



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RAPPORT D'ÉVALUATION TECHNOLOGIQUE

# Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité dans le cancer du col de l'utérus

Janvier 2015

Ce rapport d'évaluation technologique est téléchargeable sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

**Haute Autorité de Santé**

Service communication – information

2, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

# Table de matières

Abréviations et acronymes .....	5
Résumé .....	6
Introduction .....	8
<b>1. Contexte .....</b>	<b>9</b>
1.1 Sources d'information.....	9
1.2 Cancer du col de l'utérus.....	10
1.3 La radiothérapie conformationnelle.....	12
1.4 Aspects réglementaires .....	18
1.5 Conditions actuelles de la prise en charge par l'Assurance maladie .....	19
1.6 Identification dans les nomenclatures étrangères.....	21
1.7 RCMI dans le cancer du col de l'utérus .....	22
<b>2. Méthode d'évaluation .....</b>	<b>24</b>
2.1 Recherche et sélection documentaires.....	24
2.2 Groupe de travail .....	28
2.3 Audition des parties prenantes.....	29
<b>3. Sécurité et efficacité cliniques de la RCMI dans le cancer du col de l'utérus .....</b>	<b>32</b>
3.1 Présentation des études.....	32
3.2 Caractéristiques des études.....	32
3.3 Analyse méthodologique des études .....	36
3.4 Résultats de la sécurité clinique.....	38
3.5 Résultats de l'efficacité clinique .....	43
3.6 Conclusions des auteurs des études .....	48
3.7 Conclusion .....	50
<b>4. Recommandations relatives à la RCMI dans le cancer du col de l'utérus.....</b>	<b>63</b>
4.1 <i>NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™) : cervical cancer (2013)</i> .....	63
4.2 <i>Cancer Care Ontario Evidence-Based Series (CCO) : the role of IMRT in gynecologic cancers (2010)</i> .....	64
4.3 <i>American College of Radiology (ACR)</i> .....	65
4.4 Conclusion des recommandations .....	68
<b>5. Recueil de la position des experts .....</b>	<b>69</b>
<b>6. Synthèse de la position des parties prenantes .....</b>	<b>73</b>
Conclusion et perspectives .....	88
Annexe 1. Classification clinique des cancers du col utérin .....	92
Annexe 2. Les scores de toxicité .....	93
Annexe 3. Stratégie de recherche bibliographique.....	94
Annexe 4. Liste des sites consultés.....	95
Annexe 5. Résultats des sites consultés .....	97
Annexe 6. Articles exclus lors de la sélection bibliographique .....	100
Annexe 7. Présentation des études analysées.....	102

Annexe 8. Caractéristiques cliniques des études analysées.....	106
Annexe 9. Présentation des aspects méthodologiques.....	115
Annexe 10. Questionnaire d'auto-évaluation relatif à la réunion du groupe de travail du 26 avril 2012....	118
Annexe 11. Questionnaire adressé aux représentants des parties prenantes en vue de la préparation des auditions .....	119
Annexe 12. Compte-rendu de l'audition du représentant de la SFPM du 13 mars 2014.....	120
Annexe 13. Compte rendu de l'audition des représentants de l'IRSN, de la SFRP et de l'ASN du 19 juin 2014 .....	125
Annexe 14. Compte rendu de l'audition du représentant de la SFRO du 26 juin 2014 .....	132
Annexe 15. Liste des tableaux .....	140
Références .....	141
Fiche descriptive.....	149

## Abréviations et acronymes

<b>ASN</b> .....	Autorité de sûreté nucléaire.
<b>CCAM</b> .....	Classification commune des actes médicaux
<b>CNAMTS</b> .....	Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés
<b>CTCAE</b> .....	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
<b>CTV</b> .....	<i>Clinical target volume</i> (volume cible anatomoclinique)
<b>DGOS</b> .....	Direction générale de l'offre de soins
<b>18F-FDG</b> ....	Fludeoxyglucose (18F)
<b>FIGO</b> .....	Fédération internationale de gynécologie obstétrique
<b>GTV</b> .....	<i>Gross tumor volume</i> (volume tumoral macroscopique)
<b>HAS</b> .....	Haute Autorité de Santé
<b>INCa</b> .....	Institut national du cancer
<b>IRM</b> .....	Imagerie par résonance magnétique
<b>IRSN</b> .....	Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire
<b>ITV</b> .....	<i>Internal target volume</i> (volume cible interne)
<b>OAR</b> .....	Organe à risque
<b>PTV</b> .....	<i>Planning target volume</i> (volume cible prévisionnel (planifié))
<b>RCMI</b> .....	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité
<b>RCP</b> .....	Réunion de concertation pluridisciplinaire
<b>RTOG</b> .....	<i>Radiation Therapy Oncology Group</i>
<b>SFPM</b> .....	Société française de physique médicale
<b>SFRO</b> .....	Société française de radiothérapie oncologique
<b>SFRP</b> .....	Société française de radioprotection
<b>TEP-FDG</b> ....	Fluoro-désoxy-2-glucose hybride par émission de positons tomographie
<b>TEP-TDM</b> ....	Tomographie par émission de positons

## Résumé

### Objectif(s)

L'objectif de ce rapport était d'évaluer les données de sécurité et d'efficacité cliniques du traitement du cancer de col de l'utérus par Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI), en vue de sa prise en charge par l'Assurance Maladie, le comparateur étant la radiothérapie conformationnelle en trois dimensions (RTC-3D).

### Méthode

La stratégie de recherche documentaire a privilégié les études comparative randomisée et les revues systématiques ; à défaut les études comparatives non randomisées et les études prospectives et enfin les études rétrospectives et les séries de cas.

L'évaluation de la RCMI dans le cancer du col de l'utérus a été fondée sur l'analyse critique des données cliniques issues de 2 études prospectives randomisées, 4 séries de cas prospectives dont une comparative avec contrôle historique, 8 séries de cas rétrospectives dont deux comparatives avec contrôle historique et 5 recommandations de bonne pratique. Les résultats de cette analyse ont été discutés par un groupe de travail pluridisciplinaire composé de 16 experts (6 radiothérapeutes, 2 radiophysiciens, 2 oncologues médicaux, 3 gynécologues obstétriciens, 2 chirurgiens digestifs, 1 radiologue) et de 2 représentants des associations de patients. Le recueil de l'avis des professionnels a été complété par une consultation de 5 parties prenantes (l'ASN<sup>1</sup>, l'IRSN<sup>2</sup>, la SFPM<sup>3</sup>, la SFRO<sup>4</sup> et la SFRP<sup>5</sup>).

### Recommandations

La HAS donne un avis favorable à l'inscription de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité dans le cancer du col utérin sur la Liste des actes et prestations sous réserve des considérations citées ci-dessus.

### Conclusion

Les éléments clés qui sont ressortis de cette évaluation sont les suivants :

- une littérature insuffisamment probante ;
- la conviction ferme des professionnels de l'intérêt de cette technique dans le cancer du col de l'utérus ;
- une pratique qui s'est imposée en France avec plus de 1 600 cas traités par an sur 3 000 cas de cancer du col de l'utérus.

La HAS considère, au regard de ces éléments, que la mise en œuvre d'un traitement par RCMI du cancer du col de l'utérus, exige :

- une maturité des centres en termes d'expérience, de ressources suffisantes, de compétences spécifiques et d'organisation garantissant le respect des procédures d'assurance qualité ;
- une information des patientes sur le niveau de connaissance disponible pour cette technologie et leur implication active dans le recueil de leurs données de suivi en termes de récurrence et de toxicité à long terme ;
- un recueil exhaustif des données de toxicité tardive et du taux de rechutes locales dans le cadre d'un registre national. Le recueil de ces données et leur exploitation pourraient être mis

---

1 Autorité de Sûreté Nucléaire.

2 Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire.

3 Société française de physique médicale.

4 Société française de radiothérapie oncologique.

5 Société française de radioprotection.

en œuvre dans le cadre du suivi du patient traité par irradiation, ce suivi est un des critères d'agrément définis par l'INCA et doit être satisfait au regard du 3° de l'article R. 6123-88 du code de la santé publique ;

- une identification des cancers radio-induits qui pourrait s'inscrire dans le cadre de la mise en œuvre du système national de vigilance sanitaire.

Par ailleurs, la HAS estime nécessaire de procéder au recueil de données cliniques (efficacité et toxicité) dans les situations suivantes :

- si les protocoles (dose totale, dose par fraction, durée du traitement ou débit de traitement) ne sont pas modifiés par rapport à la RTC-3D : dans le cadre d'une étude contrôlée comparative ;
- l'absence de généralisation de la RCMI à l'ensemble des centres de radiothérapie sur le territoire permet ainsi de collecter les données d'efficacité et de tolérance dans les centres pratiquant la RCMI d'une part et la RTC-3D d'autre part et de réaliser une analyse comparative. Cette étude pourrait ainsi être réalisée sous la responsabilité de l'INCa qui coordonne l'observatoire de la radiothérapie ;
- si le traitement des cancers de l'utérus par RCMI implique par rapport à la RTC-3D, une modalité de traitement qui modifie la dose totale, la dose par fraction, la durée du traitement le débit de traitement (i.e. hypofractionnement) : dans le cadre d'études contrôlées randomisées.

## Introduction

Dans le cadre du Plan cancer 2009-2013 (1), la Haute Autorité de Santé (HAS) a été saisie par la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO)<sup>6</sup>, afin d'actualiser les indications de « La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) », en vue de leur inscription à la Classification commune des actes médicaux (CCAM).

La RCMI a déjà fait l'objet d'une première évaluation technologique en 2006 par la HAS (2), qui avait émis un avis :

- favorable pour l'inscription de l'acte dans les indications suivantes : tumeurs de la tête et du cou, tumeurs de la prostate, tumeurs du rachis, irradiation crânio-spinale, tumeurs cérébrales-base du crâne, et irradiation corporelle totale ;
- défavorable pour l'inscription de l'acte dans les indications suivantes<sup>7</sup> : irradiation médullaire totale, tumeurs des poumons, tumeurs rétro-péritonéales et des membres, métastases osseuses multiples, tumeurs en pédiatrie, tumeurs du sein, tumeurs pelviennes (endomètre, col utérin, rectum), tumeurs du pancréas et des voies biliaires, et tumeurs hépatiques.

L'objectif initial de cette demande de la SFRO était une réactualisation, au regard d'éventuelles nouvelles données disponibles depuis le rapport de 2006, de l'évaluation de l'ensemble des indications de la RCMI.

Compte tenu du champ étendu de cette demande, un premier travail de centrage concerté entre la HAS, l'Institut national du cancer (INCA) et la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) a permis d'identifier les deux indications les plus pertinentes qui pouvaient faire l'objet d'une évaluation : les cancers du col de l'utérus et du canal anal.

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) est une procédure de haute technicité. Elle consiste à faire varier la forme du faisceau d'irradiation au cours d'une même séance pour s'adapter aux contraintes de forme et de volume de l'organe à traiter. Cette technique représente un avantage pour les régions difficiles à traiter, du fait de la complexité des structures anatomiques voisines et/ou de la proximité de tissus très sensibles où les tumeurs sont très proches d'organes vitaux, et parfois les entourent.

Dans le cas des cancers pelviens, la RCMI présenterait les principaux intérêts suivants :

- optimiser la répartition de la dose pour un volume complexe ;
- épargner des tissus sains (intestins, rectum, vessie, peau et os pelvien) ;
- diminuer le taux d'effets secondaires pendant l'irradiation.

L'objectif de ce rapport est l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité cliniques de la RCMI dans le traitement du cancer du col de l'utérus<sup>8</sup> tel que défini dans la note de cadrage (3). Le comparateur étant la radiothérapie conformationnelle en trois dimensions (RTC-3D).

<sup>6</sup> Avec le soutien de l'INCa, de la DGOS et de la Cnamts.

<sup>7</sup> Certaines indications listées ici étaient considérées comme validées mais ont fait l'objet d'un service attendu *insuffisant* en raison d'une absence et/ou d'un manque de littérature. D'autres indications étaient considérées comme non validées mais pouvant faire l'objet de recherche et d'une réévaluation ultérieure, dont les cancers pelviens.

<sup>8</sup> L'évaluation de la sécurité et de l'efficacité cliniques de la RCMI dans le traitement du cancer du canal anal fait l'objet d'un autre rapport de la HAS.

# 1. Contexte

## 1.1 Sources d'information

Ce chapitre de contexte a été rédigé à partir d'une revue non systématique de la littérature ayant inclus des :

### Publications Anaes/HAS

- Évaluation de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, mai 2003 (4).
- Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, décembre 2006 (2).
- Évaluation de l'intérêt de la recherche des papillomavirus humains (HPV) dans le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus, 2004 (5).
- Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancer invasif du col utérin. Guide médecin. Guide Affection de longue durée, 2010 (6).
- La prise en charge d'un cancer du col de l'utérus. Guide patient. Guide Affection de longue durée, 2010 (7).
- Dépistage et prévention du cancer du col de l'utérus. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS), 2013 (8).

### Publications françaises sur la radiothérapie

- Société française de radiothérapie oncologique. Livre blanc de la radiothérapie en France. Douze objectifs pour améliorer un des traitements majeurs du cancer, 2013 (9).
- Institut national du cancer. Observatoire national de la radiothérapie. Rapport d'enquête : situation fin 2012 et évolution depuis 2007, 2014 (10).
- Société française de physique médicale. Contrôles de qualité en radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, 2010 (11).
- Institut national du cancer. Comprendre la radiothérapie, 2009 (12).
- Société française de radiothérapie oncologique. Guide des procédures de radiothérapie externe, 2007 (13).

### Rapports de l'Institut de veille sanitaire

- Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 1 : tumeurs solides, 2013 (14).
- Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus. État des connaissances. Actualisation 2008 (15).

### Ouvrages

- Dillenseger JP, Moerschel E. Guide des technologies de l'imagerie médicale et de la radiothérapie : quand la théorie éclaire la pratique, 2009 (16).

### Revue générale

Les données de 23 revues générales ont été utilisées dans ce rapport, les références sont consultables en fin de document (17-39).

## 1.2 Cancer du col de l'utérus

### 1.2.1 Histoire naturelle

Le cancer du col utérin résulte le plus souvent (70 % des cas) d'une infection persistante par les virus HPV (*human papillomavirus*) transmis par contact sexuel, il met en moyenne entre 10 et 15 ans pour se développer (6).

La classification anatomopathologique des cancers invasifs distingue trois types : les carcinomes épidermoïdes qui représentent 80 à 95 % des tumeurs malignes du col, les adénocarcinomes et les tumeurs rares (sarcomes, mélanomes, autres cancers) (5).

L'histoire naturelle du carcinome épidermoïde est habituellement décrite comme comprenant différents stades de transformation de l'épithélium malpighien en lésions néoplasiques intra-épithéliales (*Cervical Intraepithelial Neoplasia* ou CIN). Selon la hauteur de l'atteinte de l'épithélium, ces lésions sont classées en trois grades : CIN1, CIN2 et CIN3 (5). Au stade CIN1, la clairance virale est fréquente et plus de la moitié des lésions régressent. Quand l'infection persiste, elle peut entraîner des lésions plus sévères (CIN2-3 ou HSIL : *High Grade Squamous Intraepithelial Lesion*) et des carcinomes *in situ* qui risquent d'évoluer vers un cancer invasif s'ils ne sont pas traités (5).

### 1.2.2 Épidémiologie

#### ► Incidence

En France, le cancer du col de l'utérus est le douzième par sa fréquence chez la femme avec 3 028 cas estimés pour l'année 2012 (14).

Le taux d'incidence standardisé est de 6,7 pour 100 000 femmes, ce taux a diminué de 2,5 % par an entre 1980 et 2012 (15,0 cas pour 100 000 personnes-années en 1980 contre 6,7 en 2012) (14).

La répartition par âge de l'incidence des cancers invasifs indique une fréquence croissante à partir de 20 ans, jusque vers 40-44 ans (20 cas pour 100 000), suivie d'une diminution jusqu'à 50 ans, puis d'une stabilisation jusqu'aux âges les plus élevés (17 cas pour 100 000). L'âge moyen du diagnostic est de 51 ans. Cependant, l'épidémiologie de ces cancers évolue et le risque cumulé de développer un cancer du col de l'utérus avant 74 ans a considérablement diminué avec l'année de naissance : 3,6 % chez les femmes nées en 1910 et 0,6 % chez les femmes nées en 1950 (15, 37), notamment en raison de la stratégie actuelle de prévention qui repose sur la vaccination<sup>9</sup> anti-HPV, et sur le dépistage au moyen d'un test cytologique (frottis cervico-utérin).

#### ► Mortalité

Le cancer du col de l'utérus est le quinzième cancer le plus meurtrier chez la femme en France avec 1 102 décès estimés pour l'année 2012 (14). La mortalité par cancer du col est très faible chez les femmes de moins de 30 ans ; elle augmente ensuite régulièrement et atteint 15 décès pour 100 000 chez la femme de 85 ans et plus.

#### ► Taux de survie

La survie des femmes ayant un cancer du col de l'utérus dépend de différents facteurs pronostiques dont le stade du cancer, l'atteinte ganglionnaire, la présence de métastases, la précocité du traitement. Le taux de survie relative à 5 ans, en fonction du stade de classification clinique de la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (FIGO), est de (8) :

- 84 % à 93 % pour les cancers diagnostiqués au stade I ;
- 73 % à 75 % au stade II ;
- 59 % à 68 % au stade III ;

<sup>9</sup> Il s'agit de Gardasil® et de Cevaxix® qui sont approuvés en France dans la prévention du cancer du col.

- 35 % au stade IV.

### 1.2.3 Stratégie thérapeutique

Le traitement de première ligne du cancer du col repose essentiellement sur la chirurgie ou la radiothérapie, parfois même sur une combinaison des deux. La chimiothérapie n'est pas utilisée comme traitement de première ligne, mais peut être utilisée parallèlement à la radiothérapie (40).

En 2010, la HAS et l'Inca ont élaboré un document qui définit la stratégie thérapeutique du cancer du col utérin, selon le stade de classification clinique de la FIGO (6) qui catégorise le degré d'évolution du cancer d'après la taille de la tumeur et son extension au pelvis et aux organes distants (cf. annexe 1).

#### ► Stade IA1

Le diagnostic a été fait sur une pièce de conisation, l'attitude thérapeutique peut être :

- une **surveillance simple** si les marges de la conisation sont *in sano* et en l'absence d'embols lymphatiques et si la patiente préfère un traitement conservateur de l'utérus ;
- une **hystérectomie totale simple** si la conisation est non *in sano* et/ou si la patiente ne souhaite pas un traitement conservateur de l'utérus ;
- si des embols lymphatiques sont présents sur la pièce de conisation, le traitement est identique à celui d'un cancer de stade IA2 avec présence d'embols.

#### ► Stade IA2

Le diagnostic a été fait sur une pièce de conisation, l'attitude thérapeutique peut être :

- une surveillance simple si les marges de la conisation sont *in sano* et en l'absence d'embols lymphatiques et si la patiente préfère un traitement conservateur de l'utérus ;
- une trachélectomie (**amputation du col utérin**) afin de préserver la fertilité ou une **hystérectomie simple** pour les autres patientes si la conisation est non *in sano* ;
- en présence d'embols lymphatiques sur la pièce de conisation, la résection du paramètre peut être indiquée dans certaines situations particulières. Elle se fait par **trachélectomie élargie** (colpo-cervicectomie élargie) ou par **hystérectomie élargie** ;

Une **lymphadénectomie pelvienne complémentaire**, réalisée habituellement par cœlioscopie, est indiquée dans tous les stades IA2. Si la patiente présente un envahissement ganglionnaire, une **chimioradiothérapie concomitante complémentaire** est administrée.

#### ► Stade IB 1

Il n'y a pas de traitement standard, les différentes options thérapeutiques sont :

##### *Un traitement chirurgical*

- le geste chirurgical de référence associe une colpohystérectomie élargie (intervention de Wertheim), une ovariectomie bilatérale (optionnelle, uniquement en cas de carcinome épidermoïde chez une femme de moins de 40 ans et dans des indications définies en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et une lymphadénectomie pelvienne,
- l'autre possibilité est une chirurgie conservatrice (trachélectomie élargie) en vue de préserver la fertilité ultérieure, dans des indications définies en RCP, et une lymphadénectomie pelvienne.

##### *Une association radio-chirurgicale*

- en général, une curiethérapie préopératoire est réalisée, suivie d'une colpohystérectomie élargie 6 à 8 semaines plus tard ;

##### *Radiothérapie externe associée à une curiethérapie*

- plus rarement, cette option peut être proposée quand la chirurgie est contre-indiquée ;

Chez les patientes traitées par chirurgie, précédée éventuellement d'une curiethérapie, et présentant un envahissement ganglionnaire ou des marges positives, une **radiochimiothérapie concomitante complémentaire** est administrée. Son déroulement est détaillé pour les stades IB2 à IVA où elle est le traitement de référence.

#### ► Stades IB2- IVA

Le traitement de référence est la **radiochimiothérapie concomitante**. La chirurgie première d'exérèse de la tumeur n'est pas indiquée.

- L'irradiation est pelvienne ± lombo-aortique et s'étale sur 5 semaines. Les volumes d'irradiation sont basés sur les examens d'imagerie : imagerie par résonance magnétique (IRM), tomographie par émission de positons (TEP-TDM) au fluodeoxyglucose (<sup>18</sup>F-FDG) et/ou sur les résultats d'une lymphadénectomie lombo-aortique laparoscopique première. La curiethérapie utérovaginale est réalisée 8 à 10 jours après la fin de la radiothérapie externe. Ce délai doit être respecté car tout retard a un impact sur le contrôle local.
- La chimiothérapie la plus souvent employée est à base de sels de platine (5-FU Platine), administrés de manière hebdomadaire pendant la radiothérapie, soit 5 à 6 cures. Elle est peu ou pas neutropénisante et généralement non alopecisante.

Si l'état général empêche un traitement par radiochimiothérapie, la patiente peut être traitée par une radiothérapie seule.

Les indications et modalités de la **chirurgie de complément** (hystérectomie jusqu'à l'exentération pelvienne) sont à discuter en RCP, en fonction d'une nouvelle évaluation clinique et des résultats de l'IRM en fin de traitement.

#### ► Stade IVB (métastases à distance)

Ces situations sont rares et discutées au cas par cas en fonction de l'extension de la maladie et de l'état général de la patiente. La thérapeutique repose sur une chimiothérapie et/ou une radiothérapie. Le recours à la chirurgie est exceptionnel chez ces patientes.

#### ► En cas de récurrence locorégionale ou métastatique

Les récurrences surviennent le plus souvent dans les 2 ans, mais 10 % surviennent après un délai de 5 ans. Pour la plupart des patientes, une chimiothérapie palliative est l'option préférentielle. Une chirurgie pelvienne (souvent une exentération pelvienne) et une radiothérapie sont des options dans certains cas (6).

## 1.3 La radiothérapie conformationnelle

Ce chapitre rappelle en préambule les objectifs de la radiothérapie, le contexte général de l'innovation technologique en radiothérapie. Il souligne la complexité d'utilisation des nouvelles techniques et les exigences et les contraintes qu'elles imposent, en matière d'appropriation des techniques par les professionnels, et de mise en place de programmes d'assurance qualité. Il décrit la RTC-3D et la RCMI, les différences principales entre les deux techniques et les exigences spécifiques qui en découlent pour la RCMI.

### 1.3.1 Préambule

La radiothérapie utilise les radiations ionisantes pour le traitement locorégional des tumeurs. L'enjeu pour optimiser le traitement étant (25) :

- d'augmenter la dose délivrée à la tumeur afin de cibler la destruction des cellules cancéreuses tout en diminuant le risque de récurrence ;
- de réduire la dose délivrée aux tissus sains et aux organes à risque à proximité de la tumeur pour diminuer la toxicité et les risques de cancers radio-induits ;
- personnaliser le traitement de chaque patient en tenant compte de sa morphologie, de sa pathologie et de sa radiosensibilité.

Au cours des dernières décennies, l'évolution technologique en radiothérapie s'est significativement accélérée avec l'apparition sur le marché de machines de plus en plus sophistiquées qui visent à délivrer de façon homogène 100 % de la dose dans 100 % du volume cible et 0 % de cette dose dans les organes à risque adjacents (16).

Cette évolution a nécessité la mise au point de systèmes d'imagerie (3D) visant à apporter des informations plus précises sur le faisceau, sur la dose effectivement délivrée et sur la balistique des faisceaux, afin de mieux faire coïncider le volume irradié et le volume tumoral. Un des objectifs de cette imagerie est de diminuer les marges entre les différents volumes, afin de diminuer le volume total irradié ; pour cela il s'agit de (2) :

- diminuer les marges entre le volume tumoral macroscopique (*Gross tumor volume* - GTV) et le volume cible anatomoclinique (*Clinical target volume* - CTV) ;
- diminuer des marges entre le CTV et le volume cible planifié (*Planning target volume* - PTV) ; diminuer la marge liée au déplacement du volume cible (*Internal target volume* - ITV) intra- ou inter-fractions en améliorant la prise en charge des mouvements d'organes et en contrôlant plus précisément la mise en place du patient et son repositionnement.

Toutes ces évolutions techniques (machines d'irradiation et imagerie) ont conduit à une complexité croissante des conditions d'irradiation et à l'intégration d'un nombre important d'informations numériques et d'opérations associées au pilotage de la machine (25, 30, 33, 34).

Si ces évolutions techniques ont contribué, en partie, à améliorer la sécurité des traitements, elles ont introduit de nouvelles difficultés et de nouvelles contraintes de travail pour ce qui concerne la maîtrise et l'appropriation des équipements. Selon l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN), du fait d'une augmentation de la virtualité de l'activité (liée aux progrès technologiques - effet « boîte noire »), et d'un renouvellement rapide des équipements, il existe une plus grande opacité des systèmes (41). Dans un tel contexte, une compréhension incomplète, un mésusage des procédures/équipements ou encore un programme d'assurance qualité inadéquat font partie des situations pouvant affecter le traitement des patients (33).

### 1.3.2 Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (RTC-3D)

La RTC-3D est définie comme étant une irradiation transcutanée dans laquelle le volume traité est adapté au volume cible reconstruit en trois dimensions. La RTC-3D utilise une dose uniforme d'irradiation avec une distribution de dose qui se conforme à la géométrie de la tumeur (42).

C'est l'association de différents progrès technologiques qui a permis, à la fin des années 1990, l'avènement de la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle RTC-3D. L'utilisation combinée de l'imagerie tridimensionnelle (3D) et des collimateurs multilames motorisés, dont le mouvement et la position sont contrôlés par ordinateur, a permis l'adaptation de la forme du faisceau de rayonnement à celle de la tumeur de façon reproductible et avec une précision millimétrique (25). Le calcul dosimétrique, réalisé à l'aide des systèmes de planification de traitement (*Treatment planning systems* OU TPS), a permis la simulation et donc l'optimisation précise de la distribution des doses reçues par le volume cible, en fonction des configurations d'irradiations prévues (42).

### 1.3.3 Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle avec modulation d'intensité (RCMI)

La RCMI est une radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle dans laquelle la fluence des faisceaux est modulée en cours de séance. Le collimateur multilames va permettre de segmenter plus ou moins finement chaque champ d'irradiation, ce qui n'est pas le cas en RTC-3D où l'ouverture des lames est constante tout au long de l'irradiation. Le champ d'irradiation est ainsi décomposé en de multiples segments avec de forts gradients de dose entre les différents segments (38).

Cette segmentation est obtenue soit en superposant des champs élémentaires statiques, soit en déplaçant de manière dynamique les lames au cours de l'irradiation. Dans ce dernier cas, chacune des lames est animée par un moteur indépendant et l'ensemble est piloté par ordinateur qui permet, grâce à un système de dosimétrie inverse, d'affiner la distribution de la dose (36, 38).

Les intérêts dosimétriques d'une modulation d'intensité consistent en l'obtention d'une distribution complexe de doses (formes concaves adaptées à l'anatomie), en la délivrance de façon plus sélective de la dose prescrite à la tumeur, en augmentant la dose dans le volume cible anatomoclinique (CTV) et en réduisant les doses aux organes à risque habituellement inclus dans le CTV (11, 19, 35, 36).

Avant de réaliser un traitement par RCMI, les différentes procédures et étapes de planification suivantes doivent être effectuées (2, 43) :

- choix du système de contention : la position du patient doit être la mieux adaptée possible au traitement (confort, reproductibilité, protection des tissus sains) ;
- acquisition des données anatomiques par scanner X (voire IRM) et transfert des images sur le système de planification du traitement (TPS) ;
- définition et délimitation des contours correspondant aux volumes tumoraux et aux organes à risque. Les données sont transférées dans le système de calcul qui va produire des calculs d'optimisation ;
- planification optimisée : les doses limites aux organes à risque (contraintes) et les doses au volume cible (prescription) doivent être précisées :
  - optimisation balistique : recherche de la conformation des champs aux structures à irradier avec les collimateurs multilames (calcul de la position de la table, de l'orientation des faisceaux et de l'ouverture des lames) ;
  - optimisation dosimétrique : utilisation d'un algorithme de calcul de dose qui va donner le nombre d'unités moniteur (UM) pour chaque faisceau ;
- validation du plan de traitement : se fait par l'analyse visuelle de la distribution spatiale de dose, et surtout l'analyse des distributions volumiques de dose en utilisant l'histogramme dose-volume ;
- vérification du calcul des unités moniteur pour chaque champ et transfert du plan de traitement vers l'appareil de traitement ;
- vérification sur fantôme ;
- délivrance du traitement au patient.

### 1.3.4 Principales différences entre la RCMI et la RTC-3D

Les principales différences entre la RTC-3D et la RCMI, décrites dans la littérature (4, 38, 39, 44-46), sont synthétisées dans le tableau ci-dessous ;

Tableau 1. Principales différences entre la RTC-3D et la RCMI

RTC-3D	RCMI
<p><b>Pas de définition de dose à la tumeur et aux organes à risque</b></p>	<p><b>Objectifs de dose à la cible et contraintes aux organes à risque</b>            Dans un premier temps, sont définis par le radiothérapeute les objectifs de dose pour le volume cible et les contraintes de dose pour les organes critiques.  <i>Ceci nécessite une définition précise de la cible et des organes à risque.</i></p>
<p><b>Planification classique « Forward »</b>            Dans la dosimétrie prévisionnelle classique, la dose à la tumeur et aux OAR représentent l'objectif final et non le point de départ du plan de traitement.            Profil classique des faisceaux connu à l'avance et recherche de l'optimisation de la distribution de la dose par rapport à ce profil.</p>	<p><b>Planification inverse</b>            Définition de la dose désirée et recherche <i>a posteriori</i> du profil optimal des faisceaux, l'ordinateur calcule les paramètres de l'irradiation nécessaires pour parvenir aux objectifs définis par le radiothérapeute.            Un logiciel de planification inverse permet par calculs itératifs d'optimiser la balistique et la fluence des faisceaux à partir des contraintes prescrites.</p>
<p><b>Distribution de dose uniforme</b>            Traite tout le volume cible simultanément.            Dose uniforme de rayonnement avec une distribution uniforme d'intensité appliquée à tous les volumes de la tumeur.</p>	<p><b>Distribution de dose hétérogène et complexe</b>            Les techniques de RCMI ne traitent qu'une partie du volume cible à un moment donné.            La dose est non uniforme, le volume cible peut être traité avec plusieurs fractions simultanées d'intensités différentes.            Cette décomposition des champs en multiples segments permet d'obtenir de forts gradients de dose.            La RCMI est capable de générer des distributions de dose complexes.</p>

### ► Exigences pour la mise en œuvre de la RCMI

Pour sa mise en œuvre, la technique de RCMI, comparée à la RTC 3-D, nécessite :

- tous les outils de la RTC-3D ;
- un système de planification inverse de traitement (logiciel de calcul) ;
- des outils de transferts (réseau) et d'automatisation des traitements ;
- un contrôle qualité rigoureux.

Pour démarrer une activité de RCMI, la maîtrise de la RTC-3D est un prérequis. Il est en particulier indispensable de :

- *maitriser les techniques de contention et de repositionnement des patients* : la distribution conformationnelle de la dose et les forts gradients de dose en RCMI imposent une amélioration de l'immobilisation du patient, ainsi que l'évaluation quantitative et un contrôle du mouvement de la cible et des organes ;
- *maitriser les techniques de contournage des volumes cibles et des organes à risque* : la RCMI nécessite une compréhension approfondie de l'anatomie radiologique, ainsi que le développement des représentations 3 et 4-D, afin de délimiter correctement à la fois la tumeur, le volume cible et les organes à risque ;
- *définir avec précision les objectifs dosimétriques* (dose prescrite et doses limites aux organes à risque), afin d'éviter le risque d'une dose anormalement élevée aux tissus sains et celui d'une dose trop faible à la tumeur (11, 46) ;

- *mettre en place un système d'assurance qualité spécifique* : au regard de ce qui est cité ci-dessus, l'acquisition des données de base et la validation de l'ensemble des procédures, nécessaires à la mise en œuvre de la RCMI, nécessitent une précision supérieure à celle d'une radiothérapie conventionnelle et exigent un système d'assurance qualité spécifique, primordiale pour la RCMI qui est significativement plus complexe que n'importe quelle autre technique de radiothérapie.
  - ▶ Le contrôle de qualité spécifique à la RCMI concerne tout d'abord les équipements, notamment le système de planification inverse et l'accélérateur linéaire d'électrons. Les protocoles sont les mêmes que pour une RTC-3D, mais les contraintes sont plus strictes et la fréquence des contrôles augmentée.
  - ▶ Dans son application clinique, la RCMI nécessite également des contrôles de qualité, lors des différentes étapes de sa réalisation (de la préparation du traitement à sa réalisation). Dans toutes ces étapes, la vérification de la position du patient est un point essentiel et récurrent qui est à vérifier avant et pendant le traitement (11).

### 1.3.5 Systèmes actuels de délivrance de la RCMI

#### ▶ RCMI par faisceaux stationnaires

La RCMI par faisceaux stationnaires utilise les lames du collimateur multilames pour moduler le profil d'intensité de chaque faisceau. Le bras de l'accélérateur reste fixe pendant l'irradiation ; en général de cinq à neuf faisceaux, avec différents angles d'incidence convergents vers un même point, sont utilisés. Le nombre de faisceaux est fonction du niveau des contraintes de doses imposées au volume cible prévisionnel (PTV), aux organes à risque et aux tissus sains au voisinage de la tumeur. Plus les volumes cibles présentent une ou des concavités importantes et une proximité des organes à risque, plus le nombre de faisceaux nécessaires pour réaliser une bonne conformation de la distribution de dose au volume cible augmente (35).

#### Technique de type « step and shoot »

En RCMI de type *step and shoot*, la modulation d'intensité résulte de l'addition d'irradiations successives, réalisées sous plusieurs angles d'incidence, à l'aide de faisceaux fixes et homogènes. Entre deux irradiations successives, les lames du collimateur se déplacent pour définir une nouvelle forme de champ à laquelle est associé un certain nombre d'unités moniteur (UM) à délivrer (35).

#### Technique type « sliding window »

En RCMI **dynamique** de type *sliding window* : l'irradiation se fait en continu, simultanément au déplacement continu des lames. Le changement de position et la vitesse des lames permettent de moduler l'intensité en chaque point du volume irradié.

#### ▶ RCMI rotationnelle

Les systèmes de RCMI rotationnelle associent à la rotation continue du bras, un mouvement continu des lames du collimateur. Ils permettent de faire varier simultanément : la vitesse de déplacement des lames, la vitesse de déplacement en rotation de la source, le débit de dose et la rotation du collimateur. Les systèmes de RCMI rotationnelle comprennent l'arcthérapie avec modulation d'intensité (*intensity modulated arc therapy* ou IMAT), l'arcthérapie volumétrique avec modulation d'intensité (*volumetric modulated arc therapy* ou VMAT). Ils incluent l'arcthérapie dite « hybride » (HYBRID ARC<sup>10</sup>) et la RCMI hélicoïdale (TOMOTHÉRAPIE<sup>11</sup>) (25, 47).

<sup>10</sup> Un traitement par HYBRID ARC combine des arcs dynamiques, avec des faisceaux statiques de RCMI, avec des intervalles spécifiques le long de chaque arc.

Seules sont traitées dans ce rapport, les techniques de RCMI dites « classiques » et la tomothérapie, techniques qui ont fait l'objet d'une précédente évaluation en 2006. Les autres techniques ne rentrent pas dans le champ d'évaluation du présent rapport.

### 1.3.6 Diffusion de la RCMI en France

En France, les traitements par RCMI peuvent être réalisés au moyen d'appareils dédiés ou d'accélérateurs polyvalents, équipés de modules additionnels appropriés. D'après l'Institut national du cancer, les données de 2012 de l'Observatoire national de la radiothérapie sur la pratique de la RCMI (10) (issues d'un retour de réponses recueillies auprès de 163 centres français), montrent que 44 % des centres en France utilisent la RCMI (classique), 28 % la RCMI par arcthérapie et 7 % la tomothérapie. La répartition du nombre de patients par technique est décrite ci-dessous (tableau 2).

**Tableau 2. Techniques de RCMI pratiquées en France en 2012, toutes indications confondues, données de l'Observatoire national de la radiothérapie, d'après l'Institut national du cancer, 2014 (10)**

Techniques de RCMI	Centres ayant pratiqué la technique dans l'année		Total patients	
	Nombre	%	Nombre	%
RCMI	71	44 %	1 0304	5,9 %
RCMI par Arcthérapie volumique	45	28 %	1 0595	6,1 %
Tomothérapie	11	7 %	2 540	1,5 %

Le traitement du cancer du col utérin par RCMI représente, par ordre de fréquence, la troisième indication respectivement après les cancers de la prostate et des voies aérodigestives supérieures. Dans plus de la moitié des centres, cette technique est utilisée chez 50 à 100 % des patientes (cf. tableau 3).

**Tableau 3. Utilisation de la RCMI dans le cancer du col utérin, données de l'Observatoire national de la radiothérapie, d'après l'Institut national du cancer, 2014 (10)**

Nombre de patientes traitées en 2012	1 668
Nombre de centres ayant déclarés des patientes <sup>a</sup>	87 centres
Ordre de fréquence après la prostate <sup>b</sup> et l'ORL <sup>c</sup>	3 <sup>e</sup> indication

<sup>11</sup> La TOMOTHERAPY est un appareil dédié à la RCMI. Il associe un accélérateur linéaire délivrant une irradiation avec modulation d'intensité et une fonction scanner intégrée. Le traitement est effectué en mode hélicoïdal : l'accélérateur effectue une rotation continue dans un anneau pendant que la table de traitement sur laquelle est positionné le patient, se déplace longitudinalement. À ce jour trois appareils sont installés en France.

% des patientes traitées par RCMI pour le col de l'utérus	Nombre de centre (sur un total de 87 centres)
76 à 100 %	33
51 à 75 %	6
26 à 50 %	18
0 à 25 %	30

(a) : 87/167 centres en France interrogés par l'INCa

(b) : 1<sup>ère</sup> indication : prostate avec environ 10711 patients traités en 2012

(c) : 2<sup>e</sup> indication : voies aérodigestives supérieures avec environ 7 884 patients traités en 2012

## 1.4 Aspects réglementaires

La RCMI est soumise à plusieurs niveaux de réglementations.

### ► Réglementation relative à la mise sur le marché des dispositifs médicaux

Seuls les dispositifs médicaux marqués CE par leurs fabricants, au titre de la directive européenne 93/42/CEE (48), sont susceptibles de pouvoir être achetés en vue de constituer une installation de radiothérapie ou un élément de cette installation (49). Les équipements utilisés en radiothérapie sont aujourd'hui des dispositifs médicaux classe IIb<sup>12</sup>. Toutefois, des initiatives sont en cours afin de reclasser les équipements de radiothérapie en classe III, ce qui correspond au plus haut niveau de risque (50).

#### **Remarque**

*Pour obtenir un marquage CE et pénétrer le marché européen, les accélérateurs linéaires et autres équipements utilisés en radiothérapie ne font pas l'objet d'une validation clinique pour des indications spécifiques (51). Cette faible entrave réglementaire pour accéder au marché constitue un défi pour les autorités de santé. Le cas des techniques de radiothérapie est, d'autant plus complexe, que l'innovation concerne souvent la dose d'irradiation correcte pour viser le volume cible de manière précise, en ayant recours à des dispositifs médicaux multiples (logiciels et « hardware ») provenant de différents fabricants (51).*

### ► Réglementation relative à l'autorisation d'utiliser des dispositifs de radiothérapie externe

L'utilisation des dispositifs de radiothérapie externe émettant des rayonnements ionisants nécessite une double autorisation (49) :

- l'autorisation d'activité de traitement du cancer accordée par l'agence régionale d'hospitalisation en vertu de l'article L. 6122-1 du Code de la santé publique (CSP), dans les conditions prévues aux articles R. 6123-86 à R. 6123-89, R. 6123-93 et D. 6124-133 du même code ;  
l'autorisation d'utilisation d'accélérateurs d'électrons à usage médical prévue par l'article L. 1333-4 du Code de la santé publique. Cette autorisation est délivrée par l'Autorité de sûreté nucléaire (ASN) dans les conditions prévues par les articles R. 1333-23 et suivants du même code.

<sup>12</sup> L'annexe IX de la directive 93/42/CEE (48) définit les critères de classification des DM en 4 classes, en fonction du caractère invasif, de la durée d'exposition du patient et de la localisation anatomique. Cette classification a vocation à proportionner le niveau de contrôle avant mise sur le marché.

### ► Réglementation applicable en matière de contrôle de qualité et de contrôle de radioprotection des dispositifs

Les installations de radiothérapie externe sont soumises à un double régime de contrôle. Celui prévu par l'article L. 5212-1 du Code de la santé publique et les articles R. 5212-25 à R. 5212-35, en vertu de l'arrêté du 3 mars 2003 (52), sur l'ensemble des dispositifs médicaux utilisés pour la réalisation des actes de radiothérapie.

Ce contrôle est à la fois, **interne**, réalisé par l'exploitant des dispositifs ou sous sa responsabilité par un prestataire externe de son choix et **externe**, réalisé par un organisme de contrôle indépendant agréé par l'Agence de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Dans les 2 cas, les contrôles sont réalisés selon des modalités fixées par décisions du directeur général de l'ANSM. Le contrôle de qualité des dispositifs médicaux a pour objet le contrôle des caractéristiques et performances de ces dispositifs.

L'installation de radiothérapie externe est également soumise aux contrôles de radioprotection prévus par l'article R. 231-84 du Code du travail (49).

### ► Réglementation applicable en matière de matériovigilance et de radioprotection

- La déclaration d'événement significatif de radioprotection (ESR) survenu en radiothérapie à l'Autorité de sûreté nucléaire (ASN), ainsi qu'au Directeur général de l'Agence régionale de santé dès lors qu'un patient est impliqué: articles L.1333-3 et R.1333-109 du CSP.
- La déclaration des incidents de matériovigilance mettant en cause un dispositif médical de radiothérapie à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) : articles L.5212-2 et R.5212-14 du CSP.

## 1.5 Conditions actuelles de la prise en charge par l'Assurance maladie

### 1.5.1 Pour la RCMI

Tableau 4. Actes de RCMI inscrits à la CCAM

Code	Texte
17.4.2.2	<b>Séances d'irradiation externe avec modulation d'intensité</b> <i>Comprend : irradiation externe avec modulation d'intensité par collimateur multilames</i>
ZZNL050	<b>Séance d'irradiation externe par accélérateur linéaire avec modulation d'intensité, sans contrôle de la position de la cible</b> <i>Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité [RCMI], sans guidage</i> <i>Indication : tumeur de la tête et du cou lorsqu'une protection des glandes salivaires est nécessaire ; tumeur du rachis ; tumeur de la base du crâne et de la voute, à l'exclusion de gliome de haut grade</i>
ZZNL051	<b>Séance d'irradiation externe par machine dédiée produisant des photons avec modulation d'intensité et contrôle de la position de la cible par imagerie [IGRT]</b> <i>Indication : tumeur de la tête et du cou lorsqu'une protection des glandes salivaires est nécessaire ; tumeur de la prostate ; tumeur du rachis ; tumeur de la base du crâne et de la voute, à l'exclusion de gliome de haut grade ; irradiation corporelle totale</i>
ZZNL054	<b>Séance d'irradiation externe par accélérateur linéaire avec modulation d'intensité, avec contrôle de la position de la cible</b> <i>À l'exclusion de : séance d'irradiation externe par machine dédiée produisant des photons, avec modulation d'intensité par collimateur multilames et contrôle de la position de la cible par imagerie (ZZNL051)</i>

*Indication : tumeur de la tête et du cou lorsqu'une protection des glandes salivaires est nécessaire ; tumeur de la prostate ; tumeur du rachis ; tumeur de la base du crâne et de la voute, à l'exclusion de gliome de haut grade*

Source : Ameli, CCAM version 39 applicable au 1<sup>er</sup> janvier 2015

**Tableau 5. Liste des GHM dans le cadre de la RCMI**

Code	Texte
28Z18Z	<b>Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, en séances</b>
28Z19Z	<b>Préparations à l'irradiation externe par RCMI ou techniques spéciales</b>

Source : ATIH. Manuel des GHM - version 11d du 1<sup>er</sup> mars 2012

### 1.5.2 Pour la radiothérapie conventionnelle

Sont exclus ici les actes liés à la préparation à une irradiation externe.

**Tableau 6. Actes pour une irradiation externe « standard » inscrits à la CCAM**

Code	Texte
<b>17.4.2.1</b>	<b>Séances d'irradiation externe</b>
ZZNL048	<b>Séance d'irradiation externe par accélérateur linéaire de puissance égale ou supérieure à 5 mégavolts [MV], équipé d'un collimateur multilame</b>
ZZNL053	<b>Séance d'irradiation externe par accélérateur linéaire de puissance égale ou supérieure à 5 mégavolts [MV], sans système de contrôle du positionnement</b>
ZZNL061	<b>Séance d'irradiation externe par machine de puissance inférieure à 5 mégavolts [MV]</b> <i>Séance d'irradiation de contact de lésion cutanée À l'exclusion de : séance d'irradiation de contact endocavitaire (ZZNL066)</i>
ZZNL062	<b>Séance d'irradiation externe par accélérateur linéaire de puissance égale ou supérieure à 5 mégavolts [MV], équipé d'un système de repositionnement</b> <i>À l'exclusion de : séance d'irradiation externe par accélérateur linéaire de puissance égale ou supérieure à 5 mégavolts [MV], équipé d'un système de repositionnement guidé par imagerie [IGRT] (ZZNL063)</i>
ZZNL063	<b>Séance d'irradiation externe par accélérateur linéaire de puissance égale ou supérieure à 5 mégavolts [MV], équipé d'un système de repositionnement guidé par imagerie [IGRT]</b>
ZZNL064	<b>Séance d'irradiation externe par accélérateur linéaire de puissance égale ou supérieure à 5 mégavolts [MV], équipé d'imagerie portale</b>
ZZNL065	<b>Séance d'irradiation externe par accélérateur linéaire de puissance égale ou supérieure à 5 mégavolts [MV], équipé d'un collimateur multilame et d'imagerie portale</b>

Source : Ameli, CCAM version 39 applicable au 1<sup>er</sup> janvier 2015

Tableau 7. Liste des GHM pour irradiation externe « standard »

Code	Texte
28Z23Z	Techniques complexes d'irradiation externe avec repositionnement, en séances
28Z24Z	Techniques complexes d'irradiation externe sans repositionnement, en séances
28Z25Z	Autres techniques d'irradiation externe, en séances

Source : ATIH. Manuel des GHM - version 11d du 1<sup>er</sup> mars 2012

## 1.6 Identification dans les nomenclatures étrangères

Tableau 8. Libellés identifiés dans les nomenclatures étrangères pour une irradiation par RCMI

Nomenclature	Code	Libellé
Américaine (CPT 2011)	77301	<p><b>IMRT Treatment Planning</b></p> <p><i>Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) plan, including dose-volume histograms for target and critical structure partial tolerance specifications.</i></p> <p><i>(Dose plan is optimized using inverse or forward planning technique for modulated beam delivery (e.g., binary dynamic MLC) to create highly conformal dose distribution. Computer plan distribution must be verified for positional accuracy based on dosimetry verification of the intensity map with verification of treatment set-up and interpretation of verification methodology).</i></p> <p><i>This code is typically reported only once per course of IMRT.</i></p>
	77418	<p><b>IMRT Treatment Delivery</b></p> <p><i>Collimator-based IMRT Treatment Delivery.</i></p> <p><i>Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) delivery, single or multiple fields/arcs, via narrow spatially and temporally modulated beams, binary, dynamic MLC, per treatment session</i></p>
	0073T	<p><b>Compensator-based IMRT Treatment Delivery</b></p> <p><i>Compensator-based beam modulation treatment delivery of inverse planned treatment using three or more high resolution (milled or cast) compensator convergent beam modulated fields, per treatment session.</i></p>
	(cf. note de bas de page <sup>13</sup> )	<p><b>Image Guided Radiation Therapy</b></p> <p><i>Image Guided Radiation Therapy (IGRT) utilizes imaging technology to modify treatment delivery to account for changes in the position of the intended target. IGRT is used in conjunction with IMRT in patients whose tumors are located near or within critical structures and/or in tissue with inherent setup variation. Thus, although IGRT is a distinct service, it may be used and documented along with IMRT treatment delivery (77418) when necessary.</i></p>
australienne (MBS)		Non identifiés <sup>14</sup>

<sup>13</sup> CPT Codes for IGRT: 76950 – Ultrasonic guidance for placement of radiation therapy fields; 77014 – Computed tomography guidance for placement of radiation fields; 77421 – Stereoscopic x-ray guidance for localization of target volume for the delivery of radiation therapy; 0197T – Intra-fraction localization and tracking of target or patient motion during delivery of radiation therapy (e.g. 3D positional tracking, gating, 3D surface tracking), each fraction of treatment.

belge (INAMI 2012)	444452 444463	<p><b>Traitement par irradiation externe</b></p> <p>Une ou plusieurs localisations dans un même volume cible par haute énergie ou gammathérapie (accélérateur linéaire, télécobalt, neutrons, protons).</p> <p>Honoraires supplémentaires lors de la prestation 444393-444404 (premier planning) pour le calcul de la dose individuelle avec utilisation d'un programme de modulation d'intensité pour irradiation avec un collimateur multilames chez des patients de catégorie 3 ou 4.</p>
québécoise (RAMQ 2011)	08564 <sup>15</sup>	<b>Radiothérapie avec modulation d'intensité</b>
	08504	<b>Radiothérapie avec modulation d'intensité par planification inverse</b>

## 1.7 RCMI dans le cancer du col de l'utérus

Selon la littérature examinée (21, 23, 26-28, 31), la RCMI occuperait une place dans la stratégie thérapeutique pour des situations spécifiques de cancer du col de l'utérus où une radiothérapie est indiquée (cf. 1.3). En France, les données de pratique montrent que sur les 3 028 nouveaux cas de cancer du col de l'utérus identifiés par an, 1 668 sont traités par RCMI (données 2012 de l'Observatoire national de la radiothérapie) et plus de la moitié des centres (sur les 87 centres ayant répondu à l'enquête) traitent 50 à 100 % de leurs patientes avec cette technique (10).

