiothérapie en secteur libéral
<b>TOTAL</b>	<b>85 550</b>	<b>86 005</b>
Sein	27 922	32 756
Trachée, Bronches, Poumon	10 266	11 410
Prostate	9 024	8 639
Colon-Rectum-Anus	4 414	6 713
Pharynx	3 605	3 701
Système nerveux central	2 673	1 723
Peau	2 158	2 131
Œsophage	1 618	2 326
Corps utérus	1 390	2 001
Col utérus	1 282	1 359
Larynx	1 250	1 768
Vessie	1 131	2 418
Cavité orale	1 054	1 187
Lymphome non Hodgkinien	999	863
Langue	974	1 370
Tissus mous, non classé ailleurs	878	447
Rein	875	1 131
Myélome multiple et tumeur maligne	793	647
Foie et voies biliaires	555	750
Pancréas	554	897
Métastase sans primitif	526	645
Estomac	507	1 058
Fosses nasales, sinus, oreille moy/int	459	327
Glandes salivaires	376	409
Os, articulations, cartilage articulaire	370	595
Lymphome Hodgkinien	368	248
Plèvre	326	548
Thyroïde	306	209
Vulve et vagin	293	295
Organe non attribuable	239	
Ovaire	217	499
Appareil respiratoire/thorax sans précision	147	102
Œil	120	79
VADS sans précision	112	57
Médiastin	103	260
Péritoine-rétropéritoine	99	143
Testicule	94	268
Glande endocrine sans précision	91	79

Appareil digestif sans précision	86	341
Leucémie lymphoïde aigue	83	44
Voies urinaires hautes	78	268
Leucémie myéloïde aigue	71	66
Lèvre	62	46
Leucémie lymphoïde, chronique ou non précisé	61	162
Organes génitaux féminins sans précision	55	39
Surrénale	55	115
Maladie myéloproliférative et syndrome myélodysplasique	51	468
Appareil urinaire sans précision	48	42
Maladie immunoproliférative maligne	47	74
Intestin grêle	40	133
<i>Organe manquant</i>	37	10 102
Pénis	35	45
Leucémie myéloïde, chronique ou non	28	57
Nerfs périphériques	26	17
Hématologie sans précision	15	37
Leucémie chronique ou non précisé, autre	13	44
Leucémie aigüe, autre	8	23
Organes génitaux masculins sans précision	8	6
Leucémie monocyttaire, chronique	2	12
Leucémie monocyttaire aigue	1	3

## Annexe 5 : Liste des documents étudiés pour l'analyse des recommandations nationales et internationales

Organisme émetteur	Type d'organisme	Titre	Année	Commentaires
Documents généraux				
Centre d'expertise des soins de santé	Agence d'évaluation des technologies de santé	Hadronthérapie chez l'enfant	2015	Recommandations basées sur des niveaux de preuve déterminés à partir de la littérature scientifique existante
Alberta Health Services	Autorité de santé gérant l'offre de soins	Recommendations for the referral of patients for proton-beam therapy, an Alberta Health Services report: a model for Canada?	2014	Recommandations basées sur la littérature scientifique existante (articles, recommandations) et l'avis d'un groupe d'experts
Institute for Clinical and Economic Review	Organisme à but non lucratif évaluant des technologies de santé	Health Technology Assessment –Proton Beam Therapy	2014	Recommandations basées sur la littérature scientifique existante (articles, recommandations américaines)
American Society for Radiation Oncology	Société savante	Protontherapy policy statement	2014	Communication portant sur ce que l'organisme considère comme les indications devant être prises en charge financièrement
Aarhus University	Université danoise	Danish Centre for Particle Therapy	2012	Document faisant l'état des lieux des connaissances comme argument pour la création d'un nouveau centre de protonthérapie
National Health Service	Système de santé publique du Royaume-Uni, gérant l'offre de soins	Guidance for the Referral of Patients Abroad for NHS Proton Treatment	2011	Document présentant la liste des indications approuvées pour un traitement à l'étranger (sans préciser le rationnel de ces indications)

Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé	Agence d'évaluation des technologies de santé	Note informative	2010	Etat des lieux à partir de recommandations existantes et revues systématiques générales
Health Council of the Netherlands	Agence d'évaluation en santé	Proton radiotherapy	2009	Recommandations basées sur la littérature scientifique existante et l'avis d'un groupe d'experts
Documents spécifiques d'un type de cancer				
National Comprehensive Cancer Network	Alliance à but non lucratif de 26 centres internationaux de lutte contre le cancer	Prostate cancer	2015	Recommandations basées sur revue de la littérature
National Comprehensive Cancer Network		Non small cell lung cancer	2015	Recommandations basées sur revue de la littérature
American College of Radiology	Société savante	Nonsurgical treatment for locally advanced NSCLC-Good Performance Status Definitive Intent	2014	Recommandations basées sur revue de la littérature
American College of Radiology		Nonsurgical treatment for non-small-cell lung cancer: poor performance status or palliative intent	2014	Recommandations basées sur revue de la littérature

American College of Radiology		Definitive external-beam irradiation in Stage T1 1 and T2 prostate cancer	2013	Recommandations basées sur revue de la littérature
American College of Radiology		Induction and adjuvant therapy for N2 non-small-cell lung cancer	2013	Recommandations basées sur revue de la littérature
American College of Radiology		External beam radiation therapy treatment planning for clinically localized prostate cancer	2011	Recommandations basées sur revue de la littérature
Documents non retenus dans la synthèse				
American College of Radiology – American Society for Radiation Oncology	Sociétés savantes	Practice parameter for the performance of proton beam radiation therapy	2014	Manuel technique – aucune indication mentionnée
American College of Radiology – American Association of Physicists in Medicine		Technical standard for the performance of proton beam radiation therapy	2013	Manuel technique – aucune indication mentionnée
Alberta Health Services	Autorité de santé gérant l'offre de soins	Proton beam radiation therapy clinical practice guideline	2013	Guide clinique reprenant des informations du document de 2014, donc plus récent

Agency for Healthcare Research and Quality	Agence d'évaluation en santé	Particle Beam Radiation Therapies for Cancer	2009	Document présentant une liste des études existantes, sans en présenter les résultats, ni d'indication
--	------------------------------	--	------	---

## Annexe 6 : Références bibliographiques

1. <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/21-epidemiologie/92-donnees-regionales-incidence-cancers/204-incidence-regionale-cancers.html>
2. Rapport sur l'offre de soins en cancérologie pédiatrique. INCa. [www.ecancer.fr](http://www.ecancer.fr)
3. Proton Therapy Expansion Under Current United States Reimbursement Models. John Kerstiens, MBA, CPA,\* and Peter A.S. Johnstone, MD, FACR. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 89, No. 2, pp. 235e240, 2014
4. Proton beam therapy and the convoluted pathway to incorporating emerging technology into routine medical care in the United States. Steinberg ML et Konski A. *Cancer J* 2009;15(4):333-8.
5. Particle beam radiation therapies for cancer. Technical Brief no. 1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2009. Trikalinos TA, Terasawa T, Ip S, Raman G, Lau J. [http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/58/173/particle%20beam%20mainreptrev11-09\(r\).pdf](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/58/173/particle%20beam%20mainreptrev11-09(r).pdf).
6. Department of Health (DoH). A framework for the development of proton beam therapy services in England. Londres, Angleterre : DoH; 2009. Disponible à : [http://www.nscg.nhs.uk/?dl\\_id=219](http://www.nscg.nhs.uk/?dl_id=219).
7. Hadronthérapie. Report 67B. Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE); Belgique: 2007. Huybrechts M, Obyn C, Gailly J, Mambourg F, Vinck I, Ramaekers D. [http://kce.fgov.be/index\\_fr.aspx?SGREF=8945&CREF=10108](http://kce.fgov.be/index_fr.aspx?SGREF=8945&CREF=10108).
8. How costly is particle therapy? Cost analysis of external beam radiotherapy with carbon-ions, protons and photons. Peeters A, Grutters JP, Pijls-Johannesma M, Reimoser S, De Ruyscher D, Severens JL. *Radiother Oncol* 2010;95(1):45-53.
9. Proton beam therapy and accountable care: the challenges ahead. Elnahal SM, Kerstiens J, Helsper RS, Zietman AL, Johnstone PA. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Mar 15;85(4):e165-72.
10. Cost Effectiveness of Proton Versus Photon Radiation Therapy With Respect to the Risk of Growth Hormone Deficiency in Children. Mailhot Vega R1, Kim J, Hollander A, Hattangadi-Gluth J, Michalski J, Tarbell NJ, Yock TI, Bussiere M, MacDonald SM. *Cancer* 2015;121:1694-702
11. Cost Effectiveness of Proton Therapy Compared With Photon. Therapy in the Management of Pediatric Medulloblastoma. Mailhot Vega RB1, Kim J, Bussière M, Hattangadi J, Hollander A, Michalski J, Tarbell NJ, Yock T, MacDonald SM. *Cancer* 2013;119:4299-307.
12. Cost-effectiveness analysis of cochlear dose reduction by proton beam therapy for medulloblastoma in childhood. Hirano E1, Fuji H, Onoe T, Kumar V, Shirato H, Kawabuchi K.. *J Radiat Res*. 2014 Mar 1;55(2):320-7.
13. Cost-effectiveness of proton radiation in the treatment of childhood medulloblastoma. Lundkvist J, Ekman M, Ericsson SR, Jönsson B, Glimelius B. *Cancer*. 2005 Feb 15;103(4):793-801.
14. Proton therapy of cancer: potential clinical advantages and cost-effectiveness. Lundkvist J, Ekman M, Ericsson SR, Jönsson B, Glimelius B. *Acta Oncol*. 2005;44(8):850-61.
15. Is proton beam therapy cost effective in the treatment of adenocarcinoma of the prostate? Konski A1, Speier W, Hanlon A, Beck JR, Pollack A. *J Clin Oncol*. 2007 Aug 20;25(24):3603-8.
16. Comparative cost-effectiveness of stereotactic body radiation therapy versus intensity-modulated and proton radiation therapy for localized prostate cancer. Parthan A1, Pruttivarasin N, Davies D, Taylor DC, Pawar V, Bijlani A, Lich KH, Chen RC. *Front Oncol*. 2012 Aug 20;2:81.
17. Proton versus intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: patterns of care and early toxicity. Yu JB, Soulos PR, Herrin J, Cramer LD, Potosky AL, Roberts KB, Gross CP. *J Natl Cancer Inst*. 2013 Jan 2;105(1):25-32.
18. Cost-effectiveness of proton beam therapy for intraocular melanoma. Moriarty JP, Borah BJ, Foote RL, Pulido JS, Shah ND. *PLoS One*. 2015 May 18;10(5):e0127814.
19. Economic evaluation of proton radiation therapy in the treatment of breast cancer. Lundkvist J, Ekman M, Ericsson SR, Isacson U, Jönsson B, Glimelius B. *Radiother Oncol*. 2005 May;75(2):179-85.
20. Proton beam therapy for the treatment of prostate cancer. Pugh TJ, Lee AK. *Cancer J*. 2014 Nov-Dec;20(6):415-20.
21. Proton versus intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: patterns of care and early toxicity. Yu JB, Soulos PR, Herrin J, Cramer LD, Potosky AL, Roberts KB, Gross CP. *J Natl Cancer Inst*. 2013 Jan 2;105(1):25-32.