### 1.7.1 Intérêts revendiqués

L'intérêt potentiel de la RCMI dans le cancer du col de l'utérus serait l'épargne des tissus sains, avec une couverture du volume cible identique à la technique classique et une possibilité d'escalade de dose, sans augmenter le risque de complications.

De l'utilisation de la RCMI dans le cancer du col de l'utérus, il est attendu une diminution des toxicités communes aux traitements radiothérapeutiques des cancers pelviens et qui sont d'ordre gastro-intestinal, uro-génital et hématologique (notamment dans le cas d'une chimiothérapie concomitante). De la diminution de ces toxicités, il est également attendu une diminution du nombre d'interruptions de traitement, notamment dans le cas d'une chimiothérapie concomitante et enfin grâce à la possibilité d'escalade de dose, cette technique pourrait améliorer le contrôle locorégional de la tumeur (21, 23, 27).

Pour les patientes post-hystérectomisées, il est attendu que la RCMI diminue les effets secondaires digestifs, souvent plus sévères que dans le cas de l'irradiation pelvienne avec utérus intact, du fait de l'insinuation de l'intestin grêle dans le lit chirurgical (21, 26, 28, 31).

Enfin, la RCMI pourrait avoir un intérêt chez les patientes avec un envahissement ganglionnaire, l'irradiation à champ étendu étant associée à une forte incidence de toxicité gastro-intestinale, il est attendu que la RCMI diminue cette toxicité (21, 27, 31).

### 1.7.2 Difficultés potentielles

L'une des difficultés de la RCMI, dans le traitement du cancer du col de l'utérus, est le mouvement des organes dans la région pelvienne. En présence de variations inter- ou intra-fractionnelles<sup>16</sup> des

<sup>14</sup> Une note de cadrage concernant la RCMI a été publiée par l'agence australienne d'évaluation des technologies de santé: *Medical Services Advisory Committee (MSAC): Assessment 1182 - The use of Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) and Image Guided Radiation Therapy (IGRT) in the treatment of cancer.*

<sup>15</sup> L'acte codé 08504 et l'acte codé 08564 sont mutuellement exclusifs.

organes, la dose délivrée ne peut être évaluée de façon précise (21, 31). L'utilisation de fortes doses couplées à des contourages serrés, comme c'est souvent le cas en RCMI, signifie qu'une erreur au niveau de la mise en place du traitement ou encore, un changement dans le positionnement du patient, pourraient déplacer le volume cible en dehors de la région des doses élevées et y substituer un organe à risque (OAR) (30).

Par ailleurs, le remplissage et la plénitude de la vessie et du rectum peuvent également influencer la position quotidienne des OAR (intestin grêle, rectum, vessie et os pelvien). De plus, l'effet de la régression de la tumeur, au cours d'un traitement radiothérapeutique (quelle que soit la technique), est également à prendre en compte. La régression topographique du volume tumorale demeure très variable. En cas de régression tumorale, les OAR peuvent se déplacer dans la zone qui serait habituellement irradiée par des doses élevées (21, 27, 53).

Certains auteurs considèrent que le mouvement des organes et la déformation/régression tumorale présentent plus de difficultés chez une patiente avec l'utérus intact par rapport à une patiente en post-hystérectomie (21, 31). Les marges importantes recommandées pour prendre en compte les mouvements de l'utérus, du col et du vagin, notamment dans l'axe antéro-postérieur, limitent le gain attendu de la RCMI (54). Pour cette raison, l'utilisation de la RCMI, chez des patientes avec un utérus intact reste, pour certains auteurs, du domaine de la recherche clinique (21, 26, 28, 31, 53, 54).

---

<sup>16</sup> La *variation inter-fractionnelle* correspond à un déplacement ou à une déformation d'un organe au fil des séances de radiothérapie. Quant à la *variation intra-fractionnelle*, celle-ci correspond à un déplacement ou à une déformation d'un organe au cours d'une même séance de radiothérapie.

## 2. Méthode d'évaluation

La méthode d'évaluation utilisée dans ce rapport par la HAS repose sur :

- l'analyse critique des données identifiées de la littérature scientifique ;
- la position argumentée de professionnels de santé et de représentants de patients réunis dans un groupe de travail ;
- la consultation de parties prenantes.

### 2.1 Recherche et sélection documentaires

#### 2.1.1 Bases automatisées de données bibliographiques

<b>Recherches sur bases de données</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Medline</i><sup>17</sup></li> </ul>
<b>Recherches complémentaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sites internet d'agences d'évaluation de technologies de santé ; site internet d'organismes professionnels<sup>18</sup> ; références des publications identifiées.</li> </ul>
<b>Période de recherche</b> <sup>19</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recherche initiale sur <i>Medline</i> : 01/01/2006 au 16/01/2012. Une veille bibliographique a été conduite au-delà. Les périodes de veille étaient : 02/2012 ; 04/2012 ; 09/2012 ; 01/2013 ; 04/2013 ; 06/2013 ; 07/2013 ; 06/2014.</li> <li>• Recherche initiale sur sites internet : 02/2012 ; 03/2012. Une veille bibliographique a été conduite en 03/2013.</li> </ul>

#### 2.1.2 Critères de sélection (formulation PICOTS<sup>20</sup>)

##### ► Études cliniques

<b>Patient</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientes présentant un cancer du col de l'utérus</li> </ul>
<b>Intervention</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité</li> </ul>
<b>Comparateur</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (RTC-3D)</li> </ul>
<b>Critères de jugement (cliniques)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Sécurité clinique</i> : diminution des effets secondaires (aigus et tardifs), de grades 3 à 4 selon le CTCAE<sup>21</sup> (cf. annexe 2) au niveau des organes à risque.</li> <li>• <i>Efficacité clinique</i> : contrôle tumoral, taux de survie globale, taux de récurrence, taux de rechute, taux d'échec, survie sans progression, survie sans maladie.</li> </ul>
<b>Délai de suivi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aucun critère de délai n'a été imposé.</li> </ul>

<sup>17</sup> L'équation de recherche est présentée en annexe 3.

<sup>18</sup> La liste des sites consultés ainsi que les résultats sont présentés en annexes 4 et 5.

<sup>19</sup> Cette période de recherche documentaire vise à actualiser l'évaluation publiée en décembre 2006 par la HAS.

<sup>20</sup> Acronyme pour *Patient, Intervention, Comparator, Outcome, Time, Study design*.

<sup>21</sup> *Common Terminology Criteria for Adverse Events*.

<b>Schéma d'étude</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>En priorité</u> : études comparatives randomisées et revues systématiques.</li> <li>• <u>A défaut</u> : études comparatives non randomisées, études prospectives.</li> <li>• <u>A défaut</u> : études rétrospectives, séries de cas.</li> </ul>
-----------------------	---

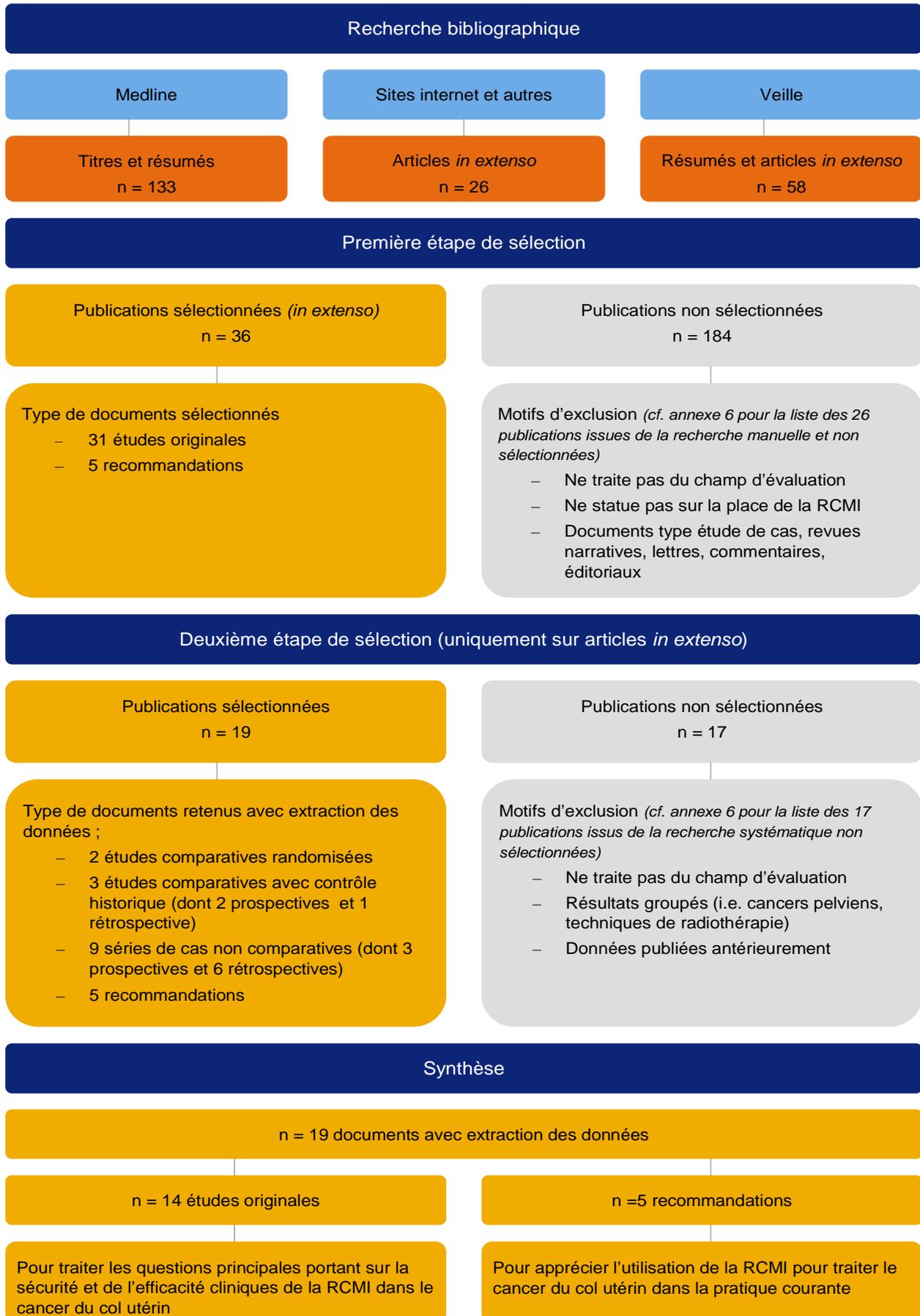
► **Recommandations, *guidelines*, rapports de technologie de santé**

<b>Recherche spécifique</b>	Document traitant de la RCMI dans le cancer du col de l'utérus en pratique courante.
<b>Critère d'inclusion</b>	Documents statuant sur la place de la RCMI dans le cancer du col de l'utérus.

### 2.1.3 Diagramme de sélection bibliographique

L'ensemble du processus de sélection est résumé dans le schéma ci-dessous. Ce diagramme inclut les critères d'exclusion des études.

**Figure 1 : Processus de sélection bibliographique et synthèse des résultats**



## ► Résultats

Au total, 19 documents ont été retenus pour répondre aux questions du champ de l'évaluation. Les documents non sélectionnés sont présentés avec motifs d'exclusion en annexe 6. Ces documents proviennent soit de la recherche manuelle<sup>22</sup>, soit de la deuxième étape de sélection bibliographique.

Les documents sélectionnés sont les suivants :

### Etudes comparatives

- 2 études prospectives, randomisées (55, 56) ;
- 1 série de cas prospective avec contrôle historique (57) ;
- 2 série de cas rétrospective avec contrôle historique (58, 59).

### Etudes non comparatives

- 3 séries de cas prospectives (60-62) ;
- 6 séries de cas rétrospectives (63-68).

### Recommandations

- 5 recommandations (69-73).

#### 2.1.4 Études cliniques en cours

- ***Évaluation médico-économique comparant la Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité (RCMI) réalisée par, Tomothérapie Hélicoïdale (HI ART) et Arc thérapie dynamique (RAPIDARC, VMAT) dans les cancers pelviens avec irradiation ganglionnaire (prostate, col utérin, canal anal)***

Étude française, promoteur Centre René Gauducheau, référence clinicaltrials.gov NCT01325961, (120 patients à recruter, date de fin 2015).

Il s'agit d'une étude comparative, non randomisée, multicentrique, dont l'objectif principal est d'évaluer les différences de coût entre deux techniques de RCMI dans le cancer de la prostate, du col de l'utérus et du canal anal. Parmi les critères secondaires d'évaluation, se trouvent des paramètres cliniques tels que la toxicité au niveau de la peau et de la muqueuse et les facteurs pronostiques de toxicité et d'efficacité.

- ***A Randomized Phase III Study of Standard vs. IMRT Pelvic Radiation for Post-Operative Treatment of Endometrial and Cervical Cancer (TIME-C) NCT01672892 (74)***

Étude américaine, promoteur *Radiation Oncology Therapy Group* (RTOG), référence clinicaltrials.gov NCT01672892 (281 patients à recruter, date de fin 2019).

Il s'agit d'une étude comparative randomisée, multicentrique, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de 2 méthodes d'irradiation (la RTC-3D et la RCMI) dans les traitements du cancer de l'endomètre et du col utérin après traitement chirurgical.

- ***Intensity Modulated Radiation Therapy With Cisplatin and Gemcitabine to Treat Locally Advanced Cervical Carcinoma.***

Étude américaine, promoteur *University of California*, référence clinicaltrials.gov NCT01554410 (18 patients à recruter, date de fin prévue août 2014).

Il s'agit d'une étude de phase I dont l'objectif primaire est de démontrer, chez des patientes avec un cancer du col de l'utérus localement avancé et traitées par RCMI pelvienne, que l'administration

<sup>22</sup> Cette recherche comprend la recherche de références à l'aide des listes bibliographiques des articles.

du cisplatine avec une dose plus forte de Gemcitabine peut être donnée en toute sécurité. L'hypothèse étant que l'utilisation de la RCMI, réduirait les toxicités gastro-intestinale et hématologique ce qui permet d'augmenter les doses de Gemcitabine.

## 2.2 Groupe de travail

### 2.2.1 Constitution

Pour constituer le groupe de travail, les différentes spécialités suivantes ont été sollicitées pour participer à cette évaluation effectuée de façon concomitante avec celle du canal anal<sup>23</sup> : radiothérapie, physique médicale, oncologie médicale, radiologie, médecine générale, gynécologie chirurgicale, gynécologie médicale, gastroentérologie, chirurgie digestive, et coloproctologie.

Le groupe de travail a été constitué par des professionnels de santé, indiqués par les organismes professionnels suivants :

- Collège français de chirurgie générale, viscérale et digestive :
  - *Fédération de chirurgie viscérale et digestive (FCVD)* ;
  - *Société française de chirurgie viscérale et digestive (SFCD)*
- Collège national des gynécologues et des obstétriciens français (CNGOF) ;
- Conseil national professionnel d'hépatogastroentérologie (CNP-HGE) :
  - *Fédération francophone de cancérologie digestive (FFCD)* ;
  - *Société nationale française de coloproctologie (SNFCP)* ;
  - *Société nationale française de gastroentérologie (SNFGE)*
- Conseil national de cancérologie :
  - *Fédération française des oncologues médicaux (FFOM)* ;
  - *Société française de radiothérapie oncologique (SFRO)* ;
  - *Société française de chirurgie oncologique (SFCO)*
- Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale (FNCGM) ;
- Société de chirurgie gynécologique et pelvienne (SCGP) ;
- Société française d'oncologie gynécologique (SFOG) ;
- Société française de physique médicale (SFPM) ;
- Société française de radiologie (SFR).

Le Collège de la médecine générale, avait également été sollicité mais n'a pas indiqué de noms.

Le groupe de travail a été complété par des représentants associatifs :

- Association nationale des malades du cancer de la prostate (ANAMACaP) ;
- Collectif K.

### 2.2.2 Composition

Les membres ayant participé au groupe de travail sont :

Monsieur le Professeur David AZRIA, oncologue radiothérapeute, Institut du Cancer de Montpellier, Montpellier, Hérault ;

Madame Fabienne BIDAULT, radiophysicienne, Centre Georges François Leclerc, Dijon, Côte-d'Or ;

Monsieur le Docteur Pierre Etienne CAILLEUX, oncologue radiothérapeute, SCP CAILLEUX & BRETAUDEAU-CORT37, Chambray-les-Tours, Indre-et-Loire ;

Monsieur le Professeur Olivier CHAPET, oncologue radiothérapeute, Centre hospitalier Lyon Sud HCL, Pierre Bénite, Rhône ;

<sup>23</sup> Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité dans le cancer du canal anal (évaluation en cours, rapport prévu pour 2015).

Madame le Docteur Frédérique CVITKOVIC, oncologue médical, Institut Curie Hôpital René Huguenin, Saint-Cloud, Hauts-de-Seine ;

Monsieur le Docteur Jérôme DELEFORTRIE, gynécologue obstétricien, Polyclinique de l'Atlantique, Saint-Herblain, Loire-Atlantique ;

Monsieur le Docteur Eric FRANCOIS, oncologue médical, Centre Antoine Lacassagne, Nice, Alpes-Maritimes ;

Monsieur le Professeur Jean-Pierre GERARD, oncologue radiothérapeute, Centre Antoine Lacassagne, Nice, Alpes-Maritimes ;

Monsieur le Docteur Frédéric GUYON, gynécologue obstétricien, Institut Bergonié, Bordeaux, Gironde ;

Monsieur Grégory HANGARD, radiophysicien, Institut Claudius Regaud, Toulouse, Haute-Garonne ;

Madame le Docteur Pascale MARIANI, chirurgien digestif, Institut Curie, Paris ;

Monsieur le Docteur Jean MENARD, radiothérapeute, Hôpital Saint-Louis, Paris ;

Monsieur Jacques MOREAU, vice-Président ANAMACaP, Laval, Mayenne ;

Monsieur le Professeur Yann PARC, chirurgien digestif, Hôpital Saint-Antoine, Paris ;

Monsieur le Docteur Benjamin SCHIPMAN, oncologue radiothérapeute, Hôpital privé Sainte-Marie, Chalon-sur-Saône, Saône-et-Loire ;

Madame Françoise SELLIN, vice-Présidente Collectif K, Paris ;

Monsieur le Docteur Vincent SERVOIS, radiologue, Institut Curie, Paris ;

Madame le Docteur Estelle WAFO, gynécologue obstétricienne, Centre Hospitalier de Marne-la-Vallée, Jossigny, Seine-et-Marne.

### **2.2.3 Déclaration d'intérêts**

Les déclarations publiques d'intérêts (DPI) des membres du groupe de travail ont toutes été analysées selon le « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » de la HAS (75). Aucun des membres du groupe de travail n'a déclaré d'intérêt majeur en relation avec le sujet de cette évaluation. Ces DPI sont consultables sur le site de la HAS ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

### **2.2.4 Recueil de la position argumentée du groupe de travail**

Le groupe de travail s'est réuni le 26 avril 2013 (cf. participants 2.2.2), le compte rendu *in extenso* de la réunion est intégré dans la rubrique « recueil de la position des experts » (cf. chapitre 5). Il restitue les échanges qui ont eu lieu entre les différents intervenants, les avis exprimés, notamment sur l'analyse de la littérature, la place qu'occupe ou que devrait occuper la RCMI, en France, dans le traitement du cancer du col utérin. Il a été validé par tous les membres du groupe de travail, à l'exception d'un seul expert.

En fin de réunion, un questionnaire relatif à la méthode d'interrogation du groupe de travail (questionnaire d'auto-évaluation) a été complété par les différents participants. Le questionnaire et la synthèse des réponses des participants sont reportés en annexe 10 de ce document.

## **2.3 Audition des parties prenantes**

### **2.3.1 Justification de l'intégration de cette étape au processus général d'évaluation**

La décision de réaliser une audition des parties prenantes est intervenue pendant le processus d'évaluation, à l'issue de la réunion du groupe d'experts. Cette modalité supplémentaire d'interrogation des professionnels s'est substituée à l'étape « groupe de lecture », initialement prévue et validée par le collège de la HAS, lors de la phase de cadrage de ce sujet (3). Cette décision a été motivée par une position ferme des experts du groupe de travail, qui devant l'absence

de données cliniques robustes (études prospectives comparatives) ont avancé, sur la base de leur expérience, les arguments suivants :

1. la réalisation d'études cliniques comparatives RCMI vs RTC-3D n'est pas nécessaire pour prouver que la RCMI fait mieux en termes de sécurité que la RTC-3D.
  - Les experts partent du raisonnement physique que la technique de RCMI permet : de mieux délivrer les doses choisies aux organes cibles, de s'adapter aux volumes concaves et de diminuer l'irradiation aux organes avoisinants. Ces améliorations dosimétriques permettraient d'en tirer une conclusion sur les bénéfices attendus pour les patients, sans pour autant nécessiter la réalisation d'études cliniques ;
  - les connaissances de la RTC-3D sont transposables à la RCMI et il n'y a pas lieu de faire des études comparatives contrôlées.
2. la réalisation d'études cliniques comparatives RCMI vs RTC-3D pour les cancers du col utérin est difficile pour plusieurs raisons :
  - hétérogénéité des patientes (stades de cancer et comorbidités) ;
  - difficulté à recruter un nombre suffisant de patientes pour assurer la puissance statistique nécessaire ;
  - le postulat que la RCMI améliore le ratio risque/bénéfice pour les patientes rend difficile, sur le plan éthique, de proposer des études cliniques comparatives ;
  - la réalisation d'études cliniques prendrait un temps trop important et les résultats interviendraient après la diffusion de la RCMI, voire après l'émergence de technologies encore plus performantes ;
  - difficulté à trouver un financement pour les études contrôlées.
3. la réalisation d'études cliniques comparatives RCMI vs RTC-3D organe par organe n'est pas nécessaire ; il faut considérer les organes de la région pelvienne dans leur ensemble :
  - il existe aujourd'hui suffisamment de données cliniques sur la prostate, notamment en termes de sécurité, pour permettre une extrapolation aux effets indésirables potentiels de toute la région pelvienne.

La HAS a jugé nécessaire de discuter ces différents arguments, dans le cadre d'auditions des principales sociétés savantes et institutions concernées (la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO), la Société française de physique médicale (SFPM), l'Autorité de sûreté nucléaire (ASN), l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN) et la Société française de radioprotection (SFRP).

L'interrogation de ces différentes parties prenantes avait, outre l'objectif d'apporter à la HAS un éclairage sur les différents arguments évoqués plus haut, celui d'engager une réflexion plus large sur l'évaluation des progrès technologiques en radiothérapie. Cette réflexion commence par la définition :

- du caractère incrémental ou innovant d'une nouvelle technologie ;
- des standards d'évaluation selon les différents cas ;
- de la place des études dosimétriques dans l'évaluation d'une nouvelle technologie ;
- de la place des études cliniques dans l'évaluation d'une nouvelle technologie.

### **2.3.2 Méthode de consultation des parties prenantes**

Chacune des parties prenantes a été sollicitée pour désigner un représentant. Les auditions se sont déroulées entre le 13 mars et le 26 juin 2014 dans les locaux de la HAS. Les représentants de la SFPM et de la SFRO ont été entendus dans le cadre d'auditions individuelles de 2 heures environ. Les représentants de l'ASN, de l'IRSN et de la SFRP, en raison de leurs préoccupations communes pour la sûreté nucléaire et la radioprotection, ont été réunis au sein d'une même audition de 3 heures environ.

Les questions abordées, au cours des auditions ont été préalablement adressées aux différentes instances (cf. annexe 11).

Chacune des auditions a fait l'objet d'un compte rendu, à partir d'une double prise de note, du chef de projet et du chef du Service évaluation des actes professionnels de la HAS. Chaque personne auditionnée a reçu son compte rendu d'audition et a pu en vérifier la conformité avec ses propos. Les comptes rendus *in extenso* sont disponibles en annexes 12, 13 et 14.

Une synthèse des principaux éléments de réponse, apportés par les différentes instances, figure en chapitre 6 de ce document.

### 3. Sécurité et efficacité cliniques de la RCMI dans le cancer du col de l'utérus

#### 3.1 Présentation des études

Les 14 études sélectionnées et analysées avaient pour objectif d'évaluer la sécurité et/ou l'efficacité cliniques de la RCMI dans le cancer du col de l'utérus (cf. tableaux 17-20 en annexe 7). Parmi ces 14 études, 5 études ont rapporté des données comparatives, avec une autre technique de radiothérapie. Dans ce rapport, il a été entendu par radiothérapie conventionnelle (RC), l'ensemble des techniques de radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle sans modulation d'intensité.

Le schéma des études analysées et leurs effectifs se déclinent de la façon suivante :

Études comparatives		
Schéma d'étude	Effectifs (RCMI et RC)	Période de recrutement
2 études prospectives, randomisées : <ul style="list-style-type: none"> <li>Du <i>et al.</i>, 2010 (55)</li> <li>Gandhi <i>et al.</i>, 2013 (56)</li> </ul>	N = 28 (RCMI) ; N = 32 (RC) N = 22 (RCMI) ; N = 22 (RC)	2004-2008 2010-2012
1 série de cas prospective avec contrôle historique (57)	N = 135 (RCMI) ; N = 317 (RC)	RCMI : 2005-2008 RC : 1997-2005
2 séries de cas rétrospectives avec contrôle historique <ul style="list-style-type: none"> <li>Chen <i>et al.</i>, 2007 (58)</li> <li>Erpolat <i>et al.</i>, 2014 (59)</li> </ul>	N = 33 (RCMI) ; N = 35 (RC) N = 45 (RCMI) ; N = 82 (RC)	RCMI : 2002-2006 RC : recrutement antérieur à juin 2004 2004-2012
Études non comparatives		
Schéma d'étude	Effectifs (RCMI)	Période de recrutement
3 séries de cas prospectives (60-62)	N = 15 ; N = 24 ; N = 111	2006-2007 ; 2006-2009 ; 2000-2007
6 séries de cas rétrospectives (63-68)	N = 21 ; N = 58 ; N = 34 ; N = 109 ; N = 10 ; N = 36	2003-2010 ; 2005-2009 ; 2004-2009 ; 2004-2008 ; 2006-2009 ; 2002-2005

RC : radiothérapie conventionnelle ; RCMI : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité.

#### 3.2 Caractéristiques des études

##### 3.2.1 Populations cibles

Dans ce rapport, l'analyse des résultats a été faite en distinguant trois populations cibles en fonction du degré de gravité de la maladie et de la modalité d'irradiation :

- patientes hystérectomisées, irradiation post-chirurgie (n = 206 patientes) (58, 59, 61, 62, 65) ;
- patientes avec une tumeur localement avancée, irradiation sur utérus intact (56, 57, 59, 60, 62, 66, 67).

Il est à noter que ce sous-groupe de patientes correspond à la population la plus décrite dans la littérature avec 7 études totalisant 785 patientes ;

- patientes avec un envahissement ganglionnaire lombo-aortique<sup>24</sup>, irradiation à champ étendu (n = 175) (55, 63, 64, 68).

Ce choix se justifie par le fait que la gravité de la maladie, ainsi que les traitements associés impactent fortement les résultats cliniques sur le plan de la sécurité et de l'efficacité.

#### Remarque

*Deux études ont inclus deux types de population : Hasselle et al. 2011 (62) (n = 127 patientes) et Erpolat et al. 2014 (59) (n = 111 patientes). La description et les données issues de ces études sont présentées séparément (sous forme de tableau) et font l'objet d'une catégorie dénommée « patientes hystérectomisées. Plus patientes avec utérus intact ». Toutefois, lorsque les résultats en sous-groupes étaient extrapolables dans ces deux études, ils ont été présentés avec les études qui portaient sur la même catégorie de patientes (57, 58, 60, 61, 66, 67).*

### 3.2.2 Caractéristiques démographiques

Sur les 14 études, 7 sont d'origine d'Amérique du Nord (57, 60-63, 65, 68), 5 d'Asie de l'Est (55, 58, 64, 66, 67), 1 étude est indienne (56) et 1 étude turque (59). L'âge médian des patientes était compris entre 43 et 58 ans.

### 3.2.3 Caractéristiques cliniques et histopathologiques

La répartition histologique constatée dans les études paraît refléter celle qui est observée en pratique et décrite dans la littérature. Les cancers prédominants sont les carcinomes épidermoïdes (50-89,2 %), suivis des adénocarcinomes (5-35,3 %) qui représentent le deuxième type le plus fréquent du cancer du col de l'utérus.

Concernant la classification clinique des cancers, selon les critères de la FIGO qui déterminent le stade du cancer d'après la taille de la tumeur et son extension au pelvis et aux organes distants (cf. annexe 1), la répartition est hétérogène dans toutes les études. Les patientes étaient atteintes d'un cancer allant du stade IB au stade IVA. Le stade IIB étant le plus fréquent avec une incidence comprise entre 27 et 90 % selon les études. Les stades IB, IB1, IB2, IIA et IIIB arrivent en deuxième position avec une incidence comprise entre 10 et 48,6 % selon les études (cf. tableau 21 annexe 8).

L'envahissement ganglionnaire le plus fréquent est celui des ganglions pelviens (12,8 à 95,7 %), suivi par celui des ganglions para-aortiques (2,9 à 67 %). La fréquence des patientes non atteintes d'un envahissement ganglionnaire varie entre 34 et 100 % selon les études (cf. tableau 21 annexe 8).

Certaines caractéristiques, telles que la taille de la tumeur et le grade histologique, ne sont pas consignées de façon systématique, ce qui rend impossible leur exploitation dans ce rapport.

### 3.2.4 Interventions

#### ► Chirurgie antérieure

Six études ont réalisé une irradiation post-chirurgie. Pour 3 de ces études, 100 % des patientes avaient subi une hystérectomie élargie incluant la résection des ganglions (58, 61, 65). Dans les 3 autres études, le taux des interventions chirurgicales était variable : 20 % dans l'étude de Hasselle *et al.* (62), 47 % dans l'étude de Du *et al.* (55) et de 100 % dans l'étude de Zhang *et al.* (64), mais la nature de l'intervention n'a pas été précisée dans ces études (cf. tableau 22 annexe 8).

<sup>24</sup> Les ganglions lombo-aortiques et les ganglions inguinaux ne sont pas considérés comme des ganglions régionaux. La découverte d'adénopathies dans ces zones par la clinique, les différentes méthodes d'imagerie ou par le curage lombo-aortique, en cas de chirurgie première, fait classer la maladie en stade métastatique (ou stade IVB), quelle que soit l'importance de l'extension intra-pelvienne.

### ► Radiothérapie

Sur les 14 études analysées, 3 études ont réalisé le traitement de RCMI par machine dédiée (tomothérapie) (60, 61, 67).

Aucune étude n'a rapporté de données sur l'expérience, ni sur la formation de l'opérateur. Dans l'étude de Hasselle *et al.* 2011 (62), il a été précisé que celle-ci était menée dans un contexte d'apprentissage de la RCMI.

- **L'irradiation pelvienne par RCMI classique** a été réalisée dans la majorité des études (8 études sur 14) (56-58, 60, 64-67), à une dose totale moyenne d'environ 50,4 Gy dispensée par fractions de 1,8 Gy chacune. Le nombre total de fractions, quand il était précisé, était de 28. Dans 5 autres études (59, 61-63, 68), les doses d'irradiation étaient comprises entre 45 et 50,4 Gy, la dose par fraction et le nombre de fractions n'étaient pas été précisés. Une dernière étude (55) a utilisé des doses d'irradiation supérieures à celles décrites dans les autres études. Elles étaient comprises entre 58 et 68 Gy, avec des fractions de doses de 2 Gy chacune (cf. tableau 22 annexe 8).
- **L'irradiation pelvienne par tomothérapie** a été réalisée dans les études de Hsieh *et al.* (67), et de Chang *et al.* (60), à une dose totale moyenne de 50,4 Gy, dispensée par fractions de 1,8 Gy chacune. Dans une troisième étude, Schwarz *et al.* (61) ont utilisé des doses d'irradiation comprises entre 48 et 51,2 Gy (cf. tableau 22 annexe 8).
- **L'irradiation pelvienne par RC**, a été réalisée dans les 5 études qui comparaient la RCMI à la RC, à des doses comprises entre 45 et 50 Gy (55-59). Dans les études de Kidd *et al.* (57) et de Chen *et al.* (58), la dose par fraction et le nombre de fractions n'ont pas été précisés. Dans les autres études, le traitement a été dispensé dans l'étude d'Erpolat *et al.* (59) en 25 fractions de 1,8 à 2 Gy, dans l'étude de Gandhi *et al.* (56) en 28 fractions de 1,8 Gy et dans l'étude de Du *et al.* (55) en 25 fractions de 2 Gy (cf. tableau 22 annexe 8).
- **L'irradiation à champ étendu** a été réalisé dans 4 études, les doses appliquées aux ganglions para-aortiques étaient comprises entre 45 et 68 Gy (55, 63, 64, 68) (cf. tableau 22 annexe 8).

### ► Chimiothérapie concomitante

- Une chimiothérapie concomitante, à base de cisplatine, a été employée dans toutes les études. La majorité des patientes ont reçu de la cisplatine seule, à des doses correspondant à celles habituellement utilisées en pratique (30-50 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire pour 6 cycles). La proportion de patientes traitées par cisplatine seule était comprise, dans 12 études, entre 50 et 100 % (56-67). Une minorité des patientes ont été traitées par chimiothérapie combinée, les molécules utilisées en association étaient : le 5-FU, le paclitaxel ou la vinorelbine. Une étude ne précise pas les molécules de chimiothérapie utilisées (68) (cf. tableau 22 annexe 8).

### ► Curiethérapie

Dans 11 études, la majorité des patientes ont reçu un traitement par curiethérapie à haut débit (56-61, 64-68). Alors qu'une curiethérapie à bas débit n'a été utilisée que dans 3 études (55, 62, 63). Les doses et les fréquences étaient consignées de façon non systématique et non homogène (données non extraites dans ce rapport).

### 3.2.5 Suivi

Le suivi médian des patientes était compris entre 14 et 44 mois (14 études). Le rythme et la fréquence du suivi était variable selon les études (cf. tableau 12).

Le tableau 9, ci-après, résume les caractéristiques des études analysées en termes de démographie, de gravité de la maladie, de traitements anticancéreux réalisés et de suivi des patientes. Ces items sont détaillés pour chaque étude en annexe 8 (cf. tableaux 21-22).

**Tableau 9. Présentation des caractéristiques cliniques des études analysées.**

<b>Population cible des études</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ patientes hystérectomisées, irradiation post-chirurgie : 206 patientes (5 études ; effectifs : de 24 à 68) ;</li> <li>▪ patientes avec une tumeur localement avancée, irradiation sur utérus intact : 785 patientes (7 études ; effectifs allant de 10 à 452) ;</li> <li>▪ patientes avec un envahissement ganglionnaire lombo-aortique, irradiation à champ étendu : 175 patientes (4 études ; effectifs : 21, 36 et 58)</li> </ul>
<b>Caractéristiques démographiques</b>
Pays d'origine des études : États-Unis (7 études) ; Asie de l'Est [Taiwan et Chine] (5 études), Inde (1 étude), Turquie (1 étude). Age (médian) : 43-58 <sup>a</sup> .
<b>Caractéristiques histopathologiques</b>
<i>Type histologique :</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ carcinome épidermoïde : 50-100 % (14 études) ;</li> <li>▪ adénocarcinome : 5-35,3 % (13 études) ;</li> <li>▪ adénocarcinome squameux, cancer à cellule claire, petites cellules, autres : 1-14 % (9 études).</li> </ul> <i>Stades et incidences :</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ du stade IB au stade IVA (répartition hétérogène dans la majorité des études) ;</li> <li>▪ IIB (plus fréquente) : 27-90 % (8 études) ;</li> <li>▪ IB, IB1, IB2, IIA, IIIB (fréquence en 2<sup>e</sup> position) : 10-48,6 % (11 études).</li> </ul> <i>Statut des ganglions :</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ envahissements pelviens : 12,8-95% (8 études) ;</li> <li>▪ envahissements para-aortiques : 2,9-67 %<sup>b</sup> (9 études) ;</li> <li>▪ négatifs : 34-100 % (4 études).</li> </ul>
<b>Interventions</b>
<i>Radiothérapie par RCMI (14 études) :</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ irradiation pelvienne : 50,4 Gy (8 études), 45-50,4 Gy (5 études), 58 à 68 Gy (1 étude) ;</li> <li>▪ radiothérapie à champ étendu, irradiation des ganglions : 45-68 Gy (4 études).</li> </ul> <i>Radiothérapie par RC (5 études) :</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ irradiation pelvienne : 45-50 Gy (5 études) ;</li> <li>▪ irradiation pelvienne à champ étendu : 45-50 Gy (1 étude)</li> </ul> <i>Traitement par cisplatine (14 études) :</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ cisplatine seule : 50 à 100 % des patientes</li> </ul> <i>Traitement par curiethérapie : haut débit (11 études) ; bas débit (3 études).</i> <i>Statut opératoire des patientes : préopératoire (7 études) ; postopératoire (6 études) ; NR (1 étude).</i>
<b>Suivi</b>
Suivi en mois (médiane ; moyenne ; NR) : 14-44 (12 études) ; 52 (1 étude) ; NR (1 étude).

NR : non renseigné.

Notes : (a) Trois études ont indiqué une moyenne (44, 47 et 52 ans) plutôt qu'une médiane. (b) Sont exclues ici deux études : celle qui a écarté les patientes avec un envahissement des ganglions para-aortiques (0 %) et celle qui n'a sélectionné que les patientes ayant un envahissement des ganglions para-aortiques (100 %).

### 3.3 Analyse méthodologique des études

#### *Schéma et effectifs des études*

Sur les 14 études analysées, 2 sont des études prospectives randomisées (55, 56), 4 sont des séries prospectives (57, 60-62) dont une est comparative avec un groupe contrôle historique (57) et 8 sont des séries rétrospectives (58, 59, 63-68) dont deux sont comparatives avec un groupe contrôle historique (58, 59).

Toutes les études analysées avaient des effectifs faibles à moyens. Hormis l'étude prospective avec contrôle historique de Kidd *et al.* de 2010 (57), qui compte 452 patientes avec un cancer localement avancé, mais dont le bras RCMI ne compte que 135 patientes, 7 études portaient sur moins de 50 patientes et 6 études avaient un effectif compris entre 50 et 120 patientes. Pour les deux études comparatives randomisées, l'étude de Gandhi *et al.* de 2013 (56) portait sur 44 patientes (22 pour le bras RCMI et 22 pour le bras RC) et l'étude de Du *et al.* de 2010 (55) portait sur 60 patientes (28 pour le bras contrôle et 32 pour le bras RC).

#### *Définition des objectifs*

Les objectifs des 14 études analysées étaient suffisamment clairs pour identifier si l'étude recueillait des données cliniques de sécurité et/ou d'efficacité. De façon générale, les objectifs, tels que décrits, n'apportaient pas plus de précisions sur les critères cliniques soumis à l'évaluation.

#### *Choix de la population cible*

Dans toutes les études, la population cible était celle habituellement traitée par l'irradiation conventionnelle pour un cancer du col de l'utérus. Les critères d'inclusions étaient décrits pour toutes les études, les critères d'exclusions n'ont été précisés que dans 8 études (55, 56, 59, 61-63, 65, 66) (cf. annexe 7).

#### *Critères d'évaluation de la sécurité clinique*

Toutes les études ont recueilli pour les données de toxicité, au moins l'une des trois catégories suivantes : toxicité gastro-intestinale (GI), génito-urinaire (GU) et hématologique (HEMA). La gravité des effets secondaires<sup>25</sup> aigus et tardifs a été appréciée au moyen des échelles de toxicité suivantes : CTCAE<sup>26</sup> pour 11 études sur 14 (56, 57, 59-61, 63-68), RTOG<sup>27</sup> pour 8 études sur 14 (55, 56, 58, 62-64, 66, 68).

Seules les toxicités de grades 3 et 4 ont été consignées dans ce rapport.

#### *Critères d'évaluation de l'efficacité clinique*

Treize études ont évalué l'efficacité clinique de la RCMI (55-58, 60-68). Les critères d'évaluation adoptés dans les études sont reportés ci-dessous mais aucune définition claire de ces critères n'a été décrite dans les études. Tous les critères n'ont pas été évalués dans les 13 études.

- le contrôle locorégional, 4 études (58, 65-67) ;
- récurrence/échec local(e), 6 études (56-58, 61, 65, 66) ;
- récurrence/échec à distance, 5 études (56, 57, 61, 65, 66) ;
- la survie sans progression, 2 études (60, 67) ;

<sup>25</sup> La toxicité aiguë regroupe les conséquences qui se font ressentir dans les quelques jours après le traitement et jusqu'à 6 mois après, tandis que la toxicité tardive regroupe les effets secondaires qui apparaîtront entre 6 mois et 30 ans après la fin de l'irradiation.

<sup>26</sup> Cf. annexe 2.

<sup>27</sup> Radiation Therapy Oncology Group, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Late radiation morbidity scoring schema. <http://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/RTOGEORTCLateRadiationMorbidityScoringSchema.aspx>.

- la survie sans maladie, 3 études (56, 65, 66) ;
- la survie globale, 4 études (56, 65-67).

#### *Définition de la notion de « fin de traitement » dans les études*

Huit études sur 14 (55, 58, 60, 61, 65-68) ont rapporté le nombre de patientes qui avaient terminé le traitement prévu par le protocole. Toutefois, les définitions retenues pour la notion de « fin de traitement » étaient hétérogènes entre les études. Certaines études ont qualifié et quantifié la fin de traitement en recensant le nombre d'interruptions de traitement (ou les réductions de dose) que ce soit pour la radiothérapie ou pour la chimiothérapie.

#### *Consignation des décès et des pertues de vues*

La majorité des études n'ont pas renseigné les décès associés au traitement anticancéreux, à l'exception de 5 études (57, 63-66). Seule 1 étude (55) a rapporté le nombre de pertues de vue et décrit la méthode d'analyse de ces données.

#### *Cohérence des résultats avec les objectifs définis*

Globalement, les résultats présentés dans les études étaient cohérents avec les objectifs fixés (cf. tableau 8) sauf pour deux études (57, 61), qui ont présenté une partie des résultats d'efficacité sous forme de graphique (sans données numériques), ce qui rendait difficile l'exploitation des données.

#### *Principales limites méthodologiques identifiées dans les études analysées*

Les études analysées sont globalement de faible niveau de preuve, elles présentent les principales limites méthodologiques suivantes :

- études monocentriques ;
- rétrospectives (8 études sur 14) ;
- hétérogénéité des populations étudiées (différents stades cliniques FIGO) ;
- multiplicité des interventions ;
- variabilité de durée de suivi (14 à 52 mois) et hétérogénéité dans le rythme du suivi (annuel, biannuel, suivi plus long chez les patientes ayant reçu une radiothérapie conventionnelle) ;
- manque de données à long-terme ;
- manque de consignation des méthodes employées pour évaluer l'efficacité ;
- manque de consignation des décès et des pertues de vue ;
- manque de précision de l'estimation des résultats (IC95 %) ;
- déséquilibre d'effectifs et durées de suivi différentes entre les groupes dans les études avec contrôle historique ;
- dans les études avec contrôle historique, l'évolution des pratiques d'irradiation, d'imagerie et des techniques diagnostiques dans le temps rendent difficile la comparaison des données entre les groupes.

Les deux seules études contrôlées randomisées identifiées dans la littérature présentent les principales limites suivantes :

- études monocentriques ;
- de très faible puissance : 44 patientes pour l'étude de Gandhi *et al.* (56) et 60 pour l'étude de Du *et al.* (55) ;
- de durée de suivi médian très courte : 21,6 mois pour l'étude de Gandhi *et al.* (56) et environ 28 mois pour l'étude de Du *et al.* (55) ;
- dans l'étude de Du *et al.* (55), les patientes perdues de vue (environ 17 %) sont exclues, les doses d'irradiation ne sont pas les mêmes pour les deux groupes (RCMI et RC), de même que les traitements antécédents ne sont pas comparables.

## 3.4 Résultats de la sécurité clinique

Dans ce chapitre, sont reportés les résultats portant sur les toxicités aiguës et tardives gastro-intestinale (GI), génito-urinaire (GU) et hématologique (HEMA) de grades 3 à 4. Les résultats sont décrits par type de toxicité et par sous-groupes de gravité de patientes et de modalités d'irradiation. Ils sont présentés sous forme de tableaux en fin de chapitre (tableaux 10-11).

Les 3 études (60, 61, 67), qui portent sur la technique de RCMI par tomothérapie, sont présentées à part, et uniquement à titre descriptif. L'effectif extrêmement réduit des échantillons (10, 15 et 24 patientes) des études ne permet d'en tirer aucune conclusion pertinente.

### 3.4.1 Toxicité gastro-intestinale de grades 3-4

#### ► Patientes hystérectomisées, irradiation post-chirurgie

##### *Étude comparative RCMI vs RC (contrôle historique)*

Chen *et al.* (58) ont réalisé, selon un schéma rétrospectif, une comparaison entre un groupe contrôle historique de 35 patientes traitées par RC (50,4 Gy, le fractionnement n'étant pas renseigné) et un groupe de 33 patientes traitées par RCMI (50,4 Gy en 28 fractions). Aucune toxicité aiguë gastro-intestinale de grade 3 n'a été observée chez les patientes traitées par RCMI, ni chez celles traitées par RC. La toxicité tardive gastro-intestinale de grade 3, a été observée chez 5,7 % des patientes traitées par RC et n'a pas été observée chez les patientes traitées par RCMI ( $p=0,002$ ). Les auteurs ont comparé la toxicité GI globale (tous grades de sévérité confondus, y compris les grades 1 et 2) et ont observé une baisse de toxicité chez les patientes traitées par RCMI aussi bien pour la toxicité aiguë (RCMI 36 % vs RC 80 %  $p=0,00012$ ) que pour la toxicité tardive (RCMI 6 % vs RC 34 %  $p=0,002$ ).

Mais, il convient de rappeler que dans cette étude, la durée de suivi médian des patientes est différente entre les deux groupes, de 14 mois [6-25] pour les patientes traitées par RCMI et de 34,6 mois [12-52] pour celles traitées par RC. Dans ce contexte, la différence observée entre les deux groupes, notamment pour la toxicité tardive est incertaine.

##### *Études non comparatives*

La toxicité gastro-intestinale aiguë de grade 3, a été observée chez 2,9 % des patientes traitées avec une dose médiane de 50,4 Gy dans l'étude rétrospective de Folkert *et al.* 2012 (65) ( $n = 34$ ) et chez 5 % des patientes traitées avec une dose médiane de 45 Gy dans l'étude prospective de Hasselle *et al.* (62) ( $n = 22$ ). Aucune des 2 études n'a rapporté de toxicité aiguë de grade 4, ni de toxicité tardive pour des durées de suivi médian de 44 mois (NR-NR) et 26,6 mois [5,4-99], respectivement pour les études de Folkert *et al.* (65) et Hasselle *et al.* (62).

##### Étude réalisée par technique de tomothérapie

Une seule étude prospective, portant sur des patientes hystérectomisées présentant une tumeur précoce et traitées par tomothérapie à une dose totale comprise entre 48 et 51,2 Gy, a été identifiée (61). La toxicité gastro-intestinale aiguë de grade 3 a été observée chez 12 patientes, soit 50 % de l'effectif de l'étude ( $n = 24$ ), la toxicité tardive n'a pas été renseignée.

#### ► Patientes avec une tumeur localement avancée, irradiation sur utérus intact

##### *Étude comparative randomisée RCMI vs. RC*

Gandhi *et al.* (56) ont comparé, selon un schéma prospectif randomisé, la RCMI ( $n=22$ ) à la RC ( $n=22$ ). Les patientes incluses dans les deux groupes présentaient des stades de cancer comparables. Le schéma de fractionnement était le même pour les deux groupes (28 fractions de 1,8 Gy étalées sur 3 semaines), les doses d'irradiation étaient sensiblement différentes. La dose au pelvis

était de  $50,68 \pm 0,40$  pour le groupe RCMI et de  $49,44 \pm 4,37$  pour le groupe RC. La dose aux ganglions était de  $51,52 \pm 0,26$  pour le groupe RCMI et de  $52,01 \pm 1,1$  pour le groupe RC. La durée de suivi médian était sensiblement la même pour les deux groupes (RCMI 21,6 mois [7,7-34,4] et RC 21,7 mois [10,7-37,4]). Le taux de toxicité aiguë (grades 3 et 4 confondus), était significativement différent entre les deux groupes, 4,5 % pour le groupe RCMI et 27,3 % pour le groupe RC ( $p=0,047$ ). La toxicité tardive gastro-intestinale (grades 3 et 4 confondus), était significativement différente entre les deux groupes ( $p=0,011$ ), 13,6 % pour les patientes traitées par RCMI et 50 % pour celles traitées par RC. Le délai moyen d'apparition des toxicités n'a pas été décrit.

Les principales limites de cette étude sont le faible effectif, qui réduit la puissance statistique des résultats obtenus et la courte durée de suivi des patientes. Les auteurs concluent que cette étude démontre une tendance à la réduction de la toxicité GI, mais que ces résultats devraient être confirmés dans le cadre d'une étude avec un échantillon plus important et une durée de suivi plus longue. Les taux relativement élevés de toxicité GI et GU, observés dans cette étude pour les deux groupes de patientes seraient, selon les auteurs, dus à une dose prescrite d'irradiation (50,4 Gy) plus élevée que celles décrites dans la littérature. Or, cet argument ne semble pas pertinent, car il s'agit de la dose maximale moyenne utilisée dans la majorité des études décrites dans ce rapport.

#### *Étude comparative RCMI vs. RC (contrôle historique)*

Kidd *et al.* 2010 (57), ont réalisé, selon un schéma prospectif, une comparaison entre un groupe contrôle historique de 317 patientes traitées par RC et un groupe de 135 patientes traitées par RCMI, les doses d'irradiation et le fractionnement étaient les mêmes pour les deux groupes (50 Gy délivrés par fraction de 1,8 Gy pour les ganglions pelviens et 20 Gy délivrés par fraction de 1,8 Gy au niveau du col de l'utérus).

Aucune donnée de toxicité aiguë n'a été renseignée, alors même que l'objectif de l'essai visait l'évaluation de tous les événements de toxicité.

Quant à la toxicité tardive gastro-intestinale (grades 3 et 4), le délai moyen d'apparition était de 14 mois pour le groupe RCMI et de 16,5 mois pour le groupe RC. L'incidence était significativement différente entre les deux groupes (5 % pour les patientes traitées par RCMI et 11 % pour celles traitées par RC,  $p=0,0017$ ). À l'instar de l'étude de Chen *et al.* 2007 (58) décrite plus haut, la durée de suivi médian des patientes est différente entre les deux groupes, 22 mois [5-47] pour les patientes traitées par RCMI et 72 mois [29-117] pour les patientes traitées par RC. De plus les modalités de curiethérapie entre les deux groupes étaient différentes bas débit vs haut débit respectivement pour le groupe RC et RCMI. Dans un tel contexte la différence observée entre les deux groupes, notamment en termes de toxicités tardives, est incertaine.

#### *Études non comparatives*

Chen *et al.* 2011 (66) ont observé, sur une série rétrospective de 109 patientes, une toxicité aiguë gastro-intestinale de grade 3 chez 2,7 % des patientes traitées par RCMI, à une dose d'irradiation comprise entre 50,4 et 54 Gy ; aucune toxicité aiguë de grade 4 n'a été observée. Dans l'étude prospective ( $n = 89$ ) de Hasselle *et al.* (62), la toxicité GI aiguë (grades 3 et 4 confondus) était de 1 % pour une dose d'irradiation comprise entre 39,6 et 50,4 Gy. Concernant la toxicité tardive (grades 3 et 4 confondus), elle était de 4,5 % dans les deux études, avec un suivi moyen respectivement de 32,5 mois dans l'étude de Chen *et al.* (66) et de 26,6 mois dans l'étude de Hasselle *et al.* (62).

#### Études réalisées par technique de tomothérapie

Deux études portant sur des patientes présentant une tumeur localement avancée et traitées par tomothérapie à une dose d'irradiation de 50,4 Gy ont été identifiées. L'étude rétrospective de Hsieh *et al.* 2009 (67) ( $n=10$ ), a observé une toxicité GI aiguë (grades 3 et 4) chez une seule patiente, l'étude prospective de Chang *et al.* (60) n'avait pas pour objectif d'évaluer la toxicité aiguë.

Concernant la toxicité tardive (grades 3 et 4 confondus), elle est survenue chez une seule patiente dans l'étude de Chang *et al.* (60), l'étude de Hsieh *et al.* (67) n'a pas renseigné ces données.

► **Patientes avec un envahissement ganglionnaire lombo-aortique, irradiation à champ étendu**

*Étude comparative randomisée RCMI vs. RC*

L'étude de Du *et al.* (55) a comparé, selon un schéma prospectif randomisé (1:1)<sup>28</sup>, les données de toxicité aiguë (grades 3-4) chez deux groupes de patientes traitées par RC (n=32) et par RCMI (n=28). La dose moyenne d'irradiation était de 48,9±5,3 Gy pour la RC et de 59,2±5,8 Gy pour la RCMI. Les données de toxicité étaient significativement plus élevées chez les patientes traitées par RC, 18,8 % vs 3,6 % (p=0,005) pour la toxicité aiguë et 18,8 % vs 0 % (p=0,001) pour la toxicité tardive sur une durée de suivi médian de 28 mois [3-45] pour les deux groupes.

La validité statistique des résultats comparatifs de cette étude est sujette à une grande incertitude du fait, du faible effectif et du biais d'attrition (exclusion des perdues de vue, 14 % bras RCMI et 19 % bras RC). De plus, les doses d'irradiation sont différentes entre les deux groupes et la durée de suivi trop courte pour permettre une estimation précise des toxicités tardives et de la survie globale. Les auteurs ont conclu qu'une étude avec un effectif plus important et une durée de suivi plus longue, est nécessaire pour confirmer les résultats de cette étude, notamment pour la survie et la toxicité tardive.

*Études non comparatives*

Les deux études rétrospectives de Zhang *et al.* (64) et de Beriwal *et al.* (68) ont rapporté une incidence de toxicité GI aiguë de grade 3 respectivement de 3 % et de 2,7 % avec des doses d'irradiation de 50,4 Gy pour l'étude de Zhang *et al.* et une irradiation pour l'étude de Beriwal *et al.*, de 45 Gy pour la région pelvienne et de 55 à 60 Gy pour la région ganglionnaire.

Dans l'étude rétrospective de Jensen *et al.* (63) (n=21), il a été réalisé chez les patientes « un boost » de 6 à 14,4 Gy plus une irradiation à champ étendu avec des doses comprises entre 45 et 50 Gy. Un taux supérieur de toxicité GI aiguë a été observé (19 %) dans cette étude. Les auteurs soulignent cette différence avec les données publiées dans la littérature, mais n'avancent pas d'explication.

Les taux de toxicité GI tardive de grade 3 étaient de 1,7 % dans l'étude de Zhang *et al.* (64) pour un suivi médian de 34 mois [5-76] et de 6 % dans l'étude de Beriwal *et al.* (68) pour un suivi médian de 18 mois [6-48]. Jensen *et al.* (63) n'ont pas observé de toxicité tardive sur une période de suivi médian de 22 mois [12-56].

### 3.4.2 Toxicité génito-urinaire de grades 3 à 4

► **Patientes hystérectomisées, irradiation post-chirurgie**

*Étude comparative RCMI vs RC (contrôle historique)*

Dans l'étude rétrospective de Chen *et al.* (58), 35 patientes étaient traitées par RC (50,4 Gy, le fractionnement n'est pas renseigné) et 33 patientes étaient traitées par RCMI (50,4 Gy en 28 fractions). Aucune toxicité GU aiguë (grade 3) n'a été observée chez les patientes traitées par RCMI, ni chez celles traitées par RC.

La toxicité GU tardive (grade 3) était similaire entre les deux groupes 3 % vs 3 % (p=0,231), mais il convient de rappeler que la durée de suivi médian des patientes était différente, 14 mois [6-25] pour les patientes traitées par RCMI et 34,6 mois [12-56] pour celles traitées par RC.

<sup>28</sup> On parle de randomisation 1:1, quand pour un patient alloué dans le groupe traité, un autre patient est alloué dans le groupe contrôle.

### Études non comparatives

Dans la série rétrospective de Folkert *et al.* (65) et la série prospective de Hasselle *et al.* (62), aucune toxicité génito-urinaire (GU) aiguë (grades 3-4) n'a été observée chez les patientes traitées par RCMI pour des doses d'irradiation de 50,4 Gy pour l'étude de Folkert *et al.* et de 45 Gy pour l'étude de Hasselle *et al.*

Concernant la toxicité GU tardive (grades 3 à 4), aucun événement n'a été observé dans l'étude de Folkert *et al.* (65) (n=34) sur une durée de suivi médian de 44 mois, ni dans l'étude de Hasselle *et al.* (62) (n=22), pour un suivi médian de 26,6 mois [5,4-99].

#### Étude réalisée par technique de tomothérapie

Sur une série prospective de 24 patientes hystérectomisées, traitées par tomothérapie, à des doses d'irradiation comprises entre 48 et 51,2 Gy, Schwarz *et al.* (61) n'ont pas observé de toxicité GU aiguë (grades 3-4). La toxicité GU tardive (grades 3 à 4) a été observée chez une seule patiente avec une durée de suivi de 24 mois.

#### ► **Patientes avec une tumeur localement avancée, irradiation sur utérus intact**

#### *Étude comparative RCMI vs. RC (contrôle historique)*

Dans l'étude de Kidd *et al.* (57), les doses d'irradiation et le fractionnement étaient les mêmes pour les deux groupes (50 Gy délivrés par fraction de 1,8 Gy pour les ganglions pelviens et 20 Gy délivrés par fraction de 1,8 Gy au niveau du col de l'utérus). Dans cette étude, les auteurs n'ont pas renseigné les résultats de toxicité aiguë.

La toxicité GU tardive (grades 3 à 4) était plus élevée chez les patientes traitées par RC (n = 317) que chez les patientes traitées par RCMI (n = 135) : 6,3 % vs 0,7 % (p=0,0017) sur une durée de suivi médian de 22 mois [5-47] pour le groupe RCMI et de 72 mois [29-117] pour le groupe RC. Compte tenu de la différence des durées de suivi et des modalités de traitement par curiethérapie entre les deux groupes, la même réserve que celle émise plus haut, sur les résultats de la toxicité GI s'impose.

#### *Étude comparative randomisée RCMI vs. RC*

Gandhi *et al.* (56) pour des doses d'irradiation sensiblement différente entre les deux groupes (50,68±0,40 pour le groupe RCMI et 49,44±4,37 pour le groupe RC au niveau du pelvis. 51,52±0,26 pour le groupe RCMI et 52,01±1,1 pour le groupe RC pour les ganglions), et une durée de suivi équivalente, n'ont observé aucune toxicité aiguë de grades 3-4 chez les patientes traitées par RCMI contre 13,6 % chez les patientes traitées par RC, mais la différence n'était pas significative (p=0,125).

La toxicité tardive n'a pas été renseignée dans cette étude.

### Études non comparatives

Aucune des 4 études analysées, n'a renseigné la toxicité génito-urinaire aiguë (60, 62, 66, 67).

Quant à la toxicité tardive, seules 2 études ont observé des événements de grades 3-4, l'incidence était de 5,6 % dans l'étude prospective de Hasselle *et al.* (62) (n = 89), pour une dose d'irradiation de 45 Gy et une durée de suivi médian de 26,6 mois [5,4-99] et de 6,4 % dans l'étude rétrospective de Chen *et al.* (66) (n = 109), pour une dose d'irradiation comprise entre 50,4 et 54 Gy et une durée de suivi moyen de 32,5 mois [5-75].

#### Études réalisées par technique de tomothérapie

Aucune des 2 études analysées, n'a renseigné la toxicité GU aiguë ou tardive (60, 67).

### ► Patientes avec un envahissement ganglionnaire lombo-aortique, irradiation à champ étendu

#### Études non comparatives

La toxicité génito-urinaire (GU) a été décrite dans 3 études rétrospectives (63, 64, 68). Les doses d'irradiation étaient de 50,4 Gy dans l'étude de Zhang *et al.*, de 45 Gy pour la région pelvienne et de 55 à 60 Gy pour la région ganglionnaire dans l'étude de Beriwal *et al.* Dans l'étude rétrospective de Jensen *et al.* (63) (n=21), il a été réalisé chez les patientes un « boost » de 6 à 14,4 Gy, plus une irradiation à champ étendu comprise entre 45 et 50 Gy.

L'incidence de toxicité GU aiguë de grade 3 était respectivement de 0 %, 2% et 2,7 % pour les séries de Jensen *et al.* (63), de Zhang *et al.* (64) et de Beriwal *et al.* (68).

La toxicité tardive a été décrite dans 2 études, elle était de 1,7 % dans la série de Zhang *et al.* (64) et de 9,5 % dans la série de Jensen *et al.* (63), pour des durées de suivi moyen respectives de 34 mois [5-76] et 22 mois [12-56].

### 3.4.3 Toxicité hématologique de grades 3 à 4

Du fait que les populations cibles des études recevaient en grande majorité (> 70 %), une chimiothérapie concomitante, la toxicité hématologique a été rapportée dans 11 études (55, 56, 58, 59, 61, 63-68). La chimiothérapie utilisée était le plus souvent à base de sels de platine. D'autres molécules telles que le 5-FU, la vinorelbine, le paclitaxel, la vincristine, la bléomycine, l'étoposide, ou encore l'adriamycine, ont été citées dans certaines études (cf. annexe 8 ; tableau 22).

### ► Patientes hystérectomisées, irradiation post-chirurgie

#### Étude comparative RCMI vs. RC (contrôle historique)

Chen *et al.* (58) ont réalisé, selon un schéma rétrospectif, une comparaison entre un groupe contrôle historique de 35 patientes traitées par RC (50,4 Gy, le fractionnement n'est pas renseigné) et un groupe de 33 patientes traitées par RCMI (50,4 Gy en 28 fractions). Ils ont rapporté une toxicité hématologique (grade 3) de 9 % chez les patientes traitées par RC (n=35) et de 6 % chez les patientes traitées par RCMI (n=33), mais la différence entre les deux groupes n'était pas significative ( $p=0,724$ ).

#### Études non comparatives

Dans la série rétrospective de Folkert *et al.* (65), une toxicité hématologique (grades 3-4) a été observée chez 32,3 % (n=34) des patientes traitées par RCMI, à une dose de 50,4 Gy et une durée de suivi médian de 44 mois. L'étude de Hasselle *et al.* (62) n'a pas présenté de résultats de toxicité hématologique.

#### Études réalisées par technique de tomothérapie

Sur une série prospective de 24 patientes hystérectomisées traitées par tomothérapie à une dose de 50,4 Gy, Schwarz *et al.* (61) ont rapporté une toxicité hématologique (grades 3-4) chez 20 patientes, soit une incidence de 84 % pour une durée de suivi médian de 24 mois [4-49].

### ► Patientes avec une tumeur localement avancée, irradiation sur utérus intact

#### Étude comparative rétrospective multicentrique

L'étude d'Erpolat *et al.* (59) avait pour objectif principal la comparaison de l'incidence et de la sévérité de la toxicité hématologique chez les patientes traitées par RC ou par RCMI (les autres toxicités, GI et GU, n'ont pas été recueillies). Contrairement aux autres études qui ont compilé tous les effets hématotoxiques, les auteurs ont identifié individuellement tous les événements (anémie, leucopénie, neutropénie et thrombocytopenie) aigus et chroniques de grade  $\geq 2$ , chez les patientes traitées par RC (n=82) ou par RCMI (n=45). Les doses et schéma d'irradiation décrits étaient comparables pour les deux groupes (45-50 Gy délivrés en 25 fractions de 1,8 à 2 Gy).

Aucune différence significative n'a pu être démontrée entre les deux groupes de patientes, aussi bien pour la toxicité aiguë que chronique, 6 mois après la fin des traitements (cf. tableau 9).

Les résultats de cette étude sont cependant à prendre avec beaucoup de réserve, du fait de la nature rétrospective multicentrique de l'étude, qui introduit inévitablement une hétérogénéité dans les protocoles de traitement, et dans les données recueillies dans les différents centres.

#### *Étude comparative randomisée RCMI vs. RC*

Gandhi *et al.* (56), pour une dose d'irradiation sensiblement différente entre les deux groupes (50,68±0,40 pour le groupe RCMI et 49,44±4,37 pour le groupe RC au niveau du pelvis ; 51,52±0,26 pour le groupe RCMI et 52,01±1,1 pour le groupe RC pour les ganglions), ont observé sur une durée de suivi de 21,6 mois environ pour les deux groupes, une toxicité hématologique de grade 3-4 chez 13,6 % des patientes traitées par RCMI et chez 72,7 % des patientes traitées par RC, mais la différence n'était pas significative (p=0,5).

#### *Études non comparatives*

Dans la série rétrospective de Chen *et al.* (66) (n=109 patientes), une incidence de toxicité hématologique de 23,9 % a été rapportée chez les patientes traitées par RCMI, à une dose comprise entre 50,4 et 54 Gy, avec un suivi médian de 32,5 mois [5-75].

#### Études réalisées par technique de tomothérapie

Seule l'étude rétrospective de Hsieh *et al.* (67) a rapporté la toxicité hématologique observée chez 4 patientes de la série (n=10), avec une dose d'irradiation de 50,4 Gy. La durée de suivi n'était pas renseignée. Chang *et al.* (60) n'ont pas rapporté de données sur la toxicité hématologique.

#### ► **Patientes avec un envahissement ganglionnaire lombo-aortique, irradiation à champ étendu**

#### *Étude comparative et randomisée RCMI vs. RC*

Dans l'étude de Du *et al.* 2010 (55), pour une dose moyenne d'irradiation de 48,9±5,3 Gy pour la RC et de 59,2±5,8 Gy pour la RCMI, l'incidence de toxicité hématologique (grades 3 à 4) était significativement plus élevée chez les patientes traitées par RC (n=32) que chez celles traitées par RCMI (n=28) : 19 % vs 3,6 % (p=0,005), sur une période de suivi médian de 28 mois [3-45]. Cependant, les limites et biais de cette étude (décrites plus haut cf. toxicité GI), imposent une grande réserve quant à l'interprétation de ces résultats.

#### *Études non comparatives*

La toxicité hématologique a été décrite dans les 3 études rétrospectives de Jensen *et al.* (63), Zhang *et al.* (64) et Beriwal *et al.* (68). Les doses d'irradiation étaient de 50,4 Gy dans l'étude de Zhang *et al.* et de 45 Gy pour la région pelvienne et de 55 à 60 Gy pour la région ganglionnaire dans l'étude de Beriwal *et al.* Dans l'étude rétrospective de Jensen *et al.* (63), il a été réalisé chez les patientes un « boost » de 6 à 14,4 Gy plus une irradiation à champ étendu comprise entre 45 et 50 Gy.

Les incidences de toxicité hématologique (grades 3 à 4) étaient de 57,1 % dans l'étude de Jensen *et al.* (63), de 19 % dans l'étude de Zhang *et al.* (64) et de 27,8 % dans l'étude de Beriwal *et al.* (68), pour des durées de suivi médian respectives de 22 mois [12-56], 34 mois [5-76] et 18 mois [6-48]. Le taux supérieur de toxicité hématologique, observé dans l'étude de Jensen *et al.* (63), comparé aux données de la littérature, a été souligné par les auteurs, mais aucune explication n'a été avancée pour justifier cette différence.

### **3.5 Résultats de l'efficacité clinique**

L'efficacité clinique a été évaluée selon les études à partir des paramètres cliniques suivants :

- la récurrence locorégionale et à distance ;
- le contrôle locorégional ;
- la survie sans maladie ;
- la survie sans progression ;
- la survie globale.

Les critères de définition de ces paramètres n'ont pas été précisés dans la majorité des études (cf. tableau 12), de même qu'ils n'ont pas tous été évalués dans toutes les études.

Les résultats sont décrits dans ce chapitre par critère d'efficacité clinique et par sous-groupes de gravité de patientes et de modalités d'irradiation. Ils sont également présentés sous forme de tableaux en fin de chapitre (tableaux 9-10).

Comme pour le chapitre portant sur la sécurité, les 3 études (60, 61, 67) qui portent sur la technique de RCMI par tomothérapie sont présentées à part et uniquement à titre descriptif. Le nombre réduit de ces études et leur faible effectif (10, 15 et 22 patientes) ne permettent d'en tirer aucune conclusion pertinente.

### 3.5.1 Récurrence locorégionale et à distance

#### ► Patientes hystérectomisées, irradiation post-chirurgie

##### *Étude comparative RCMI vs. RC (contrôle historique)*

Chen *et al.* (58) ont réalisé, selon un schéma rétrospectif, une comparaison entre un groupe contrôle historique de 35 patientes traitées par RC (50,4 Gy, le fractionnement n'est pas renseigné) et un groupe de 33 patientes traitées par RCMI (50,4 Gy en 28 fractions). Ils ont observé une récurrence locorégionale chez 2 patientes sur 33 (6 %) dans le groupe traité par RCMI et chez 3 patientes sur 35 (8,6 %) dans le groupe traité par RC.

Il convient de rappeler que la durée de suivi moyen dans cette étude est trop courte<sup>29</sup> pour estimer précisément le taux de récurrence dans les deux groupes. De plus, la différence de durée de suivi entre les patientes traitées par RCMI de 14 mois [6-25] et celles traitées par RC de 34,6 mois [12-52], rend incertaine la comparaison des données de récurrence entre les deux groupes.

##### *Études non comparatives (RCMI)*

Dans l'étude rétrospective de Folkert *et al.* (65), les patientes ont été irradiées à 50,4 Gy. Dans cette étude, 3 patientes sur 34 (soit 8,8 %), avec une durée de suivi médian de 44 mois ont présenté des récurrences locale et/ou à distance : 1 récurrence locale (2,9 %), 1 récurrence régionale (2,9 %) et 2 récurrences à distance (5,9 %). Le délai moyen d'apparition des récurrences était de 14,3 mois.

Hasselle *et al.* (62), sur une série prospective de 111 patientes irradiées à 45 Gy, ont présenté les résultats de récurrence à 3 ans pour un sous-groupe de 22 patientes hystérectomisées. Aucune récurrence locale n'a été observée sur une durée de suivi de 3 ans et 1 récurrence à distance a été observée chez 4,8 % [IC95 % : 0,0-14,1] des patientes.

##### Études réalisées par technique de RCMI par tomothérapie

Dans l'étude prospective de Schwarz *et al.* (61), sur 24 patientes irradiées à 50,4 Gy avec une durée de suivi moyen de 24 mois [4-49], 1 patiente (soit 4 %) a présenté une récurrence locorégionale et 1 patiente a présenté une récurrence à distance.

<sup>29</sup> Les récurrences surviennent le plus souvent dans les 2 ans, mais 10 % surviennent après un délai de 5 ans (6).

► **Patientes avec une tumeur localement avancée, irradiation sur utérus intact**

*Étude comparative randomisée RCMI vs. RC*

Gandhi *et al.* (56) ont comparé les résultats de récurrence locale et à distance chez des patientes traitées par RC (n=22) et chez des patientes traitées par RCMI (n=22) (les doses d'irradiation étaient au niveau du pelvis de  $50,68 \pm 0,40$  pour le groupe RCMI et de  $49,44 \pm 4,37$  pour le groupe RC et pour les ganglions de  $51,52 \pm 0,26$  pour le groupe RCMI et de  $52,01 \pm 1,1$  pour le groupe RC), la période de suivi moyen était d'environ 21,6 mois pour les deux bras de traitement. Les auteurs ont observé une récurrence locorégionale chez 1 patiente (4,5 %) dans le groupe traité par RCMI et chez 2 patientes (9 %) dans le groupe traité par RC. Deux patientes (9 %) ont présenté une récurrence à distance dans le bras traité par RCMI vs 4 patientes (18 %) dans le bras traité par RC. Il convient cependant de rappeler qu'en raison du faible effectif de cette étude et de la courte durée de suivi, ces résultats, s'ils suggèrent une diminution de la récurrence locale et à distance avec la RCMI, restent soumis à une grande incertitude.

*Étude prospective comparative RCMI vs RC (contrôle historique)*

Kidd *et al.* (57) ont comparé les résultats de récurrence locale et à distance chez des patientes traitées par RC (n=317) et chez des patientes traitées par RCMI (n=135), les doses d'irradiation et le fractionnement étaient les mêmes pour les deux groupes (50 Gy délivrés par fraction de 1,8 Gy pour les ganglions pelviens et 20 Gy délivrés par fraction de 1,8 Gy au niveau du col de l'utérus). Pour la récurrence locale, les résultats étaient de 8,1 % pour la RCMI vs 10,4 % pour la RC, pour la récurrence à distance ils étaient de 15,6 % pour la RCMI vs 24,6 % pour la RC (le degré de significativité n'était pas renseigné pour ces résultats). Ces taux étaient estimés sur des durées de suivi différentes, 22 mois [5-47] pour le groupe RCMI vs 72 mois [29-117] pour le groupe RC, ce qui impose une grande réserve quant à l'interprétation des résultats.

*Études non comparatives (RCMI)*

Chen *et al.* (66) ont rapporté, sur une série rétrospective de 109 patientes avec un suivi médian de 32,5 mois [5-75] et une dose d'irradiation comprise entre 50,4 et 54 Gy, une récurrence locale chez 5 patientes (soit 4,6 %) et une récurrence à distance chez 14 patientes (soit 12,8 %).

Dans l'étude prospective de Hasselle *et al.* (62), pour une dose d'irradiation de 45 Gy, le taux de récurrence à 3 ans (n=89) était pour la récurrence locale de 6,3 % [IC95 % : 0,0-15,2 %] pour les patientes de stades I-IIA et de 29,2 % [IC95 % : 10,9-47,5] pour les patientes de stades IIB-IVA. Quant à l'incidence de la récurrence à distance, elle était de 15,4 % [IC95 % : 0,7-30,0] pour les patientes de stades I-IIA et de 25,0 % [IC95 % : 9,7-40,3] pour les patientes de stades IIB-IVA.

Études réalisées par technique de RCMI par tomothérapie

Chang *et al.* (60) ont observé un taux de récurrence globale de 20 % sur une série de 15 patientes (soit 3 patientes), avec une dose d'irradiation de 50,4 Gy et une durée de suivi médian de 35 mois.

► **Patientes avec un envahissement ganglionnaire lombo-aortique, irradiation à champ étendu**

*Études non comparatives (RCMI)*

Jensen *et al.* (63) (n = 21) ont observé, sur une série rétrospective de 21 patientes chez lesquelles a été réalisé un « boost » de 6 à 14,4 Gy, plus une irradiation à champ étendu comprise entre 45 et 50 Gy, des taux de récurrence locorégionale de 9,5 % (IC95 % : 1,5-26,8) et de récurrence à distance de 42,9 % (IC95 % : 0,3-20,2), sur une durée médiane de 22 mois [12-56].

Zhang *et al.* (64) (n = 58) ont observé, sur une série rétrospective de 58 patientes irradiées à 50,4 Gy et suivies sur une durée médiane de 34 mois [5-76], une récurrence locorégionale chez 2 patientes (soit 3,4 %) et une récurrence à distance chez 16 patientes (soit 27,6 %).

Dans la série rétrospective de Beriwal *et al.* (68), 36 patientes ont été irradiées à 45 Gy au niveau de la région pelvienne et de 55 à 60 Gy au niveau de la région ganglionnaire. Après une durée de suivi médian de 18 mois [6-48], une récurrence locorégionale a été observée chez 2 patientes (6 %) et une récurrence à distance chez 9 patientes (26 %).

### 3.5.2 Survie sans maladie (SSM), survie sans progression (SSP) et contrôle locorégional (contrôle LR)

Compte tenu de la rareté des données pour la survie sans maladie (SSM), la survie sans progression (SSP) et le contrôle locorégional (LR), les résultats ont tous été décrits dans le même chapitre.

#### ► Patientes hystérectomisées, irradiation post-chirurgie

##### *Études comparatives RCMI vs. RC (contrôle historique)*

Chen *et al.* (58) n'ont pas observé de différence significative sur le taux de contrôle LR à 1 an entre les patientes traitées par RC (n=35) et les patientes traitées par RCMI (n=33) : 93 % (RCMI) vs 94 % (RC) p=0,960, les doses d'irradiation étaient comparables pour les deux groupes (50,4 Gy).

##### *Études non comparatives (RCMI)*

Dans les études de Folkert *et al.* (65) (n=34) et de Hasselle *et al.* (62) (n = 22), les taux de SSM à 3 ans étaient respectivement de 91,2 % (IC95 % : 81,4-100) et de 95,2 % (IC95 % : 86,7-100) pour des doses d'irradiation respectives de 50,4 Gy et 45 Gy.

L'étude de Folkert *et al.* (65) a également renseigné le taux de contrôle LR, il était de 94 % (IC95 % : 85,8-100) à 3 ans.

#### ► Patientes avec une tumeur localement avancée, irradiation sur utérus intact

##### *Étude comparative randomisée RCMI vs. RC*

Gandhi *et al.* (56) ont comparé les résultats de SSM à 27 mois chez 22 patientes traitées par RC et chez 22 patientes traitées par RCMI. Ils ont observé un taux de SSM de 60 % dans le bras RCMI contre 79,4 % dans le bras RC, mais la différence n'était pas significative (p=0,645). Les doses d'irradiation dans les deux groupes étaient sensiblement différentes (pelvis, 50,68±0,40 pour le groupe RCMI et 49,44±4,37 pour le groupe RC et ganglions 51,52±0,26 pour le groupe RCMI et 52,01±1,1 pour le groupe RC).

##### *Études non comparatives (RCMI)*

Chen *et al.* (66) (n=109) ont rapporté un taux de SSM à 3 ans de 67,7 % et un taux de contrôle LR à 3 ans de 78,1 %, pour une dose d'irradiation comprise entre 50,4 et 54 Gy.

Dans l'étude de Hasselle *et al.* (62), chez les 89 patientes avec une tumeur localement avancée irradiées à 45 Gy, le taux de SSM à 3 ans était de 69,8 % [IC95 % : 53,4-91,1] pour les stades I à IIA et de 51,4 % [IC95 % : 35,2-74,9] pour les stades IIB à IVA.

##### Études réalisées par technique de RCMI par tomothérapie

Dans l'étude de Chang *et al.* (60) (n = 15), pour une dose d'irradiation de 50,4 Gy, la SSP à 3 ans était de 80 %.

Dans l'étude de Hsieh *et al.* (67) (n=10), pour une dose d'irradiation de 50,4 Gy, les taux de SSP et de contrôle LR à 2 ans étaient de 67 % et de 77 %, respectivement.

► **Patientes avec un envahissement ganglionnaire lombo-aortique, irradiation à champ étendu**

*Étude comparative randomisée RCMI vs. RC*

Dans l'étude de Du *et al.* 2010 (55), pour une dose moyenne d'irradiation de 48,9±5,3 Gy pour la RC et de 59,2±5,8 Gy pour la RCMI, le taux de réponse tumorale complète<sup>30</sup> et de réponse partielle<sup>31</sup> étaient significativement supérieurs dans le groupe RCMI : ils étaient respectivement de 57,1 % vs 28,1 % (p=0,023) et de 32,1 % vs 12,5 % (p=0,039). Cependant, les limites et les biais de cette étude, (décrites plus haut cf. toxicité GI) imposent une grande réserve quant à l'interprétation de ces résultats.

*Études non comparatives (RCMI)*

Jensen *et al.* (63), ont observé sur une série rétrospective de 21 patientes chez qui a été réalisé un « boost » de 6 à 14,4 Gy, plus une irradiation à champ étendu comprise entre 45 et 50 Gy, un taux de SSM à 12 mois de 47,6 % (IC95 % : 30,4-74,6) et un taux de SSM à 18 mois de 42,9 % (IC95 % : 26,2-70,2).

Zhang *et al.* (64), ont rapporté, sur une série rétrospective de 58 patientes irradiées à 50,4 Gy, un taux de SSM à 3 ans de 66 %. Dans la série rétrospective de Beriwal *et al.* (68), chez 36 patientes irradiées à 45 Gy au niveau de la région pelvienne et à 55 à 60 Gy au niveau de la région ganglionnaire, la SSM et le contrôle LR à 2 ans étaient respectivement de 51 % et de 80 %.

### 3.5.3 Survie globale (SG)

► **Patientes hystérectomisées, irradiation post-chirurgie**

*Études non comparatives (RCMI)*

Dans les études de Folkert *et al.* (65) (n=34) et de Hasselle *et al.* (62) (n=22), les taux de SG à 3 ans étaient respectivement de 91,1 % (IC95 % : 81,3-100 %) et de 100 % (IC95 % : 80,3-100) pour des doses d'irradiation respectives de 50,4 Gy et 45 Gy.

► **Patientes avec une tumeur localement avancée, irradiation sur utérus intact**

*Étude comparative randomisée RCMI vs. RC*

Gandhi *et al.* (56) ont comparé les résultats de SG à 27 mois chez 22 patientes traitées par RC et chez 22 patientes traitées par RCMI. Les doses d'irradiation dans les deux groupes étaient sensiblement différentes (pelvis, 50,68±0,40 pour le groupe RCMI et 49,44±4,37 pour le groupe RC et ganglions 51,52±0,26 pour le groupe RCMI et 52,01±1,1 pour le groupe RC). Le taux de SG était de 76 % dans le bras RCMI contre 85,7 % dans le bras RC, mais la différence n'était pas significative (p=0,645).

*Études non comparatives (RCMI)*

Dans l'étude de Chen *et al.* 2011 (66) (n=109), pour une dose d'irradiation comprise entre 50,4 et 54 Gy, le taux de SG à 3 ans était de 78,2 %.

Dans l'étude de Hasselle *et al.* 2011 (62), chez les 89 patientes avec une tumeur localement avancée et irradiées à 45 Gy, le taux de SG à 3 ans était de 77,4 % [IC95 % : 62,1-96,3] pour les stades I à IIA et de 61,4 % [IC95 % : 43,8-86,2] pour les stades IIB à IVA.

Études réalisées par technique de RCMI par tomothérapie

Dans l'étude de Hsieh *et al.* 2009 (67) (n=10), le taux de SG à 2 ans était de 67 % pour une dose d'irradiation de 50,4 Gy.

<sup>30</sup> Défini par les auteurs comme la disparition totale de tumeur mesurable sur une durée ≥4 semaines.

<sup>31</sup> Défini par les auteurs comme la réduction d'au moins 50 % du volume tumoral.

### ► Patientes avec un envahissement ganglionnaire lombo-aortique, irradiation à champ étendu

#### *Données comparatives et randomisées sur la SG (RCMI vs. RC)*

Dans l'étude de Du *et al.* 2010 (55), la SG à 2 ans et 3 ans chez les patientes traitées par RCMI (n=28) étaient significativement supérieure à celles traitées par RC (n=32) : 58,8 % (RCMI) vs. 25,0 % (RC) p=0,019 à 2 ans et 36,4 % (RCMI) vs. 15,6 % (RC) p=0,016 à 3 ans. La différence de SG n'était pas significative à 1 an, 67,7 % (RCMI) vs. 51,3 % (RC) p=0,201. Il convient cependant de rappeler que les doses d'irradiation étaient différentes pour les deux groupes (48,9±5,3 Gy pour la RC et 59,2±5,8 Gy pour la RCMI).

#### *Données non comparatives sur la SG (RCMI)*

Dans l'étude de Jensen *et al.* 2013 (63), la SG à 12 mois était de 71,4 % (IC95 % : 54,4-93,6) et à 18 mois de 59,7 % (IC95 % : 41,2-86,4) chez les 21 patientes traitées par un « boost » de 6 à 14,4 Gy plus une irradiation à champ étendu comprise entre 45 et 50 Gy.

Dans l'étude de Zhang *et al.* 2012 (64), la SG à 3 ans était de 71,5 % chez les 58 patientes traitées par RCMI à une dose d'irradiation de 50,4 Gy.

Dans l'étude de Beriwal *et al.* 2007 (68), la SG à 2 ans était de 65 % chez les 36 patientes irradiées à 45 Gy au niveau de la région pelvienne et à 55 à 60 Gy au niveau de la région ganglionnaire.

## 3.6 Conclusions des auteurs des études

Tous les auteurs des études analysées soulignent les limites de leurs études et s'accordent sur la nécessité de réaliser des études prospectives avec un plus grand effectif et une durée de suivi plus longue afin de démontrer les bénéfices de la RCMI, sur la toxicité tardive, sur le contrôle tumoral et sur la survie à long terme.

Auteurs, année de publication, pays (réf) Type d'étude	Conclusions des auteurs
Gandhi <i>et al.</i> , 2013 (56) Inde <i>Prospective randomisée</i> (n=44)	Dans notre expérience, réalisée sur 44 femmes avec un cancer localement avancé du col de l'utérus, l'irradiation pelvienne RCMI a permis une baisse du taux de toxicité gastro-intestinale et des résultats d'efficacité comparables avec la RC. <b>Des études avec un effectif plus important et des durées de suivi plus longues sont nécessaires pour définir le rôle de la RCMI dans le traitement du cancer du col de l'utérus localement avancé.</b>
Du <i>et al.</i> , 2010 (55) Chine <i>Prospective randomisée</i> (n=60)	Nos résultats ont montré que la RCMI permettait une distribution de dose meilleure que celle obtenue avec la RC étendue au champ para-aortique et les résultats sont encourageants en termes de survie à court terme chez les patientes présentant des métastases et traitées préalablement par radiothérapie ou chirurgie conventionnelle. <b>Pour évaluer les taux de survie à long terme et les toxicités chroniques, un suivi plus long et un plus grand nombre de patientes sont nécessaires.</b>
Kidd <i>et al.</i> , 2010 (57) Etats unis [RCMI vs RC] <i>Prospective avec contrôle historique</i> (n=452)	Chez les patientes atteintes de cancer du col utérin, traitées par RCMI guidée par la TEP-FDG, la survie a été améliorée et la toxicité liée au traitement a été diminuée, comparées aux patientes traitées par radiothérapie conformationnelle conventionnelle.

Auteurs, année de publication, pays (réf) Type d'étude	Conclusions des auteurs
Schwarz <i>et al.</i> , 2011 (61) Etats Unis <i>Prospective (n=24)</i>	Les résultats de notre étude ont montré que la tomothérapie hélicoïdale, associée à la curiethérapie à haut débit avec ou sans chimiothérapie, est possible dans le cancer du col ; elle présente des taux de toxicités aiguë et chronique acceptables.
Chang <i>et al.</i> , 2012 (60) Etats Unis <i>Prospective (n=15)</i>	Le traitement définitif du cancer du col utérin par RCMI, associé à la curiethérapie à haut débit avec ou sans chimiothérapie est possible. Il présente des niveaux acceptables de toxicité chronique.
Hasselle <i>et al.</i> , 2011 (62) Etats Unis <i>Prospective (n=111)</i>	Bien que nos résultats suggèrent un impact favorable, en termes de sécurité et d'efficacité de la RCMI chez les patientes avec un cancer du col de l'utérus, <b>un essai contrôlé randomisé serait la meilleure approche pour évaluer les avantages de la RCMI par rapport aux techniques conventionnelles.</b>
Erpolat <i>et al.</i> , 2014 (59) <i>Turquie</i> <i>Rétrospective avec contrôle historique (n=127)</i>	Malgré les limites de l'étude, les résultats ne montrent aucune différence entre les deux techniques (RCMI et RC), en termes de toxicité hématologique aiguë et chronique. <b>Une étude prospective avec mesure de la numération sanguine pendant et après traitement est nécessaire pour comparer la toxicité des deux techniques de traitement et confirmer les résultats actuels.</b>
Chen <i>et al.</i> , 2007 (58) Taïwan <i>Rétrospective avec contrôle historique (n=68)</i>	Nos résultats suggèrent que la RCMI adjuvante diminue de manière significative la toxicité gastro-intestinale aiguë et chronique et la toxicité aiguë GU et présente un bon contrôle locorégional par rapport à la RC conventionnelle. <b>Pour confirmer les avantages de la RCMI chez les patientes atteintes de tumeurs malignes gynécologiques, un plus grand nombre de patientes avec un suivi plus long est nécessaire.</b>
Jensen <i>et al.</i> , 2013 (63) Etats Unis <i>Rétrospective (n=21)</i>	La RCMI à champ étendu a été associée à des taux de toxicité tardive et d'échec locorégional faibles. Les taux élevés d'échec à distance indiquent que ce groupe de patientes pourrait bénéficier d'une thérapie systémique intensifiée. <b>Des études cliniques prospectives sont nécessaires pour établir les avantages de la RCMI à champ étendu par rapport aux techniques standards.</b>
Zhang <i>et al.</i> , 2012 (64) Chine <i>Rétrospective (n=58)</i>	En conclusion, la RCMI avec champ étendu, réalisée en postopératoire et en concomitance avec une chimiothérapie au Cisplatine, chez les patientes présentant un envahissement ganglionnaire iliaque et/ou para-aortique pathologiquement confirmé, est sûre et bien tolérée. Les toxicités aiguës et tardives sont acceptables, les taux de contrôle locorégional sont prometteurs et similaires aux données des études précédentes, même si les métastases à distance continuent d'être le principal mode de récurrence. <b>Nous nous efforcerons à recruter d'avantage de patientes et de les suivre pendant une période plus longue afin de confirmer notre observation initiale.</b>
Beriwal <i>et al.</i> , 2007 (68) Etats Unis <i>Rétrospective (n=36)</i>	La RCMI à champ étendue avec chimiothérapie concomitante du cancer du col est bien tolérée, avec des toxicités aiguës et tardives acceptables. L'utilisation de la modulation d'intensité réduit de manière significative la toxicité gastro-intestinale aiguë, en comparaison avec les données disponibles pour la radiothérapie conventionnelle. Les taux de contrôles pelvien et lombo-aortique sont comparables à ceux de la littérature publiée, bien que les métastases à distance continuent d'être le principal mode de récurrence chez les patientes avec atteinte ganglionnaire.

Auteurs, année de publication, pays (réf) Type d'étude	Conclusions des auteurs
	<b>Nous poursuivons notre expérience avec plus de patientes et des données de suivi à plus long terme, afin de confirmer notre observation initiale.</b>
Folkert <i>et al.</i> , 2013 (65) Etats Unis <i>Rétrospective (n=34)</i>	Les résultats de cette étude ont mis en évidence les avantages de la RCMI en postopératoire, dans le traitement du cancer du col de l'utérus au stade précoce. Il faut cependant reconnaître que les résultats sont soumis à des biais et à des limites, du fait de la nature rétrospective de l'étude et de son caractère monocentrique. <b>La confirmation de ces résultats devrait provenir des résultats de l'étude RTOG 0418<sup>32</sup> (étude de phase II prospective, multicentrique).</b>
Chen <i>et al.</i> , 2011 (66) Taïwan <i>Rétrospective (n=109)</i>	Cette étude rétrospective présente plusieurs limites. La différence de doses de chimiothérapie et de radiothérapie chez les patientes, limite la possibilité de réaliser les ajustements des facteurs confondants potentiels, et diminue la puissance de l'analyse, pour détecter de très faibles différences. Certaines patientes ont été perdues de vue et l'évaluation de la toxicité tardive peut en avoir été affectée. <b>Une étude randomisée multi-institutionnelle est nécessaire, pour vérifier l'efficacité de la RCMI avec une chimiothérapie concomitante, chez les patientes atteints de cancer du col utérin localement avancé.</b>
Hsieh <i>et al.</i> , 2009 (67) Taïwan <i>Rétrospective (n=10)</i>	La tomothérapie hélicoïdale pelvienne fournit des résultats cliniques acceptables, chez les patientes atteintes de cancer du col utérin localement avancé. <b>Un suivi à long terme d'un plus grand nombre de patientes, avec limitation de la dose de rayonnement de la moelle osseuse est nécessaire.</b>

### 3.7 Conclusion

Toutes les études identifiées et analysées (14 études) dans ce rapport, ont recueilli des données relatives à la sécurité (toxicité aiguë et tardive) et à l'efficacité clinique, à l'exception d'une seule étude qui n'a pas présenté de données relatives à l'efficacité.

La population la plus représentée dans les études, correspond aux patientes avec un cancer localement avancé et irradiées sur utérus intact (7 études, 785 patientes). Les patientes hystérectomisées irradiées en post-chirurgie sont décrites dans 3 études (206 patientes), et les patientes avec envahissement des ganglions para-aortiques et irradiées par champ étendu, sont décrites dans 4 études (175 patientes).

En général, les données sont exploratoires, elles sont issues, pour la plupart, de séries de cas monocentriques (3 séries prospectives et 6 séries rétrospectives). L'effectif des études n'excédait pas 120 patientes<sup>33</sup>, pour une incidence de la pathologie de plus de 3 000 cas par an. Les populations des études sont hétérogènes, notamment pour ce qui concerne le stade d'évolution du cancer (stades FIGO) et la nature des interventions (multiples pour chaque patiente).

Les durées moyennes de suivi des patientes n'excédaient pas 3 ans, dans la majorité des études (2 ans pour 7 études et 3 ans pour les 6 autres études<sup>34</sup>), ce qui ne permet pas d'estimer les effets secondaires à long terme. Le rythme de suivi et les durées moyennes de suivi des patientes sont

<sup>32</sup> RTOG 0418: A Phase II Study of Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) to the Pelvis +/- Chemotherapy for Post-operative Patients with either Endometrial or Cervical Carcinoma.

<sup>33</sup> Une seule étude prospective avec comparateur historique, présente un effectif total de 452 patientes, mais dans le bras RCMI il n'y a que 135 patientes.

<sup>34</sup> Une étude ne renseigne pas la durée de suivi des patientes.

très variables d'une étude à l'autre. Le nombre de décès et de pertues de vue ne sont pas consignés dans toutes les études, de même que la précision de l'estimation des résultats (IC95 %) n'est pas documentée.

Les 5 études comparatives identifiées (2 prospectives randomisées, 1 prospective avec contrôle historique et 2 rétrospectives avec contrôle historique) présentent, outre les faiblesses méthodologiques décrites plus haut, des limites spécifiques.

Pour les études comparatives avec un contrôle historique, les traitements ne sont pas comparables du fait d'une constante évolution dans le temps des pratiques d'irradiation, d'imagerie et des techniques diagnostiques. Les effectifs sont déséquilibrés entre les deux groupes, les durées de suivi moyen des patientes sont, pour deux études sur trois, plus longues dans le groupe RC que dans le groupe RCMI.

Les deux études comparatives randomisées identifiées ne permettent pas de conclure formellement quant à l'intérêt de la RCMI, en termes d'efficacité et/ou de sécurité. Leur validité statistique est sujette à une grande incertitude du fait, du faible effectif (44 et 60 patientes), des doses d'irradiation sensiblement différentes dans la première étude, et significativement différentes dans la deuxième étude. Les durées de suivi, dans les deux études, sont trop courtes pour permettre une estimation précise des toxicités tardives, et de la survie globale (21,6 mois et 28 mois).

Par ailleurs, aucune des études analysées ne rapporte de données relatives à la survenue des cancers radio-induits, probablement du fait des faibles durées de suivi des patientes dans ces études.

Compte tenu de toutes les limites exposées, et du schéma de la majorité des études analysées, les résultats de toxicité à long terme et d'efficacité clinique, sont à prendre avec beaucoup de réserve.

Les données cliniques, issues de la littérature identifiée et analysée, sont rares, incertaines et ne permettent pas de conclure formellement, quant à la sécurité et à l'efficacité de la RCMI dans le cancer du col de l'utérus.

Si les études comparatives suggèrent un avantage pour la RCMI, en termes de diminution de toxicité, en particulier gastro-intestinale, elles restent exploratoires. Elles doivent également être considérées comme « insuffisantes », pour ce qui concerne la comparaison de l'efficacité clinique entre la RCMI et la radiothérapie conformationnelle conventionnelle.

Ainsi que le soulignent les auteurs des études, toutes ces données cliniques, nécessitent d'être confirmées dans le cadre d'études, issues de méthodologie prospective, avec un plus grand nombre de patientes et une durée de suivi plus longue, notamment pour :

- déterminer si la RCMI est associée à une amélioration des résultats cliniques dans les trois situations suivantes :
  - patientes hystérectomisées, RCMI post-chirurgie ;
  - patientes avec une tumeur localement avancée, RCMI sur utérus intact ;
  - patientes avec un envahissement ganglionnaire, RCMI étendue aux aires ganglionnaires lombo-aortiques.
- Évaluer le risque de survenue des tumeurs radio-induites, théoriquement plus « accru » avec la RCMI, comparé aux techniques de radiothérapie conventionnelle.

Tableau 10. Effets secondaires et issues cliniques de la radio-chimiothérapie concomitante (par RCMI ou RC) dans les études analysées

Auteurs, année de publication, pays (réf) Type d'étude	Nombre de patientes	Stade	Chimio	Suivi médian [mois]	Effets secondaires de grades 3-4	Récidive	SSM SSP contrôle LR	SG
Patientes hystérectomisées / tumeur précoce du col utérin								
<i>Données comparatives</i>								
Chen <i>et al.</i> , 2007 (58) Taïwan <i>rétrospective avec contrôle historique</i>	33 <sup>(RCMI)</sup> 35 <sup>(RC)</sup>	IB-IIA	CDDP	RCMI : 14 [6-25] RC : 34,6 [12-52]	<u>GI</u> : aiguë : 0 %* <sup>(RCMI)</sup> vs. 0 %* <sup>(RC)</sup> ; tardif : 0 % <sup>(RCMI)</sup> vs. 5,7 %* <sup>(RC)</sup> p=0,002 <u>GU</u> : aiguë : 0 %* <sup>(RCMI)</sup> vs. 0 %* <sup>(RC)</sup> tardif : 3 %* <sup>(RCMI)</sup> vs. 3 %* <sup>(RC)</sup> p=0,231 <u>HEMA</u> : 6 % <sup>(RCMI)</sup> vs. 9 % <sup>(RC)</sup> p=0,724	<u>récidive locale</u> <sup>†</sup> : 3/35 (6 %)* <sup>(RCMI)</sup> vs. 2/33 (8,6 %)* <sup>(RC)</sup>	<u>contrôle LR</u> <sup>†</sup> : 93 % <sup>(RCMI)</sup> vs. 94 % <sup>(RC)</sup> à 1 an <sup>†</sup> p=0,960	NR
<i>Données non comparatives</i>								
Folkert <i>et al.</i> , 2013 (65) Etats Unis <i>rétrospective</i>	34	IA2-IIA	CDDP ; autre	44 (NR)	<u>GI</u> : aiguë : 2,9 % ; tardif : 0 % <u>GU</u> : aiguë : 0 %* ; tardif : 0 %* <u>HEMA</u> : 32,3 %*	<u>récidive locale</u> : 1/34 (2,9 %) <u>récidive régionale</u> : 1/34 (2,9 %) <u>récidive à distance</u> : 2/34 (5,9 %)	<u>SSM</u> : 91,2 % (IC <sub>95</sub> : 81,4-100 %) à 3 ans <u>contrôle LR</u> : 94 % (IC <sub>95</sub> : 85,8-100 %) à 3 ans	91,1 % (IC <sub>95</sub> : 81,3-100 %) à 3 ans
Schwarz <i>et al.</i> , 2011 (61) Etats Unis <i>Prospective</i>	24 <sup>(TOMO)</sup>	IB1-IIB	CDDP ; autre	24 [4-49]	<u>GI</u> : aiguë : 50 % ; tardif : NR <u>GU</u> : aiguë : 0 %* ; tardif : 4 % <u>HEMA</u> : 84 %*	<u>récidive locale</u> <sup>†</sup> : 1/22 (4 %*) <u>récidive à distance</u> <sup>†</sup> : 1/22 (4 %*)	NR	NR

(\* ) Données calculées à partir des données brutes. (†) Manque de définition des critères par les auteurs de l'étude.

CDDP : cisplatine ; Chimio : chimiothérapie ; GI : gastro-intestinal ; GU : génito-urinaire ; HEMA : hématologique ; LR : locorégional ; NR : non renseigné ; RC : radiothérapie conventionnelle ; RCMI : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité ; SG : survie globale ; SSP : survie sans progression ; SSM : survie sans maladie ; TOMO : RCMI par tomothérapie.

Auteur, année de publication, pays (réf) Type d'étude	Nombre de patientes	Stade	Chimio	Suivi médian [mois]	Effets secondaires de grades 3-4	Récidive	SSM SSP contrôle LR	SG
Patientes avec utérus intact / tumeur localement avancée								
<i>Données comparatives</i>								
Gandhi <i>et al.</i> , 2013 (56) Inde  <i>Prospective randomisée</i>	22 <sup>(RCMI)</sup> 22 <sup>(RC)</sup>	IIB-IIIB	CDDP	<u>RCMI</u> : 21,6 [7,7-34,4] <u>RC</u> : 21,7 [10,7-37]	<u>GI</u> : aiguë : 4,5 %* <sup>(RCMI)</sup> vs. 27,3 %* <sup>(RC)</sup> ; p=0,047 tardif : 13,6 % <sup>(RCMI)</sup> vs. 50 %* <sup>(RC)</sup> p=0,011 <u>GU</u> : aiguë : 0 % <sup>(RCMI)</sup> vs. 13,6 % <sup>(RC)</sup> p=0,125 tardif : NR <u>HEMA aiguë</u> : 13,6 % <sup>(RCMI)</sup> vs. 72,7 % <sup>(RC)</sup> p=0,5	<u>récidive locale</u> <sup>†</sup> : 4,5 %* <sup>(RCMI)</sup> vs. 9 %* <sup>(RC)</sup> <u>récidive distante</u> <sup>†</sup> : 9 %* <sup>(RCMI)</sup> vs. 18 %* <sup>(RC)</sup>	<u>SSM</u> : 60 % <sup>(RCMI)</sup> vs. 79,4 % <sup>(RC)</sup> ; p=0,645 à 27 mois	<u>SG</u> : 76 % <sup>(RCMI)</sup> vs. 85,7 % <sup>(RC)</sup> ; p=0,645 à 27 mois
Kidd <i>et al.</i> , 2010 (57) [RCMI vs RC] Etats Unis  <i>Prospective avec contrôle historique</i>	135 <sup>(RCMI)</sup> 317 <sup>(RC)</sup>	IA2-IVB	CDDP	<u>RCMI</u> : 22 [5-47] <u>RC</u> : 72 [29-117]	<u>GI</u> : aiguë : NR ; tardif : 5 %* <sup>(RCMI)</sup> vs. 11 %* <sup>(RC)</sup> <u>GU</u> : aiguë : NR ; tardif : 0,7 %* <sup>(RCMI)</sup> vs. 6,3 %* <sup>(RC)</sup> <u>HEMA</u> : NR	<u>récidive</u> <sup>†</sup> : 28,9 % <sup>(RCMI)</sup> vs. 43,8 % <sup>(RC)</sup> <u>récidive locale</u> <sup>†</sup> : 8,1 % <sup>(RCMI)</sup> vs. 10,4 % <sup>(RC)</sup> <u>récidive distante</u> <sup>†</sup> : 5,6 % <sup>(RCMI)</sup> vs. 24,6 % <sup>(RC)</sup>	NE <sup>‡</sup>	NE <sup>‡</sup>
Erpolat <i>et al.</i> , 2014 (59) Turquie  <i>Rétrospective avec contrôle historique</i>	45 <sup>(RCMI)</sup> 82 <sup>(RC)</sup>	<u>Stades IA-IIA</u> RC=16 % RCMI=15,5 % <u>Stades IIB-IVA</u> RC=84 % RCMI=84,5 %	CDDP	<u>RCMI</u> : 6 [NR] <u>RC</u> : 6 [NR]	<b><u>HEMA aiguë ≥ grade 2</u></b> <u>Anémie</u> : 27 % <sup>(RCMI)</sup> vs 21 % <sup>(RC)</sup> p=0,45 <u>Leucopénie</u> : 53 % <sup>(RCMI)</sup> vs 41,5 % <sup>(RC)</sup> p=0,26 <u>Neutropénie</u> : 24,5 % <sup>(RCMI)</sup> vs 12 % <sup>(RC)</sup> p=0,09 <u>Thrombocytopénie</u> : 4,5 % <sup>(RCMI)</sup> vs 0 % <sup>(RC)</sup> p=0,12 <b><u>HEMA chronique ≥ grade 2</u></b> <u>Anémie</u> : 11 % <sup>(RCMI)</sup> vs. 11 % <sup>(RC)</sup> p=0,98 <u>Leucopénie</u> : 9 % <sup>(RCMI)</sup> vs. 10 % <sup>(RC)</sup> p=0,97 <u>Neutropénie</u> : 4,5 % <sup>(RCMI)</sup> vs. 6 % <sup>(RC)</sup> p=0,99 <u>Thrombocytopénie</u> : 0 % <sup>(RCMI)</sup> vs. 0 % <sup>(RC)</sup>	NR	NR	NR

<i>Données non comparatives</i>								
Chang <i>et al.</i> , 2012 (60) Etas Unis <i>Prospective</i>	15 <sup>(TOMO)</sup>	IB1-IVA	CDDP ; CDDP+ 5-FU ; autre	35 [NR]	<u>GI</u> : aiguë : sans objet <sup>a</sup> ; tardif : 6,7 % <u>GU</u> : aiguë : sans objet <sup>a</sup> ; tardif : NR <u>HEMA</u> : NR	<u>récidive</u> <sup>†</sup> : 20 %	<u>SSP</u> <sup>†</sup> : 80 % à 3 ans	NR
Chen <i>et al.</i> , 2011 (66) Taïwan <i>Rétrospective</i>	109	IB2-IVA	CDDP ; CDDP+ 5-FU	32,5 [5-75]	<u>GI</u> : aiguë : 2,7 % ; tardif : 4,5 % <u>GU</u> : aiguë : NR ; tardif : 6,4 % <u>HEMA</u> : 23,9 %	<u>récidive</u> <sup>†</sup> : 26,6 % <u>récidive locale</u> <sup>†</sup> : 4,6 % <u>récidive distante</u> <sup>†</sup> : 12,8 %	<u>SSM</u> <sup>†</sup> : 67,6 % à 3 ans <u>contrôle LR</u> <sup>†</sup> : 78,1 % à 3 ans	78,2 % à 3 ans <sup>†</sup>
Hsieh <i>et al.</i> , 2009 (67) Taïwan <i>Rétrospective</i>	10 <sup>(TOMO)</sup>	IIB-IIIB	CDDP	NR	<u>GI</u> : aiguë : 10 %* ; tardif : NR <u>GU</u> : aiguë : NR ; tardif : NR <u>HEMA</u> : 40 %	NR	<u>SSP</u> : 67 % à 2 ans <u>contrôle LR</u> : 77 % à 2 ans	67 % à 2 ans

(a) L'objectif de cette étude était l'évaluation des toxicités tardives et non aiguës. (\*) Données calculées à partir des données brutes. (†) Manque de définition des critères par les auteurs de l'étude. (‡) Données présentées uniquement sous forme de graphismes.

CDDP : cisplatine ; 5-FU : 5-fluorouracile ; Chimio : chimiothérapie ; GI : gastro-intestinal ; GU : génito-urinaire ; HEMA : hématologique ; LR : locorégional ; NE : non extraites ; NR : Non renseigné ; RC : radiothérapie conventionnelle ; RCMI : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité ; SG : survie globale ; SSP : survie sans progression ; SSM : survie sans maladie ; TOMO : RCMI par tomothérapie.

Tableau 10 (suite). Effets secondaires et issues cliniques de la radio-chimiothérapie concomitante (par RCMI) dans les études analysées

Auteurs, année de publication, pays (réf) Type d'étude	Nombre de patientes	Stade	Chimio	Suivi médian [mois]	Effets secondaires de grades 3-4	SG SSM Échec locale et échec à distance
Patients hystérectomisées PLUS patientes avec utérus intact						
<i>Données non comparatives</i>						
Hasselle <i>et al.</i> , 2011 (62) Etats Unis <i>Prospective</i>	22 <sup>(post-op)</sup> 89 <sup>(ut.int)</sup>	IA2-IVA	CDDP ; CDDP+ ; 5-FU ; autre	26,6 [5,4-99]	<u>GI</u> : aiguë : 5 % <sup>(post-op)</sup> vs. 1 % <sup>(ut.int)</sup> tardif : 0 % <sup>(post-op)</sup> vs. 4,5 % <sup>*(ut.int)</sup> <u>GU</u> : aiguë : 0 % ; tardif : 0 % <sup>(post-op)</sup> vs. 5,6 % <sup>*(ut.int)</sup> <u>HEMA</u> : NR	A 3 ans SG (toutes patientes ; patientes en postopératoire ; avec utérus intact stades I-IIA ; avec utérus intact stades IIB-IVA) : 77,7 % (IC <sub>95</sub> : 68,3-88,4 %) ; 100 % (IC <sub>95</sub> : 80,3-100 %) ; 77,4 % (IC <sub>95</sub> : 62,1-96,3 %) ; 61,4 % (IC <sub>95</sub> : 43,8-86,2 %)  A 3 ans SSM (toutes patientes ; patientes en postopératoire ; avec utérus intact stades I-IIA ; avec utérus intact stades IIB-IVA) : 69,2 % (IC <sub>95</sub> : 59,4-80,7 %) ; 95,2 % (IC <sub>95</sub> : 86,7-100 %) ; 69,8 % (IC <sub>95</sub> : 53,4-91,1 %) ; 51,4 % (IC <sub>95</sub> : 35,2-74,9 %)  Incidences cumulatives d'échec local à 3 ans (patientes en postopératoire ; avec utérus intact stades I-IIA ; avec utérus intact stades IIB-IVA) : aucune ; 6,3 % (IC <sub>95</sub> : 0,0-15,2 %) ; 29,2 % (IC <sub>95</sub> : 10,9-47,5 %)  Incidences cumulatives d'échec à distance à 3 ans (toutes patientes, patientes en postopératoire ; avec utérus intact stades I-IIA ; avec utérus intact stades IIB-IVA) : 16,6 % (IC <sub>95</sub> : 8,3-24,9 %) ; 4,8 % (IC <sub>95</sub> : 0,0-14,1 %) ; 15,4 % (IC <sub>95</sub> : 0,7-30,0 %) ; 25,0 % (IC <sub>95</sub> : 9,7-40,3 %)

(\*) Données calculées à partir des données brutes.

CDDP : cisplatine ; 5-FU : 5-fluorouracile ; Chimio : chimiothérapie ; GI : gastro-intestinal ; GU : génito-urinaire ; HEMA : hématologique ; post-op : postopératoire ; ut.int : utérus intact NR : non renseigné ; SG : survie globale ; SSM : survie sans maladie.

Tableau 10 (fin). Effets secondaires et issues cliniques de la radio-chimiothérapie concomitante (par RCMI ou RC) dans les études analysées

Auteurs, année de publication, pays (réf) Type d'étude	Nombre de patientes	Stade	Chimio	Suivi médian [mois]	Effets secondaires de grades 3-4	Récidive	SSM SSP contrôle LR	SG
Patientes avec envahissements ganglionnaires								
<i>Données comparatives</i>								
Du <i>et al.</i> , 2010 (55) Chine <i>Prospective randomisée</i>	28 <sup>(RCMI)</sup> 32 <sup>(RC)</sup>	NR	CDDP et autre	28 [3-45]	<u>GI</u> : aiguë : 3,6 % <sup>(RCMI)</sup> vs. 19 % <sup>(RC)</sup> ; tardif : 0 % <sup>(RCMI)</sup> vs. 18,8 % <sup>(RC)</sup> <u>GU</u> : aiguë : NR ; tardif : NR <u>HEMA</u> : 3,6 % <sup>(RCMI)</sup> vs. 19 % <sup>(RC)</sup>	NR	NR	67,7 % <sup>(RCMI)</sup> vs. 51,3 % <sup>(RC)</sup> p=0,201 à 1 an 58,8 % <sup>(RCMI)</sup> vs. 25,0 % <sup>(RC)</sup> p=0,019 à 2 ans 36,4 % <sup>(RCMI)</sup> vs. 15,6 % <sup>(RC)</sup> p=0,016 à 3 ans
<i>Données non comparatives</i>								
Jensen <i>et al.</i> , 2013 (63) Etats Unis Rétrospective	21	IB1-IIIB	CDDP	22 [12-56]	<u>GI</u> : aiguë : 19 % ; tardif : 0 % <u>GU</u> : aiguë : 0 % ; tardif : 9,5 % <u>HEMA</u> : 57,1 %	<u>récidive locorégionale</u> : 9,5 % (IC <sub>95</sub> %: 1,5-26,8) <u>récidive à distance</u> : 42,9 % (IC <sub>95</sub> %: 0,3-20,2)	<u>SSM</u> : 47,6 % (IC <sub>95</sub> %: 30,4-74,6) à 12 mois 42,9 % (IC <sub>95</sub> %: 26,2-70,2) à 18 mois	71,4 % (IC <sub>95</sub> %: 54,4-93,6) à 12 mois 59,7 % (IC <sub>95</sub> %: 41,2-86,4) à 18 mois
Zhang <i>et al.</i> , 2012 (64) Chine Rétrospective	58	I-IIIB	CDDP	34 [5-76]	<u>GI</u> : aiguë : 3 % ; tardif : 1,7 % <u>GU</u> : aiguë : 2 % ; tardif : 1,7 % <u>HEMA</u> : 19 %	<u>récidive locorégionale</u> <sup>†</sup> : 3,4 % <u>récidive à distance</u> <sup>†</sup> : 27,6 %	<u>SSM</u> : 66 % à 3 ans :	71,5 % à 3 ans
Beriwal <i>et al.</i> , 2007	36	IB2-IVA	CDDP	18[6-48]	<u>GI</u> : aiguë : 2,7 %* ; tardif : 6 %*	<u>récidive locale</u> <sup>†</sup> : 2 (6 %*)	<u>SSM</u> <sup>†</sup> : 51 % à 2	65 % à 2 ans <sup>†</sup>

(68) Etats Unis					GU : aiguë : 2,7 %* ; tardif : NR HEMA : 27,8 %*	récidive distante <sup>†</sup> : 9 (26 %*)	ans contrôle LR <sup>†</sup> : 80 % à 2 ans	
Rétrospective								

(\*) Données calculées à partir des données brutes. (†) Manque de définition des critères par les auteurs de l'étude.

CDDP : cisplatine ; Chimio : chimiothérapie ; GI : gastro-intestinal ; GU : génito-urinaire ; HEMA : hématologique ; LR : locorégional ; NR : non renseigné ; n/v : nausée et vomissement ; RC : radiothérapie conventionnelle ; RCMI : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité ; SG : survie globale ; SSP : survie sans progression ; SSM : survie sans maladie.

**Tableau 11. Patientes ayant complété le traitement prévu et décès associé au traitement anticancéreux**

Auteurs, année de publication, pays (réf)	Patientes ayant complété le traitement prévu (fin de traitement)	Décès associé au traitement anticancéreux
Patientes hystérectomisées / tumeur précoce du col utérin		
Folkert <i>et al.</i> , 2013 (65) Etats Unis	94 % ont terminé le traitement de chimiothérapie prévu par le protocole	aucun décès
Schwarz <i>et al.</i> , 2011 (61) Etats Unis	chez les 17 patientes ayant reçu une radio-chimiothérapie concomitante, 13 (soit 76 %) ont complété tous les cycles de chimiothérapie prescrits ; toutes les patientes ont complété la radiothérapie pelvienne et la curiethérapie ; 2 patientes (8,3 %*) ont nécessité une interruption du traitement radiothérapeutique	NR
Chen <i>et al.</i> , 2007 (58) Taïwan	toutes les patientes ont complété le traitement prévu	NR
Patientes avec utérus intact / tumeur localement avancée		
Chang <i>et al.</i> , 2012 (60) Etats Unis	12 patientes (92 %*) ont complété le traitement de chimiothérapie sans réduction de doses ; 73 % des patientes ont complété toutes les séances de radiothérapie prévues ; aucune interruption de traitement nécessaire	NR
Chen <i>et al.</i> , 2011 (66) Taïwan	105 patientes (96,3 %) ont complété le traitement prévu	aucun décès
Kidd <i>et al.</i> , 2010 (57) Etats Unis	non renseigné	groupe RCMI : 1 <sup>a</sup> groupe RC : 3 <sup>b</sup>
Hsieh <i>et al.</i> , 2009 (67) Taïwan	toutes les patientes étaient traitées par radio-chimiothérapie concomitante et par curiethérapie à haut débit ; 70 % des patientes ont complété 4 cycles de chimiothérapie	NR
Patientes hystérectomisées PLUS patientes avec utérus intact		
Hasselle <i>et al.</i> , 2011 (62) Etats Unis	non renseigné	NR
Patientes avec envahissement ganglionnaire		

Jensen <i>et al.</i> , 2013 (63) Etats Unis	non renseigné	1 décès de cause inconnue
Zhang <i>et al.</i> , 2012 (64) Chine	Pas de délai du traitement radiothérapeutique observé par les investigateurs	aucun décès
Du <i>et al.</i> , 2010 (55) Chine	toutes les patientes ont terminé leur traitement de radiothérapie et ont reçu les doses prescrites ; 96,7 % ont complété la radiothérapie sans interruption (dans une moyenne de 42 jours) ; les perdues de vue étaient exclues de l'analyse (4 sur 28 pour la RCMI et 6 sur 32 pour la RC à champ étendu)	NR
Beriwal <i>et al.</i> , 2007 (68) Etats Unis	toutes les patientes ont terminé les séances prescrites de RCMI ; pour les patientes chez qui une curiethérapie était indiquée, plus de 90 % l'ont complété ; le nombre moyen de cycles de cisplatine par patiente était de 6 ; le temps médian pour le traitement était de 56 jours	NR

(\*) Calculé à partir des données brutes de l'article. (a) Décès associé à la toxicité de la chimiothérapie. (b) Ces patientes avaient toutes des complications intestinales de niveau Grade  $\geq$  3. NR : non renseigné ; RC : radiothérapie conventionnelle ; RCMI : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité.

Tableau 12. Méthode d'évaluation de la sécurité clinique selon les études analysées

Auteurs, année de publication, pays (réf)	Critères d'évaluation des effets secondaires aigus et/ou tardifs
Erpolat <i>et al.</i> , 2014 (59) Turquie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ évalués à l'aide du CTCAE (v3.0) et du RTOG</li> <li>▪ évaluation de la toxicité hématologique aiguë pendant les 6 premiers mois puis tous les 6 mois pour la toxicité tardive</li> </ul>
Gandhi <i>et al.</i> , 2013 (56) Inde	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ évalués à l'aide du CTCAE (v3.0) et du RTOG</li> <li>▪ suivi tous les 3 mois pendant 6 mois puis 1 fois tous les 3 mois</li> </ul>
Jensen <i>et al.</i> , 2013 (63) Etats Unis	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ examens (clinique, biologique, et iconographique)</li> <li>▪ suivi pour effets secondaires aigus (<math>\leq</math> 90 jours après l'initiation du traitement) et tardifs (&gt; 90 jours)</li> </ul>
Folkert <i>et al.</i> , 2013 (65) Etats Unis	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ évalués à l'aide du CTCAE (v3.0)</li> <li>▪ suivi hebdomadaire</li> <li>▪ examens (clinique, biologique, et iconographique)</li> </ul>
Zhang <i>et al.</i> , 2012 (64) Chine	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ évalués à l'aide du CTCAE (v3.0) et du RTOG</li> <li>▪ suivi après 1 mois puis tous les 3 mois pendant 2 ans, ensuite tous les 6 mois</li> <li>▪ examens (clinique, biologique et iconographique)</li> </ul>
Chang <i>et al.</i> , 2012 (60) Etats Unis	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ évalués à l'aide du CTCAE (v3.0)</li> <li>▪ suivi tous les 2 mois pour les 6 premiers mois, tous les 3 mois pendant 2 ans, ensuite tous les 6 mois</li> <li>▪ anamnèse et examens (clinique, biologique, et iconographique)</li> </ul>
Chen <i>et al.</i> , 2011 (66) Taïwan	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ évalués à l'aide du CTCAE (v3.0) et du RTOG</li> <li>▪ suivi hebdomadaire</li> <li>▪ suivi tous les 3 mois pendant 2 ans et tous les 6 mois durant la 3<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> années de suivi</li> <li>▪ examens (clinique et iconographique)</li> </ul>
Schwarz <i>et al.</i> , 2011 (61) Etats Unis	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ évalués à l'aide du CTCAE (v3.0)</li> <li>▪ suivi hebdomadaire</li> <li>▪ suivi à 6 semaines, ensuite tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois pour 3 ans, et enfin annuellement</li> <li>▪ anamnèse et examens (clinique et biologique)</li> </ul>
Hasselle <i>et al.</i> , 2011 (62) Etats Unis	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ évalués à l'aide des critères du RTOG</li> <li>▪ suivi pendant traitement</li> <li>▪ examens (clinique, biologique, et iconographique)</li> </ul>

Du <i>et al.</i> , 2010 (55) Chine	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ évalués à l'aide des critères du RTOG</li> <li>▪ suivi hebdomadaire</li> <li>▪ suivi tous les 3 mois pour la première année, ensuite tous les 6 mois pendant 2 ans, et annuellement par la suite</li> <li>▪ examens (clinique, biologique, et iconographique)</li> </ul>
Kidd <i>et al.</i> , 2010 (57) Etats Unis	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ évalués à l'aide du CTCAE (v3.0)</li> <li>▪ suivi tous les 2 mois pour les 6 premiers mois, tous les 3 mois pendant 2 ans, ensuite tous les 6 mois.</li> <li>▪ examens iconographiques</li> </ul>
Hsieh <i>et al.</i> , 2009 (67) Taïwan	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ évalués à l'aide du CTCAE (v3.0)</li> <li>▪ suivi tous les 3 mois pour la première année, tous les 4 mois pour la deuxième année, ensuite tous les 6 mois la troisième année, puis annuellement</li> <li>▪ examens (clinique, biologique, et iconographique)</li> </ul>
Beriwal <i>et al.</i> , 2007 (68) Etats Unis	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ évalués à l'aide du CTCAE (v3.0) et du RTOG</li> <li>▪ suivi hebdomadaire</li> <li>▪ suivi tous les 3 mois, alternant entre un gynécologue et un radiothérapeute</li> <li>▪ examens (biologique, et iconographique)</li> </ul>
Chen <i>et al.</i> , 2007 (58) Taïwan	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ évalués à l'aide des critères du RTOG</li> <li>▪ suivi hebdomadaire</li> <li>▪ suivi tous les 3 mois pour les 2 premières années et ensuite tous les 4 à 6 mois</li> </ul>

CTCAE : *Common Terminology Criteria for Adverse Events* ; RTOG : *Radiation Therapy Oncology Group*.

Tableau 13. Méthode d'évaluation de l'efficacité clinique selon les études analysées

Auteurs, année de publication, pays (réf)	Définition des critères d'évaluation de l'efficacité
Erpolat <i>et al.</i> , 2014 (59) Turquie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Absence de définition des critères d'évaluation</li> </ul>
Gandhi <i>et al.</i> , 2013 (56) Inde	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Absence de définition des critères d'évaluation</li> </ul>
Jensen <i>et al.</i> , 2013 (63) Etats Unis	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Survie</b> calculée à partir de la date du diagnostic histopathologique</li> <li>▪ <b>Temps à l'échec</b> calculé à partir de la date du diagnostic histopathologique</li> <li>▪ <b>Survie globale</b> calculée à partir de la date du décès, quelle qu'en soit la cause</li> <li>▪ <b>Échec locorégional</b> défini comme échec du pelvis ou des ganglions para-aortiques</li> <li>▪ <b>Survie sans maladie</b> calculée au moment de la première preuve d'échec local, ou d'échec à distance ou de décès toute cause confondue</li> </ul>
Folkert <i>et al.</i> , 2013 (65) Etats Unis	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Survie globale</b> calculée à partir de la date du décès, quelle qu'en soit la cause</li> <li>▪ <b>Survie sans maladie</b> calculée à partir de la date d'un échec local (vagin), régional (pelvis) ou distant</li> <li>▪ <b>Survie sans progression (locale / régionale)</b> calculée à partir de la date de la première preuve clinique ou histopathologique de maladie récidivante du pelvis</li> <li>▪ <b>Survie sans progression (à distance)</b> calculée à partir de la date de la première preuve clinique ou histopathologique de maladie récidivante en dehors du pelvis</li> <li>▪ Censure des données des patientes décédées ou perdues de vue (à partir de la date du dernier suivi)</li> </ul>
Zhang <i>et al.</i> , 2012 (64) Chine	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Survie</b> calculée à partir de la date du diagnostic jusqu'à la date du décès ou du suivi le plus récent</li> <li>▪ <b>Temps à la récurrence</b> calculé à partir de la date du diagnostic jusqu'à la date du premier échec</li> </ul>
Chang <i>et al.</i> , 2012 (60) Etats Unis	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Absence de définition des critères d'évaluation</li> </ul>
Chen <i>et al.</i> , 2011 (66) Taïwan	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Absence de définition des critères d'évaluation</li> </ul>
Schwarz <i>et al.</i> , 2011 (61) Etats Unis	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Absence de définition des critères d'évaluation</li> </ul>
Hasselle <i>et al.</i> , 2011 (62) Etats Unis	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Événements mesurés au moment du diagnostic</li> <li>▪ <b>Survie globale</b> calculée au moment du décès, quelle qu'en soit la cause</li> <li>▪ <b>Échec local</b> défini comme le moment de la première preuve radiographique ou histopathologique de maladie récidivante du pelvis</li> <li>▪ <b>Échec à distance</b> défini comme le moment de la première preuve radiographique ou histopathologique de maladie récidivante en dehors du pelvis</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Survie sans maladie</b> calculée au moment de la première preuve d'échec local, ou d'échec à distance ou de décès toute cause confondue. En l'absence d'événements, les patientes concernées ont été censurées au moment du dernier examen connu</li> </ul>
Du <i>et al.</i> , 2010 (55) Chine	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Survie globale</b> calculée à partir de la date du diagnostic jusqu'au moment du décès (sans précision). Les survivantes ont été censurées à la date du dernier examen de suivi. Les causes de décès ont été confirmées par mail, téléphone ou par le dossier médical</li> </ul>
Kidd <i>et al.</i> , 2010 (57) Etats Unis	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Absence de définition des critères d'évaluation</li> </ul>
Hsieh <i>et al.</i> , 2009 (67) Taïwan	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Progression de la maladie</b> définie comme une augmentation de 50 % du produit des deux diamètres les plus larges de la tumeur primitive ou de la métastase</li> <li>▪ <b>Survie sans progression</b> calculée à partir de la date de la preuve histopathologique jusqu'à la date du premier examen physique, de l'obtention d'une preuve radiographique de progression de la maladie, du décès ou du dernier examen de suivi</li> <li>▪ <b>Survie</b> calculée à partir de la date de preuve histologique jusqu'à la date du décès ou du dernier suivi</li> </ul>
Beriwal <i>et al.</i> , 2007 (68) Etats Unis	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Absence de définition des critères d'évaluation</li> </ul>
Chen <i>et al.</i> , 2007 (58) Taïwan	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Absence de définition des critères d'évaluation</li> </ul>

## 4. Recommandations relatives à la RCMI dans le cancer du col de l'utérus

### 4.1 *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™) : cervical cancer (2013)*

Les recommandations du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) de 2013 (69) concernent la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus. Les recommandations relatives au traitement par radiothérapie ont défini les situations dans lesquelles la RCMI était indiquée et les exigences spécifiques relatives à la réalisation pratique de ce traitement.

L'ensemble des recommandations du NCCN repose sur une analyse des données de la littérature et sur avis d'experts, mais la méthode d'élaboration n'est pas décrite (i.e. stratégie de recherche et critères de sélection de la littérature, mode de fonctionnement des groupes de travail et des comités d'experts).

L'argumentaire scientifique de ces recommandations s'appuie sur 4 études cliniques (58, 68, 76, 77) dont 2 qui ont été incluses dans le rapport HAS (58, 68) et 2 exclues<sup>35</sup> (76, 77) (annexe 6), 2 recommandations issues de consensus d'experts sur le contourage (78, 79), 1 revue narrative (21) et 1 abstract.

Le faible nombre d'études analysées et leur qualité méthodologique ne documentent pas clairement le lien avec les recommandations formulées, ce qui laisse supposer qu'elles sont principalement fondées sur avis d'expert.

Cet avis d'experts est issu d'un groupe de travail pluridisciplinaire composé de 24 professionnels représentant les spécialités suivantes : oncologie médicale, hématologie, radiothérapie oncologique, et anatomo-cytopathologie (les modalités de fonctionnement ne sont pas décrites).

Le niveau de gradation attribué par le NCCN à ces recommandations **est « 2A »**, grade qui définit l'intervention comme étant « appropriée », mais qui signifie par ailleurs qu'elles sont basées sur des études de faible niveau de preuve et sur un consensus uniforme d'experts.

#### ***Indications potentielles de la RCMI, le NCCN considère que :***

*La RCMI peut être utile pour minimiser la dose délivrée aux intestins ainsi qu'à d'autres structures critiques, dans les contextes cliniques suivants :*

- *traitement en post-hystérectomie ;*
- *traitement d'un envahissement des ganglions para-aortiques ;*
- *lorsque des fortes doses sont nécessaires pour traiter une maladie macroscopique des ganglions régionaux.*

*En revanche, les techniques de radiothérapie externe et conformationnelle, telle que la RCMI, ne devraient pas être pratiquées couramment comme alternatives à la curiethérapie, chez des patientes présentant une maladie centrale avec l'utérus intact.*

#### ***Exigences pratiques pour la réalisation de la RCMI, le NCCN considère que :***

*Pour assurer une délivrance adéquate et reproductible du traitement, il faut porter une attention particulière :*

- *à la définition des tissus sains et du volume cible ;*
- *au mouvement de la patiente et des organes ;*

<sup>35</sup> Cf. annexe 6 : articles exclus lors de la sélection bibliographique.

- à la déformation des tissus mous ;
- à la dosimétrie et à l'assurance qualité de la physique médicale.

## 4.2 Cancer Care Ontario Evidence-Based Series (CCO) : the role of IMRT in gynecologic cancers (2010)

Les recommandations du *Cancer Care Ontario* (CCO) de 2010 (72) portent sur le rôle de la RCMI dans le traitement des cancers gynécologiques en général (cancer du col utérin y compris). Le travail d'évaluation qui a été conduit dans le cadre de ces recommandations visait à répondre aux questions cliniques suivantes :

- lorsque la radiothérapie externe est indiquée comme traitement adjuvant postopératoire avec ou sans chimiothérapie, existe-t-il un avantage à l'utilisation de la RCMI par rapport à la RTC-3D ?
- Lorsque la radiothérapie externe est indiquée comme principale modalité avec ou sans chimiothérapie, existe-t-il un avantage à l'utilisation de la RCMI par rapport à la RTC-3D ?
- Quand une dose supplémentaire (*boost*) est nécessaire pour stimuler la maladie résiduelle, quel est le rôle de la RCMI par rapport à RTC-3D ou la curiethérapie ?

La méthode d'élaboration a reposé sur une analyse critique de la littérature et sur avis d'experts. Toutes les étapes ont été décrites : la stratégie de recherche de la littérature, les critères de sélection, l'analyse critique des données, ainsi que le mode de fonctionnement du groupe de travail et du comité d'experts. Les recommandations du CCO ne sont pas cotées selon une échelle de gradation.

La formulation finale des conclusions s'est basée sur un argumentaire scientifique, issu d'une analyse de la littérature réalisée par un groupe de travail composé de 3 experts (radiothérapeutes) et sur l'avis d'un comité d'experts composé de 7 professionnels représentant les deux spécialités suivantes : radiothérapie et physique médicale.

Les critères de jugement cliniques adoptés étaient : la récurrence locorégionale, la récurrence sans maladie, la survie globale et les effets indésirables graves et tardifs.

Les conclusions sur la sécurité clinique reposaient uniquement sur deux études cliniques analysées. La première est l'étude de Chen *et al.*, de 2007 (58) qui porte sur des patientes hystérectomisées, irradiées en post-chirurgie. Elle est analysée dans le présent rapport HAS et ses limites méthodologiques ont été décrites. La seconde est l'étude de Mundt *et al.* (80), non décrite dans le rapport HAS, du fait qu'elle a été publiée antérieurement à la période de recherche de la littérature, retenue pour cette évaluation.

Les conclusions sur l'efficacité clinique reposaient également sur deux études cliniques analysées dans le présent rapport HAS et dont les limites méthodologiques ont été décrites. Il s'agit des études de Chen *et al.* de 2007 (58), portant sur des patientes hystérectomisées, irradiées en post-chirurgie et de l'étude de Kidd *et al.* de 2010 (57), portant sur des patientes avec une tumeur localement avancée et irradiées sur utérus intact.

Les recommandations formulées n'ont pas répondu directement aux questions posées, mais ont regroupé, de façon générique, les conclusions relatives à la sécurité et à l'efficacité de la RCMI dans les différentes situations cliniques déclinées plus haut.

Le faible nombre d'études analysées et leur qualité méthodologique rendent difficile le lien avec ces recommandations et les données de la littérature, et laissent supposer qu'elles sont principalement fondées sur avis d'experts.

**Sécurité clinique**

« Si la réduction des effets secondaires (aigus et tardifs) est l'objectif principal recherché, chez des patientes recevant un traitement radiothérapeutique pour un cancer gynécologique, alors la RCMI devrait être considérée à la place de la RTC-3D ».

**Efficacité clinique**

« Si l'efficacité clinique est l'objectif principal recherché, chez des patientes recevant un traitement radiothérapeutique pour un cancer gynécologique, alors il n'y a pas suffisamment de preuves pour recommander la RCMI à la place de la RCT-3D ».

Le CCO a souligné le peu de données disponibles et l'absence de résultats à long terme. Il a insisté sur la nécessité de disposer davantage de preuves cliniques, pour établir une existence réelle d'amélioration des toxicités (aiguës et tardives), avec la RCMI, dans le traitement des cancers gynécologiques. Le CCO a rappelé, par ailleurs, que la RCMI dans les cancers gynécologiques, n'était pas utilisée avec des doses de rayonnement plus élevées, et donc, il n'était pas attendu une amélioration des résultats, en termes d'amélioration de la récurrence de la maladie ou de la survie globale.

**Enfin le CCO conclut que**

« La participation à la recherche clinique devrait être encouragée, afin de produire davantage de preuves, permettant de conclure sur l'utilisation de la RMCI dans les cancers gynécologiques ».

### 4.3 American College of Radiology (ACR)

L'*American College of radiology* (ACR) a réalisé trois consensus d'experts, relatifs au traitement du cancer de col de l'utérus (70, 71, 81). La méthode d'élaboration des recommandations de l'ACR (*ACR Appropriateness Criteria*®), est conforme aux critères de l'*Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ). Elles reposent sur une méthode de consensus formalisé (adaptation de la méthode DELPHI<sup>36</sup>), qui s'appuie sur une recherche exhaustive de la littérature et sur la cotation, par un groupe d'experts, des conclusions issues de l'analyse de la littérature.

L'ACR décrit la méthode générale d'élaboration des recommandations dans un document attenant. La description est générale n'apporte aucune précision sur la stratégie de recherche de la littérature, ni sur les critères de sélection adoptés. Les tableaux d'évidence, relatifs à chaque document de consensus, sont également accessibles sur le site de l'ACR. Ils fournissent une cotation du niveau de preuve pour chaque étude analysée.

Dans ses conclusions, l'ACR établit une échelle d'évaluation, qui permet de classer de 1 à 9 chaque intervention, en fonction de son adéquation avec une situation clinique donnée. La signification des scores est la suivante :

- 1, 2,3 habituellement pas appropriée ;
- 4, 5, 6 peut être appropriée ;
- 7, 8, 9 habituellement appropriée.

► *Appropriateness Criteria*®: *definitive therapy for early stage cervical cancer (2012)* (70)

Ce consensus d'experts de l'ACR avait pour objectif de définir la pratique optimale dans le traitement du cancer du col utérin à un stade précoce (stade FIGO ≤IB1).

<sup>36</sup> La méthode Delphi a pour but de mettre en évidence des convergences d'opinion et de dégager certains consensus sur des sujets précis, grâce à l'interrogation d'experts, à l'aide de questionnaires successifs.

En préambule, l'ACR a rappelé que le cancer du col utérin à un stade précoce (stade FIGO  $\leq$ IB1) peut être traité de manière appropriée avec la chirurgie ou la radiothérapie définitive. Selon l'ACR, la chirurgie permet une meilleure conservation de la fonction ovarienne et sexuelle, et élimine le risque de tumeurs malignes radio-induites ; elle peut être préférable chez les femmes jeunes. La radiothérapie définitive ou radio-chimiothérapie est préférable, afin d'éviter d'aggraver la morbidité liée au traitement, chez les patientes susceptibles de nécessiter une radiothérapie postopératoire. Le traitement par radiothérapie dans le cancer du col associe généralement une radiothérapie externe, délivrée à une dose pelvienne d'environ 45-50 Gy, une curiethérapie, et si nécessaire un « boost » au niveau des ganglions lymphatiques.

Dans le présent rapport, seule la partie définissant la place de la RCMI, en tant que traitement principal (irradiation sur utérus intact), sera décrite.

L'analyse des tableaux d'évidence des études, qui supportent les recommandations relatives à l'utilisation de la RCMI, montre 1 seule étude clinique, qui est par ailleurs incluse dans ce rapport HAS (62). L'argumentaire des auteurs repose également sur 2 autres études dosimétriques et sur 2 articles généraux, qui portent sur les variations inter- ou intra-fractionnelles<sup>37</sup> des organes. Le document de recommandations a été réalisé par un groupe de travail, regroupant 18 experts, dont les lieux d'exercice ont été précisés, mais pas la spécialité.

Au regard des éléments de la littérature, sur lesquels repose cet argumentaire, les conclusions semblent être essentiellement basées sur l'avis du comité d'experts.

Les experts ont rapporté, que les analyses dosimétriques montraient, que la RCMI diminuait les doses au petit bassin (intestins, vessie, rectum et moelle osseuse). Les premières données cliniques (issues d'une seule étude (62)), suggéraient une amélioration de la distribution de dose, qui s'est traduite par une réduction de la toxicité aiguë.

Sur la base de ces éléments, et après recueil du consensus d'experts, l'ACR conclut que pour le traitement principal par radiothérapie (sur utérus intact), du cancer du col utérin à un stade précoce (stade FIGO  $\leq$ IB1) :

*La radiothérapie par RCMI « pourrait être appropriée » **grade 5**, pour le traitement « définitif » des cancers du col de l'utérus de stade précoce.*

Néanmoins, les experts ont souligné l'existence de rapports qui indiquaient que la régression de la tumeur et le mouvement des tissus sains pouvaient conduire à un sous-dosage au niveau des structures cibles ou à un surdosage au niveau des structures critiques adjacentes, si ces paramètres n'étaient pas suffisamment pris en compte dans la planification de la radiothérapie.

*Les experts de l'ACR ont insisté sur les mesures de précaution, qui doivent être prises en compte, à l'égard des mouvements intra-fractionnels, et de l'incertitude liée à l'installation du traitement.*

► *ACR Appropriateness Criteria® : advanced cervical cancer (2012) (81)*

Concernant la prise en charge d'une patiente atteinte d'un cancer du col de l'utérus avancé, les auteurs font observer qu'il n'existe pas d'étude prospective, comparant la radiothérapie conformationnelle en deux dimensions (RTC-2D) *versus* la RTC-3D *versus* la RCMI, dans ce contexte clinique. L'analyse des tableaux d'évidence des études, qui supportent ces recommandations, ne révèle aucune étude portant sur la RCMI. Il en est de même pour la liste bibliographique qui ne comprend aucun article portant sur la RCMI. Le document est réalisé par un groupe de travail regroupant 18 experts dont les lieux d'exercice étaient précisés, mais pas la spécialité.

<sup>37</sup> La variation inter-fractionnelle correspond à un déplacement ou à une déformation d'un organe au fil des séances de radiothérapie. Quant à la variation intra-fractionnelle, celle-ci correspond à un déplacement ou à une déformation d'un organe au cours d'une même séance de radiothérapie.

Les conclusions semblent donc être basées essentiellement sur l'avis du comité d'experts, il en ressort les éléments suivants :

- En raison de problématiques liées aux mouvements importants des organes cibles, la RCMI n'est pas indiquée, comme utilisation courante, dans le traitement de la région pelvienne, dans le cas du cancer du col de l'utérus avancé :

*La RCMI « n'est pas appropriée » pour le traitement du pelvis et de la région para-aortique **ACR grade 3.***

- Pour le traitement ganglionnaire, de multiples investigateurs sont en faveur de la réalisation d'un « boost » par RCMI, au niveau des ganglions, afin de réduire le volume de tissus sains recevant de hautes doses d'irradiation.

*La RCMI est « habituellement appropriée », pour le traitement des ganglions pelviens **ACR grade 7.***

- ▶ *ACR Appropriateness Criteria®: role of adjuvant therapy in the management of early stage cervical cancer (2014) (71)*

Ce consensus d'experts avait pour objectif de définir les critères de pertinence clinique / pathologiques, pour la mise en œuvre d'une radiothérapie adjuvante, dans le traitement du carcinome de l'utérus à un stade précoce.

L'ACR a rappelé, dans son document, que l'hystérectomie abdominale radicale avec curage pelvien a été adoptée, comme norme de soins, pour la prise en charge chirurgicale primaire des patientes avec des stades cliniques précoces (FIGO I et II) du carcinome cervical.

Seules les recommandations relatives à l'utilisation de la RCMI dans ce contexte clinique seront décrites dans ce rapport.

L'argumentaire des experts a reposé, essentiellement, sur les données de 6 études dosimétriques et de 4 études cliniques, dont 2 réalisées par les mêmes auteurs (probablement sur les mêmes séries de patientes). Trois études ont rapporté des résultats de toxicité et deux études ont rapporté des données d'efficacité. Parmi ces études, trois études ont été publiées entre 2001 et 2002, une seule étude est récente, elle a été publiée en 2013 (65), et est par ailleurs analysée dans le présent rapport HAS.

A l'instar des deux autres documents de consensus, les éléments de la littérature, sur lesquels repose cet argumentaire, sont faibles, et les conclusions semblent être basées, essentiellement, sur l'avis du comité d'experts.

Sur le plan dosimétrique, les auteurs considèrent que les techniques de RTC-3D et de RCMI peuvent améliorer les résultats, par une couverture précise de la cible, tout en réduisant la dose aux organes à risque. Néanmoins, les experts considèrent qu'il est crucial de maîtriser : la définition précise du plan de traitement, les contraintes de doses appliquées aux tissus normaux, la prise en compte des mouvements des organes et leur déformation, avant d'entreprendre toute activité de RCMI chez cette population de patientes.

Sur le plan clinique, les auteurs ont rapporté une diminution de la fréquence et de la sévérité de la toxicité gastro-intestinale aiguë et chronique. Néanmoins, ils soulignent l'absence d'études cliniques de haut niveau de preuves, susceptibles de démontrer l'impact clinique de la RCMI chez les patientes (hystérectomisées) avec un cancer du col de l'utérus au stade précoce. Ils considèrent qu'il est nécessaire de disposer d'études avec des effectifs plus importants et une durée de suivi plus longue.

Selon les auteurs, la comparaison de la RCMI vs. la radiothérapie conformationnelle conventionnelle, dans l'irradiation pelvienne adjuvante, avec ou sans chimiothérapie, chez les patientes de stade I / II du cancer du col, exige des essais comparatifs de phase III avec un suivi approprié.

L'ACR conclue que pour ce qui concerne l'utilisation de la RCMI chez cette population de patientes :

*la RCMI est « habituellement appropriée » **ACR grade 7**, mais qu'il est nécessaire d'apporter un grand soin à la délimitation du CTV (volume cible anatomoclinique).*

Les méthodes d'élaboration des 5 recommandations sont résumées en annexe 9 (tableau 24).

#### 4.4 Conclusion des recommandations

Les cinq recommandations, identifiées dans la littérature, concernant l'utilisation de la RCMI dans le cancer du col de l'utérus, ont été élaborées sur la base d'une analyse de la littérature et sur avis d'experts. Néanmoins, le lien entre les conclusions finales formulées et les données disponibles, rares et préliminaires, est très peu explicité, laissant supposer que toutes ces recommandations reposent principalement sur avis d'experts.

Toutes semblent s'accorder sur l'intérêt de la RCMI, pour réduire la toxicité associée à une irradiation externe.

Les situations cliniques dans lesquelles peut être utilisée la RCMI, et qui semblent relier les différentes recommandations, sont les suivantes :

- l'irradiation des cancers précoces post-hystérectomie ;
- le traitement d'un envahissement des ganglions para-aortiques ;
- le traitement de la maladie macroscopique des ganglions régionaux lorsque les fortes doses sont nécessaires.

Toutefois, il a été souligné les risques d'incertitudes associées à la délivrance optimale d'une irradiation par RCMI dans le cancer du col (avec ou sans envahissement ganglionnaire). La haute technicité, la précision et les gradients de dose de la RCMI, associés aux mouvements de l'organe cible et des tissus sains, sont indiqués comme des difficultés à surmonter et les auteurs insistent sur :

- le soin qu'il faut apporter à la définition des tissus sains et du volume cible ;
- les mesures de précaution qui doivent être prises, à l'égard des mouvements inter- ou intra-fractionnelles des organes, et à la déformation des tissus mous ;
- le soin qu'il faut apporter à la dosimétrie ;
- l'importance de l'assurance qualité en physique médicale.

Tous les auteurs des recommandations considèrent qu'il est nécessaire de disposer d'études avec des effectifs plus importants et une durée de suivi plus longue. Davantage de résultats, issus de méthodologie prospective comparative, sont nécessaires, afin de déterminer si la RCMI est associée à une amélioration des résultats cliniques, notamment dans les situations présentées plus haut : patientes avec cancer précoce irradiées en post-hystérectomie et patientes avec un cancer avancé présentant un envahissement ganglionnaire para-aortique (irradiation des ganglions régionaux et lombo-aortiques).

## 5. Recueil de la position des experts

### ► Avis du groupe sur la démarche générale d'évaluation

Certains experts interrogent la pertinence de réaliser ce travail d'évaluation en 2013 car :

- La technique a été adoptée depuis plusieurs années par la communauté médicale. Quelques experts font appel à des exemples d'avancées technologiques (i.e. la coelioscopie, les robots chirurgicaux) qui se seraient imposées en pratique clinique sans démonstration scientifique et pour lesquelles un retour en arrière serait totalement improbable et inconcevable. Ils ajoutent qu'il existe beaucoup d'autres exemples de progrès en médecine non validés par des études cliniques, et qui sont pourtant bien admis dans la pratique avec le statut de traitement de référence. Certains experts estiment que la RCMI s'est aujourd'hui imposée en pratique courante de la même manière et que cette technique a fait ses preuves pratiques (voir ci-dessous). Les experts reconnaissent, néanmoins, le recul insuffisant à long terme de la RCMI dans les cancers pelviens.
- Un raisonnement de nature physique (compréhension de la technique) serait suffisant en soi pour déduire que les radiations délivrées par RCMI ne peuvent être que plus proche de l'objectif thérapeutique souhaité (meilleur ciblage, possibilité de s'adapter à des volumes concaves), par comparaison avec la RTC-3D.
- Par ailleurs et de plus, des données de sécurité clinique existent pour le traitement par RCMI du cancer de la prostate. Certains experts se disent en faveur d'une extrapolation de ces données cliniques quantitativement abondantes. Ces données constituent selon la plupart des experts du groupe des preuves suffisantes pour démontrer la réduction d'irradiation de l'ensemble des organes à risque dans la région pelvienne et par conséquent des effets indésirables qui en découlent. Suivant ce raisonnement faisant appel à un principe d'extrapolation, il n'est donc pas nécessaire de dichotomiser les organes du pelvis, l'intérêt de la RCMI étant de mieux délivrer les doses choisies aux organes cibles tout en diminuant l'irradiation aux organes avoisinants.

Au total, la position générale du groupe est celle d'un encouragement à considérer les organes de la région pelvienne dans leur ensemble plutôt que de rechercher des preuves comparatives (RCMI versus RTC-3D) organe par organe.

### ► Avis du groupe sur l'analyse de la littérature

Les experts s'accordent à dire que la littérature a été sélectionnée exhaustivement pour ce qui concerne strictement les cancers du col utérin.

Des travaux en cours qui seraient en lien avec le sujet traité et pouvant apporter, éventuellement, des éléments complémentaires sur la sécurité de la RCMI ont été mentionnés :

- une étude médico-économique comparant la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) réalisé par Tomothérapie Hélicoïdale et Arc thérapie dynamique dans les cancers pelviens avec irradiation ganglionnaire (prostate, col utérin, canal anal)<sup>38, 39, 40</sup>.

Pour les raisons mentionnées au début de ce compte-rendu, certains experts auraient souhaité que l'argumentaire scientifique soit complété par des données précliniques de la RCMI, telles que la dosimétrie, et par des preuves issues de l'utilisation de cette technique dans le cancer de la

<sup>38</sup> Suite à un échange téléphonique avec le coordinateur de l'étude en mai 2013, le recrutement des patients pour le cancer du col de l'utérus (n=31) s'est terminé en avril 2013. Les résultats portant sur le cancer du col de l'utérus seront plus probablement disponibles sous forme de résumé en 2014. La date de publication des résultats est prévue pour 2015 pour les résultats des critères principaux (cf. note de cadrage (3)).

<sup>39</sup> Les promoteurs de cette étude sont les fabricants des appareils.

<sup>40</sup> Cf. chapitre études cliniques en cours.

prostate afin de conclure sur l'intérêt de la RCMI dans les cancers pelviens (tout organe confondu). Ceci devrait conduire dans le principe, à une sélection beaucoup plus vaste de la littérature.

Le groupe s'accorde sur le fait que les données cliniques portant sur la RCMI dans les cancers du col de l'utérus ne représentent qu'un niveau de preuve scientifique très faible. Le groupe s'accorde que le niveau de preuve repose, en partie, sur un consensus d'expert.

Par ailleurs, des experts font observer que les critères de jugement utilisés dans les études ne sont au total pas d'une grande pertinence clinique : il conviendrait notamment d'y ajouter des éléments propres à la qualité de vie et à la faculté de délivrer les doses indiquées sans interruption de traitement pour toxicité.

### ► **Connaissances empiriques apportées par le groupe**

Tous les experts présents à la réunion pratiquent de la RCMI ou travaillent pour un institut qui réalise la RCMI. Ils soulignent que l'utilisation de la RCMI dans les cancers pelviens représente une modification de la technique et non du traitement, avec pour objectif de diminuer la toxicité. Il n'est pas attendu que la RCMI change la stratégie du traitement. Cependant, il est attendu que la réalisation de traitements moins toxiques aurait un impact sur l'efficacité générale du traitement.

Les professionnels du groupe disent constater de très nettes améliorations apportées par la RCMI par comparaison avec la RTC-3D dans les cancers considérés pour cette évaluation. Ces améliorations sont les suivantes :

- bien meilleure tolérance digestive (i.e. diarrhée) ;
- moins de nécessité d'interruption de traitements suite à une toxicité hématologique ;
- la RCMI rend possible la ré-irradiation des tissus irradiés dans certains cas ;
- plus de facilité à traiter les personnes âgées ou certaines personnes fragiles en raison d'une meilleure tolérance ;
- plus de facilité à irradier les ganglions inguinaux sur un plan technique (possibilité d'obtenir des doses homogènes) ;
- meilleure technique pour réaliser le *boost*.

Selon le groupe, les cancers radio-induits sont un problème potentiel important avec la RCMI, toutefois la question de la toxicité à long terme ne se pose que chez les enfants en raison de leur plus longue espérance de vie. Cette question s'avère donc secondaire pour le cancer du col de l'utérus.

Enfin, sur un plan de la mise en œuvre technique, quelques experts constatent une meilleure fluidité du travail (« *workflow* ») avec l'utilisation de la RCMI. Par rapport à la radiothérapie conventionnelle, le temps consacré en amont des séances est plus long, mais équivalent pendant les séances. Il a été également signalé que cette technique permet d'éliminer le problème de jonctions de champs.

### ► **Avis du groupe de travail sur la problématique de la réalisation d'études contrôlées**

La position globale du groupe est que la réalisation d'études cliniques contrôlées comparant la RCMI et la RTC-3D dans le cancer du col utérin se heurterait aux difficultés suivantes, dont le cumul serait rédhibitoire :

- Difficulté à recruter des patients en nombre suffisant afin d'assurer une puissance statistique du fait de l'incidence de ces cancers.
- Hétérogénéité des patients (stades et de comorbidités).
- Délai important et irréductible<sup>41</sup> pour obtenir des résultats, rendant ces derniers caducs au moment de la publication (du fait de la rapidité de l'évolution des techniques avec un effet de retard des connaissances sur les pratiques).

<sup>41</sup> Environ 5 à 7 ans.

- Problème de financement (source) et la diffusion de la technique en pratique courante sembleraient, selon le groupe, à l'origine de la non-faisabilité d'études contrôlées.

De plus, deux raisons fondamentales de ne pas réaliser d'essais contrôlés sont évoquées dans le groupe :

- Le principe d'irradiation par RCMI est un acquis à travers l'expérience pratique et l'expertise associée à celle-ci. Toute technique permettant un meilleur ciblage de l'irradiation serait meilleure par construction et ne nécessiterait pas de démonstration par des études cliniques. Ainsi, la RCMI améliorant le ratio risque-bénéfice pour les patients, il ne serait plus éthique aujourd'hui de proposer des études cliniques.
- Certains experts estiment que les connaissances de la RTC-3D sont transposables à la RCMI et qu'il n'y a pas lieu de faire des études contrôlées.

Au total, le groupe estime qu'il est aujourd'hui trop tard pour effectuer des études contrôlées pour toutes les indications potentielles compte tenu de la vitesse avec laquelle la technique s'implémente.

Selon les représentants associatifs, la réalisation d'études pourrait restreindre l'accès à la technique alors qu'ils se positionnent en faveur d'une diffusion plus large avec une mise à disposition d'appareils pouvant réaliser la RCMI.

Le groupe s'accorde à dire que l'enjeu aujourd'hui n'est plus celui de la production de données de comparaison entre la RCMI et la RTC-3D dans les cancers du col, mais d'accompagner le développement de la RCMI, l'accès équitable à cette dernière, et développer les éléments d'évaluations des pratiques professionnelles.

#### ► Avis du groupe sur la formation

Selon 1 expert du groupe, la formation à la RCMI est rentrée en pratique courante. Aujourd'hui, les jeunes praticiens ne sont plus nécessairement formés à la RTC-3D et seuls les praticiens plus anciens auraient les connaissances ou l'expérience de la RTC-3D.

#### ► Position du groupe sur la prise en charge faisant appel à la RCMI

Les experts rappellent que la prise en charge du cancer est pluridisciplinaire, le patient bénéficiant des compétences de toute une équipe. Les compétences des équipes sont étroitement liées à un seuil d'activité (dans le principe), ainsi une pratique régulière de la RCMI devrait être exigée pour tout centre réalisant cette technique. Pour améliorer la prise en charge des patients et élargir l'accès aux soins de qualité, il conviendrait de définir des centres d'expertise et mettre en place des conventions entre centres. Un système d'hébergement pour les patients à proximité des centres d'expertise permettra d'améliorer l'accès à ces centres d'expertise. Cet accès est d'autant plus important lorsque le traitement se déroule en ambulatoire sur quelques semaines comme c'est le cas avec la radiothérapie.

Le groupe estime que le temps de réalisation des traitements est un problème secondaire par rapport à la qualité des soins délivrés au patient. Certains experts considèrent que le temps de réalisation de la RTC-3D est équivalent à celui de la RCMI. La courbe d'apprentissage à la RCMI (i.e. contourage) est un facteur à prendre en compte pour apprécier la durée de réalisation des traitements. Il a été avancé que cette durée devrait diminuer avec une maîtrise croissante de la technique.

Les experts ont rappelé l'importance qu'occupe l'imagerie dans la bonne réalisation d'un traitement par RCMI.

Les représentants associatifs ont souligné l'importance de cadrer la technique avec des praticiens formés dans la RCMI. Ils sont également demandeurs d'information portant sur les choix des traitements et l'accès aux soins, et rappellent que les effets secondaires de la radiothérapie constituent un impact important sur la qualité de vie des patients.

Selon les experts, la RCMI nécessite un programme d'assurance qualité (i.e. contrôle rigoureux des doses et de l'imagerie). L'utilisation de la RCMI dans chaque parcours de soins doit faire l'objet de réunion concertation pluridisciplinaire (RCP).

► **Position du groupe sur la technique de référence**

Le groupe s'accorde sur le fait qu'être traité par RTC-3D ne constitue pas une perte de chance, que cette technique reste médicalement pertinente et ne saurait être considérée comme obsolète. L'usage des techniques de RTC-3D relève donc d'une bonne pratique médicale. Ainsi, selon le groupe le recours à la RTC-3D est légitime dans les situations où la RCMI n'est pas disponible.

► **Perspectives**

Selon le groupe, la radiothérapie continue à évoluer vers des techniques encore plus précises limitant au maximum l'irradiation des tissus sains et ainsi les séquelles. L'arcthérapie volumique avec modulation d'intensité, la radiothérapie adaptative, et la protonthérapie ont fait partie de ces techniques innovantes qu'il faudra évaluer dans l'avenir. Par ailleurs, est attendu que la vaccination HPV améliore les stratégies de prévention des cancers qui sont issus du virus HPV tels que les cancers du col de l'utérus.

Les experts concluent sur la nécessité que la HAS accompagne ces évolutions technologiques. Dans le cas de la RCMI, il s'agit d'accompagner le développement de l'implémentation de la technique pour tous les cancers pelviens, notamment ceux du col de l'utérus. Cet accompagnement devrait résider dans la facilitation de l'accès et ne pas dépendre de l'hypothétique réalisation d'études comparatives dont la pertinence et la faisabilité ont été dénoncées par le groupe. Le groupe affirme que les conclusions du rapport qui sera émis par la HAS, fussent-elles défavorables à la validation scientifique de la pratique de la RCMI dans les cancers du col utérin, ne sauraient modifier des pratiques déjà établies : les professionnels utilisant la RCMI considéreraient l'utilisation de la RTC-3D comme un « retour en arrière ».

## 6. Synthèse de la position des parties prenantes

Le questionnement qui a fait l'objet des auditions des parties prenantes a été initié dans le cadre de l'évaluation de la RCMI dans les cancers du col de l'utérus. L'absence de données cliniques robustes pour ces deux indications et la conviction de certains professionnels du groupe de travail de la légitimité à utiliser les données dosimétriques comme éléments de preuves et d'extrapoler les données cliniques recueillies sur un organe donné (en l'occurrence les données recueillies sur la prostate) à toute la région pelvienne a suscité ce questionnement.

Par ailleurs, dans un contexte où le rythme et l'implantation de l'innovation technologique est important, il a semblé nécessaire à la HAS de recueillir des éléments d'éclairage sur la notion d'évolution incrémentale ou innovante d'une technologie en radiothérapie et sur la méthode d'évaluation à adopter en fonction de chaque cas.

Cette interrogation avait également pour objectif de situer la RCMI dans son contexte d'innovation et de définir son statut par rapport à la radiothérapie conformationnelle conventionnelle. Cette démarche est d'autant plus importante que les mêmes interrogations ont été émises sur le plan international.

La synthèse qui suit reprend les éléments de réponses apportés par les parties prenantes à ces différentes interrogations. Un questionnaire préparatoire a été préalablement adressé aux parties prenantes pour servir de base de réflexion et de discussion pendant les auditions (cf. annexe 11).

Au décours des auditions, d'autres aspects ont été abordés. Tous les points ayant un lien avec le sujet ont été synthétisés et repris dans le dernier paragraphe de cette synthèse intitulé « Aspects divers évoqués au cours de l'audition ».

### ► Définition de l'évolution incrémentale d'une nouvelle technologie de radiothérapie

À propos de la notion d'évolution incrémentale d'une nouvelle technologie de radiothérapie, les différentes instances auditionnées se rallient à la définition de base qui suit :

*« Il s'agit d'une évolution qui se fait par petits paliers, qui ne constitue pas un saut technologique et qui ne présente pas de rupture avec les techniques existantes. Elle correspond à un progrès matériel et informatique (logiciel et algorithme de calculs). Elle améliore l'utilisation de la technique sans remettre en cause son efficacité ».*

L'ASN et l'IRSN précisent qu'une évolution incrémentale ne doit pas remettre en cause simultanément les méthodes de planification, de délivrance et de contrôle du traitement de radiothérapie.

La SFRO, rajoute qu'au-delà du progrès matériel et informatique il faut également considérer l'effet « principe actif » et précise qu'une évolution incrémentale ne doit pas apporter de modifications à l'un des quatre paramètres, qui conditionnent l'effet du rayonnement ionisant :

- la dose totale ;
- la dose par fraction (par séance) ;
- l'étalement dans le temps ;
- le volume irradié.

Une modification incrémentale ne doit pas non plus modifier la nature du rayonnement ionisant, ni susciter un questionnement d'ordre radiobiologique.

Enfin, une évolution incrémentale peut aussi, selon l'ASN, l'IRSN et la SFPM, être d'ordre organisationnel.

### ► Exemples d'évolutions technologiques incrémentales

Pour illustrer la notion d'évolution incrémentale d'une nouvelle technologie de radiothérapie, l'IRSN a cité les exemples suivants :

- filtres en coin intégrés et dynamiques (au lieu des filtres physiques statiques) ;
- nouvelle génération d'algorithmes de calcul des TPS (point kernel -> Monte-Carlo) ;
- imagerie de contrôle : passage des films à l'imagerie portale puis à l'imagerie kV ;
- nouvelles modalités d'imagerie dans le TPS pour l'aide au contournage : IRM, PET-scan.

### ► Les standards d'appréciation de l'impact d'une évolution incrémentale

Conformément à la notion définie plus haut, étant considéré qu'une évolution incrémentale améliore l'utilisation de la technique sans remettre en cause son efficacité, les parties prenantes estiment qu'elle n'impose pas d'évaluation en termes de bénéfice/risques.

La SFRO précise, que si les quatre paramètres, qui conditionnent l'effet du rayonnement n'ont pas été modifiés et qu'on ait veillé à la mise en œuvre de procédures de contrôle de qualité permettant d'évaluer le différentiel dose calculée / dose délivrée, les études dosimétriques comparatives de distribution de dose peuvent être suffisantes pour apprécier l'impact d'une évolution incrémentale.

Pour une évolution incrémentale organisationnelle, il convient selon l'ASN, l'IRSN et la SFPM, de considérer l'impact multifactoriel que peut avoir cette évolution sur l'organisation de l'équipe.

### ► La RCMI est-elle le résultat d'une évolution incrémentale de la RTC-3D ou une technologie distincte ?

Pour ce qui concerne cette question, l'ASN et l'IRSN considèrent que passer à la RCMI ne constitue pas une simple continuité de l'évolution des techniques au sein d'un service de radiothérapie car tous les aspects du processus de traitement sont modifiés par rapport à la RTC3D (planification, contrôles de qualité machine et patient, délivrance de la dose...). Pour preuve l'ICRU<sup>42</sup> a dédié un rapport spécifique à la RCMI alors qu'un seul rapport réunit les recommandations pour la radiothérapie externe classique.

Ces deux instances ont précisé les différences avec la radiothérapie conventionnelle et les spécificités liées à la RCMI :

- **Sur le plan du concept**, la RCMI n'est qu'une évolution du principe de base de la radiothérapie conventionnelle avec un même objectif, celui d'appliquer plus de dose d'irradiation à la tumeur et moins de dose sur les organes à risque (OAR).
- **Sur le plan de l'évolution technologique**, la RCMI pourrait être considérée comme :
  - incrémentale pour les accélérateurs linéaires ;
  - mais pas pour l'aspect planification inverse qui doit être mis en œuvre sur les systèmes de planification des traitements (TPS). Cette évolution permet de déterminer un balistique optimale à partir d'objectifs définis par les utilisateurs alors que les systèmes ne développant pas cette fonctionnalité se limitent à visualiser ce qui a été prévu.
- **Sur le plan pratique** il s'agit clairement d'une rupture, en particulier pour les utilisateurs, du fait que la RCMI :
  - nécessite des protocoles plus élaborés et plus spécifiques ;
  - nécessite plus de temps ;
  - requiert plus de repérage, de nombreuses structures (volumes cibles, OAR, volume fictifs) doivent être contournées pour optimiser la solution calculée par le TPS ;
  - nécessite de définir des contraintes, des objectifs et des priorités (spécifique à la RCMI) sur la dose au volume cible et aux OAR (dose max, min, pourcentage de volume de la cible et des OAR à irradier/protéger) ;

<sup>42</sup> International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording, and reporting electron beam therapy. ICRU report n°71. J ICRU 2004;4(1).

- ▶ nécessite l'utilisation de moyens de contentions conséquents voire avoir recours à l'asservissement respiratoire ou au guidage par l'image (tracking) ;
  - ▶ l'utilisation des moyens d'imagerie multimodalités (CT, IRM, PET-CT) et de recalage de ces images afin de définir au mieux les volumes ;
  - ▶ entraîne un changement des « repères » et des pratiques développées par les professionnels (oncologue-radiothérapeutes, physiciens médicaux et manipulateurs) ;
  - ▶ nécessite la formation théorique et pratique de tous les professionnels (radiothérapeutes, radio-physiciens, manipulateurs), qui interviennent au niveau de la chaîne de traitement.
- **Sur le plan du contrôle de qualité**, les exigences sont fortes sur la précision de l'ensemble du processus de traitement, depuis la phase d'imagerie jusqu'à celle du traitement, elles requièrent des :
    - ▶ Contrôles supplémentaires pour la machine (déplacement des lames, modulation du faisceau...) ;
    - ▶ Contrôles de qualité avant le traitement des patients, qui n'existent pas en RTC3D (vérifier expérimentalement que la distribution de dose délivrée pour le plan de traitement d'un patient est bien celle calculée par le TPS).

Au regard de toutes les différences et spécificités liées à la RCMI (distribution de dose, AQ, moyens, organisation, aspects radiobiologiques...), ces deux instances considèrent que cette technique ne peut être considérée comme une évolution incrémentale de la RTC-3D. Elles ont vivement insisté sur le rôle et la responsabilité du radiophysicien dans le processus d'irradiation avec modulation d'intensité et souligné l'importance de la maturité des établissements dans la gestion des innovations en radiothérapie en général.

La SFPM, rejoint cette position en soulignant l'impact multifactoriel que représente cette évolution sur l'organisation de l'équipe en termes de temps, de ressources, de formation et d'accompagnement. La SFPM fait également référence au rapport de l'ICRU<sup>43</sup>, qui souligne la plus grande exigence en matière de maîtrise du processus d'assurance qualité en RCMI, la nécessité des formations et des stages pour le « personnel » dans des établissements plus expérimentés et l'importance de la maturité du centre et de l'équipe. La SFPM rappelle que la courbe d'apprentissage est avérée pour la RCMI et un seuil d'environ une centaine de patients pour une localisation (ou zone anatomique) sont nécessaires pour acquérir la technique. De plus la maîtrise d'une indication ne dispense pas de refaire une formation par zone anatomique à traiter.

Sur cette question, la SFRO a une position différente. Elle considère que la RCMI est la résultante de plusieurs progrès techniques (collimateurs multilames, algorithmes et logiciels) qui se sont succédés dans le temps. L'ensemble de ces progrès amènent aujourd'hui à faire des traitements automatisés avec des distributions de doses connues avec de plus en plus de précision et des gradients de dose de plus en plus étroits. La SFRO précise que pour le traitement par RCMI, le principe actif reste inchangé, la dose totale, la dose par séance et les volumes ne sont pas modifiés, seule la façon de délivrer l'irradiation a évolué. Au regard de la définition établie précédemment, la SFRO considère que la RCMI est le résultat d'une évolution incrémentale de la RTC-3D.

Considérant les exigences spécifiques en termes d'assurance qualité et les moyens que la RCMI implique en termes d'investissement et de formation des professionnels, la HAS a souhaité recueillir pendant l'audition la position de la SFRO sur la place qu'elle donne à l'impact organisationnel dans la définition d'une innovation incrémentale en général et à celui de la RCMI en particulier.

La SFRO confirme que les aspects organisationnels en termes d'investissement, de moyens humains et de formation sont plus exigeants pour la RCMI. Le temps de calcul est beaucoup plus long que pour la RTC-3D, la phase de préparation s'en trouve affectée et il faut renforcer le nombre de physiciens, de dosimétristes et augmenter le nombre de consoles de calcul.

La SFRO considère qu'une nouvelle technique impose d'adapter les moyens : équipes, appareillages, logiciels. De plus, la mise en place d'un contrôle qualité est exigible lors de la mise en place

<sup>43</sup> International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording, and reporting electron beam therapy. ICRU report n°71. J ICRU 2004;4(1).

d'une nouvelle technique qu'elle soit définie comme incrémentale ou pas. Ceci relève des missions et du rôle de l'ASN qui réfléchit actuellement à des mesures d'accompagnement de ces nouvelles techniques. La SFRO rajoute, que l'ASN veille à ce que les traitements par RCMI soient réalisés dans les meilleures conditions de sécurité et que par ailleurs la SFRO l'accompagne dans ce sens par des propositions en matière de référentiels et d'audit de pratique.

### ► Définition du concept d'« évidence dosimétrique »

Pour rappel, la planification des plans de traitement en radiothérapie, ou « dosimétrie », repose sur le calcul de la distribution de la dose délivrée par des faisceaux de rayonnements dans le patient, au moyen d'un logiciel spécifique (TPS).

La notion d'*évidence dosimétrique* a été définie par les différentes parties prenantes comme « *la possibilité de garantir techniquement que la dose planifiée est bien celle qui a été délivrée* ».

### ► Évidence dosimétrique et RCMI

Les différentes instances auditionnées confirment que dans le cas de la RCMI, la distribution de dose est validée expérimentalement par des mesures de dose sur des fantômes. Cette étape préclinique permet de valider le plan de traitement établi avant la première séance de radiothérapie chez le patient. Il s'agit d'une étape de contrôle de qualité supplémentaire, spécifique à la RCMI.

La SFPM considère cependant que le calcul physique peut certes être précis, il peut être vérifié sur un objet test, mais l'impact clinique ne peut être extrapolé sur la seule base de cette précision dosimétrique. Dans le cas de la RCMI, plusieurs incertitudes sont susceptibles de survenir, de la définition des volumes avant traitement aux variations géométriques inter ou intra-fractionnelles des organes pendant le traitement.

L'ASN et l'IRSN, rejoignent la position de la SFPM, ils évoquent les incertitudes de calcul, de modélisation, des mesures de dose associées, d'utilisation du système, de même que les incertitudes liées à la définition des volumes et au repositionnement du patient et considèrent que le concept d'évidence dosimétrique qui repose sur un résultat calculé par un système informatique, ne constitue pas en soi la seule preuve qu'il n'y aura pas d'effets secondaires cliniques. L'ensemble de ces incertitudes, rendent impérative la confirmation clinique afin de vérifier que la distribution de dose planifiée, puis réalisée, fournit le résultat clinique attendu.

*La SFRO a un point de vue différent des quatre autres instances, elle considère, qu'il n'est pas nécessaire de démontrer le bénéfice clinique d'une technique pour laquelle il y a une évidence physique dosimétrique d'épargne de tissus sains.*

À propos des sources d'incertitudes potentielles dans les traitements par RCMI, la SFRO considère :

- *Pour ce qui concerne les aléas dus à la mobilité du patient et/ou de la tumeur* : il faut les prendre en compte par des techniques de vérification du positionnement qui désormais existent. La SFRO rappelle que ce problème n'est par ailleurs pas spécifique à la RCMI, il existe également pour les techniques conventionnelles ;
- *Pour ce qui concerne les incertitudes de contour* : régulièrement mis en avant pour la technique de modulation d'intensité. La SFRO précise que cette incertitude tient d'une part à l'expérience de celui qui fait les contours (courbe d'apprentissage) et d'autre part aux imperfections des supports de l'image. L'imagerie scanner ne donne pas toujours des marges très précises, mais, souligne la SFRO cette incertitude qui est la résultante d'outils imparfaits n'est pas le propre de la modulation d'intensité, elle se retrouve pour toutes les techniques de radiothérapie. La seule spécificité pour la RCMI est l'étroitesse des gradients de doses (sur quelques mm on passe d'une dose très forte à une dose moyenne voire faible) qui autorise moins de marge d'incertitudes.

Selon la SFRO, le retour d'expérience sur les dix dernières années montre qu'il n'y a à l'évidence pas de perte de contrôle local avec la RCMI, probablement du fait que les marges prises autour du volume sont suffisantes pour couvrir les incertitudes de contour et celles qui sont liées aux erreurs de positionnement, à la respiration du patient et au mouvement de la tumeur.

Par ailleurs, la SFRO précise que le développement de la RCMI a coïncidé avec l'avènement d'outils de contrôle de positionnement sur la machine, ce qui permet de rester plus confiant par rapport à la définition des marges. Depuis quelques années, les constructeurs ont rajouté sur l'accélérateur des outils d'imagerie avec des détecteurs qui permettent d'obtenir une image de contrôle du positionnement du patient de bonne qualité. Ce système permet également de réaliser des images en coupe. Il est donc devenu possible de réaliser sous l'appareil une image en coupe qui permet de vérifier que le contour du patient se superpose bien avec l'image de référence sur laquelle a été fait le calcul et ainsi de vérifier que la tumeur n'a pas bougé.

Pour la SFRO, les centres qui font de la modulation d'intensité, devraient utiliser systématiquement ces outils de vérification de positionnement moderne plus précis que l'imagerie portale classique. Actuellement, avec le renouvellement et l'élargissement du parc français, 40 % des accélérateurs en disposent (données début 2013).

#### ► **Position des différentes instances sur la substitution des études dosimétriques aux études cliniques**

En accord avec leur position précédente sur l'évidence dosimétrique en RCMI et rejoignant un point de vue commun, l'ASN, l'IRSN, la SFPM et la SFRP considèrent, que les études dosimétriques sont essentielles mais ne se substituent pas à la validation clinique dans le cas de la RCMI. L'impact clinique sur la personne ne peut être établi sur la seule base de la dosimétrie qui permet une simulation des doses physiques mais pas celui de l'effet biologique.

De plus, même si les doses pour la RCMI et la RTC-3D sont comparables, la RCMI peut introduire des protocoles qui changent la manière de distribuer les doses en termes de :

- Fractionnement et étalement différents ;
- Débits différents ;
- Distribution hétérogène ;
- Temps de traitement différents.

Toutes ces modifications doivent être validées par les études cliniques qui évaluent non seulement les effets à court terme mais également les effets à long terme.

Selon l'ASN, à long terme, une meilleure réponse à la cible, c'est-à-dire une meilleure cure du cancer du fait d'une dose d'irradiation plus élevée avec la RCMI reste un postulat à démontrer sur le plan clinique. En effet, le principe d'irradiation en modulation d'intensité préconise l'adoption d'un volume cible plus précis avec une dose d'irradiation plus forte. Cependant, la frontière de la tumeur n'est jamais totalement bien délimitée et ouvre la question suivante : cela induit-il une meilleure curabilité de la tumeur ou plus de récurrences et d'effets secondaires?

Interrogée pendant l'audition sur l'évaluation des effets secondaires, la SFRO a précisé que pour ce qui concerne les effets à court terme, le radiothérapeute note les effets aigus pendant l'irradiation et ceux déclarés dans les semaines qui suivent. Pour les effets tardifs, il existe une obligation réglementaire qui impose depuis la mise en place de l'autorisation des centres que les patients soient suivis au moins une fois par an pendant les cinq ans qui suivent le traitement par radiothérapie. Les ARS sont censées vérifier le respect de cette obligation au moins sur 5 ans ce qui permet un certain recul. La SFRO considère qu'aujourd'hui le matériel pour initier un observatoire est disponible, le recueil des données existe mais il n'y a pas d'exploitation systématisée de ces données.

À propos de la réalisation d'études cliniques, la SFRO considère, qu'en règle générale, il n'y a pas de justification à faire des études comparatives randomisées entre deux techniques de radiothéra-

pie. Sur un plan éthique, ceci n'est pas concevable quand l'une des deux a déjà montré un bénéfice supérieur en termes d' « évidence dosimétrique ». Seules peuvent être envisagées dans ce contexte des études de cohortes observationnelles pour évaluer la tolérance à long terme (15 à 20 ans) afin d'améliorer les modèles prévisionnels.

À propos de la RCMI, les bénéfices, selon la SFRO, sont clairs sur la toxicité et sur l'épargne des tissus sains. L'évidence dosimétrique est telle qu'il n'y a aucun argument à faire des essais contrôlés randomisés pour comparer les techniques conventionnelles de radiothérapie à la technique avec modulation d'intensité.

La SFRO, invoque par ailleurs l'obligation légale (droit européen décliné dans le droit français : principe d'optimisation) d'utiliser la plus faible dose efficace d'irradiation ionisante, « à partir du moment où on a le même résultat avec une dose plus faible, il faut utiliser cette dose » en tant qu'argument en faveur de l'évidence dosimétrique. L'épargne des tissus sains, relève selon la SFRO de l'application de ce principe réglementaire.

*Pour ce qui est de la substitution des études dosimétriques aux études cliniques dans le cas du traitement par RCMI des cancers du col de l'utérus, la SFRO considère que :*

- Dans le cas du cancer du col de l'utérus : comparée à la RTC-3D, la RCMI ne modifie pas les quatre déterminants (volume, dose, dose par fraction et étalement), il n'y a donc pas de nécessité à faire des études cliniques. Les études dosimétriques montrent une meilleure épargne notamment du grêle. À partir de ce constat, s'impose la RCMI dans le cancer du col de l'utérus pour les professionnels.

La SFRO rejoint cependant les autres instances sur la nécessité de réaliser des études cliniques dans les deux cas suivants :

#### *En cas d'hypofractionnement*

Les techniques actuelles de radiothérapie et notamment la RCMI, sont plus ciblées et permettent l'augmentation de dose et l'hypofractionnement, ce qui pose un certain nombre de questions :

- L'augmentation de dose apporte-t-elle un bénéfice ?
- Un étalement plus court apporte-t-il un bénéfice ? ?
- les fractionnements différents sont-ils au moins aussi efficaces ou plus efficaces ?
- l'hypofractionnement induit-il une augmentation des effets tardifs susceptibles d'apparaître dans les 10-15 ans suivant le traitement ?
- l'hypofractionnement induit-il moins d'effets secondaires à court termes ?

Toutes ces questions sur l'hypofractionnement ne peuvent être résolues qu'au travers d'essais thérapeutiques au très long recul. La SFRO considère que dans un tel contexte il est nécessaire d'élaborer des recommandations fondées sur des études de haut niveau de preuves *définissant* les indications et le bon usage de l'hypofractionnement afin d'éviter une dérive des pratiques et des situations d'usage abusif.

#### *En cas de nouvelles technologies impliquant un changement de nature du rayonnement*

Cette évolution touche au « principe actif » et impose donc la même réflexion que pour l'hypofractionnement. L'effet radiobiologique des protons, mieux connu, et des ions carbone, encore mal connu, est peut être différent de celui des rayons X, il nécessite *en* conséquence une évaluation clinique.

► **Existe-t-il sur le plan radiobiologique, une différence entre les deux techniques RTC-3D et RCMI ?**

Toutes les instances auditionnées s'accordent sur le fait que la principale différence entre les deux techniques réside dans la distribution de doses. Avec la RCMI, la distribution de dose est hétérogène sur les tissus et le volume de tissus sains irradié à très faibles doses est plus important.

Il a été précisé que pour une indication donnée, les plans de dosimétrie en radiothérapie respectent un protocole donné. Les doses sont les mêmes pour tous les centres et l'énergie déposée dans le patient avec la RCMI est la même que celle déposée par la RTC-3D, mais elle est différente par sa répartition. La RCMI emploie de multiples faisceaux dans de multiples directions ce qui conduit à l'irradiation d'un plus grand volume de tissus sains à des doses faibles, potentiellement significatives sur le plan radiobiologique.

Pour la SFRP, l'ASN et l'IRSN, ceci pose de nouvelles questions sur le plan radiobiologique :

- Quelles sont les conséquences possibles de l'irradiation d'un plus grand volume de tissus sains ?
- Quel est l'impact de la distribution de dose hétérogène sur les tissus ?

La SFRP considère que la problématique est complexe, elle associe des faibles doses dont les effets ne sont pas élucidés à une hétérogénéité d'irradiation qui peut conduire à des conséquences différentes selon que sont touchées des cellules souches ou des cellules proliférantes. Dans ce contexte, il est difficile d'appréhender les risques à long terme.

Plusieurs travaux<sup>44</sup> rapportent, que ce soit dans le domaine de la radiobiologie ou de la chimiotoxicité, que les cellules souches exposées aux très faibles doses portent les empreintes du stress induit et peuvent transmettre à long terme des altérations aux cellules descendantes. Ce questionnement est d'autant plus crucial qu'il touche à des cellules dont le rôle potentiel est la réparation et la régénération cellulaire.

Par ailleurs, en RCMI, du fait des volumes irradiés plus importants, les effets bystander<sup>45</sup> sont plus amplifiés avec tous les facteurs diffusibles responsables de la mortalité et de l'instabilité cellulaire.

Ainsi, pour la SFRP, dès lors que de nouvelles questions d'ordre biologique sont posées, on ne peut considérer la RCMI comme incrémentale. L'évaluation des risques dans ce contexte n'est pas appréciée en termes de mortalité cellulaire, les doses étant faibles au niveau des tissus sains, mais sûrement en termes d'effets mutationnels, d'instabilité et possiblement de cancers.

Pour la SFRP, l'ASN et l'IRSN, il est nécessaire d'objectiver ces effets et de répondre à ces questionnements par des résultats cliniques en mettant en place des registres de recueil des données notamment pour ce qui concerne le taux de cancers radio-induits.

La SFRO et la SFPM, précisent que l'évaluation du risque de cancers secondaires induit par cette augmentation du volume irradié à très faibles doses reste incertaine en raison de l'existence de plusieurs facteurs de confusion. D'après la SFRO, tous cancers confondus, environ 10 % des patients traités et guéris, vont développer un deuxième cancer, probablement du fait de facteurs génétiques et épidémiologiques mais possiblement aussi du fait des rayonnements, ou plus largement des traitements, puisque le même souci existe pour les médicaments (chimiothérapie), qui, rappelle la SFRO, sont souvent des agents mutagènes systémiques. Pour démontrer ce risque, il faudrait recueillir des données prospectives sur une échelle de 15 à 20 ans, ce qui sur le plan pratique est toujours très compliqué à réaliser.

La SFRO tient à souligner cependant que ce risque est très faible et ne doit pas remettre en cause les bénéfices de la technique.

<sup>44</sup> La représentante de la SFRP a identifié une centaine d'études (*in vivo* et *in vitro*) concernant les effets de la RCMI sur les cellules normales.

<sup>45</sup> Effet « bystander » ou effet de voisinage sur des cellules non irradiées : l'induction d'effets génotoxiques sur ces cellules à l'intermédiaire de cellules exposées à de faibles doses de radiations ionisantes.

Enfin, toutes les instances s'accordent sur l'adoption du principe de précaution qui impose une vigilance, en particulier chez l'enfant et le patient jeune plus exposés à ce risque que le patient adulte.

► **Lorsque les données cliniques ont permis de valider le traitement par RCMI pour un organe donné, est-t-il possible d'un point de vue radiobiologique d'extrapoler ces résultats aux organes de la même région anatomique ?**

Pour l'IRSN et l'ASN, le traitement d'un organe donné implique une balistique, une prescription de la dose, des marges... propres à cet organe. Il en résulte que la dose délivrée à un organe à risque sera différente selon le type d'organe traité, même si les traitements concernent la même zone anatomique. De plus la dose à l'organe à risque va varier selon sa distance à l'organe traité. Ce constat est d'autant plus vrai en RCMI où le gradient de dose est particulièrement élevé. Ainsi, les données cliniques qui ont permis de valider le traitement de cet organe, et en particulier la dose aux organes à risque, ne peuvent pas être directement extrapolées au traitement d'un autre organe, bien que situé dans la même région anatomique. Par exemple, les effets au rectum sont différents selon qu'il s'agisse du traitement de la prostate ou de l'utérus.

Selon l'ASN, l'IRSN, la SFRP et la SFPM, sur le plan radiobiologique, il existe des effets différentiels en fonction des tissus. Il a été fait référence en particulier au rapport ICRU n°71 de l'IMRT<sup>46</sup> qui distingue deux types d'organisation des organes (en « série » et en « parallèle ») et définit la notion de prise en compte de la nature de l'organe au moment de la prescription. Dans une même région anatomique les organes répondent différemment à la dose d'irradiation et aux paramètres (volume, débit...) selon qu'ils sont organisés différemment.

Ces différentes instances, précisent par ailleurs qu'au-delà de l'anatomie d'un l'organe, il faut considérer sa radiobiologie propre, du fait : de la nature des tissus, de la nature de la tumeur, éventuellement de son hormonodépendance, autant de facteurs qui ne permettent pas l'extrapolation des données d'un organe à un autre. La SFRP souligne que selon la localisation du tissu sain irradié, les proportions de cellules proliférantes sont différentes de même que celle des niches de cellules souches, ce qui rend chaque localisation unique face aux conséquences des faibles doses sur le tissu sain.

La SFRO a recours à un raisonnement différent et considère que sur un plan radiobiologique cette extrapolation est possible tant que le niveau de dose est comparable entre les organes. La SFRO étaye, cette position par les exemples des cancers de la prostate et du col utérin. En fonction de la localisation, les niveaux de doses d'irradiation ne sont pas les mêmes, pour la prostate (74 à 80 Gy) et pour le col utérin (60 à 70 Gy). Ainsi, les effets sur les tissus sains ne sont pas les mêmes, le risque de rectite ou de cystite est beaucoup plus important pour la radiothérapie des cancers de la prostate que pour le cancer du col de l'utérus. En revanche, pour la radiothérapie des cancers du col de l'utérus, les volumes d'irradiation à doses moyennes (45 à 50 Gy) sont plus larges, (les volumes cibles étant plus larges notamment du fait d'un risque d'atteinte ganglionnaire plus important) et il existe donc une toxicité digestive (iléite) parfois sévère qui n'est pas retrouvée pour le cancer de la prostate.

La SFRO considère que ces problématiques différentes ne sont pas liées à une radiobiologie différente mais plutôt à des volumes d'irradiation et des niveaux de doses différents. Ceci ne retire rien à l'intérêt de l'évidence dosimétrique mais explique que des études dosimétriques indépendantes doivent être faites pour chaque pathologie.

<sup>46</sup> International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording, and reporting electron beam therapy. ICRU report n°71. J ICRU 2004;4(1).

## ► Aspects divers évoqués au cours de l'audition

### La vérification *in vivo* en RCMI

Il s'agit d'un aspect de contrôle de qualité dont l'objectif est de s'assurer que « *la dose délivrée au patient est bien la dose prescrite et calculée ?* ». Selon la SFRO, le concept d'évidence dosimétrique nécessite, de pouvoir être prouvé.

À propos de la dosimétrie *in vivo*, toutes les instances rappellent qu'elle est quasiment infaisable en RCMI avec les moyens utilisés en RTC-3D, la technique se prêtant plus particulièrement aux faisceaux fixes. En RCMI, les collimateurs multilames peuvent, en effet, comprendre jusqu'à 160 lames qui se déplacent pendant le traitement pour s'ajuster le plus précisément possible à la cible. De ce fait, l'utilisation d'un détecteur ponctuel est inadaptée car il peut soit être caché par des lames à certains endroits soit se trouver dans des zones de gradient élevé ce qui dans les deux cas est susceptible de fausser la mesure de la dose.

La SFRP rappelle cependant que la dosimétrie *in vivo* constitue l'une des variables de sécurité possibles qui permettent de vérifier si une erreur systématique s'est produite. Sa réalisation (imposée par la réglementation<sup>47</sup>) ne prévaut que quand elle est techniquement réalisable, ce qui n'est aujourd'hui pas le cas pour la RCMI.

Pour la RCMI, la dose délivrée pendant le traitement ne peut être mesurée en temps réel, mais d'autres techniques sont utilisées notamment la mesure sur l'appareil « à blanc » au moyen de films ou de fantômes qui permettent de vérifier que la dose délivrée est bien celle qui a été calculée. Cette étape de contrôle de qualité (vérification) n'existe pas en RTC-3D mais est systématiquement réalisée pour la RCMI.

D'autres techniques comme l'imagerie portale sont actuellement en cours de développement. Elles utilisent des systèmes avec imagerie de contrôle et des détecteurs qui permettent de mesurer la dose qui sort du patient. La distribution de dose à l'intérieur du patient peut être ainsi reconstituée en 2D, il s'agit de la dosimétrie de transit qui repose sur un principe différentiel flux entrant/flux sortant.

Selon la SFPM et la SFRO, ces techniques commencent à se diffuser, elles font actuellement l'objet de publications et vont se substituer progressivement aux systèmes de dosimétrie *in vivo* aujourd'hui peu performants.

### Évaluation de la radiosensibilité individuelle

Selon la SFRO, la radiosensibilité individuelle correspond au 5<sup>e</sup> déterminant qui conditionne l'effet de l'irradiation ionisante. Ce paramètre n'est pas affecté par la technique d'irradiation elle-même, il est propre au patient.

Les différentes instances s'accordent sur le principe de préconisation de l'évaluation et de la prise en charge de la radiosensibilité individuelle. Cependant, les tests actuels ne sont pas standardisés pour une utilisation en routine et l'interprétation des informations recueillies reste difficile.

La SFRP ajoute qu'aujourd'hui ces tests relèvent du domaine de la recherche et qu'il est nécessaire d'encourager le financement des laboratoires qui travaillent sur cette thématique en particulier chez l'enfant et les populations jeunes.

<sup>47</sup> L'obligation relative à la dosimétrie *in vivo* (DIV) fait partie des critères d'agrément de l'INCa pour la pratique de la radiothérapie externe.

Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins. Circulaire DHOS/E4 n°2007-230 du 11 juin 2007 relative à la sécurisation de la pratique de la radiothérapie oncologique. Bulletin Officiel 2007;2007-7.

## L'innovation technologique processus de mise en œuvre et exigences à mettre en place avant l'implantation d'une nouvelle technologie

La SFRO a décrit trois niveaux de contrainte différents sur lesquels repose le processus de mise en œuvre d'une nouvelle technologie en radiothérapie :

### *Les instructions du constructeur*

Dans un premier temps, les constructeurs définissent les protocoles d'utilisation et mettent à disposition des utilisateurs les instructions et le mode d'emploi pour les machines, les logiciels et les programmes informatiques. Outre ces documents, ils dispensent des heures de formations aux utilisateurs. Cette phase relève de **la responsabilité du constructeur** qui met à disposition de l'exploitant tous les outils qui lui permettent d'utiliser correctement les machines et les logiciels.

### *Le contrôle de qualité de l'ASN et ANSM*

Parallèlement, la réglementation impose des opérations de **contrôle de qualité** qui doivent être faites par **l'ASN et l'ANSM** sur ces équipements. La difficulté actuelle est que l'innovation technologique est beaucoup plus rapide que l'élaboration des obligations réglementaires, qui peuvent paraître dépassées et pour autant, restent opposables.

### *Les recommandations des sociétés professionnelles*

Le 3<sup>e</sup> niveau de contrainte sont les **recommandations des sociétés professionnelles** que ce soit la **SFPM, la SFRO**, ou les organismes européens ou américains. Des innovations apparaissent chaque année et le souci des sociétés savantes est de faire évoluer rapidement les recommandations de bonne pratique pour suivre ces évolutions technologiques. Selon la SFRO, les sociétés savantes sont mieux à même de réagir rapidement aux innovations.

Du point de vue de l'IRSN et de l'ASN, dans le domaine de l'innovation technologique, il faut être particulièrement vigilant, ces innovations très rapides reposent sur l'argument d'un meilleur bénéfice dosimétrique sans pour autant qu'une validation clinique préalable n'ait été réalisée. La mise en œuvre des machines repose essentiellement sur les recommandations des constructeurs en l'absence de référentiels qui ne peuvent être mis à jour avec la même fréquence que les avancées technologiques. L'ASN confirme en effet que l'innovation technologique est beaucoup plus rapide que l'élaboration des processus d'assurance qualité et d'évaluation clinique. Pour cela, il faut en priorité encourager la mutualisation du savoir-faire en intégrant dans les équipes des personnes qui ont acquis une expérience dans un centre référent qui pratique cette technique depuis plus longtemps. L'ASN insiste sur le rôle des physiciens dans les hôpitaux et la nécessité d'augmenter leur nombre afin qu'ils puissent travailler sur les procédures et mettre en œuvre ces techniques.

*Pour la SFPM, il est nécessaire* avant qu'une nouvelle technique ne s'implante rapidement de maîtriser les processus qui sont complexes, les machines et les nouvelles techniques. De même qu'il est nécessaire d'imposer un registre de recueil des données de suivi des patients. Le cas se présente aujourd'hui pour la protonthérapie où il paraît indispensable de disposer de données comparatives de la technique la plus élevée en photons à celle de la protonthérapie avant que ce traitement ne s'implante à large échelle.

La SFRP considère, de son côté, que l'innovation technologique ne s'accompagne pas nécessairement d'une innovation de recherche biologique, l'implantation de la technique se fait beaucoup plus rapidement que ne se mettent en place les thématiques de recherches susceptibles de répondre aux problématiques posées par ces nouvelles technologies. Il a été souligné qu'actuellement la tomothérapie s'installait rapidement avec des machines à niveaux d'énergies de moins de 6 MV mais avec des débits plus importants. Il convient donc d'alerter sur l'évolution de la radiobiologie liée au débit de dose plus élevé, à la durée du traitement différente avec les spécificités possibles liées à cette énergie de rayonnement.

## Problématique de méthodologie d'évaluation clinique des techniques de radiothérapie

Au cours de son audition, la SFRO a souhaité souligner la problématique de méthodologie d'évaluation des techniques de radiothérapie.

La SFRO considère que le paradigme de l'Evidence Based Medicine qui repose sur une classification dogmatique des études par niveaux de preuves et qui décrète qu'une étude observationnelle a moins de valeur qu'un essai randomisé, est plus adapté à l'évaluation des médicaments qu'à une technologie de santé.

De l'avis de la SFRO, dans un essai randomisé les patients sont soigneusement sélectionnés selon les mêmes critères et les résultats ne sont donc pas transposables à l'ensemble de la population concernée. D'autre part, l'essai randomisé n'est pas toujours possible (fréquence de la maladie, différence des traitements comparés). Si l'essai randomisé reste incontournable pour répondre à certaines questions, il présente néanmoins des faiblesses. Ainsi une étude observationnelle bien menée, même si elle présente certains biais, a l'avantage de s'adresser à des patients moins sélectionnés et peut représenter une alternative valable.

Cette réflexion méthodologique concernant la prise en compte, à côté des essais contrôlés randomisés comme standard (gold standard), d'une méthode alternative pour l'évaluation des techniques de radiothérapie est selon le représentant de la SFRO, entamée par ailleurs dans d'autres pays en Europe et aux États-Unis.

La SFRO cite l'expérience belge et considère qu'elle représente un bon compromis pour contribuer à l'évaluation d'une technique et à sa diffusion. En effet, pour la Belgique le KCE<sup>48</sup> est parti du constat qu'il n'était pas possible en radiothérapie de faire des essais randomisés pour répondre à des questions concernant ces technologies. La solution était donc de subventionner de façon temporaire ces nouvelles techniques en contrepartie de leurs évaluations par des études observationnelles prospectives. Si au terme de cinq ans les évaluations sont concluantes alors le tarif devient pérenne.

Cette approche assez pragmatique est d'autant plus utile, selon le représentant de la SFRO qu'il existe une réelle difficulté à mener des études contrôlées randomisées en radiothérapie du fait :

- de leur coût très élevé ;
- de l'absence de financement de la part des industriels de radiothérapie très peu enclins à participer à des essais cliniques ;
- de leur très longue durée (10 à 15 ans quand il s'agit de suivre des effets secondaires à long terme) ;
- de la dimension éthique, les praticiens étant convaincus par les études dosimétriques que la RCMI constitue une meilleure chance de traitement pour les patients.

La SFPM a analysé les différents facteurs qui rendent aujourd'hui difficile de réaliser des études cliniques randomisées en particulier dans le cas de la RCMI.

- Le niveau actuel d'implantation de la technique. Selon l'observatoire national de la radiothérapie de l'INCa plus 59 centres<sup>49</sup> en France (soit 37 % des centres) ont déclaré utiliser la RCMI ;
- Pour Unicancer, la RCMI « devient le *standard* » en radiothérapie, ceci est d'autant possible que de nos jours l'accès à la technique est relativement simple. En effet, dès lors que le matériel permettant de réaliser la RTC-3D est disponible, il suffit de disposer d'un logiciel de planification inverse pour faire de la RCMI ; il est difficile « d'éviter » en pratique la RCMI lors de l'acquisition d'équipements de radiothérapie externe ;
- La difficulté à faire admettre aux praticiens le principe d'une étude randomisée, étant convaincus *a priori* d'offrir aux patients une meilleure chance de traitement avec la RCMI ;
- Le coût d'un essai clinique.

<sup>48</sup> KCE : Centre fédéral d'expertise des soins de santé

<sup>49</sup> Sur la question de l'offre des soins, l'Observatoire national de la radiothérapie de l'Inca reste le seul document disponible pour les professionnels. Cependant les données recueillies reposent sur un processus déclaratif et il convient de souligner que ces données peuvent évoluer très vite du fait que les centres qui disposent de machines classiques de RTC-3D peuvent les upgrader en se procurant des logiciels pour faire la planification inverse.

## Innovation technologique : Synthèse

### **Définition d'une évolution incrémentale**

- une évolution incrémentale correspond à un progrès matériel et informatique (logiciel et algorithme de calculs) qui se fait par petits paliers et ne présente pas de rupture avec les techniques existantes. Elle améliore l'utilisation de la technique sans remettre en cause son efficacité, elle peut aussi être organisationnelle ;
- elle ne modifie pas la nature du rayonnement ni les paramètres qui conditionnent l'effet du « principe actif » : dose totale, dose par fraction (par séance), l'étalement dans le temps et le volume irradié ;
- elle ne suscite pas de nouvelles questions d'ordre radiobiologique ;
- elle ne doit pas remettre en cause simultanément les méthodes de planification, de délivrance et de contrôle du traitement de radiothérapie.

### **Standards d'évaluation d'une évolution incrémentale**

- pas d'évaluation en termes de bénéfice/risques ;
- études dosimétriques comparatives de distribution de dose ;
- adopter des critères de jugement susceptible de traduire l'impact multifactoriel sur l'organisation de l'équipe si l'évolution incrémentale est organisationnelle.

### **Définition du concept d'évidence dosimétrique**

- « La possibilité de garantir techniquement que la dose planifiée est bien celle qui a été délivrée ».

### **Principe de substitution/articulation des études dosimétriques aux études cliniques**

- Les études dosimétriques sont essentielles mais ne se substituent pas à la validation clinique qui reste nécessaire dans le cas des innovations technologiques de rupture (non incrémentales).
- Les études dosimétriques sont suffisantes dans le cas des évolutions incrémentales.

### **Exigences à mettre en place avant qu'une nouvelle technologie ne s'implante rapidement et à large échelle**

- maîtriser les processus qui sont complexes, les machines et les nouvelles techniques ;
- faire évoluer rapidement les recommandations de bonne pratique pour suivre ces évolutions technologiques ;
- encourager, en l'absence de référentiels, la mutualisation du savoir-faire en intégrant dans les équipes des personnes qui ont acquis une expérience dans un centre référent qui pratique cette technique depuis plus longtemps ;
- augmenter leur nombre des physiciens dans les hôpitaux afin qu'ils puissent travailler sur les procédures et mettre en œuvre ces techniques<sup>50</sup> ;
- accompagner l'innovation technologique par des thématiques de recherche notamment en radiobiologie pour répondre à des problématiques spécifiques posées par la nouvelle technique ;
- imposer une validation clinique de haut niveau de preuves (études randomisées) dans le cas de nouvelles technologies qui impliquent une nature de rayonnement différent ou une modalité de traitement qui modifie la dose totale, la dose par fraction, la durée du traitement ou le débit de traitement ;
- imposer un registre de recueil des données de suivi des patients.

<sup>50</sup> l'ASN et l'IRSN insistent vivement sur le rôle prépondérant des radiophysiciens.

## RCMI évolution incrémentale de la RTC-3D ou technologie distincte

Sur cette question, les points de vue et les arguments des différentes instances auditionnées sont différents :

### ***L'ASN, l'IRSN, la SFRP et la SFPM se positionnent à l'encontre du principe d'une évolution incrémentale***

Les différentes parties prenantes décrivent les différences et spécificités liées à la RCMI en matière :

- de distribution de dose (hétérogène, gradients de doses importants) ;
- du processus de traitement qui sont modifiés par rapport à la RTC-3D (planification, contrôles de qualité machine et patient, délivrance de la dose...) ;
- d'impact multifactoriel sur l'organisation de l'équipe (temps, ressources, de formation et d'accompagnement) ;
- le rapport de l'ICRU<sup>51</sup> cité en référence par les parties prenantes souligne :
- la plus grande exigence en matière de maîtrise du processus d'assurance qualité en RCMI ;
- la nécessité des formations et des stages pour le « personnel » dans des établissements plus expérimentés ;
- l'importance de la maturité du centre et de l'équipe.

### ***La SFRO se positionne en faveur du principe d'une évolution incrémentale***

- La RCMI est la résultante de plusieurs progrès techniques (collimateurs multilames, algorithmes et logiciels) qui se sont succédés dans le temps et qui ont permis de réaliser des traitements automatisés avec des distributions de doses connues avec de plus en plus de précision et des gradients de dose de plus en plus étroits ;
- Le principe actif en RCMI reste inchangé (la dose totale, la dose par séance et les volumes ne sont pas modifiés), seule la façon de délivrer l'irradiation a évolué ;
- Sur les aspects organisationnels, la SFRO considère que par principe une nouvelle technique impose d'adapter les moyens : équipes, appareillages, logiciels. De plus, la mise en place d'un contrôle qualité est exigible lors de la mise en place d'une nouvelle technique qu'elle soit définie comme incrémentale ou pas ;
- La SFRO rajoute, que l'ASN veille à ce que les traitements par RCMI soient réalisés dans les meilleures conditions de sécurité et que par ailleurs la SFRO l'accompagne dans ce sens par des propositions en matière de référentiels et d'audit de pratique.

<sup>51</sup> International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording, and reporting electron beam therapy. ICRU report n°71. J ICRU 2004;4(1).

## Évidence dosimétrique, en RCMI les études dosimétriques peuvent-elles se substituer aux études cliniques?

Pour cette question, les arguments et les positions sont plus ou moins nuancés selon les instances

### ***Selon l'ASN, l'IRSN, la SFRP et la SFPM, les études cliniques sont indispensables***

Le concept d'évidence dosimétrique qui repose sur un résultat calculé par un système informatique, ne constitue pas en soi la seule preuve qu'il n'y aura pas d'effets secondaires cliniques. Le calcul physique est certes précis mais en RCMI plusieurs incertitudes sont susceptibles de survenir de la définition des volumes avant traitement aux variations géométriques inter ou intra-fractionnelles des organes pendant le traitement. Il peut s'agir d'incertitudes :

- de calcul et de modélisation ;
- de mesures de dose associées ;
- d'utilisation du système ;
- liées à la définition des volumes et au repositionnement du patient.

L'ensemble de ces incertitudes, rendent impérative la confirmation clinique afin de vérifier que la distribution de dose planifiée, puis réalisée, fournit le résultat clinique attendu.

### ***Selon la SFRO, les études dosimétriques sont suffisantes, il n'est pas nécessaire de réaliser des études cliniques randomisées***

- L'évidence dosimétrique s'impose en RCMI et il n'y a aucun argument à faire des essais contrôlés randomisés pour la comparer aux techniques conventionnelles de radiothérapie ;
- Les bénéfices de la RCMI sont clairs sur la toxicité et sur l'épargne des tissus sains ;
- L'obligation légale d'utiliser la plus faible dose efficace d'irradiation ionisante, est un argument en faveur de l'évidence dosimétrique ;
- L'épargne des tissus sains, relève de l'application de ce principe réglementaire.

### ***Dans le cas du traitement par RCMI des cancers du col de l'utérus***

Comparée à la RTC-3D, la RCMI ne modifie pas le volume, la dose totale, la dose par fraction et l'étalement. Les études dosimétriques montrent une meilleure épargne notamment du grêle. Il n'y a donc pas de nécessité à faire des études cliniques.

Lorsque les données cliniques ont permis de valider le traitement par RCMI pour un organe donné, est-t-il possible d'un point de vue radiobiologique d'extrapoler ces résultats aux organes de la même région anatomique ?

Deux positions institutionnelles assez différentes se dégagent.

### **1. L'ASN, l'IRSN, la SFRP et la SFPM se positionnent contre le principe d'extrapolation**

*Sur le plan physique,*

- le traitement d'un organe donné implique une balistique, une prescription de la dose, des marges... propres à cet organe ;
- la dose délivrée à un organe à risque sera différente selon le type d'organe traité, même si les traitements concernent la même zone anatomique ;
- la dose à l'organe à risque varie selon sa distance à l'organe traité.

*Sur le plan radiobiologique, il existe des effets différentiels en fonction des tissus.*

- Deux types d'organisation des organes en « série » et en « parallèle » ;
- dans une même région anatomique les organes répondent différemment à la dose d'irradiation et aux paramètres (volume, débit...) selon qu'ils sont organisés différemment ;
- au-delà de l'anatomie d'un l'organe, il faut considérer sa radiobiologie propre, du fait : de la nature des tissus, de la nature de la tumeur, éventuellement de son hormonodépendance ;
- selon la localisation du tissu sain irradié, les proportions de cellules proliférantes sont différentes de même que celle des niches de cellules souches, ce qui rend chaque localisation unique face aux conséquences des faibles doses sur le tissu sain.

### **2. La SFRO se positionne en faveur du principe d'extrapolation (SFRO)**

Le raisonnement de la SFRO repose sur l'ampleur des effets en fonction des niveaux de doses.

- Sur un plan radiobiologique l'extrapolation est possible tant que le niveau de dose est comparable entre les organes.
- Les problématiques différentes ne sont pas liées à une radiobiologie différente mais plutôt à des volumes d'irradiation et des niveaux de doses différents.

## Conclusion et perspectives

Dans le cadre du Plan cancer 2009-2013<sup>52</sup>, la HAS a été saisie par la Société française de radiothérapie oncologique afin d'évaluer la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité dans le traitement du cancer du col de l'utérus, en vue de son inscription à la CCAM.

La HAS a réalisé en 2006 une première évaluation technologique de la RCMI, elle avait conclu à un avis favorable pour l'inscription de l'acte dans les indications qui suivent : tumeurs de la tête et du cou, tumeurs de la prostate, tumeurs du rachis, irradiation crânio-spinale, tumeurs cérébrales-base du crâne, et irradiation corporelle totale. Les cancers pelviens (endomètre, col utérin, rectum), avaient été considérés comme non validés mais pouvant faire l'objet de recherche et d'une réévaluation ultérieure.

L'objectif de ce rapport était une réactualisation, au regard d'éventuelles nouvelles données disponibles depuis le rapport de 2006, des données de sécurité et d'efficacité cliniques du traitement du cancer de col de l'utérus par RCMI, le comparateur étant la radiothérapie conformationnelle en trois dimensions (RTC-3D).

À l'issue de l'analyse de la littérature, il apparaît que les données cliniques sont issues pour la plupart d'études monocentriques, non comparatives ou avec comparateur historique, seules deux études comparatives randomisées de faible puissance ont été identifiées. L'effectif des études n'excède pas 120 patients<sup>53</sup> pour une incidence de la pathologie de plus de 3000 cas par an. Les populations sont hétérogènes, notamment pour ce qui concerne le stade d'évolution du cancer (stades FIGO) et la nature des interventions réalisées (multiples pour chaque patiente). Les durées moyennes de suivi des patientes n'excèdent pas 3 ans dans la majorité des études (2 ans pour 7 études et 3 ans pour les 6 autres études<sup>54</sup>), ce qui ne permet pas d'estimer les effets secondaires à long terme.

Les auteurs des études de mêmes que les experts étrangers qui ont élaboré les recommandations relatives au traitement du cancer du col de l'utérus par RCMI recommandent la réalisation d'études cliniques prospectives avec un effectif important et des durées de suivi plus longues.

Aucune agence étrangère d'évaluation des technologies de santé n'a évalué la RCMI dans cette indication.

Ainsi, les données non comparatives analysées dans ce rapport ne permettent pas de conclure de façon formelle à l'efficacité et à la sécurité du traitement du col de l'utérus par RCMI, de même qu'aucune étude comparative analysée ne permet de conclure sur une différence ou une équivalence entre la RCMI et la RTC-3D en termes de résultats cliniques.

Les professionnels du groupe de travail s'accordent sur le constat que les données cliniques publiées ne représentent qu'un faible<sup>55</sup> niveau de preuve scientifique et que les recommandations existantes reposent sur un consensus d'experts. De même, qu'ils s'accordent sur le fait que ces études n'apportent pas d'informations sur le recul à long terme de la RCMI dans les cancers pelviens, qu'elles ne documentent pas les éléments propres à la qualité de vie ni le gain constaté par rapport à la diminution des interruptions de traitement pour toxicité.

<sup>52</sup> Ministère de la santé et des sports, Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche. Plan Cancer 2009-2013. Mesure 22.3 : actualiser les recommandations de bonnes pratiques concernant les techniques de traitement en radiothérapie et leurs indications. Boulogne-Billancourt: Institut national du cancer; 2009. [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Synthese\\_plan\\_cancer\\_2009\\_2013.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Synthese_plan_cancer_2009_2013.pdf)

<sup>53</sup> Une seule étude prospective avec comparateur historique présente un effectif total de 452 patientes, mais dans le bras RCMI il n'y a que 135 patientes.

<sup>54</sup> Une étude ne renseigne pas la durée de suivi des patientes.

<sup>55</sup> Le faible niveau de preuve correspond au grade C, conformément au guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations de la HAS, et signifie que les résultats sont notamment issus d'études comparatives comportant des biais importants, d'études rétrospectives ou de séries de cas.

Cependant, la nécessité de réaliser des études cliniques prospectives randomisées dans le cas du cancer du col de l'utérus fait débat au sein des différents professionnels concernés.

D'aucuns considérant que la RCMI est une évolution incrémentale de la RTC-3D et que la validation de son utilisation dans les cancers du col de l'utérus passe par une simple application du concept «*d'évidence dosimétrique*», dans la mesure où cette technique n'introduit pas un changement de stratégie du traitement, mais a pour objectif de diminuer la toxicité. D'autres estimant que les effets cliniques ne peuvent être extrapolés sur la seule base de mesures physiques si précises puissent-elles être.

Par ailleurs, l'éventuelle extrapolation des effets de la RCMI dans le cancer du col de l'utérus sur la base des connaissances dont on dispose sur le cancer de la prostate ne rallie pas l'ensemble des parties prenantes auditionnées.

Les uns considérant que le traitement d'un organe implique sur le plan physique : une balistique, une prescription de doses, des marges... propres à cet organe et que de plus sur le plan radiobiologique chaque organe est unique du fait de la nature des tissus, de la nature de la tumeur, éventuellement de son hormonodépendance. Ainsi, les données cliniques qui ont permis de valider le traitement pour un organe ne peuvent être extrapolés à un autre organe bien que situé dans la même région anatomique. Le risque d'incertitudes associé à la délivrance optimale d'une irradiation par RCMI dans le cancer du col (avec ou sans envahissement ganglionnaire) est reconnu du fait du mouvement des organes dans la région pelvienne.

D'autres, considérant que l'extrapolation est possible et que les effets radiobiologiques sont comparables tant que le niveau de dose et les volumes irradiés sont comparables entre les organes.

Si les positions restent divergentes, les professionnels et l'ensemble des parties prenantes reconnaissent que la RCMI s'est imposée aujourd'hui en pratique courante et de leur point de vue, «*un retour en arrière*» n'est pas concevable. Les membres du groupe de travail ont néanmoins précisé que la RTC-3D restait une technique pertinente et n'induisait pas une perte de chance pour le patient, notamment dans les situations où la RCMI n'était pas disponible.

Alors que les positions semblent s'accorder sur une équivalence des deux techniques en termes d'efficacité, les professionnels utilisant la RCMI constatent dans leurs pratiques cliniques une amélioration, en particulier, sur la toxicité digestive (i.e. diarrhée) et sur la diminution des interruptions de traitements suite à une toxicité hématologique. Ils restent convaincus de l'intérêt de cette technique par rapport à la RTC-3D dans l'amélioration de la tolérance notamment chez les personnes âgées et chez certaines personnes fragiles.

Par ailleurs, si la littérature analysée dans le cadre de ce rapport ne fait pas état des données relatives aux cancers secondaires radio-induits<sup>56</sup>, les professionnels comme les instances auditionnées ont souligné ce risque théoriquement plus accru avec la RCMI, qui par l'emploi de multiples faisceaux dans de multiples directions amène à irradier un plus grand volume de tissus sains à des doses plus faibles potentiellement significatives sur le plan radiobiologique. Ceci pose la question du risque de cancer radio-induit notamment pour les jeunes adultes.

Sur le plan organisationnel, tous les professionnels et parties prenantes interrogés confirment qu'en matière de maîtrise de la technique, de ressources et de moyens et en matière d'assurance qualité, la RCMI impose des exigences supérieures à celles de la RTC-3D.

À l'issue de ce travail de la HAS, il apparaît que les bénéfices cliniques de la RCMI dans le traitement du cancer du col de l'utérus sur la toxicité et sur le contrôle local ne sont pas démontrés de façon formelle mais sont admis et attendus par les professionnels dans le cadre de leur pratique professionnelle. Le manque de recul sur le long terme a en revanche été reconnu.

<sup>56</sup> Probablement du fait des périodes de suivi trop courtes pour permettre d'objectiver ces effets dans les études analysées, néanmoins ce risque a été rapporté dans le rapport HAS de 2006 et est par ailleurs décrit dans plusieurs revues générales relatives à la RCMI.

La haute technicité de la RCMI, sa précision, la complexité de la distribution de dose avec des gradients de doses très étroits associées aux risques liés à la définition et à la délimitation des volumes d'intérêt et aux mouvements des organes sont autant de difficultés à maîtriser.

Compte tenu de ces éléments et considérant les arguments des professionnels sollicités et la position exprimée par les parties prenantes qui soulignent la diffusion à large échelle de cette technique, la HAS considère que la mise en œuvre d'un traitement par RCMI du cancer du col de l'utérus, exige :

- une maturité des centres en termes d'expérience, de ressources suffisantes, de compétences spécifiques et d'organisation garantissant le respect des procédures d'assurance qualité ;
- une information des patientes sur le niveau de connaissance disponible pour cette technologie et leur implication active dans le recueil de leurs données de suivi en termes de récurrence et de toxicité à long terme ;
- un recueil exhaustif des données de toxicité tardive et du taux de rechutes locales dans le cadre d'un registre national. Le recueil de ces données et leur exploitation pourraient être mis en œuvre dans le cadre du suivi du patient traité par irradiation, ce suivi est un des critères d'agrément définis par l'INCa et doit être satisfait au regard du 3° de l'article R. 6123-88 du code de la santé publique ;
- une identification des cancers radio-induits qui pourrait s'inscrire dans le cadre de la mise en œuvre du système national de vigilance sanitaire.

Par ailleurs, la HAS estime nécessaire de procéder au recueil de données cliniques (efficacité et toxicité) dans les situations suivantes :

- si les protocoles (dose totale, dose par fraction, durée du traitement ou débit de traitement) ne sont pas modifiés par rapport à la RTC-3D : dans le cadre d'une étude contrôlée comparative. L'absence de généralisation de la RCMI à l'ensemble des centres de radiothérapie sur le territoire permet ainsi de collecter les données d'efficacité et de tolérance dans les centres pratiquant la RCMI d'une part et la RTC-3D d'autre part et de réaliser une analyse comparative. Cette étude pourrait ainsi être réalisée sous la responsabilité de l'INCa qui coordonne l'observatoire de la radiothérapie ;
- si le traitement des cancers de l'utérus par RCMI implique par rapport à la RTC-3D, une modalité de traitement qui modifie la dose totale, la dose par fraction, la durée du traitement le débit de traitement (i.e. hypofractionnement) : dans le cadre d'études contrôlées randomisées.

La HAS est favorable à l'inscription de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité dans le cancer du col utérin sur la Liste des actes et prestations sous réserve des considérations citées ci-dessus.

***Préconisations et principes généraux pour les futures évaluations***

La HAS note l'absence de consensus des parties prenantes sur la transposabilité des bénéfices et des risques de la RCMI d'un organe à un autre et estime que les éléments disponibles ne permettent pas de retenir ce principe pour des évaluations futures.

La HAS considère que pour les évolutions technologiques qui s'accompagnent d'évolutions des protocoles de traitement, d'une modification de la nature du rayonnement ou d'un impact important sur le plan organisationnel, ces évolutions ne sont pas de nature incrémentale et justifient des évaluations cliniques. Elles ne devraient pas atteindre des niveaux de diffusions importants sans être accompagnés, dès leurs premières utilisations, d'un recueil exhaustif de données cliniques susceptibles d'étayer une généralisation et une reconnaissance par une inscription à la nomenclature.

La HAS considère, par ailleurs, qu'il est nécessaire d'inclure ces innovations technologiques dans des thématiques de recherche notamment en radiobiologie pour répondre à des problématiques spécifiques posées par ces nouvelles techniques.

## Annexe 1. Classification clinique des cancers du col utérin

Pour classer le cancer du col, il est recommandé d'utiliser celle de la Fédération internationale d'obstétrique et de gynécologie (FIGO), qui détermine le stade du cancer d'après la taille de la tumeur et son extension au pelvis et aux organes distants. En revanche, cette classification ne concerne pas les cancers microinvasifs du col qui, eux, sont classés en fonction de critères pathologiques de profondeur et de largeur de la lésion invasive par rapport à l'épithélium d'origine.

### Stade I : localisation stricte au col

- IA : carcinome micro-invasif non visible macroscopiquement, diagnostiqué à l'examen histologique (microscope) ;
  - IA1 : envahissement du chorion de 3 mm ou moins, largeur de 7 mm ou moins ;
  - IA2 : envahissement du chorion supérieur à 3 mm et < 5 mm, largeur de 7 mm ou moins ;
- IB : cancer visible à l'examen clinique ou de taille supérieure à celle de l'IA2 ;
  - IB1 : lésion de 4 cm ou moins de diamètre maximal ;
  - IB2 : lésion de plus de 4 cm de diamètre maximal.

### Stade II : extension extra-utérine, mais sans atteinte de la paroi pelvienne ou du tiers inférieur du vagin

- IIA : extension vaginale sans atteinte des paramètres ;
  - IIA1 : lésion de 4 cm ou moins de diamètre maximal ;
  - IIA2 : lésion de plus de 4 cm de diamètre maximal ;
- IIB : extension vaginale avec atteinte d'au moins un des paramètres.

### Stade III : cancer étendu à la paroi pelvienne et/ou au tiers inférieur du vagin et/ou responsable d'une hydronéphrose ou d'un rein muet

- IIIA : cancer étendu au tiers inférieur du vagin sans atteinte des parois pelviennes ;
- IIIB : cancer étendu aux parois pelviennes et/ou responsable d'une hydronéphrose ou d'un rein muet.

### Stade IV : invasion de la vessie, du rectum et au-delà de la cavité pelvienne

- IVA : extension à la muqueuse de la vésicale et/ou à la muqueuse rectale ;
- IVB : métastases à distance (cavité péritonéale, foie, poumons et autres).

## Annexe 2. Les scores de toxicité

La sévérité des toxicités peut être classée en fonction de l'intensité de leurs conséquences : il existe des échelles ou des scores validés sur un plan international, utilisés notamment dans le cadre de la recherche clinique et qui peuvent être adaptés à l'assurance qualité et à la gestion des risques.

Le *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) V4.0<sup>57</sup>, système très largement validé et utilisé, reconnaît cinq niveaux de sévérité des toxicités et complications aiguës ou tardives.

**Grade 1 (légère)** : n'affecte pas l'activité quotidienne habituelle du patient. Signes ou symptômes ne nécessitant le plus souvent aucun traitement.

**Grade 2 (modérée)** : perturbe l'activité quotidienne habituelle du patient. Nécessite le plus souvent un traitement médical ambulatoire sans interruption du traitement par irradiation.

**Grade 3 (sévère)** : empêche l'activité quotidienne habituelle du patient. Nécessite un traitement avec hospitalisation et/ou un arrêt du traitement supérieur ou égal à 4 jours.

**Grade 4 (très sévère)** : menace le pronostic vital. Impose des mesures de réanimation.

**Grade 5 (décès)** : complication mortelle.

Les effets avérés peuvent avoir essentiellement deux origines :

- des éventuels effets secondaires liés à un risque accepté et pris en compte dans la stratégie thérapeutique adoptée en concertation avec le patient et ce en dehors de toute erreur de volume irradié ou de dose délivrée ;
- des effets inattendus ou imprévisibles dus à des doses ou à des volumes irradiés non conformes au plan de traitement établi ou à une hyperadiosensibilité inhabituelle et actuellement imprévisible du patient.

---

<sup>57</sup> La version la plus récente (v4.0), mais non traduite, peut se trouver suivant le lien : National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. Bethesda: NCI; 2009. [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf)

### Annexe 3. Stratégie de recherche bibliographique

Tableau 14. Stratégie d'interrogation documentaire dans la base Medline et résultats

Type d'étude / sujet		Période	Résultats
Termes utilisés			
<b>Evaluation de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité : Recommandations – sans indication spécifiée</b>		01/2006 – 01/2012	26
Etape 1	"Radiotherapy, Intensity-Modulated"/de OR ((radiotherap* OR "radiation therapy") AND intensity-modulat*) OR imrt)/ti,ab		
ET			
Etape 2	health planning guidelines/de OR (recommendation* OR guideline*)/ti OR (practice guideline OR guideline OR Consensus Development Conference OR Consensus Development Conference, NIH)/pt		
<b>Evaluation de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité : Cancer de l'utérus</b>		01/2006 – 01/2012	106
Etape 3	"Uterine Neoplasms"/de OR ((uterus OR uterine) AND (neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR cancer*)))/ti,ab		
ET			
Etape 1			
<b>Veille bibliographique (étapes 1 et 2)</b>		01-2012 – 05/2014	10
<b>Veille bibliographique (étapes 1 et 3)</b>		01-2012 – 05/2014	81

## **Annexe 4. Liste des sites consultés**

Adelaide Health Technology Assessment  
Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé  
Agency for Healthcare Research and Quality  
Alberta Health Services  
Alberta Heritage Foundation for Medical Research  
Alberta Medical Association  
American College of Physicians  
American College of Radiology  
American Society of Clinical Oncology  
Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical  
Autorité de sûreté nucléaire  
Bibliothèque médicale Lemanissier  
Blue Cross Blue Shield Association - Technology Evaluation Center  
BMJ Clinical Evidence  
British Columbia Cancer Agency  
California Technology Assessment Forum  
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health  
Canadian Task Force on Preventive Health Care  
Cancer Care Ontario  
Centre fédéral d'expertise des soins de santé  
Centre for Clinical Effectiveness  
CISMeF  
Clinical Knowledge Summaries  
CMA Infobase  
Cochrane Library  
College of Physicians and Surgeons of Alberta  
Comité d'Évaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques  
CRD databases  
ETSAD (l'évaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision)  
European Society for Medical Oncology  
Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer  
GIN (Guidelines International Network)  
Horizon Sanning  
Institut National du Cancer  
Institut national d'excellence en santé et en services sociaux  
International RadioSurgery Association  
National Comprehensive Cancer Network  
National Coordinating Centre for Health Technology Assessment  
National Guideline Clearinghouse  
National Health and Medical Research Council  
National Horizon Scanning Centre  
National Institute for Health and Clinical Excellence  
New Zealand Guidelines Group  
New Zealand Health Technology Assessment  
Oncoline  
Oncolor  
Ontario Health Technology Advisory Committee  
Public Health Agency of Canada - Diseases Prevention and Control Guidelines  
Royal College of Radiologists - Coin Guidelines  
SAGE Directory (Standards and Guidelines Evidence)  
Santé et Services Sociaux Québec - Pratique clinique en oncologie  
Scottish Intercollegiate Guidelines Network  
Singapore Ministry of Health  
Société Française de Médecine Générale  
Société Française de Physique Médicale  
Société Française de Radiothérapie Oncologique  
State of the art Oncology in Europe  
The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care

Tripdatabase  
Veterans Affairs Technology Assessment Program  
Veterans affairs, Dep. Of Defense Clinical practice guidelines  
West Midlands Health Technology Assessment Collaboration

## Annexe 5. Résultats des sites consultés

Cette recherche s'est faite en février 2012. Une veille documentaire a été réalisée jusqu'en juin 2014.

Les tableaux 15 et 16 présentent la liste des 30 documents identifiés (dont 5 issus de la veille) par cette recherche. Les documents non sélectionnés sont présentés, avec motifs d'exclusion, en annexe 6.

**Tableau 15. Documents identifiés par la recherche sur les sites internet français**

Organisme français	Type de document	Titre (année)
Évaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision (ETSAD)	bulletin d'agence d'évaluation	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité / tomothérapie (2013)
Haute Autorité de Santé (HAS)	guide médecin - affection longue durée	Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancer invasif du col utérin (2010)
Haute Autorité de Santé (HAS)	guide patient - affection longue durée	La prise en charge d'un cancer du col de l'utérus (2010)
Institut national du cancer (INCa)	guide patient	Les traitements du cancer invasif du col de l'utérus (2011)
Institut national du cancer (INCa)	rapport d'enquête	Observatoire national de la radiothérapie. Rapport d'enquête : situation fin 2011 et évolution depuis 2007 (2013)
Institut national du cancer (INCa)	rapport synthétique	Synthèse des éléments présentés lors du Comité national de suivi des mesures pour la radiothérapie du 7 juillet 2011
Institut national du cancer (INCa)	bulletin	Critères d'agrément pour la pratique de la radiothérapie externe (2008)
Oncolor	référentiel	Utérus - col (2011)
Oncolor	référentiel	Sarcome de l'utérus (2009)
Société française de physique médicale (SFPM)	guide de contrôle qualité	Contrôles de qualité en radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (2010)
Société française de radiothérapie oncologique (SFRO)	guide des procédures	Guide des procédures de radiothérapie externe (2007)

Tableau 16. Documents identifiés par la recherche sur les sites internet étrangers

Organisme étranger	Type de document	Titre (année)
Alberta Health Services (AHS)	bulletin d'agence d'évaluation	<i>Uterine sarcoma</i> (2011)
American Cancer Society (ACS)	guide patient	<i>Cervical cancer</i> (2012)
American College of Radiology (ACR)	recommandations	<i>Definitive therapy for early stage cervical cancer</i> (2012)
American College of Radiology (ACR)	recommandations	<i>Advanced cervical cancer</i> (2012)
American College of Radiology (ACR)	recommandations	<i>Role of adjuvant therapy in the management of early stage cervical cancer</i> (2012)
American College of Radiology, American Society of Radiation Oncology (ACR-ASTRO)	recommandations	<i>Practice guideline for intensity modulated radiation therapy (IMRT)</i> (2011)
Australia and New Zealand Horizon Scanning Network (ANZHSN)	bulletin d'agence d'évaluation	<i>Image-guided intensity-modulated radiotherapy</i> (2010)
Cancer Care Ontario (CCO)	recommandations	<i>Organizational standards for the delivery of intensity modulated radiation therapy (IMRT) in Ontario</i> (2008)
Cancer Care Ontario (CCO)	recommandations	<i>The role of IMRT in gynecologic cancers</i> (2010)
Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE)	recommandations	<i>Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge du cancer du col de l'utérus</i> (2011)
Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)	rapport de technologie de santé	<i>Intensity-modulated radiotherapy (IMRT)</i> (2007)
Cochrane Collaboration	revue systématique	<i>Primary surgery versus primary radiotherapy with or without chemotherapy for early adenocarcinoma of the uterine cervix</i> (2013)
Cochrane Collaboration	revue systématique	<i>Radiotherapy and chemoradiation after surgery for early cervical cancer</i> (2012)
European Society for Medical Oncology (ESMO)	recommandations	<i>Soft tissue sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</i> (2010)
Greater Metropolitan Clinical Taskforce (GMCT)	recommandations	<i>Gynaecological cancer guidelines</i> (2009)

---

Medical Services Advisory Committee (MSAC)	note de cadrage	<i>Final Decision Analytic Protocol (DAP) to guide the assessment of intensity modulated radiation therapy for cancer treatment delivery (2013)</i>
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	recommandations	<i>Cervical cancer (2013)</i>
Organisation mondiale de la santé (OMS)	recommandations	<i>La lutte contre le cancer du col de l'utérus (2007)</i>
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	recommandations	<i>Management of cervical cancer (2008)</i>

## Annexe 6. Articles exclus lors de la sélection bibliographique

### ► Documents (issus de la recherche manuelle) exclus après examen *in extenso*

#### Ne traitent pas du champ d'évaluation<sup>58</sup> (n=18)

##### Type de document : revue systématique

- *Cochrane Collaboration*, 2013 (82)
- *Cochrane Collaboration*, 2012 (83)

##### Type de document : recommandations (pratique clinique, assurance qualité, etc.)

- *ACR-ASTRO*, 2011 (84) ;
- *Cancer Care Ontario*, 2012 (85) ;
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*, 2008 (86) ;
- *European Society for Medical Oncology*, 2010 (87) ;
- *Greater Metropolitan Clinical Taskforce (GMCT)*, 2009 (88) ;
- Institut national du cancer (INCa), 2008 (89).

##### Types de documents : bulletin et rapport d'agence d'évaluation de technologie de santé

- *Australia and New Zealand Horizon Scanning Network (ANZHSN)*, 2010 (90) ;
- Évaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision (ESTAD), 2013 (91).
- *Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)*, 2007 (92).

##### Type de document : divers (guide médecin, guide patient, rapport d'enquête, référentiel, etc.)

- *Alberta Health Services*, 2011 (93) ;
- *American Cancer Society (ACS)*, 2012 (94) ;
- Institut national du cancer (INCa), 2013 (95) ;
- *Oncolor*, 2011 (96) ;
- Institut national du cancer (INCa), 2011 (97) ;
- *Oncolor*, 2009 (98).
- Institut national du cancer (INCa), 2011 (99).

#### Ne statuent pas sur la place de la RCMI dans le cancer du col de l'utérus (n = 2)

##### Types de documents : recommandations, note de cadrage d'une agence d'HTA

- *American College of Radiology ACR Appropriateness Criteria® : Role of adjuvant therapy in the management of early stage cervical cancer*. 2012 (100) ;
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) : Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge du cancer du col de l'utérus. 2011 (101).

### ► Documents (issus de la recherche systématique et autre<sup>59</sup>) exclus après examen *in extenso*

#### Ne traitent pas du champ d'évaluation (n=5)

##### Type de document : études originales

- *Azad et Choudhary*, 2010 (102) ;
- *Jain et al.*, 2007 (103) ;
- *Lorenz et al.*, 2009 (104) ;
- *Zighelboim et al.*, 2006 (105).

<sup>58</sup> Certaines des publications listées traitent des données contextuelles.

<sup>59</sup> Identification à l'aide de la liste bibliographique des articles.

- Georg *et al.*, 2007 (106).

### **Résultats groupés : cancers pelviens (n = 9), techniques de radiothérapie (n = 1)**

#### *Type de document : études originales*

- Poorvu *et al.*, 2013 (107) ;
- Liang *et al.*, 2013 (109) ;
- Liu *et al.*, 2012 (110) ;
- Ferrigno *et al.*, 2010 (112) ;
- Salama *et al.*, 2006 (77).
- Mundt *et al.*, 2003 (108) ;
- Mundt *et al.*, 2002 (80) ;
- Brixey *et al.*, 2002 (111) ;
- Mundt *et al.*, 2001 (113) ;
- Roeske *et al.*, 2000 (114).

### **Données publiées antérieurement (n = 2)**

#### *Type de document : études originales*

- Chen *et al.*, 2008 (76) ;
- Gerszten *et al.*, 2006 (115).

## Annexe 7. Présentation des études analysées

Tableau 17. Présentation des études portant sur les patientes avec cancer réséqué (i.e. tumeur précoce du col utérin)

Auteurs, année de publication, pays (réf)	Type d'étude (année de recrutement ou documentation)	Objectifs	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
<i>Patientes avec une tumeur précoce hystérectomisées</i>				
Folkert <i>et al.</i> , 2013 (65) États Unis	série de cas rétrospective consécutive et non comparative ; monocentrique (2004-2009)	reporter l'expérience d'un institut qui a utilisé la RCMI chez des patientes recevant une chimiothérapie concomitante en postopératoire	patientes ayant reçu un traitement chirurgical (incluant l'hystérectomie totale et résection des ganglions) pour un cancer de stades IA-IIA et recevant une radiothérapie par RCMI avec chimiothérapie concomitante	patientes ayant reçu un traitement en dehors de l'institut (chirurgie, chimiothérapie ou radiothérapie)
Schwarz <i>et al.</i> , 2011 (61) États Unis	série de cas prospective, non comparative ; monocentrique (2006-2009)	primaires : évaluer la faisabilité et la toxicité (aiguë et tardive) de la RCMI par tomothérapie en postopératoire secondaires : mesurer les effets secondaires, la progression sans maladie et la survie globale	résection chirurgicale à la discrétion du chirurgien ; $\geq 18$ ans ; score de Karnofsky $\geq 60$	présence de métastases
Chen <i>et al.</i> , 2007 (58) Taïwan	série de cas rétrospective et comparative avec contrôle historique ; monocentrique (RCMI : 2002-2006 ; RC : recrutement antérieur à juin 2004)	reporter les données cliniques de la RCMI en tant que traitement adjuvant dans le cancer du col utérin comparer le contrôle tumoral et les effets secondaires (aigus et tardifs) de la RCMI par rapport à la radiothérapie conventionnelle	patientes à haut risque de cancer du col utérin après hystérectomie et traitées par radiothérapie pelvienne adjuvante, curiethérapie à haut débit et chimiothérapie concomitante	non renseigné

(a) Il est incertain comment les auteurs de l'étude ont évalué les effets secondaires (objectif primaire vs. objectif secondaire). Il existe des informations qui s'opposent à ce sujet (p. 1259 et 1260 de l'article). Il a été alors retenu, pour ce rapport, que les effets secondaires étaient évalués en objectif secondaire.

Tableau 18. Présentation des études portant sur les patientes avec utérus intact (i.e. tumeur localement avancé)

Auteurs, année de publication, pays (réf)	Type d'étude (année de recrutement ou documentation)	Objectifs	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Patientes avec utérus intact / tumeur localement avancée				
Chang <i>et al.</i> , 2012 (60) Etats Unis	série de cas prospective consécutive et non comparative ; monocentrique (2006-2007)	évaluer les l'efficacité clinique à long-terme et les effets secondaires tardifs pour une technique de RCMI par tomothérapie	cancer du col utérin nouvellement diagnostiqué et traité par radiothérapie avec une intention curative	non renseigné
Chen <i>et al.</i> , 2011 (66) Taïwan	série de cas rétrospective, non comparative et monocentrique (2004-2008)	évaluer l'efficacité et la toxicité (aiguë et tardive) d'un traitement définitif par RCMI associé à une chimiothérapie concomitante	adénocarcinome ou carcinome épidermoïde ; absence de preuves de maladie métastatique lors du diagnostic ; patientes traitées par RCMI avec chimiothérapie concomitante à base de cisplatine	carcinome à petites cellules ; patientes ayant reçu un traitement incomplet ; patientes traitées antérieurement par chirurgie, chimiothérapie ou radiothérapie
Kidd <i>et al.</i> , 2010 (57) Etats Unis	série de cas consécutive, prospective et comparative avec contrôle historique ; monocentrique (RCMI : 2005-2008 ; RC : 1997-2005)	Comparer les effets secondaires et l'efficacité clinique de la RCMI par rapport à une technique de radiothérapie conventionnelle	cancer du col utérin nouvellement diagnostiqué et traité par radiothérapie avec une intention curative	non renseigné
Hsieh <i>et al.</i> , 2009 (67) Taïwan	série de cas rétrospective, non comparative et monocentrique (2006-2009)	reporter 2 ans d'expérience clinique sur la tomothérapie hélicoïdale chez des patientes ayant un cancer localement avancé au col utérin en s'intéressant à la corrélation entre dosimétrie, l'efficacité clinique et les effets secondaires (aigus et tardifs)	cancer localement avancé au col utérinsans envahissement des ganglions pelviens ou para-aortiques	non renseigné
Gandhi <i>et al.</i> , 2013 (56) Inde	Étude prospective, randomisée et monocentrique (2010-2012)	Évaluer la réponse thérapeutique et la toxicité de la RCMI et de l'irradiation à champ étendu chez les patientes avec une tumeur du col de l'utérus localement avancée	cancer localement avancé au col utérin sans envahissement des ganglions ; carcinome épidermoïde de stades IIB à IIIB.	tumeur d'histologie non épidermoïde ; tumeurs métachrones, synchrones ; envahissement des ganglions para-aortiques ; métastases à distance

Tableau 19. Présentation des études portant sur les patientes hystérectomisées plus les patientes avec utérus intact

Auteurs, année de publication, pays (réf)	Type d'étude (année de recrutement ou documentation)	Objectifs	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Patientes hystérectomisées avec cancer précoce PLUS patientes avec utérus intact				
Hasselle <i>et al.</i> , 2011 (62) Etats Unis	série de cas prospective, non comparative et multicentrique (2000-2007)	évaluer l'efficacité clinique et les effets secondaires (aigus et tardifs) chez des patientes ayant un cancer du col utérin traitées par RCMI	patientes présentant un cancer du col de l'utérus de stades I-IVA et traitées par RCMI	présence de malignité multiple et distincte, envahissement des ganglions ou métastases à distance ou traitement (y compris palliatif) par radiothérapie conventionnelle
Erpolat <i>et al.</i> , 2014 (59) Turquie	série de cas rétrospective comparative, multicentrique (2004-2012)	comparer l'incidence et la sévérité de la toxicité hématologique aiguë et chronique chez les patientes ayant un cancer du col de l'utérus et traitées par RC ou par RCMI déterminer les paramètres dosimétriques associés à cette toxicité pour les deux techniques	patientes présentant un cancer du col de l'utérus de stades I-IV traitées conjointement par radiothérapie pelvienne (RCMI ou RC) et cisplatine	patientes traitées antérieurement par chimiothérapie ou radiothérapie à champ étendu.

Tableau 20. Présentation des études portant sur les patientes avec envahissements ganglionnaires

Auteurs, année de publication, pays (réf)	Type d'étude (année de recrutement ou documentation)	Objectifs	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Patientes avec envahissement ganglionnaire				
Jensen <i>et al.</i> , 2013 (63) Etats Unis	série de cas rétrospective, non comparative et monocentrique (2003-2010)	évaluer l'efficacité clinique et les effets secondaires (aigus et tardifs) chez des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus recevant de la RCMI à champ étendu	toutes les patientes avec des stades I à IVA (selon FIGO) et traitées par la RCMI à champ étendu dans deux centres entre 2003 et 2010	malignité synchrone ou métastases à distance au moment du diagnostic ; patientes traitées avec une intention palliative, ou ayant reçu de la radiothérapie conventionnelle à champ étendu.
Zhang <i>et al.</i> , 2012 (64) Chine	série de cas rétrospective, non comparative et monocentrique (2005-2009)	évaluer l'efficacité clinique et les effets secondaires (aigus et tardifs) chez des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus avec un	patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus avec envahissement ganglionnaire (confirmé histologiquement) et recevant de la	non renseigné

RCMI dans le cancer du col utérin - Rapport d'évaluation technologique

		envahissement ganglionnaire et recevant de la RCMI à champ étendu en postopératoire	RCMI à champ étendu en postopératoire et de la cisplatine concomitante	
Du <i>et al.</i> , 2010 (55) Chine	prospective, randomisée et monocentrique (2004-2008)	comparer la réponse thérapeutique et la toxicité (aiguë et tardive) de la RCMI à la radiation à champ étendu chez les patientes avec un cancer du col de l'utérus et un envahissement ganglionnaire para-aortique suite à une radiothérapie conventionnelle ou une exérèse	envahissement des ganglions para-aortiques nouvellement diagnostiqué, traitement antérieur par radiothérapie conventionnelle ou par chirurgie, score de Karnofsky $\geq$ 70, et traitement définitif par RCMI ou radiothérapie conventionnelle à champ étendu	présence de métastases à distance
Beriwal <i>et al.</i> , 2007 (68) Etats Unis	série de cas rétrospective, non comparative et monocentrique (2002-2005)	évaluer l'efficacité et la toxicité (aiguë et tardive) de la RCMI à champ étendu et de la cisplatine concomitante	patientes avec un cancer du col utérin	non renseigné

## Annexe 8. Caractéristiques cliniques des études analysées

Tableau 21 (suite sur pages suivantes). Caractéristiques démographiques et pathologiques des études analysées

Auteurs, année de publication, pays (réf)	Age années	Type histologique de la tumeur Nombre de patientes (%)	Stade Nombre de patientes (%)	Statut des ganglions Nombre de patientes (%)
Patientes hystérectomisées / tumeur précoce du col utérin				
Folkert <i>et al.</i> , 2013 (65) Etats Unis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moyenne: 44 [22,8-81,4]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adénocarcinome : 12 (35,3)</li> <li>adénocarcinome squameux : 5 (14,7)</li> <li>carcinome épidermoïde : 17 (50)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IA2 : 2 (5,9)</li> <li>IB1 : 23 (67,6)</li> <li>IB2 : 6 (17,6)</li> <li>IIA : 3 (8,8)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ganglions pelviens : 22 (64,7)</li> <li>ganglions para-aortiques : 1 (2,9)</li> </ul>
Schwarz <i>et al.</i> , 2011 (61) Etats Unis	<ul style="list-style-type: none"> <li>moyenne : 47 [30-80]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>adénocarcinome : 8 (33,3*)</li> <li>adénocarcinome squameux : 2 (8,3*)</li> <li>carcinome épidermoïde : 13 (54,2*)</li> <li>petites cellules : 1 (4,2*)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IB1 : 13 (54*)</li> <li>IB2 : 7 (29*)</li> <li>IIB : 4 (17*)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ganglions pelviens : 9 (37,5)</li> <li>ganglions para-aortiques : 2 (8,3)</li> </ul>
Chen <i>et al.</i> , 2007 (58) Taiwan	<p><u>RC</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>médiane: 49,25 [37,2-62,6]</li> </ul> <p><u>RCMI</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>médiane : 53,03 [36,1-67,3]</li> <li>p = 0,141</li> </ul>	<p><u>RC</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>adénocarcinome : 4 (11,4*)</li> <li>carcinome épidermoïde : 28 (80*)</li> <li>autres : 3 (8,6*)</li> </ul> <p><u>RCMI</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>adénocarcinome : 7 (21*)</li> <li>carcinome épidermoïde : 22 (67*)</li> <li>autres : 4 (12*)</li> </ul> <p>(p = NR)</p>	<p><u>RC</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>IB : 18 (51,4*)</li> <li>IIA : 17 (48,6*)</li> </ul> <p><u>RCMI</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>IB : 16 (48,5*)</li> <li>IIA : 17 (51,5*)</li> </ul> <p>(p = 0,994)</p>	<p><u>RC</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>positif : 20 (57*)</li> <li>négatif : 15 (43*)</li> </ul> <p><u>RCMI</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>positif : 15 (45*)</li> <li>négatif : 18 (55*)</li> </ul> <p>(p = 0,343)</p>

(\*) Calculé à partir des données brutes de l'article. NR : non renseigné.

Tableau 21 (suite). Caractéristiques démographiques et pathologiques des études analysées

Auteurs, année de publication, pays (réf)	Age années	Type histologique de la tumeur Nombre de patients (%)	Stade Nombre de patients (%)	Statut des ganglions Nombre de patientes (%)
Patientes avec utérus intact / tumeur localement avancée				
Chang <i>et al.</i> , 2012 (60) Etats Unis	▪ médiane : 51 [29-87]	▪ adénocarcinome : 1 (7) ▪ carcinome épidermoïde : 13 (86) ▪ cancer à cellule claire : 1 (7)	▪ IB1 : 3 (20) ▪ IB2 : 3 (20) ▪ IIA : 2 (13) ▪ IIB : 4 (27) ▪ IIIA : 0 (0) ▪ IIIB : 2 (13) ▪ IVA : 1 (7)	▪ ganglions pelviens : négatif 10 (67*) ; positif 5 (33*) ▪ ganglions para-aortiques : négatif 14 (93*) ; positif 1 (7*)
Chen <i>et al.</i> , 2011 (66) Taïwan	▪ médiane : 54 [30-76]	▪ adénocarcinome : 20 (18,3) ▪ carcinome épidermoïde : 89 (81,7)	▪ IB2 : 6 (5,5) ▪ IIB : 62 (56,9) ▪ IIIA : 5 (4,6) ▪ IIIB : 35 (32,1) ▪ IVA : 1 (0,9)	▪ négatif : 82 (75,3) ▪ ganglions pelviens : 14 (12,8) ▪ ganglions para-aortiques : 13 (11,9)
Kidd <i>et al.</i> , 2010 (57) Etats Unis	▪ moyenne : 52	▪ adénocarcinome : 30 (6,6*) ▪ adénocarcinome squameux : 11 (2,4*) ▪ carcinome épidermoïde : 403 (89,2*) ▪ autres : 8 (1,8*)	▪ IA2 : 2 (0,4*) ▪ IB1 : 53 (11,8*) ▪ IB2 : 77 (17*) ▪ IIA : 10 (2,2*) ▪ IIB : 184 (41*) ▪ IIIA : 4 (0,9*) ▪ IIIB : 111 (24,7*) ▪ IVA : 9 (2*) ▪ IVB : 2 (0,4*)	▪ Négatif : 199 (44*) ▪ ganglions pelviens : 181 (40*) ▪ ganglions para-aortiques : 59 (13*) ▪ ganglions sus claviculaires : 13 (3*)
Hsieh <i>et al.</i> , 2009 (67) Taïwan	▪ médiane : 58 [33-72]	▪ adénocarcinome : 3 (30) ▪ carcinome épidermoïde : 7 (70)	▪ IIB : 9 (90) ▪ IIIB : 1 (10)	▪ Négatif : 10 (100 %)
Gandhi <i>et al.</i> , 2013 (56) Inde	<u>RC</u> ▪ médiane : 45 [35-65] <u>RCMI</u> ▪ médiane : 50 [35-65]	▪ Carcinome épidermoïde : 44 (100)	<u>RC</u> ▪ IIB : 13 (59) ▪ IIIB : 9 (41) <u>RCMI</u> ▪ IIB : 12 (55) ▪ IIIB : 10 (45)	▪ Négatif : 44 (100 %)

(\*) Calculé à partir des données brutes de l'article.

RCMI dans le cancer du col utérin - Rapport d'évaluation technologique

Auteurs, année de publication, pays (réf)	Age années	Type histologique de la tumeur Nombre de patientes (%)	Stade Nombre de patientes (%)	Statut des ganglions Nombre de patientes (%)
<i>Patients hystérectomisées avec cancer précoce PLUS patientes avec utérus intact</i>				
Hasselle <i>et al.</i> , 2011 (62) Etats Unis	▪ médiane : 48 [25-92]	▪ adénocarcinome : 16 (14) ▪ adénocarcinome squameux : 2 (2) ▪ carcinome épidermoïde : 92 (83) ▪ autres : 1 (1)	▪ IA2 : 4 (4)    ▪ IIB : 32 (29) ▪ IB : 5 (5)    ▪ IIIA : 1 (1) ▪ IB1 : 16 (14)    ▪ IIIB : 14 (13) ▪ IB2 : 27 (24)    ▪ IVA : 1 (1) ▪ IIA : 11 (10)	▪ ganglions pelviens : NR ▪ ganglions para-aortiques [patientes exclues de l'étude]
Erpolat <i>et al.</i> , 2014 (59) Turquie	<u>RC</u> ▪ médiane : 55,0 [30-80]  <u>RCMI</u> ▪ médiane : 52 [26-77]	<u>RC</u> ▪ adénocarcinome : 8 (10) ▪ carcinome épidermoïde : 74 (90)  <u>RCMI</u> ▪ adénocarcinome : 2 (4,5) ▪ carcinome épidermoïde : 43 (95,5)	<u>RC</u> ▪ IA-IIA : 13 (16) ▪ IIB-IVA : 69 (84)  <u>RCMI</u> ▪ IA-IIA : 7 (15,5) ▪ IIB-IVA : 38 (84,5)	▪ ganglions pelviens : NR ▪ ganglions para-aortiques : NR
<i>Patientes avec envahissement ganglionnaire</i>				
Jensen <i>et al.</i> , 2013 (63) Etats Unis	▪ médiane : 51 [24-76]	▪ adénocarcinome : 2 (9,5) ▪ adénocarcinome squameux : 4 (19) ▪ carcinome épidermoïde : 15 (71,4)	▪ IB1 : 6 (29,6)    ▪ IIB : 7 (30,4) ▪ IIA : 1 (4,8)    ▪ IIIA : 1 (4,8) ▪ IIA2 : 1 (4,8)    ▪ IIIB : 5 (23,8)	▪ ganglions pelviens : 20 (95*) ▪ ganglions para-aortiques : 14 (67*)
Zhang <i>et al.</i> , 2012 (64) Chine	▪ médiane : 48 [27-72]	▪ adénocarcinome : 10 (17) ▪ adénocarcinome squameux : 2 (3) ▪ carcinome épidermoïde : 45 (78) ▪ autres : 1 (2)	▪ IB : 27 (46) ▪ IIA : 19 (32) ▪ IIIB : 12 (22)	▪ Iliques communs : 39 (67) ▪ ganglions para-aortiques : 19 (33)
Du <i>et al.</i> , 2010 (55) Chine	<u>RC</u> ▪ médiane : 50,0 [32-70]  <u>RCMI</u> ▪ médiane : 48,5 [38-62]	▪ adénocarcinome : 15 (25*) ▪ carcinome épidermoïde : 45 (75*)	▪ NR	▪ positif [toutes les patientes avaient un envahissement des ganglions para-aortiques]
Beriwal <i>et al.</i> , 2007 (68) Etats Unis	▪ médiane : 43 [26-69]	▪ adénocarcinome : 2 (5*) ▪ adénocarcinome squameux : 4 (11*) ▪ carcinome épidermoïde : 26 (70*) ▪ autres : 5 (14*)	▪ IB2 : 10 (28*)    ▪ IIIB : 6 (17*) ▪ IIA : 2 (5*)    ▪ IVA : 1(3*) ▪ IIB : 17 (47*)	▪ ganglions pelviens : 19 (53*) ▪ ganglions pelviens et para-aortiques : 10 (28*)

(\*) Calculé à partir des données brutes de l'article. NR : non renseigné, RC : radiothérapie conventionnelle ; RCMI : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité.

Tableau 22. Présentation des interventions thérapeutiques des études analysées (*suite sur les pages suivantes*).

Auteurs, année de publication, pays (réf)	RCMI ou radiothérapie conventionnelle			Autres modalités de traitement		
	champ d'irradiation	OAR	dose totale/dose par fraction/nombre de fractions/étalement <sup>60</sup>	chimiothérapie	radiothérapie interne	chirurgie
<i>Patientes hystérectomisées / tumeur précoce du col utérin</i>						
Folkert <i>et al.</i> , 2013 (65) Etats Unis	pelvien	Intestins / rectum / têtes fémorales / vessie / reins	<u>RCMI</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dose totale = 50,4 Gy</li> <li>▪ dose fraction = 1,8 Gy</li> <li>▪ Nb fractions = 28</li> <li>▪ Etalement = NR</li> </ul>	chimiothérapie concomitante à base de cisplatine [100 % des patientes] alternative : 5-FU	aucune patiente n'a reçu de curiethérapie	hystérectomie abdominale [4 patientes] hystérectomie par chirurgie robotique [2 patientes] résection des ganglions pelviens
Schwarz <i>et al.</i> , 2011 (61) Etats Unis	pelvien	intestins / os pelviens / rectum / têtes fémorales / vessie	<u>RCMI par tomothérapie</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dose totale = 48-51,2 Gy</li> <li>▪ dose fraction = NR</li> <li>▪ Nb fractions = NR</li> <li>▪ étalement = NR</li> </ul>	chimiothérapie concomitante [75 % des patientes] cisplatine [50 % des patientes] ; alternatives [minorité des patientes] : chimiothérapie combinée à base de cisplatine ou carboplatine plus paclitaxel	curiethérapie à haut débit [100 % des patientes]	hystérectomie élargie incluant résection des ganglions pelviens et lymphatiques [19 patientes] hystérectomie abdominale totale [5 patientes] salpingo- <b>o</b> ophorectomie bilatérale optionnelle [15 patientes sur 24]
Chen <i>et al.</i> , 2007 (58) Taïwan	pelvien	intestin grêle / rectum / vessie	<u>RCMI</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dose totale = 50,4 Gy</li> <li>▪ dose fraction = 1,8 Gy</li> <li>▪ Nb fractions = 28</li> <li>▪ étalement = NR</li> </ul> <u>RC</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dose totale = 45 Gy + ,4 Gy de <i>boost</i></li> <li>▪ dose fraction = 1,8 Gy</li> <li>▪ Nb fractions = 28</li> <li>▪ étalement = NR</li> </ul>	cisplatine [100 % des patientes]	curiethérapie à haut débit [100 % des patientes]	hystérectomie élargie incluant résection des ganglions lymphatiques [66 patientes] hystérectomie simple [2 patientes]

<sup>60</sup> Nombre de fractions par durée de traitement et par semaine.

NR : non renseigné ; OAR : organe à risque

Tableau 22 (suite). Présentation des interventions thérapeutiques des études analysées

Auteurs, année de publication, pays (réf)	RCMI ou radiothérapie conventionnelle			Autres modalités de traitement		
	champ d'irradiation	OAR	dose totale / dose par fraction / nombre de fractions/étalement <sup>61</sup>	chimiothérapie	radiothérapie interne	chirurgie
Patientes avec utérus intact / tumeur localement avancée						
Chang <i>et al.</i> , 2012 (60) Etats Unis	pelvien (+ para-aortique, 1 patiente)	intestin grêle et colon / os pelviens / rectum / têtes fémorales	<b>RCMI par tomothérapie</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dose totale = 50,4 Gy</li> <li>▪ dose fraction = 1,8 Gy</li> <li>▪ Nb fractions = NR</li> <li>▪ étalement = NR</li> <li>▪ ganglions lymphatiques (si indiqué) = 45 Gy en prophylaxie ou 50 Gy si envahissement</li> </ul>	cisplatine [73 % des patientes] ;  alternatives [minorité des patientes] : cisplatine et 5-FU ou carboplatine	curiethérapie à haut débit [100 % des patientes]	sans objet
Chen <i>et al.</i> , 2011 (66) Taïwan	pelvien	intestin grêle et colon / rectum / vessie	<b>RCMI</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dose totale = 50,4 à 54 Gy</li> <li>▪ dose fraction = 1,8 Gy</li> <li>▪ Nb fractions = 28</li> <li>▪ étalement = 5 fractions / semaine</li> <li>▪ ganglions lymphatiques si envahissement : 54-60 Gy</li> </ul>	cisplatine [78 % des patientes] ;  alternatives [minorité des patientes] : cisplatine et 5-FU	curiethérapie à haut débit [100 % des patientes]	sans objet
Kidd <i>et al.</i> , 2010 (57) Etats Unis	pelvien	intestin grêle et colon / os pelviens / rectum / têtes fémorales	<b>RCMI et RC</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dose ganglions pelviens = 50 Gy</li> <li>▪ dose col utérin = 20 Gy</li> <li>▪ dose fraction = 1,8 Gy</li> <li>▪ Nb fractions = NR</li> <li>▪ étalement = NR</li> </ul>	cisplatine [85 % des patientes]	<b>Groupe RCMI</b> : curiethérapie à haut débit [100 % des patientes] <b>Groupe RC</b> : curiethérapie à haut débit [60 % des patientes] ; curiethérapie à bas débit [40 % des patientes]	sans objet
Hsieh <i>et al.</i> , 2009 (67) Taïwan	pelvien (para-aortique exclu)	intestin grêle / rectum / têtes fémorales /	<b>RCMI par tomothérapie</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dose totale = 50,4 Gy</li> </ul>	cisplatine [100 % des patientes]	curiethérapie à haut débit [100 % des patientes]	sans objet

<sup>61</sup> Nombre de fractions par durée de traitement et par semaine.

NR : non renseigné ; OAR : organe à risque.

---

		vessie	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ dose fraction = 1,8 Gy</li><li>▪ Nb fractions = 28</li><li>▪ étalement = 5* fractions / semaine</li></ul>			
--	--	--------	---	--	--	--

Tableau 22 (suite). Présentation des interventions thérapeutiques des études analysées

Auteurs, année de publication, pays (réf)	RCMI ou radiothérapie conventionnelle			Autres modalités de traitement		
	champ d'irradiation	OAR	dose totale / dose par fraction / nombre de fractions / étalement	chimiothérapie	radiothérapie interne	chirurgie
Patientes avec utérus intact / tumeur localement avancée (suite)						
Gandhi <i>et al.</i> , 2013 (56) Inde	pelvien ± para-aortique	intestin grêle / rectum / vessie / moelle osseuse	<p><b>RCMI</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dose pelvis = 50,68±0,40 Gy</li> <li>Dose ganglions : 51.52±0,26 Gy</li> <li>dose fraction = 1,8 Gy</li> <li>Nb fractions = 28</li> <li>étalement = 3 fractions/semaine</li> </ul> <p><b>RC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dose pelvis = 49,44±4,37Gy</li> <li>dose ganglions : 52,01±1,1 Gy</li> <li>dose fraction = 1,8 Gy</li> <li>Nb fractions = 28</li> <li>étalement = 3 fractions/semaine</li> </ul>	cisplatine [100 % des patientes]	<p><b>Groupe RCMI :</b> curiethérapie à haut débit [100 % des patientes] curiethérapie à bas débit [nombre des patientes NR]</p> <p><b>Groupe RC :</b> curiethérapie à haut débit [100 % des patientes] ; curiethérapie à bas débit [nombre des patientes NR]</p>	sans objet
Patientes hystérectomisées avec cancer précoce PLUS patientes avec utérus intact						
Hasselle <i>et al.</i> , 2011 (62) Etats Unis	pelvien (para-aortique exclu)	intestin grêle et colon / os pelviens / rectum / vessie	<p><b>RCMI</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dose totale = 45 Gy (39,6 à 50,4 Gy)</li> <li>dose fraction = NR</li> <li>Nb fractions = NR</li> <li>étalement = NR</li> <li>± boost (23,6 à 36 Gy) pour patientes n'ayant pas eu la curiethérapie mais nombre non renseigné</li> </ul>	chimiothérapie concomitante [86 % des patientes] cisplatine [93 % des patientes] alternatives [7 % des patientes] : cisplatine/5-FU ; cisplatine/vinorelbine ; vinorelbine ; carboplatine ; paclitaxel	curiethérapie à haut débit [nombre des patientes NR] ; curiethérapie à bas débit [nombre des patientes NR]	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCMI chez patientes en post-opératoire [22 patientes, soit 20 %*]</li> <li>8 patientes (soit 7 %) opérées après RCMI et curiethérapie</li> <li>81 patientes (73 %) avec utérus intact</li> </ul>

(\*) Calculé à partir des données brutes de l'article.

NR ; non renseigné ; OAR : organe à risque ; 5-FU : fluorouracile.

Tableau 22 (fin). Présentation des interventions thérapeutiques des études analysées

Auteurs, année de publication, pays (réf)	<u>RCMI ou radiothérapie conventionnelle</u>			<u>Autres modalités de traitement</u>		
	champ d'irradiation	OAR	dose totale / dose par fraction / nombre de fractions / étalement	chimiothérapie	radiothérapie interne	chirurgie
Erpolat <i>et al.</i> , 2014 (59) Turquie	pelvien	intestin grêle et colon / rectum / vessie / moelle osseuse	<u>RCMI et RC</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dose totale = 45-50 Gy</li> <li>▪ dose fraction = 1,8-2 Gy</li> <li>▪ Nb fractions = 25</li> <li>étalement = 7* fractions / semaine</li> </ul>	cisplatine [100 % des patientes]	aucune patiente n'a reçu de curiethérapie	patientes en post-opératoire <u>RC</u> : (17 %) <u>RCMI</u> : (6 %)
Patientes avec envahissement ganglionnaire						
Jensen <i>et al.</i> , 2013 (63) Etats Unis	pelvien à champ étendu <sup>62</sup>	Intestins / rectum / vessie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ boost : 6-14,4 Gy (1,8-2 Gy par jour)</li> <li>▪ RCMI à champ étendu : 45-50,4 Gy</li> <li>▪ dose fraction = NR</li> <li>▪ Nb fractions = NR</li> <li>▪ étalement = NR</li> </ul>	chimiothérapie concomitante [100 % des patientes] : cisplatine	curiethérapie à haut et à bas débit [55 % et 40 % respectivement, soit 95 % des patientes au total]	patientes en postopératoire [9,6 %]
Zhang <i>et al.</i> , 2012 (64) Chine	pelvien à champ étendu	moelle épinière / reins / intestin grêle / rectum / vessie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dose totale = 50,4</li> <li>▪ dose fraction = 1,8</li> <li>▪ Nb fractions = 28</li> <li>▪ étalement = NR</li> </ul>	chimiothérapie concomitante [100 % des patientes] : cisplatine	curiethérapie à haut débit [nombre des patientes NR]	patientes en postopératoire [100 %]
Du <i>et al.</i> , 2010 (55) Chine	pelvien à champ étendu	moelle épinière / reins / intestin grêle	<u>RCMI à champ étendu :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dose totale = 58-68 Gy</li> <li>▪ dose fraction = NR</li> <li>▪ Nb fractions = NR</li> <li>▪ étalement = NR</li> </ul> <u>RC à champ étendu :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dose totale = 45-50 Gy</li> </ul>	chimiothérapie concomitante [100 % des patientes] : cisplatine combinée soit à la vincristine, la bléomycine, l'étoposide, soit encore à l'adriamcyine (fonction du carcinome)	curiethérapie [débit et nombre des patientes NR]	patientes en postopératoire [47 %*]

<sup>62</sup> RCMI à champ étendu correspond à l'irradiation de la région pelvienne et des ganglions lombo-aortiques. OAR : organe à risque.

RCMI dans le cancer du col utérin - Rapport d'évaluation technologique

			<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dose fraction = 2</li> <li>▪ Nb fractions = 25*</li> <li>▪ étalement = 5 fractions/semaine</li> </ul>			
Beriwal <i>et al.</i> , 2007 (68) Etats Unis	pelvien à champ étendu	intestin grêle / rectum / reins / vessie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dose totale pelvis = 45 Gy</li> <li>▪ dose fraction = 1,8 Gy</li> <li>▪ ganglions : 55-60 Gy</li> <li>▪ dose fraction = 2.2-2,4Gy</li> <li>▪ Nb fractions = 25</li> <li>▪ étalement = NR</li> </ul>	chimiothérapie concomitante [100 % des patientes]	curiethérapie à haut débit [94 %*] ; <i>boost</i> : 50,4-59,4 Gy	NR

(\*) Calculé à partir des données brutes de l'article. NR ; non renseigné ; OAR : organe à risque.

## Annexe 9. Présentation des aspects méthodologiques

Tableau 23. Caractéristiques méthodologiques des études analysées

Auteurs, année de publication, pays (réf)	Type d'étude	Etude comparative	Objectif clairement défini*	Population habituellement traitée <sup>†</sup>	Critères d'inclusion / d'exclusion	Méthode décrite pour l'évaluation des critères de jugement	Résultats cohérents avec l'objectif de l'étude <sup>‡</sup>
Gandhi <i>et al.</i> , 2013 (56) Inde	Étude prospective, randomisée, monocentrique	Oui	Oui	Oui	Oui / Non	Oui (sécurité) Oui (efficacité)	Oui
Erpolat <i>et al.</i> , 2014 (59) Turquie	série de cas rétrospective	Oui	Oui	Oui	Oui / Non	Oui (sécurité)	Oui
Jensen <i>et al.</i> , 2013 (63) Etats Unis	série de cas rétrospective	Non	Oui	Oui	Oui / Oui	Oui (sécurité) Oui (efficacité)	Oui
Folkert <i>et al.</i> , 2013 (65) Etats Unis	série de cas rétrospective	Non	Non	Oui	Oui / Oui	Oui (sécurité) Oui (efficacité)	Oui
Zhang <i>et al.</i> , 2012 (64) Chine	série de cas rétrospective	Non	Oui	Oui	Oui / Non	Oui (sécurité) Partiellement (efficacité)	Oui
Chang <i>et al.</i> , 2012 (60) Etats Unis	série de cas prospective	Non	Oui	Oui	Oui / Non	Oui (sécurité) Non (efficacité)	Oui
Chen <i>et al.</i> , 2011 (66) Taiwan	série de cas rétrospective	Non	Oui	Oui	Oui / Oui	Oui (sécurité) Non (efficacité)	Oui
Schwarz <i>et al.</i> , 2011 (61) Etats Unis	série de cas prospective	Non	Oui	Oui	Oui / Partiellement	Oui (sécurité) Non (efficacité)	Incertain <sup>#</sup>
Hasselle <i>et al.</i> , 2011 (62) Etats Unis	série de cas prospective	Non	Oui	Oui	Oui / Oui	Oui (sécurité) Oui (efficacité)	Oui
Du <i>et al.</i> , 2010 (55) Chine	Etude prospective, randomisée	Oui	Oui	Oui	Oui / Oui	Oui (sécurité) Oui (efficacité)	Oui

Kidd <i>et al.</i> , 2010 (57) Etats Unis	série de cas prospective	Oui	Oui	Oui	Oui / Non	Oui (sécurité) Non (efficacité)	Incertain <sup>#</sup>
Hsieh <i>et al.</i> , 2009 (67) Taïwan	série de cas rétrospective	Non	Oui	Oui	Oui / Non	Oui (sécurité) Oui (efficacité)	Oui
Beriwal <i>et al.</i> , 2007 (68) Etats Unis	série de cas rétrospective	Non	Oui	Oui	Oui / Non	Oui (sécurité) Non (efficacité)	Oui
Chen <i>et al.</i> , 2007 (58) Taïwan	série de cas rétrospective	Oui	Oui	Oui	Oui / Non	Oui (sécurité) Non (efficacité)	Oui

(\*) Cet item était considéré comme étant satisfait si l'étude précisait, au minimum, qu'il s'agissait d'évaluer les effets secondaires et/ou l'efficacité de la RCMI. (†) Cet item était considéré comme étant satisfait si l'étude précisait que les patientes étudiées étaient atteintes du cancer du col de l'utérus. (‡) Cet item était considéré comme étant satisfait si les résultats présentés dans l'étude correspondaient aux objectifs fixés par l'étude. (#) Les auteurs ont présenté des données quantitatives partielles. Certaines données (i.e. survie globale, survie sans progression de la maladie) étaient présentées uniquement sous forme de graphique.

Tableau 24. Méthodes d'élaboration des recommandations analysées

Organisme promoteur (année)	Méthode d'élaboration	Gradation des conclusions*
<i>NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines™). Cervical cancer (2013) (69)</i>	<p><u>Méthode décrite</u> : non retrouvée</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Analyse de la littérature</i> : incertain<sup>†</sup> (présence de références bibliographiques portant sur la RCMI)</li> <li>▪ <i>Avis d'experts</i> : oui (présence d'un panel d'expert)</li> </ul>	Oui*
<i>American College of Radiology. Definitive therapy for early stage cervical cancer. ACR appropriateness criteria® (2012) (70)</i>	<p><u>Méthode décrite</u><sup>1</sup> : oui</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Analyse de la littérature</i> : oui (présence de références bibliographiques portant sur la RCMI)</li> <li>▪ <i>Avis d'experts</i> : oui</li> </ul>	Oui (présence de niveau de preuve pour les études analysées)
<i>American College of Radiology. Advanced cervical cancer. ACR appropriateness criteria® (2012) (81)</i>	<p><u>Méthode décrite</u><sup>1</sup> : oui</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Analyse de la littérature</i> : oui (absence de références bibliographiques portant sur la RCMI)</li> <li>▪ <i>Avis d'experts</i>: oui</li> </ul>	oui (présence de niveau de preuve pour les études analysées)
<i>American College of Radiology. Role of adjuvant therapy in the management of early-stage cervical cancer. ACR appropriateness criteria® (2014) (71)</i>	<p><u>Méthode décrite</u><sup>1</sup> : oui</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Analyse de la littérature</i> : oui (présence de références bibliographiques portant sur la RCMI)</li> <li>▪ <i>Avis d'experts</i>: oui</li> </ul>	Oui (présence de niveau de preuve pour les études analysées)
<i>Cancer Care Ontario. The role of IMRT in gynecologic cancers (2010) (72)</i>	<p><u>Méthode décrite</u> : oui</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Analyse de la littérature</i> : oui (références bibliographiques portant sur la RCMI)</li> <li>▪ <i>Avis d'experts</i> : oui</li> </ul>	Non

(1) La méthode d'élaboration générale des consensus d'experts de l'ACR est décrite dans un document attenant. Les documents qui accompagnent les recommandations sont indiqués par des hyperliens. (\*) La présence de gradation des conclusions portent sur le document dans son ensemble. (†) Il a été jugé « incertain » lorsque la méthode d'élaboration n'a pas été retrouvée ni dans le document concerné, ni sur le site internet de l'organisme promoteur.

## Annexe 10. Questionnaire d'auto-évaluation relatif à la réunion du groupe de travail du 26 avril 2012

Au total 17 participants sur les 18 présents ont répondu à l'auto-évaluation.

### *Revue de la littérature (argumentaire bibliographique) (15/17)*

1. La majorité des participants ont lu l'argumentaire bibliographique au moins en partie (score médian 4/5 IQ [3 ; 5], étendue [2 à 5]).
2. Le temps de lecture médian consacré à sa lecture a été de 3 heures (IQ [2 ; 3], étendue [1 à 10]).
3. Cet argumentaire a été jugé assez objectif (score médian = 4/5 IQ [3 ; 4], étendue [2 à 5]).
4. Cet argumentaire a été jugé modérément informatif (score médian = 3/5 IQ [2 ; 4], étendue [2 à 4]).
5. La lecture de cet argumentaire a peu influencé le jugement des participants (score médian = 2/5 IQ [2 ; 2,5], étendue [1 à 3]).

### *Réunion de discussion (17/17)*

6. Les coordinateurs ont correctement dirigé la réunion (score médian = 4/5 IQ [4 ; 5], étendue [3 à 5]).
7. La réunion a été considérée comme suffisamment informative (score médian = 4/5 IQ [3 ; 4], étendue [2 à 5]).
8. La réunion a modérément influencé le jugement des participants (score médian = 3/5 IQ [2 ; 3], étendue [1 à 4]).

### *Impression globale (14/17)*

9. Les participants ont été très satisfaits d'avoir participé à ce travail (score médian = 5/5 IQ [4 ; 5], étendue [3 à 5]).
10. Ce travail correspondait presque aux attentes des participants (score médian = 4/5 IQ [3 ; 5], étendue [1 à 5]).

### *Commentaires des participants*

- Difficile de concilier les différentes sources d'information et/ou enjeux (*evidence-based*, avis des experts, intérêts des associatifs des patients, centres de petite taille)
- Travail instructif et échange d'expérience importante
- Capacité d'adaptation de l'ordre du jour par la HAS (chef de projet, adjoint) en fonction du souhait du groupe de travail.

### **Synthèse des réponses**

*Argumentaire bibliographique* : L'argumentaire bibliographique a été considéré modérément informatif et assez objectif. Les participants en ont peu tenu compte pour prendre position.

*Concertation du groupe de travail* : La réunion a été considérée suffisamment informative, et a modérément influencé le jugement des participants. Les participants étaient satisfaits d'avoir participé à ce travail, par ailleurs conforme à leurs attentes.

## **Annexe 11. Questionnaire adressé aux représentants des parties prenantes en vue de la préparation des auditions**

1. Votre organisme considère-t-il que la RCMI est le résultat d'une évolution incrémentale de la RTC-3D, ou au contraire une technique qui se distingue sur le plan technique et dosimétrique ?
2. Quels sont les arguments en faveur d'une évolution incrémentale de la RTC-3D ?
3. Comment votre organisme définit-il la valeur incrémentale d'une évolution d'une nouvelle technologie en radiothérapie ? Pouvez-vous citer des exemples pour illustrer cette définition ?
4. À votre connaissance, existe-t-il des recommandations ou un consensus international qui distingue clairement la nature incrémentale ou novatrice d'une nouvelle technologie en radiothérapie ?
5. Quels sont selon votre organisme les standards d'appréciation de l'impact d'une évolution incrémentale ?
6. À votre connaissance, existe-t-il des recommandations ou un consensus international qui définissent ces standards ? Pouvez-vous le cas échéant nous en fournir les références ?
7. Quelle est la position de votre organisme concernant la substitution/articulation des études dosimétriques aux études cliniques ?
8. À votre connaissance existe-t-il un consensus d'experts en faveur d'une substitution des études dosimétriques aux études cliniques et dans quel cas ? Pouvez-vous le cas échéant nous en fournir les références ?
9. Est-ce que votre organisme considère que le concept d' « *évidence dosimétrique* » peut être appliqué dans le cas de la RCMI ?
10. Existe-t-il sur le plan radiobiologique, une différence entre les deux techniques RTC-3D et RCMI ?
11. Lorsque les données cliniques ont permis de valider le traitement par RCMI pour un organe donné, est-t-il possible d'un point de vue radiobiologique d'extrapoler ces résultats aux organes de la même région anatomique ? Pourquoi ?

## Annexe 12. Compte-rendu de l'audition du représentant de la SFPM du 13 mars 2014

### ► Préambule

Le représentant de la SFPM a rappelé en préambule que la RCMI était pratiquée en France depuis maintenant plus d'une douzaine d'années. En matière de données cliniques accumulées, ceci représente un potentiel important qui n'a malheureusement pas été exploité dans le cadre d'études cliniques ou encore colligé dans un registre national.

Sur la dosimétrie et le rôle du physicien, le représentant de la SFPM précise que le « *physicien traite des images et non des patients* » et qu'il est difficile de ce fait, de faire le lien entre le gain thérapeutique et le gain dosimétrique. Le contrôle dosimétrique préclinique permet de mesurer avec précision la dose délivrée qui a été calculée, elle est réalisée en amont avant la première séance de radiothérapie chez le patient, elle nécessite l'irradiation d'un « objet test » qui permet de vérifier que la machine délivrera exactement les doses calculées par le physicien.

De ce point de vue, il est en effet possible de confirmer la précision dosimétrique en RCMI. Cependant, si la dosimétrie permet de simuler l'effet physique c.à.d. l'interaction des rayonnements avec la matière, elle ne renseigne pas sur l'effet biologique. Les modèles biologiques actuellement disponibles sont encore très empiriques et très peu implémentés dans les systèmes de calcul de dosimétrie.

L'INCa et l'ASN ont mis en œuvre des indicateurs de qualité<sup>63</sup> que les services de radiothérapie doivent suivre afin d'éliminer certaines erreurs systématiques. Il s'agit par exemple du système de double calcul dosimétrique indépendant (c.-à-d. réalisé par un second algorithme de calcul différent de celui qui a réalisé le calcul initial) et de la dosimétrie *in vivo* (c.-à-d. la mesure de dose sur le patient pendant l'irradiation à l'aide de détecteurs placés dans des sites facilement accessibles tels que la peau ou des cavités naturelles du corps).

Le représentant de la SFPM rappelle que la dosimétrie *in vivo* se prête plus particulièrement aux faisceaux fixes comme la RTC-3D. Elle constitue l'une des variables de sécurité possibles qui permettent de vérifier si une erreur systématique s'est produite. Il a toutefois précisé que sa réalisation (imposée par la réglementation<sup>64</sup>) ne prévaut que quand elle est techniquement réalisable, ce qui n'est aujourd'hui pas le cas, en général, pour la RCM.

Afin de rendre compte de la problématique de dosimétrie *in vivo* pour la RCMI, le représentant de la SFPM a rappelé brièvement le principe de la RCMI et précisé que qu'elle que soit la technique utilisée « step and shoot », « dynamique » ou rotationnelle, le concept restait le même. Il s'agit d'introduire sur des accélérateurs classiques une collimation diaphragme rendue possible depuis l'avènement ces vingt dernières années de collimateurs multilames qui permettent de contrôler le mouvement de la lame (obstacle) que l'on oppose au faisceau d'irradiation afin de protéger une zone donnée. Aujourd'hui les collimateurs multilames peuvent comprendre jusqu'à 160 lames qui se déplacent pendant le traitement ce qui leur permet de s'ajuster le plus précisément possible à la cible.

Du fait de ce déplacement, l'utilisation d'un détecteur ponctuel est inadaptée pour la dosimétrie *in vivo* en RCMI. Le détecteur pouvant soit être caché par des lames à certains endroits soit se trouver dans des zones de gradient élevé ce qui dans les deux cas est susceptible de fausser la mesure de la dose.

<sup>63</sup> Des indicateurs de qualité ont été mis en œuvre par l'INCa et l'ASN suite aux accidents d'Épinal et de Toulouse.

<sup>64</sup> L'obligation relative à la dosimétrie *in vivo* (DIV) fait partie des critères d'agrément de l'INCa pour la pratique de la radiothérapie externe.

Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins. Circulaire DHOS/E4 n°2007-230 du 11 juin 2007 relative à la sécurisation de la pratique de la radiothérapie oncologique. Bulletin Officiel 2007;2007-7.

D'autres techniques comme l'imagerie portale sont actuellement en cours de développement. Ces techniques permettront à terme, après calibration, de renseigner et de quantifier la distribution en 2D des doses. Cette technique pourrait être assimilée à une dosimétrie in vivo. Ainsi, il n'existe à ce jour aucune technique de dosimétrie in vivo éprouvée et utilisable en routine pour la RCMI.

► **Votre organisme considère-t-il que la RCMI est le résultat d'une évolution incrémentale de la RTC-3D, ou au contraire une technique qui se distingue sur le plan technique et dosimétrique ?**

Concernant cette question, la SFPM considère que si cela devait s'envisager sur un plan purement technique, il est en effet possible de considérer que la RCMI n'est qu'une optimisation de la RTC-3D. Conceptuellement il s'agit d'une évolution des outils de planification de dose. Par comparaison à la RTC-3D qui utilise une planification classique « *forward* » qui définit d'abord une balistique et évalue ensuite les conséquences sur le volume cible et sur les organes à risque (OAR), la RCMI utilise une planification inverse, outil qui permet de définir d'abord les objectifs de dose à la cible et les contraintes fixées aux OAR et ensuite de calculer une balistique qui respecte ces exigences.

Cependant l'appréciation de l'impact d'une évolution incrémentale n'est pas aussi simple. Il convient au-delà des aspects techniques de considérer l'impact multifactoriel que peut avoir cette évolution sur l'organisation de l'équipe. Comparée à la RTC-3D, la RCMI nécessite plus de temps de préparation du traitement, le calcul du plan est plus important cela peut durer plusieurs heures en fonction de la complexité, il faut ensuite irradier, évaluer et valider sur un « substitut du patient » et cela peut prendre jusqu'à 2 heures supplémentaires. La RCMI exige beaucoup de ressources, surtout au moment de la mise en œuvre, c'est selon le représentant de la SFPM, un projet d'équipe où la formation et l'accompagnement sont importants. Comme souligné dans le rapport de l'ICRU<sup>65</sup>, la maîtrise du processus est plus exigeante en termes d'assurance qualité et nécessite des formations et des stages pour le « personnel » dans des établissements plus expérimentés ; la maturité du centre et de l'équipe sont des éléments importants.

La courbe d'apprentissage est avérée et un seuil d'environ une centaine de patients pour une localisation (ou zone anatomique) seraient nécessaires pour acquérir la technique. De plus la maîtrise d'une indication ne dispense pas de refaire une formation par zone anatomique à traiter.

Au regard de toutes ces exigences, la RCMI ne peut ainsi pas être considérée comme une simple évolution incrémentale de la RTC-3D.

Le représentant de la SFPM a également précisé que la RCMI (technique de traitement) est intimement associée à l'IGRT<sup>66</sup> (contrôle de positionnement du patient par l'image), il s'agit de l'optimisation et du complément du même concept d'irradiation par les photons contrairement par exemple au CyberKnife (radiothérapie robotisée) qui correspond à une technologie complètement distincte, pour laquelle il est légitime de se poser la question de l'innovation.

À propos des innovations techniques à venir, le représentant de la SFPM considère que sur les dix prochaines années il n'est pas attendu d'innovations majeures dans le sens où les techniques stéréotaxiques avec une modalité de traitement hypofractionné sont encore à développer, à maîtriser et à diffuser pour peu précise-t-il que leur bénéfice ait été démontré pour le patient et pour la collectivité.

► **Quels sont selon votre organisme les standards d'appréciation de l'impact d'une évolution incrémentale ? Quelle est la position de votre organisme concernant la substitution/articulation des études dosimétriques aux études cliniques ?**

Concernant les éléments d'appréciation de l'impact d'une innovation technologique et la place des études cliniques, le représentant de la SFPM a souligné la nécessité de considérer en priorité les

<sup>65</sup> International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording, and reporting electron beam therapy. ICRU report n°71. J ICRU 2004;4(1).

<sup>66</sup> *Image Guided Radiation Therapy* (radiothérapie guidée par l'image).

effets cliniques, « *Les études dosimétriques ne peuvent se substituer aux études cliniques, elles sont certes nécessaires mais pas suffisantes* ». En effet, l'impact clinique sur la personne ne peut être établi sur la base de la dosimétrie qui permet une simulation des doses physiques mais pas de l'effet biologique.

À ce propos, le représentant de la SFPM a souligné la difficulté de réaliser aujourd'hui des études cliniques randomisées pour évaluer la RCMI. Il a évoqué pour cela plusieurs raisons, notamment :

- Le niveau actuel d'implantation de la technique. Selon l'observatoire national de la radiothérapie de l'INCa plus 59 centres<sup>67</sup> en France (soit 37 % des centres) ont déclaré utiliser la RCMI ;
- Pour Unicancer, la RCMI « devient le *standard* » en radiothérapie, ceci est d'autant possible que de nos jours l'accès à la technique est relativement simple. En effet, dès lors que le matériel permettant de réaliser la RTC-3D est disponible, il suffit de disposer d'un logiciel de planification inverse pour faire de la RCMI ; il est difficile « d'éviter » en pratique la RCMI lors de l'acquisition d'équipements de radiothérapie externe ;
- La difficulté à faire admettre aux praticiens le principe d'une étude randomisée, étant convaincus *a priori* d'offrir aux patients une meilleure chance de traitement avec la RCMI ;
- Le coût d'un essai clinique.

► **Est-ce que votre organisme considère que le concept d'« évidence dosimétrique » peut être appliqué dans le cas de la RCMI ?**

Concernant le concept « *d'évidence dosimétrique* » en RCMI, le représentant de la SFPM confirme qu'il n'existe pas de définition académique, il rajoute que cette notion peut être entendue comme la possibilité de garantir techniquement que la dose planifiée est bien celle qui a été délivrée. La précision des calculs obtenue aujourd'hui semble suffisante pour simuler les phénomènes physiques.

Il existe en effet des outils capables de le confirmer notamment les distributions de dose à blanc. D'autres outils existent mais ils ne sont pas encore totalement utilisables en routine, il s'agit du contrôle *in vivo* qui relève toujours en partie du domaine de la recherche et développement et de la radiothérapie adaptative (RCMI avec IGRT) où l'association des outils d'imagerie permet de recueillir des informations sur la modification des cibles par rapport à la planification, de comparer la distribution du jour de traitement à celle planifiée initialement et d'ajuster éventuellement les décalages sous responsabilité médicale.

Il existe également plusieurs standards internationaux de validation qui permettent de garantir l'exactitude du calcul par rapport à la planification. Ces validations passent par des audits dosimétriques internes et des audits dosimétriques externes tels que ceux réalisés, par exemple, par Radiological Physics Center (RPC) au moyen d'objets anthropomorphes. Ces contrôles de qualité définissent un niveau d'exigences à satisfaire pour garantir des standards de qualité et un niveau de preuve élevé.

Le représentant de la SFPM considère cependant, que si l'on peut être sûrs techniquement de la dose délivrée en RCMI et de la protection des organes à risque, certaines incertitudes subsistent néanmoins sur le dessin des volumes.

Il précise en effet que le physicien optimise sa planimétrie (ou dosimétrie) par rapport aux données qui lui sont fournies par le radiothérapeute, celles-ci pouvant comporter des variations intra ou interindividuelles. Par exemple, plusieurs études menées dans le cadre d'ateliers pratiques réalisés avec la participation d'experts radiothérapeutes ont en effet démontré que le volume défini pour le cancer de la prostate pouvait varier selon les experts du simple au double. De plus pendant

<sup>67</sup> Sur la question de l'offre des soins, l'Observatoire national de la radiothérapie de l'Inca reste le seul document disponible pour les professionnels. Cependant les données recueillies reposent sur un processus déclaratif et il convient de souligner que ces données peuvent évoluer très vite du fait que les centres qui disposent de machines classiques de RTC-3D peuvent les upgrader en se procurant des logiciels pour faire la planification inverse.

le traitement, le patient n'est pas statique (mouvements respiratoires,...), ce qui est la source de variations géométriques inter- ou intra-fractionnelles<sup>68</sup> des organes.

Ainsi le calcul physique est certes précis et peut être vérifié sur un objet test, mais l'impact clinique ne peut être extrapolé sur la seule base de cette précision dosimétrique.

► **Existe-t-il sur le plan radiobiologique, une différence entre les deux techniques RTC-3D et RCMI ?**

Le représentant de la SFPM considère que d'un point de vue radiobiologique strict, tant que les doses et le fractionnement ne sont pas modifiés, il n'y a pas de différence entre les deux techniques. En revanche une nouvelle notion est apparue avec les machines actuelles, il s'agit du débit de dose. La gamme des débits est désormais plus élevée, cela peut potentiellement avoir un impact radiobiologique mais on ne peut actuellement pas l'apprécier par la simulation au niveau du calcul de dose.

Le représentant de la SFPM a souligné qu'il était possible de faire aujourd'hui de l'hypofractionnement avec la RCMI, les doses par séance peuvent aller jusqu'à 15-20 Gy au lieu de 2 Gy, ce qui demande encore plus de contrôle sur le plan physique et soulève de nouvelles interrogations radiobiologiques, notamment en termes de modification de l'impact clinique.

Il est à noter que l'hypofractionnement peut se faire également avec la RTC-3D mais la RCMI est plus « sélective » du fait de ses caractéristiques.

► **Lorsque les données cliniques ont permis de valider le traitement par RCMI pour un organe donné, est-t-il possible d'un point de vue radiobiologique d'extrapoler ces résultats aux organes de la même région anatomique ? Pourquoi ?**

D'un point de vue physique strict, il est possible d'extrapoler dans la mesure où l'organe est « bien » dessiné et que le calcul de planimétrie respecte les mêmes contraintes quel que soit l'organe. En somme sur le plan de la planimétrie, il n'existe pas de différence fondamentale.

En revanche, sur le plan radiobiologique, il peut y avoir des effets différentiels en fonction des tissus. Le rapport ICRU 71 distingue deux types d'organes (en « série » et en « parallèle ») et définit la notion de prise en compte de la nature de l'organe au moment de la prescription. Pour les organes en série, il convient d'être très vigilant sur la dose maximale, pour les organes en parallèle, d'autres indicateurs seront surveillés notamment la dose moyenne ou médiane.

► **Questions diverses évoquées au cours de l'audition**

Le représentant de la SFM a souhaité attirer l'attention sur deux points importants :

*Les exigences à mettre en place avant l'implantation d'une technologie innovante*

Avant qu'une nouvelle technique ne s'implante rapidement, il est nécessaire de maîtriser les processus qui sont complexes, les machines et les nouvelles techniques. De même qu'il est nécessaire d'imposer un registre de recueil des données de suivi des patients. Le cas se présente aujourd'hui pour la protonthérapie où il paraît indispensable de disposer de données comparatives de la technique la plus élevée en photons à celle de la protonthérapie avant que ce traitement ne s'implante à large échelle.

*Le risque de cancer radio-induit*

Les plans de dosimétrie en radiothérapie respectent un protocole donné et les doses de RCMI pour une indication donnée sont les mêmes pour tous les centres. Globalement, l'énergie déposée dans le patient par la RCMI est la même que celle déposée par la RTC-3D mais elle est répartie différemment dans le patient. La RCMI par l'emploi de multiples faisceaux dans de multiples direc-

<sup>68</sup> La variation inter-fractionnelle correspond à un déplacement ou à une déformation d'un organe au fil des séances de radiothérapie. Quant à la variation intra-fractionnelle, celle-ci correspond à un déplacement ou à une déformation d'un organe au cours d'une même séance de radiothérapie.

tions (y compris en technique rotationnelle) amène à irradier un plus grand volume de tissus sains qui reçoivent des doses plus faibles mais qui peuvent être radiobiologiquement significatives. Ceci pose la question du risque de cancer radio-induit notamment pour les enfants et les jeunes adultes.

Cette question reste difficile à résoudre du fait de la difficulté à discriminer entre la part due à l'irradiation de celle des récidives ou encore des effets de chimio-radiosensibilisants qui induisent un effet potentiellement synergique.

## Annexe 13. Compte rendu de l'audition des représentants de l'IRSN, de la SFRP et de l'ASN du 19 juin 2014

### ► Préambule

En préambule, il a été rappelé aux représentants des 3 instances auditionnées que la HAS les a réunis au sein d'une même audition du fait de leurs préoccupations communes pour la sûreté nucléaire et la radioprotection.

Il a été précisé que le questionnement qui fait l'objet de l'audition a été initié dans le cadre de l'évaluation de la RCMI dans les cancers du col de l'utérus et du canal anal. C'est l'absence de données cliniques robustes pour ces deux indications et la conviction des professionnels de la légitimité à utiliser les données dosimétriques comme éléments de preuves et d'extrapoler les données cliniques recueillies sur un organe donné à toute la région anatomique concernée qui a suscité ce questionnement.

Cette réflexion reste cependant valable pour toutes les technologies innovantes en radiothérapie et l'interrogation des parties prenantes a pour objectif d'apporter des éléments d'éclairage à la HAS quant à la définition du caractère innovant d'une technologie en radiothérapie et sa méthode d'évaluation. Cette démarche est d'autant plus importante que les mêmes interrogations sont émises sur le plan international.

### ► Comment votre organisme définit-il la valeur incrémentale d'une évolution d'une nouvelle technologie en radiothérapie ? Pouvez-vous citer des exemples pour illustrer cette définition ? Quels sont selon votre organisme les standards d'appréciation de l'impact d'une évolution incrémentale ?

La notion d'évolution incrémentale d'une nouvelle technologie a été discutée en séance avec les représentants des trois instances. Il a été retenu que cette notion pouvait être entendue comme une évolution par petits paliers, elle ne constitue pas un saut technologique et ne présente pas de rupture avec les techniques existantes.

Selon les parties prenantes, une évolution incrémentale est une évolution qui ne remet pas en cause simultanément les méthodes de planification, de délivrance et de contrôle du traitement de radiothérapie. Elle conduit à une équivalence en termes de résultats cliniques et par conséquent n'imposerait pas une évaluation en termes de bénéfice/risques. Elle peut, par exemple, être organisationnelle et son évaluation nécessiterait alors d'adopter un autre critère de jugement susceptible de traduire l'impact organisationnel.

L'IRSN considère comme exemples d'évolution incrémentale matérielle, les cas suivants :

- Les filtres en coin intégrés et dynamiques (au lieu des filtres physiques statiques) ;
- Une nouvelle génération d'algorithmes de calcul des TPS (point kernel -> Monte Carlo) ;
- L'imagerie de contrôle : passage des films à l'imagerie portale puis à l'imagerie kV ;
- Les nouvelles modalités d'imagerie dans le TPS pour l'aide au contourage : IRM, PET-scan.

Lorsqu'il s'agit d'une technologie innovante, c'est à dire une technologie avec une évolution de rupture, la démarche est tout autre et nécessite une évaluation dans le sens de la recherche d'une amélioration clinique.

### ► Votre organisme considère-t-il que la RCMI est le résultat d'une évolution incrémentale de la RTC-3D, ou au contraire une technique qui se distingue sur le plan technique et dosimétrique ?

L'IRSN considère que la RCMI n'est pas une évolution incrémentale de la RTC-3D, mais qu'il convient cependant de moduler cette notion en fonction du type d'établissement. Dans les grands établissements *référents*, l'évolution continue des pratiques fait que la mise en œuvre de la RCMI pourrait relever de l'incrémental. En revanche pour les établissements qui ne justifient pas de

moyens humains, de matériels et d'expérience suffisante, cette technique ne peut être considérée comme incrémentale car elle nécessite la modification d'un certain nombre de paramètres susceptibles d'impacter les pratiques, de la prescription du traitement à sa réalisation.

Les modifications nécessaires pour le passage d'une technique de traitement par RTC-3D à la RCMI sont les suivantes :

- Concernant le matériel :
  - acquisition ou mise à jour du système de planification du traitement (TPS) pour disposer d'un algorithme de calcul inverse, d'un séquenceur, d'une bibliothèque de faisceaux de petites dimensions, d'outils de contrôle de qualité spécifiques (contrôle des cartes de fluence, génération de plans hybrides sur fantômes) ;
  - mise à niveau, voire remplacement, de la machine de traitement afin de disposer d'un système de collimation adapté (multi-lames), de dispositifs de pilotage du débit et des mouvements de la table et du bras ;
  - un système d'imagerie permettant d'assurer la précision de positionnement requise pour le patient en RCMI (imagerie kV) ;
  - contrôle de qualité : fantômes dédiés (cylindriques), détecteurs dédiés (chambre « pin-point », matrice de détecteurs 2D ...).
- Concernant la prescription des doses et la planification :
  - en RCMI le prescripteur fournit la solution attendue et le TPS calcule le plan de traitement permettant de se rapprocher au mieux de l'attendu, alors qu'en RTC3D, le prescripteur construit d'abord un plan de traitement puis apprécie le résultat qui en découle ;
  - il est donc nécessaire de définir des contraintes, des objectifs et des priorités (spécifique à la RCMI) sur la dose au volume cible et aux OAR (dose max, min, pourcentage de volume de la cible et des OAR à irradier/protéger) ;
  - de nombreuses structures (volumes cibles, OAR, volume fictifs) doivent être contourées pour optimiser la solution calculée par le TPS.
- Concernant le contrôle de qualité :
  - Contrôles supplémentaires pour la machine (déplacement des lames, modulation du faisceau...) ;
  - Contrôles de qualité avant le traitement des patients, qui n'existent pas en RTC3D (vérifier expérimentalement que la distribution de dose délivrée pour le plan de traitement d'un patient est bien celle calculée par le TPS) ;
  - Les exigences fortes sur la précision de l'ensemble du processus de traitement, depuis la phase d'imagerie jusqu'à celle du traitement requièrent la mise en œuvre de programmes exhaustifs de recette et d'assurance de qualité.
- La nécessité de formation de tous les professionnels qui interviennent au niveau de la chaîne de traitement :
  - Le passage de la RTC3D à la RCMI nécessite une formation théorique et pratique avant mise en œuvre de la RCMI pour tous les professionnels impliqués (radiothérapeutes, radiophysiciens, manipulateurs) ;
  - L'AFCOR (Association pour la Formation Continue des Oncologues Radiothérapeutes), en collaboration avec la SFPM, propose une formation nationale RCMI par binôme radiothérapeute/radiophysicien sur 3 jours théoriques complétés par un stage dans un service pratiquant déjà la RCMI.

En définitive, du point de vue de l'IRSN et au regard de toutes ces exigences, la RCMI ne peut être considérée comme une évolution incrémentale de la RTC-3D. Passer à la RCMI ne constitue pas une simple continuité de l'évolution des techniques au sein d'un service de radiothérapie car tous les aspects du processus de traitement sont modifiés par rapport à la RTC3D (planification, contrôles de qualité machine et patient, délivrance de la dose...). Pour preuve, l'ICRU<sup>69</sup> a dédié un

<sup>69</sup> International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording, and reporting electron beam therapy. ICRU report n°71. J ICRU 2004;4(1).

rapport spécifique à la RCMI alors qu'un seul rapport réunit les recommandations pour la radiothérapie externe classique.

L'IRSN souligne que certains centres qui s'étaient engagés il y a une dizaine d'années à pratiquer la RCMI l'ont provisoirement abandonnée du fait des exigences qu'elle impose en termes de maîtrise de la technique, de ressources et de moyens comparée à la RTC-3D.

Dans ce contexte, l'IRSN considère que la question de la maturité des établissements est importante pour la gestion des innovations.

L'ASN souscrit au même point de vue en précisant toutefois que :

- sur le plan du concept, la RCMI n'est qu'une évolution du principe de base de la radiothérapie conventionnelle avec un même objectif, celui d'appliquer plus de dose d'irradiation à la tumeur et moins de dose sur les organes à risque (OAR) ;
- Sur le plan de l'évolution technologique, la RCMI pourrait être considérée comme incrémentale pour les accélérateurs linéaires mais pas pour l'aspect planification inverse qui doit être mis en œuvre sur les systèmes de planification des traitements (TPS). Cette évolution permet de déterminer une balistique optimale à partir d'objectifs définis par les utilisateurs alors que les systèmes ne développant pas cette fonctionnalité se limitent à visualiser ce qui a été prévu ;
- sur le plan pratique il s'agit clairement d'une rupture, en particulier pour les utilisateurs du fait qu'elle nécessite des protocoles plus élaborés et plus spécifiques. La RCMI nécessite plus de temps, elle requiert plus de repérage, un contournage plus précis à la fois des volumes cibles et des OAR et l'utilisation de moyens de contentions conséquents voire avoir recours à l'asservissement respiratoire ou au guidage par l'image (tracking). Elle entraîne également un changement des « repères » et des pratiques développées par les professionnels (oncologue-radiothérapeutes, médecins médicaux et manipulateurs) ainsi que l'utilisation des moyens d'imagerie multimodalités (CT, IRM, PET-CT) et de recalage de ces images afin de définir au mieux les volumes.

Une plus grande maîtrise de la technique est requise et impose en conséquence une formation des professionnels.

L'ASN insiste vivement sur le rôle et sur la responsabilité du radiophysicien en particulier dans ce processus d'irradiation avec modulation d'intensité.

Au regard de toutes les différences et spécificités liées à la RCMI (distribution de dose, AQ, moyens, organisation, aspects radiobiologiques...), l'ASN conclut que cette technique ne peut être considérée comme une simple évolution incrémentale de la RTC-3D.

**► Est-ce que votre organisme considère que le concept d'« évidence dosimétrique » peut être appliqué dans le cas de la RCMI ?**

La planification des plans de traitement en radiothérapie, ou « dosimétrie », repose sur le calcul de la distribution de la dose délivrée par des faisceaux de rayonnements dans le patient, au moyen d'un logiciel spécifique (TPS). En RCMI, cette distribution de dose est validée expérimentalement par des mesures de dose dans des fantômes, avant la première séance de radiothérapie chez le patient. Il s'agit d'une étape préclinique afin de valider le plan de traitement établi.

D'un point de vue commun, l'ASN et l'IRSN, considèrent que le concept d'évidence dosimétrique qui repose sur un résultat calculé par un système informatique, dépendant donc des incertitudes (de calcul, de modélisation, des mesures de dose associées, d'utilisation du système) ne constitue pas en soi la seule preuve qu'il n'y aura pas d'effets secondaires.

En RCMI, le logiciel de planification inverse recherche, à partir des contraintes fixées par l'utilisateur, des voies de contournement pour éviter les organes à risque et délivrer des doses élevées à la cible. Dans certaines situations particulières, le plan de traitement remplissant totalement les objectifs définis par l'utilisateur peut entraîner des situations adverses non détectables dans les éléments dosimétriques, mais conduisant à des effets secondaires inattendus. C'est le

cas du cancer du canal anal dans lequel la planification peut conduire le logiciel à générer des faisceaux dont les portes d'entrée passent par le sillon inter-fessier afin d'éviter les OAR, et conduire à des dommages à ce niveau. Ces effets secondaires n'ont pu être révélés qu'après un retour de la pratique clinique, les calculs sur logiciel montraient certes une bonne distribution de dose mais ne permettaient pas, sans que l'utilisateur ne soit sensibilisé à ce risque, d'anticiper de tels effets cliniques.

En outre, l'ensemble des incertitudes, tel que le repositionnement du patient, rendent impérative la confirmation clinique afin de vérifier que la distribution de dose planifiée, puis réalisée, fournit le résultat clinique attendu.

► **Quelle est la position de votre organisme concernant la substitution/articulation des études dosimétriques aux études cliniques ?**

Consensuellement, les trois instances considèrent que les études dosimétriques sont essentielles mais ne se substituent pas à la validation clinique, qui reste nécessaire.

Le représentant de l'IRSN précise, qu'en amont du traitement, le radiothérapeute et le radiophysicien définissent des priorités qui tiennent compte du niveau de dose à délivrer à la tumeur, de la couverture dosimétrique requise pour le volume cible et des niveaux de dose acceptables dans les organes à risque. Il rajoute que les doses totales prescrites sont généralement comparables en RCMI et en RTC-3D, excepté pour quelques protocoles d'escalade de dose en RCMI. Cependant, en RCMI, le protocole de délivrance de la dose peut différer des schémas classiques en termes de :

- fractionnement et étalement de la dose ;
- débit de dose au cours d'une même séance d'irradiation ;
- distribution de dose hétérogène dans chaque faisceau ;
- durée de traitement.

L'IRSN conclut que toutes ces modifications doivent être validées par les études cliniques.

L'ASN précise que sur le plan clinique, il faut non seulement considérer les effets à court terme mais également les effets à long terme.

À long terme, une meilleure réponse tumorale, c'est-à-dire une meilleure cure du cancer du fait d'une dose d'irradiation plus élevée avec la RCMI reste un postulat à démontrer sur le plan clinique pour la RCMI. En effet, le principe d'irradiation en modulation d'intensité préconise l'adoption d'un volume cible plus précis avec une dose d'irradiation plus forte. Cependant, la frontière de la tumeur n'est jamais totalement bien délimitée et ouvre à la question suivante : cela induit-il une meilleure curabilité de la tumeur ou plus de récurrences et d'effets secondaires.

À court terme, l'ASN considère que les aspects notamment de radiosensibilité individuelle doivent être appréhendés et pris en charge par les radiothérapeutes.

Du point de vue de la SFRP, l'évaluation de la radiosensibilité individuelle est à préconiser. Cependant, les tests actuels ne sont pas standardisés et l'interprétation des informations recueillies reste difficile. La SFRP ajoute qu'aujourd'hui ces tests relèvent du domaine de la recherche et qu'il est nécessaire d'encourager le financement des laboratoires qui travaillent sur cette thématique en particulier chez l'enfant et les populations jeunes.

► **Existe-t-il sur le plan radiobiologique, une différence entre les deux techniques RTC-3D et RCMI ?**

Selon la SFRP, sur le plan radiobiologique, la RCMI pose de nouvelles questions :

- Quelles sont les conséquences possibles de l'irradiation d'un plus grand volume de tissus sains ?
- Quel est l'impact de la distribution de dose hétérogène sur les tissus ?

La problématique est complexe, elle associe des faibles doses dont les effets ne sont pas élucidés à une hétérogénéité d'irradiation qui peut conduire à des conséquences différentes selon que sont touchées des cellules souches ou des cellules proliférantes. Dans ce contexte, il est difficile d'appréhender les risques à long terme.

Plusieurs travaux<sup>70</sup> rapportent, que ce soit dans le domaine de la radiobiologie ou de la chimiotoxicité, que les cellules souches exposées aux très faibles doses portent les empreintes du stress induit et peuvent transmettre à long terme des altérations aux cellules descendantes. Ce questionnement est d'autant crucial qu'il touche à des cellules dont le rôle potentiel est la réparation et la régénération cellulaire.

Par ailleurs, en RCMI, du fait des volumes irradiés plus importants, les effets bystander<sup>71</sup> sont plus amplifiés avec tous les facteurs diffusibles responsables de la mortalité et de l'instabilité cellulaire.

Ainsi, pour la SFRP dès lors que de nouvelles questions d'ordre biologique sont posées, on ne peut considérer la RCMI comme incrémentale. L'évaluation des risques dans ce contexte n'est pas appréciée en termes de mortalité cellulaire, les doses étant faibles au niveau des tissus sains, mais sûrement en termes d'effets mutationnels, d'instabilité et possiblement de cancers.

La SFRP insiste sur le fait qu'il est nécessaire d'objectiver ces effets et de répondre à ces questionnement par des résultats cliniques en mettant en place des registres de recueil des données notamment pour ce qui concerne le taux de cancers radio-induits. La SFRP considère également qu'il est nécessaire de travailler avec des organismes qui financent cette recherche et organiser des appels d'offres ciblés sur cette thématique.

► **Lorsque les données cliniques ont permis de valider le traitement par RCMI pour un organe donné, est-t-il possible d'un point de vue radiobiologique d'extrapoler ces résultats aux organes de la même région anatomique ? Pourquoi ?**

Sur l'extrapolation des données cliniques d'un organe à un autre au niveau de la même région anatomique, les représentants des trois instances considèrent que cela n'est pas possible. Au-delà de l'anatomie d'un l'organe, il faut considérer sa radiobiologie propre, du fait : de la nature des tissus, de la nature de la tumeur, éventuellement de son hormonodépendance, autant de facteurs qui ne permettent pas l'extrapolation des données d'un organe à un autre.

La SFRP précise que selon la localisation du tissu sain irradié, les proportions de cellules proliférantes sont différentes de même que celle des niches de cellules souches, ce qui rend chaque localisation unique face aux conséquences des faibles doses sur le tissu sain.

Pour l'IRSN, le traitement d'un organe donné implique une balistique, une prescription de la dose, des marges... propres à cet organe. Il en résulte que la dose délivrée à un organe à risque sera différente selon le type d'organe traité, même si les traitements concernent la même zone anatomique. De plus la dose à l'organe à risque va varier selon sa distance à l'organe traité. Ce constat est d'autant plus vrai en RCMI où le gradient de dose est particulièrement élevé. C'est principalement l'organisation d'un organe (tissus compartimentaux, organisation en parallèle / en série) qui impacte l'évolution des lésions potentielles et dans la même région anatomique des organes organisés différemment répondent de fait différemment à la dose d'irradiation et aux paramètres (volume, débit,...) de cette exposition.

Ainsi, les données cliniques qui ont permis de valider le traitement de cet organe, et en particulier la dose aux organes à risque, ne peuvent pas être directement extrapolées au traitement d'un autre organe, bien que situé dans la même région anatomique. Par exemple, les effets au rectum sont différents selon qu'il s'agisse du traitement de la prostate ou de l'utérus.

<sup>70</sup> La représentante de la SFRP a identifié une centaine d'études (*in vivo et in vitro*) concernant les effets de la RCMI sur les cellules normales.

<sup>71</sup> Effet « bystander » ou effet de voisinage sur des cellules non irradiées : l'induction d'effets génotoxiques sur ces cellules à l'intermédiaire de cellules exposées à de faibles doses de radiations ionisantes.

## ► Questions diverses évoquées au cours de l'audition

### Sources d'erreurs en radiothérapie

L'IRSN souligne que les traitements en radiothérapie sont aujourd'hui très virtualisés et décorrélés de la présence physique du patient. La notion de porte d'entrée et de limites du faisceau (visualisables) a ainsi parfois disparu avec l'émergence de nouvelles techniques. La complexité des plans de traitement rend ainsi inopérant le contrôle des éléments du traitement (champ à la peau, point d'entrée, caches) par les opérateurs.

L'ASN rappelle, en effet, que depuis l'évolution des techniques en radiothérapie, les repères cutanés sont moins utilisés et le recours à l'imagerie est de plus en plus important. Ceci peut être source d'erreurs pouvant entraîner des anomalies de positionnement. En corollaire l'ASN cite les incidents historiques de surdosage (Toulouse et Épinal) et considère que si on irradiait en dehors de la cible avec la RCMI, du fait de la dose élevée, la question de radiosensibilité individuelle se révélerait davantage.

Le représentant de l'ASN insiste sur la vigilance qui s'impose dans ce domaine, il considère que toutes les erreurs aussi triviales puissent-elles paraître, finissent par se produire. Ainsi, augmenter la dose pour avoir une meilleure curabilité est « *une bonne chose en soi à condition d'avoir la garantie qu'on est bien dans la tumeur* ».

Par ailleurs, l'évolution de la RCMI va conduire à utiliser plus de mini-faisceaux que pour les techniques précédentes. Ces mini-faisceaux posent des problèmes plus spécifiques notamment de calibration. La modulation des faisceaux en RCMI rend également difficile le contrôle de la dose in vivo par les détecteurs ponctuels couramment utilisés en radiothérapie conformationnelle.

### Dosimétrie in vivo et RCMI

Selon l'IRSN, dans les problèmes liés à la mesure de la dose en RCMI, est soulevée la problématique de la dosimétrie in vivo. Celle-ci est quasiment infaisable, en RCMI avec les moyens utilisés en RTC3D, la dose délivrée pendant le traitement ne peut être mesurée en temps réel, ce qui oblige en amont à tester la distribution de doses sur des fantômes et contribue à rallonger le temps de la procédure.

L'IRSN rajoute que le contrôle in vivo est d'autant plus utile qu'en fonction des logiciels utilisés, même en prescrivant la même dose au volume cible et les mêmes contraintes aux organes à risque, mais en utilisant des algorithmes de calcul différents, certaines études ont montré que cela conduisait à des résultats différents chez les patients notamment en termes de récurrences et de complications.

### Sur l'innovation technologique en général

Du point de vue de l'IRSN, dans le domaine de l'innovation technologique, la mise en œuvre des machines repose essentiellement sur les recommandations des constructeurs en l'absence de référentiels qui ne peuvent être mis à jour avec la même fréquence que les avancées technologiques. C'est le cas notamment des protocoles d'étalonnage des faisceaux de radiothérapie de haute énergie (IAEA TRS) qui ne sont pas applicables sur les machines non conventionnelles. Or, il faut être particulièrement vigilant, ces innovations très rapides reposent sur l'argument d'un meilleur bénéfice dosimétrique sans pour autant qu'une validation clinique préalable n'ait été réalisée.

L'ASN confirme par ailleurs que l'innovation technologique est beaucoup plus rapide que l'élaboration des processus d'assurance qualité et d'évaluation clinique. Pour cela, il faut en priorité encourager la mutualisation du savoir-faire en intégrant dans les équipes des personnes qui ont acquis une expérience dans un centre référent qui pratique cette technique depuis plus longtemps.

L'ASN insiste une fois de plus sur le rôle des médecins dans les hôpitaux et la nécessité d'augmenter leur nombre afin qu'ils puissent travailler sur ces procédures et mettre en œuvre ces techniques.

La SFRP considère également que l'innovation technologique ne s'accompagne pas nécessairement d'une innovation de recherche, l'implantation de la technique se fait beaucoup plus rapidement que ne se mettent en place les thématiques de recherches susceptibles de répondre aux problématiques posées par ces nouvelles technologies.

À ce propos, il a été souligné qu'actuellement la tomothérapie s'installait rapidement avec des machines à niveaux d'énergies de moins de 6 MV mais avec des débits plus importants. Il convient donc d'alerter sur l'évolution de la radiobiologie liée au débit de dose plus élevé, à la durée du traitement différente avec les spécificités possibles liées à cette énergie de rayonnement.

► **En conclusion**

Les trois instances considèrent que la technique de RCMI n'est pas à remettre en cause aujourd'hui. Le gain thérapeutique a été démontré notamment dans le cas des cancers ORL par la protection des glandes salivaires et une meilleure récupération de la salive dans les mois et les années qui suivent la radiothérapie, de même qu'une diminution des rectites radiques dans le cancer de la prostate.

Cependant, les principes de précaution et de prudence, imposent de tenir compte de toutes les incertitudes intervenant à chaque étape du processus de radiothérapie, depuis l'étalonnage des faisceaux jusqu'à la délivrance du traitement au patient, en passant par la prescription, le calcul et la validation des distributions de dose, afin d'améliorer les conditions de mise en œuvre de cette technique.

## Annexe 14. Compte rendu de l'audition du représentant de la SFRO du 26 juin 2014

### ► Préambule

En préambule le représentant de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO) a tenu à préciser plusieurs éléments.

Dans un premier temps, la SFRO a cité différents travaux réalisés par la HAS dans le domaine de la radiothérapie et a fait un bilan montrant le peu d'impact des conclusions qui ressortent des rapports de la HAS sur la réalité de la pratique clinique et la décision de remboursement prise en aval par l'Assurance Maladie.

La SFRO a cité en particulier le cas de l'évaluation de la modulation d'intensité réalisée en 2006 par la HAS. Il s'agit, selon la SFRO, d'un exemple d'évaluation avec conclusions favorables à la technique mais qui n'ont pas été complètement suivis d'effets par l'Assurance Maladie.

Le rapport avait conclu au bénéfice de la technique pour les tumeurs de la prostate, de la tête et du cou, du rachis, de la base du crâne et de la voute à l'exclusion du gliome de haut grade.

L'avis de la HAS devait aboutir sur la tarification de cette technique, mais celle-ci n'a été accordée que trois ans après la publication du rapport et a été restreinte aux seuls établissements publics. Aujourd'hui, seuls 30 % des centres en France pratiquent la RCMI dans les cancers de la prostate et des voies aérodigestives supérieures (données fin 2012, Observatoire national de la radiothérapie)<sup>72</sup>.

Du point de vue de la SFRO, cela induit une inégalité d'accès aux soins pour ces indications étant considéré que la RCMI procure un bénéfice en termes de diminution des effets secondaires et d'amélioration de la qualité de vie des patients.

La SFRO a tenu à préciser cependant que même si dans la nomenclature l'Assurance Maladie reprend *stricto sensu* les indications validées par la HAS, dans la pratique elle rembourse la RCMI (pour les centres publics) quelles que soient les indications notamment dans les cancers du col de l'utérus, du canal anal et du sein. C'est au regard de ces éléments, qu'il a paru légitime à la SFRO de faire, en 2010, une demande de modification des indications de la RCMI pour les élargir à d'autres cancers et se conformer ainsi à la réalité de la pratique en France et dans les autres pays.

Dans un second temps, la SFRO a souhaité attirer l'attention sur la problématique de méthodologie d'évaluation des techniques de radiothérapie.

La SFRO considère que la méthode utilisée pour évaluer les technologies en radiothérapie est inadaptée. Le paradigme de l'Evidence Based Medicine qui repose sur une classification dogmatique des études par niveaux de preuves et qui décrète qu'une étude observationnelle a moins de valeur qu'un essai randomisé, est plus adapté à l'évaluation des médicaments qu'à une technologie de santé.

De l'avis de la SFRO, dans un essai randomisé les patients sont soigneusement sélectionnés selon les mêmes critères et les résultats ne sont donc pas transposables à l'ensemble de la population concernée. D'autre part, l'essai randomisé n'est pas toujours possible (fréquence de la maladie, différence des traitements comparés). Si l'essai randomisé reste incontournable pour répondre à certaines questions, il présente néanmoins des faiblesses. Ainsi une étude observationnelle bien menée, même si elle présente certains biais, a l'avantage de s'adresser à des patients moins sélectionnés et peut représenter une alternative valable.

<sup>72</sup> Institut national du cancer. Observatoire national de la radiothérapie. Rapport d'enquête : situation fin 2012 et évolution depuis 2007. Boulogne-Billancourt: INCa; 2014.  
<http://www.e-cancer.fr/publications/71-soins/775-observatoire-national-de-la-radiotherapie-rapport-denquete-situation-fin-2012-et-evolution-depuis-2007>

Cette réflexion méthodologique concernant la prise en compte, à côté des essais contrôlés randomisés comme standard (gold standard), d'une méthode alternative pour l'évaluation des techniques de radiothérapie est selon le représentant de la SFRO, entamée par ailleurs dans d'autres pays en Europe et aux États-Unis.

La SFRO cite l'expérience belge et considère qu'elle représente un bon compromis pour contribuer à l'évaluation d'une technique et à sa diffusion. En effet, pour la Belgique le KCE<sup>73</sup> est parti du constat qu'il n'était pas possible en radiothérapie de faire des essais randomisés pour répondre à des questions concernant ces technologies. La solution était donc de subventionner de façon temporaire ces nouvelles techniques en contrepartie de leurs évaluations par des études observationnelles prospectives. Si au terme de cinq ans les évaluations sont concluantes alors le tarif devient pérenne.

Cette approche assez pragmatique est d'autant plus utile, selon le représentant de la SFRO qu'il existe une réelle difficulté à mener des études contrôlées randomisées en radiothérapie du fait :

- de leur coût très élevé ;
- de l'absence de financement de la part des industriels de radiothérapie très peu enclins à participer à des essais cliniques ;
- de leur très longue durée (10 à 15 ans quand il s'agit de suivre des effets secondaires à long terme) ;
- de la dimension éthique, les praticiens étant convaincus par les études dosimétriques que la RCMI constitue une meilleure chance de traitement pour les patients.

► **Comment votre organisme définit-il la valeur incrémentale d'une évolution d'une nouvelle technologie en radiothérapie ?**

De l'avis de la SFRO, dans la définition d'une évolution incrémentale d'une technique de radiothérapie, il faut considérer deux aspects :

1. La notion d'incrémental, correspond à un progrès matériel et informatique (logiciel et algorithme de calculs) qui se fait par paliers. Cette évolution améliore l'utilisation de la technique sans remettre en cause son efficacité.
2. Ensuite, si le parallèle avec le médicament et la radiothérapie est permis, il est possible de considérer que le principe actif correspond dans ce dernier cas au rayonnement ionisant. Sur cette base, l'action de ce principe actif sur les tissus est connue et repose sur quatre déterminants essentiels :

- la dose totale
- la dose par fraction (par séance)
- l'étalement dans le temps
- le volume irradié

La SFRO considère que, dès lors que ces 4 déterminants ne sont pas modifiés, l'effet n'est pas modifié.

Il est également possible de considérer un 5<sup>e</sup> déterminant qui est la radiosensibilité individuelle mais pour laquelle on ne dispose pas actuellement d'éléments suffisants pour pouvoir l'appréhender et la maîtriser en routine. Ce cinquième paramètre n'est par ailleurs pas affecté par la technique d'irradiation elle-même, puisqu'il est propre au patient.

En définitive, la SFRO définit une évolution incrémentale en radiothérapie comme un progrès en termes d'évolution des matériels, des logiciels et des algorithmes, sans modification du principe actif, c'est-à-dire sans modification des quatre déterminants définis plus haut.

<sup>73</sup> KCE : Centre fédéral d'expertise des soins de santé.

► **Quels sont selon votre organisme les standards d'appréciation de l'impact d'une évolution incrémentale ?**

La SFRO considère pour ce qui concerne les standards d'appréciation, que dès lors qu'il n'y pas de modifications des 4 déterminants cités précédemment et qu'on a veillé à la mise en œuvre de procédures de contrôle de qualité permettant d'évaluer le différentiel dose calculée/dose délivrée, les études dosimétriques comparatives de distribution de dose peuvent être suffisantes.

Pour ce qui concerne les études cliniques, la SFRO considère qu'il n'y pas de justification à faire des études comparatives randomisées entre deux techniques de radiothérapie. Sur un plan éthique, ceci n'est pas concevable quand l'une des deux a déjà montré un bénéfice supérieur en termes d'« *évidence dosimétrique* ». Seules peuvent être envisagées dans ce contexte des études de cohortes observationnelles pour évaluer la tolérance à long terme (15 à 20 ans) afin d'améliorer les modèles prévisionnels.

► **Votre organisme considère-t-il que la RCMI est le résultat d'une évolution incrémentale de la RTC-3D, ou au contraire une technique qui se distingue sur le plan technique et dosimétrique ?**

Pour étayer le caractère incrémental de l'évolution de la RTC-3D en RCMI, la SFRO a décrit les évolutions techniques successives qui ont conduit à cette technique.

La RCMI est la résultante de plusieurs progrès techniques qui se sont succédés dans le temps. Le premier étant le remplacement des caches dans les années 90 par un système de collimateurs multilames qui ont permis de donner la forme voulu au champ d'irradiation sans intervention humaine pour l'interposition du cache. Cette évolution a permis de gagner du temps et de la précision sans changer les modalités affectées à l'irradiation.

Avec un développement complexe informatique, il a été possible d'effectuer le déplacement de ces lames pendant la séance d'irradiation selon un programme préétabli qui permet de filtrer le rayonnement pixel par pixel pendant toute la durée du traitement, c'est ce qui a permis la modulation d'intensité. Parallèlement, le développement de logiciels de calcul avec des algorithmes de plus en plus fiables a conduit à ce que la dose calculée soit de plus en plus proche de la dose réellement mesurée à blanc sur l'appareil (mesures sur fantômes en l'absence du patient).

L'ensemble de ces progrès (collimateurs multilames, algorithmes et logiciels) amènent aujourd'hui à faire des traitements automatisés avec des distributions de doses connues avec de plus en plus de précision et des gradients de dose de plus en plus étroits.

La SFRO précise que pour le traitement par RCMI, le principe actif reste inchangé, la dose totale, la dose par séance et les volumes ne sont pas modifiés, seule la façon de délivrer l'irradiation a évolué. Au regard de la définition établi précédemment, la SFRO considère que la RCMI est le résultat d'une évolution incrémentale de la RTC-3D.

Cependant, considérant les exigences spécifiques en termes d'assurance qualité et les moyens que la RCMI implique en termes d'investissement et de formation des professionnels, la HAS a souhaité recueillir pendant l'audition la position de la SFRO sur la place qu'elle donne à l'impact organisationnel dans la définition d'une innovation incrémentale en général et à celui de la RCMI en particulier.

La SFRO considère qu'une nouvelle technique impose d'adapter les moyens : équipes, appareillages, logiciels. De plus, la mise en place d'un contrôle qualité est exigible lors de la mise en place d'une nouvelle technique qu'elle soit définie comme incrémentale ou pas. Ceci relève des missions et du rôle de l'ASN qui réfléchit actuellement à des mesures d'accompagnement de ces nouvelles techniques.

Pour la RCMI, la SFRO confirme que les aspects organisationnels en termes d'investissement, de moyens humains et de formation sont plus exigeants. Le temps de calcul pour la RCMI est beaucoup plus long que la RTC-3D, la phase de préparation s'en trouve affectée et il faut renforcer le

nombre de physiciens, de dosimétristes et augmenter le nombre de consoles de calcul. La SFRO rajoute, que l'ASN veille à ce que les traitements par RCMI soient réalisés dans les meilleures conditions de sécurité et que par ailleurs la SFRO l'accompagne dans ce sens par des propositions en matière de référentiels et d'audit de pratique.

► **Est-ce que votre organisme considère que le concept d'« évidence dosimétrique » peut être appliqué dans le cas de la RCMI ?**

La SFRO a tenu à rappeler que la notion de distribution de la dose est un problème physique qui ne dépend pas du patient. Par ailleurs, l'effet dose reste une constante en radiothérapie pour la tolérance. Une diminution de la dose aux tissus sains ne peut qu'améliorer la tolérance. Seule varie l'ampleur de ce bénéfice. Ainsi, à partir du moment où a été vérifié la justesse des algorithmes de calcul en comparant la dose calculée et la dose distribuée on aboutit à la notion « d'évidence dosimétrique ». Pour la RCMI, cette évidence dosimétrique est réalisée par des mesures de doses sur fantômes, il s'agit d'une étape de contrôle de qualité supplémentaire qui est spécifique à la RCMI.

De nombreuses publications ont été réalisées sur le bénéfice de la modulation d'intensité par des comparaisons dosimétriques de ce type, des méta-analyses d'études dosimétriques ont été publiées et ces arguments sont suffisants pour convaincre les professionnels.

*L'évidence dosimétrique dans le cas des cancers du canal anal et du col de l'utérus*

Le passage de la RTC-3D à la RCMI pour ce qui concerne les cancers du col de l'utérus et du canal anal n'a pas modifié les 4 paramètres déterminants cités précédemment (dose, étalement, fractionnement et volume). Ils sont strictement identiques pour la RCMI et la RTC-3D au niveau de la cible (tumeur). Pour ces deux indications, le principe d'évidence dosimétrique est donc respecté selon le représentant de la SFRO, il est démontré par les études comparatives physiques dosimétriques.

► **Quelle est la position de votre organisme concernant la substitution/articulation des études dosimétriques aux études cliniques ?**

La SFRO considère, qu'il n'est pas nécessaire de démontrer le bénéfice clinique d'une technique pour laquelle il y a une évidence physique dosimétrique d'épargne de tissus sains.

Pour la RCMI, les bénéfices sont clairement sur la toxicité et sur l'épargne des tissus sains. L'évidence dosimétrique est telle qu'il n'y a aucun argument à faire des essais contrôlés randomisés pour comparer les techniques conventionnelles de radiothérapie à la technique avec modulation d'intensité.

Par ailleurs, selon la SFRO, l'obligation légale (droit européen décliné dans le droit français : principe d'optimisation) d'utiliser la plus faible dose efficace d'irradiation ionisante, « à partir du moment où on a le même résultat avec une dose plus faible, il faut utiliser cette dose » est un argument en faveur de l'évidence dosimétrique. L'épargne des tissus sains, relève donc de l'application de ce principe réglementaire.

La SFRO rappelle que plusieurs tentatives d'essais randomisés comparant la RTC-3D à la RCMI ont échoué faute d'inclusions des patients (notamment dans les cancers des voies aéro-digestives supérieures), beaucoup de centres ayant considéré qu'il n'était pas éthique de poser cette question au vu de l'évidence dosimétrique.

► **Pour ce qui la substitution/articulation des études dosimétriques aux études cliniques dans le cas des cancers du col de l'utérus et du canal anal**

Pour le col de l'utérus, par rapport à la RTC-3D, les quatre déterminants (volume, dose, dose par fraction et étalement) ne sont pas modifiés, il n'y a donc pas de nécessité à faire des études cliniques. Les études dosimétriques montrent une meilleure épargne notamment du grêle. À partir de ce constat, s'impose la RCMI dans le cancer du col de l'utérus pour les professionnels.

Le même raisonnement prévaut pour le canal anal, les doses n'ont pas été modifiées. De plus, un des intérêts de la RCMI est l'amélioration de la tolérance immédiate au niveau des tissus sains. Avec les techniques conventionnelles, les réactions cutanées et digestives conduisent souvent à interrompre le traitement parfois pendant 15 jours à 3 semaines, or cette interruption influe sur l'étalement de la dose, (un des 4 déterminants cités plus haut) ce qui à dose égale, peut compromettre l'efficacité du traitement. Avec la RCMI, le schéma thérapeutique est donc mieux respecté, l'étalement prévu est réalisé et l'efficacité en est probablement meilleure.

► **Existe-t-il sur le plan radiobiologique, une différence entre les deux techniques RTC-3D et RCMI ?**

Selon la SFRO, sur un plan radiobiologique pur, il n'y a pas de différence entre les deux techniques ; la seule différence réside dans la distribution de doses.

Un point doit être mentionné : la dose totale émise par l'appareil en modulation d'intensité est plus importante que pour un traitement de RTC-3D. Même si les lames filtrent, elles ne le font pas complètement et à distance de la zone irradiée la diffusion est plus importante en particulier pour les très faibles doses.

Ainsi, la seule différence entre la RTC-3D et la RCMI, est l'irradiation d'un volume plus important de tissus sains à très faibles doses avec la RCMI.

L'évaluation du risque de cancers secondaires induit par cette augmentation du volume irradié à très faibles doses reste incertaine, plusieurs facteurs de confusion existant. En effet, tous cancers confondus, environ 10 % des patients traités et guéris, vont développer un deuxième cancer, probablement du fait de facteurs génétiques et épidémiologiques mais possiblement aussi du fait des rayonnements, ou plus largement des traitements, puisque le même souci existe pour les médicaments (chimiothérapie), qui, rappelle la SFRO, sont souvent des agents mutagènes systémiques. Ce dernier risque n'est sûrement pas nul mais reste difficile à évaluer.

Afin de démontrer ce risque, il faudrait recueillir des données prospectives sur une échelle de 15 à 20 ans, ce qui sur le plan pratique est toujours très compliqué à réaliser. Le principe de précaution imposerait cependant une vigilance, en particulier chez le patient jeune plus exposé à ce risque que le patient adulte.

La SFRO souligne néanmoins que ce risque est très faible et ne doit pas remettre en cause les bénéfices de la technique.

► **Lorsque les données cliniques ont permis de valider le traitement par RCMI pour un organe donné, est-il possible d'un point de vue radiobiologique d'extrapoler ces résultats aux organes de la même région anatomique ? Pourquoi ?**

La SFRO considère que sur un plan radiobiologique cette extrapolation est possible tant que le niveau de dose est comparable entre les organes.

Cependant, en fonction de la localisation, les niveaux de doses d'irradiation ne sont pas les mêmes (par ex : prostate 74 à 80 Gy et col utérin 60 à 70 Gy). Ainsi, les effets sur les tissus sains ne sont pas les mêmes, le risque de rectite ou de cystite est beaucoup plus important pour la radiothérapie des cancers de la prostate que pour le cancer du col de l'utérus. En revanche, pour la radiothérapie des cancers du col de l'utérus, les volumes d'irradiation à doses moyennes (45 à 50 Gy) sont plus larges, (les volumes cibles étant plus larges notamment du fait d'un risque d'atteinte ganglionnaire plus important) et il existe donc une toxicité digestive (iléite) parfois sévère qui n'est pas retrouvée pour le cancer de la prostate.

La SFRO considère que ces problématiques différentes ne sont pas liées à une radiobiologie différente mais plutôt à des volumes d'irradiation et des niveaux de doses différents. Ceci ne retire rien à l'intérêt de l'évidence dosimétrique mais explique que des études dosimétriques indépendantes doivent être faites dans chaque pathologie.

## ► Questions diverses évoquées au cours de l'audition

### Vérification in vivo en RCMI

Il s'agit d'un aspect de contrôle de qualité dont l'objectif est de s'assurer que « *la dose délivrée au patient est bien la dose prescrite et calculée ?* ». Le concept d'évidence dosimétrique nécessite, en effet, de pouvoir être prouvé.

La SFRO précise que pour les techniques conventionnelles, l'outil de mesure de dosimétrie *in vivo* consiste à appliquer un détecteur sur le patient pour mesurer les doses d'irradiation. Il s'agit d'une technique assez approximative qui admet sans remettre en cause le calcul, un écart de 5 à 10 %. Cette mesure *in vivo* reste imprécise, elle ne permet pas de détecter les erreurs inférieures à 5-10 % et n'est par ailleurs pas applicable à toutes les techniques, notamment à la RCMI où les gradients de doses sont très étroits.

Pour la RCMI, d'autres techniques sont utilisées pour la vérification des doses. L'étape, de contrôle de qualité consiste à mesurer sur l'appareil « à blanc » sur des films ou des fantômes que la dose délivrée est bien celle qui a été calculée. Cette étape de vérification n'existe pas en RTC-3D mais est systématiquement réalisée pour la RCMI.

D'autres techniques « sur le patient » sont en cours de développement, elles utilisent des systèmes avec imagerie de contrôle et des détecteurs qui permettent de mesurer la dose qui sort du patient. La distribution de dose à l'intérieur du patient peut être ainsi reconstituée, il s'agit de la dosimétrie de transit qui repose sur un principe différentiel flux entrant / flux sortant. Ces techniques commencent à se diffuser, elles font actuellement l'objet de publications et vont se substituer progressivement aux systèmes de dosimétrie *in vivo* aujourd'hui peu performants.

### Hypofractionnement et enjeux

Selon la SFRO, le débat sur l'hypofractionnement et ses avantages est aujourd'hui d'actualité, il pose des questions en termes de confort pour le patient (moins de séances, moins de déplacement), de coût moindre pour l'assurance maladie et d'une meilleure optimisation des ressources pour les établissements de santé.

Les techniques actuelles de radiothérapie et notamment la RCMI, sont plus ciblées et permettent l'augmentation de dose et l'hypofractionnement. Cependant, le représentant de la SFRO souligne qu'un certain nombre de questions se pose, par exemple :

- L'augmentation de dose apporte-t-elle un bénéfice ?
- Un étalement plus court apporte-t-il un bénéfice ?
- les fractionnements différents sont-ils au moins aussi efficaces ou plus efficaces ?
- l'hypofractionnement induit-il une augmentation des effets tardifs susceptibles d'apparaître dans les 10-15 ans suivant le traitement ?
- l'hypofractionnement induit-il moins d'effets secondaires à court termes ?

Toutes ces questions sur l'hypofractionnement ne peuvent être résolues qu'au travers d'essais thérapeutiques au très long recul. Aujourd'hui, l'absence de résultats d'études cliniques randomisées freine incontestablement la généralisation de cette modalité de traitement. Mais selon la SFRO, ce n'est pas l'unique argument, il existe également deux autres freins qui sont :

- L'absence de disponibilité des techniques pour faire des irradiations ciblées (comme ce que permet de faire la stéréotaxie et la RCMI) dans la majorité des centres (données début 2013).
- La modalité de tarification du traitement : actuellement dans les centres publics, la radiothérapie est valorisée à la séance, ce qui n'incite pas à faire moins de séances. Les centres privés sont valorisés selon un système complexe qui ne les incite pas plus à faire de l'hypofractionnement.

La SFRO considère que cette « *barrière tarifaire* » a permis, sur ce point de conserver une pratique limitant l'usage de l'hypofractionnement. Une tarification au forfait pourrait inciter les centres à

adopter l'hypofractionnement avant que les études nécessaires n'aient répondues aux questions ci-dessus.

Pour éviter une dérive des pratiques et des situations d'usage abusif, la SFRO considère qu'il est nécessaire d'élaborer des recommandations fondées sur des études de haut niveau de preuves pour définir les indications et le bon usage de l'hypofractionnement.

### **Évaluation des nouvelles technologies impliquant un changement de nature du rayonnement**

Pour ce qui est du changement de rayonnement, il ne s'agit pas d'une évolution technologique incrémentale, elle touche au « *principe actif* » et impose donc la même réflexion que pour l'hypofractionnement. L'effet radiobiologique des protons, mieux connu, et des ions carbone, encore mal connu, est peut être différent de celui des rayons X, il nécessite en conséquence une évaluation clinique.

### **Contraintes techniques et réglementaires pour la mise en œuvre d'une nouvelle technologie en radiothérapie**

La SFRO a décrit le processus de mise en œuvre d'une nouvelle technologie en radiothérapie, il repose sur trois niveaux de contrainte différents :

#### *Les instructions du constructeur*

Dans un premier temps, les constructeurs définissent les protocoles d'utilisation et mettent à disposition des utilisateurs les instructions et le mode d'emploi pour les machines, les logiciels et les programmes informatiques. Outre ces documents, ils dispensent des heures de formations aux utilisateurs. Cette phase relève de **la responsabilité du constructeur** qui met à disposition de l'exploitant tous les outils qui lui permettent d'utiliser correctement les machines et les logiciels.

#### *Le contrôle de qualité de l'ASN et ANSM*

Parallèlement, la réglementation impose des opérations de **contrôle de qualité** qui doivent être faites par **l'ASN et l'ANSM** sur ces équipements. La difficulté actuelle est que l'innovation technologique est beaucoup plus rapide que l'élaboration des obligations réglementaires, qui peuvent paraître dépassées et pour autant, restent opposables.

#### *Les recommandations des sociétés professionnelles*

Le 3<sup>e</sup> niveau de contrainte sont les **recommandations des sociétés professionnelles** que ce soit la **SFPM**, la **SFRO**, ou les organismes européens ou américains. Des innovations apparaissent chaque année et le souci des sociétés savantes est de faire évoluer rapidement les recommandations de bonne pratique pour suivre ces évolutions technologiques. Selon la SFRO, les sociétés savantes sont mieux à même de réagir rapidement aux innovations.

### **Les sources d'erreurs en RCMI**

Parmi les sources d'incertitudes potentielles pour les traitements par RCMI, la SFRO a notamment cité :

#### *Les aléas dus à la mobilité du patient et/ou de la tumeur*

Pour ce qui concerne le problème de mobilité du patient et le problème de mobilité de la tumeur au sein du patient, la SFRO considère qu'il faut les prendre en compte par des techniques de vérification du positionnement qui désormais existent. La SFRO rappelle que ce problème n'est pas ailleurs pas spécifique à la RCMI, il existe également pour les techniques conventionnelles.

#### *Les incertitudes de contour*

Le problème d'incertitude de contour est régulièrement mis en avant pour la technique de modulation d'intensité. La SFRO précise que cette incertitude tient d'une part à l'expérience de celui qui fait les contours (courbe d'apprentissage) et d'autre part aux imperfections des supports de l'image. L'imagerie scanner ne donne pas toujours des marges très précises, mais, souligne la SFRO cette incertitude qui est la résultante d'outils imparfaits n'est pas le propre de la modulation d'intensité, elle se retrouve pour toutes les techniques de radiothérapie. La seule spécificité pour la RCMI est l'étroitesse des gradients de doses (sur quelques mm on passe d'une dose très forte à une dose moyenne voire faible) qui autorise moins de marge d'incertitudes.

Cependant, selon la SFRO le retour d'expérience sur les dix dernières années montre qu'il n'y a à l'évidence pas de *perte de contrôle local* avec la RCMI, probablement du fait que les marges prises autour du volume sont suffisantes pour couvrir les incertitudes de contour et celles qui sont liées aux erreurs de positionnement, à la respiration du patient et au mouvement de la tumeur.

Par ailleurs, la SFRO précise que le développement de la RCMI a coïncidé avec l'avènement d'outils de contrôle de positionnement sur la machine, ce qui permet de rester plus confiant par rapport à la définition des marges. En effet, depuis quelques années, les constructeurs ont rajouté sur l'accélérateur des outils d'imagerie avec des détecteurs qui permettent d'obtenir une image de contrôle du positionnement du patient de bonne qualité. Ce système permet également de réaliser des images en coupe. Il est donc devenu possible de réaliser sous l'appareil une image en coupe qui permet de vérifier que le contour du patient se superpose bien avec l'image de référence sur laquelle a été fait le calcul et ainsi de vérifier que la tumeur n'a pas bougé.

Pour la SFRO, les centres qui font de la modulation d'intensité, devraient utiliser systématiquement ces outils de vérification de positionnement moderne plus précis que l'imagerie portale classique. Actuellement, avec le renouvellement et l'élargissement du parc français, 40 % des accélérateurs en disposent (données début 2013).

### **Modalité de recueil des effets secondaires à court et à long terme**

La SFRO précise que pour ce qui concerne les effets à court terme, le radiothérapeute note les effets aigus pendant l'irradiation et ceux déclarés dans les semaines qui suivent.

Pour les effets tardifs, il existe une obligation réglementaire qui impose depuis la mise en place de l'autorisation des centres que les patients soient suivis au moins une fois par an pendant les 5 ans qui suivent le traitement par radiothérapie.

Les ARS sont censées vérifier le respect de cette obligation au moins sur 5 ans ce qui permet un certain recul. Aujourd'hui le matériel pour initier un observatoire est donc disponible, le recueil des données existe mais il n'y a pas d'exploitation systématisée de ces données.

## Annexe 15. Liste des tableaux

<b>Tableau 1. Principales différences entre la RTC-3D et la RCMI</b> .....	15
Tableau 2. Techniques de RCMI pratiquées en France en 2012, toutes indications confondues, données de l'Observatoire national de la radiothérapie, d'après l'Institut national du cancer, 2014 (10).....	17
Tableau 3. Utilisation de la RCMI dans le cancer du col utérin, données de l'Observatoire national de la radiothérapie, d'après l'Institut national du cancer, 2014 (10).....	17
Tableau 4. Actes de RCMI inscrits à la CCAM.....	19
Tableau 5. Liste des GHM dans le cadre de la RCMI.....	20
Tableau 6. Actes pour une irradiation externe « standard » inscrits à la CCAM.....	20
Tableau 7. Liste des GHM pour irradiation externe « standard » .....	21
Tableau 8. Libellés identifiés dans les nomenclatures étrangères pour une irradiation par RCMI .....	21
Tableau 9. Présentation des caractéristiques cliniques des études analysées. ....	35
Tableau 10. Effets secondaires et issues cliniques de la radio-chimiothérapie concomitante (par RCMI ou RC) dans les études analysées .....	52
Tableau 11. Patientes ayant complété le traitement prévu et décès associé au traitement anticancéreux ....	57
Tableau 12. Méthode d'évaluation de la sécurité clinique selon les études analysées .....	59
Tableau 13. Méthode d'évaluation de l'efficacité clinique selon les études analysées.....	61
Tableau 14. Stratégie d'interrogation documentaire dans la base Medline et résultats .....	94
Tableau 15. Documents identifiés par la recherche sur les sites internet français .....	97
Tableau 16. Documents identifiés par la recherche sur les sites internet étrangers.....	98
Tableau 17. Présentation des études portant sur les patientes avec cancer réséqué (i.e. tumeur précoce du col utérin) .....	102
Tableau 18. Présentation des études portant sur les patientes avec utérus intact (i.e. tumeur localement avancé).....	103
Tableau 19. Présentation des études portant sur les patientes hystérectomisées plus les patientes avec utérus intact .....	104
Tableau 20. Présentation des études portant sur les patientes avec envahissements ganglionnaires.....	104
Tableau 21 ( <i>suite sur pages suivantes</i> ). Caractéristiques démographiques et pathologiques des études analysées.....	106
Tableau 22. Présentation des interventions thérapeutiques des études analysées ( <i>suite sur les pages suivantes</i> ). ....	109
Tableau 23. Caractéristiques méthodologiques des études analysées .....	115
Tableau 24. Méthodes d'élaboration des recommandations analysées .....	117

## Références

1. Ministère de la santé et des sports, Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche. Plan Cancer 2009-2013. Mesure 22.3 : actualiser les recommandations de bonnes pratiques concernant les techniques de traitement en radiothérapie et leurs indications. Boulogne-Billancourt: Institut national du cancer; 2009. [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Synthese\\_p lan\\_cancer\\_2009\\_2013.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Synthese_p lan_cancer_2009_2013.pdf)
2. Haute Autorité de Santé. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport\\_rcmi\\_tomo.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport_rcmi_tomo.pdf)
3. Haute Autorité de Santé. Évaluation de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité dans les cancers du col utérin et du canal anal. Note de cadrage. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/note\\_de\\_cadrage\\_rcmi.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/note_de_cadrage_rcmi.pdf)
4. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Evaluation de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité. Rapport d'étape. Saint-Denis La Plaine: ANAES; 2003. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Radioth\\_modulat\\_intensite\\_Rap.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Radioth_modulat_intensite_Rap.pdf)
5. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Évaluation de l'intérêt de la recherche des papillomavirus humains (HPV) dans le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. Saint-Denis La Plaine: ANAES; 2004. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/HPV\\_%20rap.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/HPV_%20rap.pdf)
6. Haute Autorité de Santé, Institut national du cancer. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancer invasif du col utérin. Guide médecin. Guide Affection longue durée. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald\\_30\\_gm\\_col\\_uterin\\_web\\_2010-02-12\\_09-57-34\\_599.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald_30_gm_col_uterin_web_2010-02-12_09-57-34_599.pdf)
7. Haute Autorité de Santé, Institut national du cancer. La prise en charge d'un cancer du col de l'utérus. Guide patient. Guide Affection de longue durée. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-09/ald30\\_gp\\_coluterin\\_web.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-09/ald30_gp_coluterin_web.pdf)
8. Haute Autorité de Santé. Dépistage et prévention du cancer du col de l'utérus. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS). Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-08/referentieleps\\_format2clic\\_kc\\_col\\_uterus\\_2013-30-08\\_vf\\_mel.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-08/referentieleps_format2clic_kc_col_uterus_2013-30-08_vf_mel.pdf)
9. Société française de radiothérapie oncologique. Livre blanc de la radiothérapie en France. Douze objectifs pour améliorer un des traitements majeurs du cancer. Paris: SFRO; 2013. [http://www.sfro.org/client/gfx/utilisateur/File/Livre\\_blanc\\_SFRO\\_2013%281%29.pdf](http://www.sfro.org/client/gfx/utilisateur/File/Livre_blanc_SFRO_2013%281%29.pdf)
10. Institut national du cancer, Société française de radiothérapie oncologique, Société française de physique médicale, Syndicat national des radiothérapeutes oncologues, Autorité de sûreté nucléaire. Observatoire national de la radiothérapie. Rapport d'enquête : situation fin 2012 et évolution depuis 2007. Boulogne-Billancourt: INCa; 2014. <http://www.e-cancer.fr/publications/71-soins/775-observatoire-national-de-la-radiotherapie-rapport-denquete-situation-fin-2012-et-evolution-depuis-2007>
11. Société française de physique médicale. Contrôles de qualité en radiothérapie

conformationnelle avec modulation d'intensité. Paris: SFPM; 2010.

[http://www.sfpm.fr/download/fichiers/docs\\_sfpm/sfpm\\_2010-26\\_assurance-qualite-rcmi.pdf](http://www.sfpm.fr/download/fichiers/docs_sfpm/sfpm_2010-26_assurance-qualite-rcmi.pdf)

12. Institut national du cancer. Comprendre la radiothérapie. Boulogne-Billancourt: INCa; 2009.

<http://www.e-cancer.fr/dmdocuments/guide-comprendre-la-radiotherapie.pdf>

13. Société française de radiothérapie oncologique, Société française de physique médicale, Association française du personnel paramédical d'électroradiologie, Haute Autorité de Santé, Autorité de sûreté nucléaire, Institut national du cancer, *et al.* Guide des procédures de radiothérapie externe. Paris: SFRO; 2007.

[http://www.sfro.org/client/gfx/utilisateur/File/guide\\_procedure\\_radiotherapie\\_2007.pdf](http://www.sfro.org/client/gfx/utilisateur/File/guide_procedure_radiotherapie_2007.pdf)

14. Institut de veille sanitaire, Réseau français des registres de cancer, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès, Hospices civils de Lyon, Institut national du cancer, *et al.* Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 1 : tumeurs solides. Saint-Maurice: InVS; 2013.

<http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Estimation-nationale-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-entre-1980-et-2012>

15. Institut de veille sanitaire, Dupont N. Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus. État des connaissances. Actualisation 2008. Saint-Maurice: InVS; 2008.

[http://www.invs.sante.fr/publications/2008/cancer\\_col\\_uterus\\_2008/cancer\\_col\\_uterus\\_2008.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2008/cancer_col_uterus_2008/cancer_col_uterus_2008.pdf)

16. Dillenseger JP, Moerschel E. Guide des technologies de l'imagerie médicale et de la radiothérapie. Quand la théorie éclaire la pratique. Paris: Elsevier Masson; 2009.

17. Fenoglietto P, Servagi-Vernat S, Azria D, Giraud P. Arcthérapie volumétrique modulée : ultime évolution de la radiothérapie conformationnelle ? *Cancer Radiother* 2012;16(5-6):398-403.

18. Mazon R, Gilmore J, Khodari W, Dumas I, Haie-Méder C. Complément d'irradiation dans le cancer du col de l'utérus localement évolué : curiethérapie utérovaginale ou radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité ? *Cancer Radiother* 2011;15(6-7):477-83.

19. Mervoyer A, Lisbonna A, Rio E, Mahé M. Evaluation de la dose reçue par les organes à risque. *Cancer Radiother* 2010;14(4-5):232-5.

20. Lisbonna A, Averbek D, Supiot S, Delpon G, Ali D, Vinas F, *et al.* Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) guidée par l'image : impact de l'augmentation du volume irradié à faible dose ? *Cancer Radiother* 2010;14(6-7):563-70.

21. Loiselle C, Koh WJ. The emerging use of IMRT for treatment of cervical cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8(12):1425-34.

22. Tanderup K, Georg D, Pötter R, Kirisits C, Grau C, Lindegaard JC. Adaptive management of cervical cancer radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 2010;20(2):121-9.

23. Powell MEB. Modern radiotherapy and cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20(11 Suppl 2):S49-S51.

24. Fattouh B. Conséquences gynécologiques de la radiothérapie pelvienne. *Pelvi Périnéol* 2010;5(2):121-31.

25. Chauvenet B, Bordy JM, Barthe J. Perspectives en métrologie de la dose face aux évolutions techniques de la radiothérapie externe. *Rev Fr Métrologie* 2009;(17):41-9.

26. Barillot I. Les cancers du col utérin : place de la radiothérapie avec modulation d'intensité. *