22. comparative cost-effectiveness of stereotactic body radiation therapy versus intensity-modulated and protonradiation therapy for localized prostate cancer. parthan a1, pruttivarasin n, davies d, taylor dc, pawar v, bijlani a, lich kh, chen rc. *front oncol.* 2012 aug 20;2:81.
23. Paediatric brain tumours: A review of radiotherapy, state of the art and challenges for the future regarding protontherapy and carbontherapy. Laprie A, Hu Y, Alapetite C, Carrie C, Habrand JL, Bolle S, Bondiau PY, Ducassou A, Huchet A, Bertozzi AI, Perel Y, Moyal É, Balosso J; radiotherapy committee of SFCE and France Hadron. *Cancer Radiother.* 2015 Dec;19(8):775-89.
24. Cost effectiveness of proton versus photon radiation therapy with respect to the risk of growth hormone deficiency in children. Mailhot Vega R1, Kim J, Hollander A, Hattangadi-Gluth J, Michalski J, Tarbell NJ, Yock TI, Bussiere M, MacDonald SM. *Cancer.* 2015 May 15;121(10):1694-702.
25. Cost-effectiveness analysis of cochlear dose reduction by proton beam therapy for medulloblastoma in childhood. Hirano E1, Fuji H, Onoe T, Kumar V, Shirato H, Kawabuchi K.J *Radiat Res.* 2014 Mar 1;55(2):320-7.
26. Proton therapy for head and neck cancer. Lukens JN, Lin A, Hahn SM. *Curr Opin Oncol.* 2015 May;27(3):165-71.
27. Proton Beam Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer: Current Clinical Evidence and Future Directions. *Cancers (Basel).* Berman AT, James SS, Rengan R. 2015 Jul 2;7(3):1178-90. doi: 10.3390/cancers7030831.
28. The use of proton therapy in the treatment of gastrointestinal cancers: liver. Dionisi F, Ben-Josef E. *Cancer J.* 2014 Nov-Dec;20(6):371-7.
29. Gastrointestinal cancer: nonliver proton therapy for gastrointestinal cancers. Plataras JP, Dionisi F, Wo JY. *Cancer J.* 2014 Nov Dec;20(6):378-86.
30. Recent Technical Advances and Indications for Radiation Therapy in Low-Grade Glioma. Chan MD. *Semin Radiat Oncol.* 2015 Jul;25(3):189-96. doi: 10.1016/j.semradonc.2015.02.001. Epub 2015 Feb 23.
31. Proton therapy in the management of lymphoma. Ho CK, Flampouri S, Hoppe BS. *Cancer J.* 2014 Nov-Dec;20(6):387-92.
32. Special cases for proton beam radiotherapy: re-irradiation, lymphoma, and breast cancer. Plataras JP, Berman AT, Freedman GM. *Semin Oncol.* 2014 Dec;41(6):807-19.
33. Cost effectiveness of proton versus photon radiation therapy with respect to the risk of growth hormone deficiency in children. Mailhot Vega R1, Kim J, Hollander A, Hattangadi-Gluth J, Michalski J, Tarbell NJ, Yock TI, Bussiere M, MacDonald SM. *Cancer.* 2015 May 15;121(10):1694-702.
34. Cost-effectiveness analysis of cochlear dose reduction by proton beam therapy for medulloblastoma in childhood. Hirano E1, Fuji H, Onoe T, Kumar V, Shirato H, Kawabuchi K.J *Radiat Res.* 2014 Mar 1;55(2):320-7.
35. Proton versus intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: patterns of care and early toxicity. Yu JB, Soulos PR, Herrin J, Cramer LD, Potosky AL, Roberts KB, Gross CP. *J Natl Cancer Inst.* 2013 Jan 2;105(1):25-32.
36. comparative cost-effectiveness of stereotactic body radiation therapy versus intensity-modulated and protonradiation therapy for localized prostate cancer. parthan a1, pruttivarasin n, davies d, taylor dc, pawar v, bijlani a, lich kh, chen rc. *front oncol.* 2012 aug 20;2:81.
37. <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/21-epidemiologie/92-donnees-regionales-incidence-cancers/204-incidence-regionale-cancers.html>
38. Rapport sur l'offre de soins en cancérologie pédiatrique. INCa. [www.ecancer.fr](http://www.ecancer.fr)
39. Proton Therapy Expansion Under Current United States Reimbursement Models. John Kerstiens, MBA, CPA, \* and Peter A.S. Johnstone, MD, FACR. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 89, No. 2, pp. 235e240, 2014





---

**LA PROTONTHÉRAPIE, INDICATIONS ET CAPACITÉ DE TRAITEMENT**  
**/JUIN 2016**



52, avenue André Morizet  
92100 Boulogne-Billancourt  
France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00  
diffusion@institutcancer.fr

Édité par l'institut National du Cancer  
Tous droits réservés - Siren 185 512 777  
Conception : INCa  
IISBN : 978-2-37219-220-0  
ISBN net : 978-2-37219-221-7

DEPÔT LÉGAL SEPTEMBRE 2016

Pour plus d'informations  
**e-cancer.fr**

Institut National du Cancer  
52, avenue André Morizet  
92100 Boulogne-Billancourt  
France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00  
diffusion@institutcancer.fr

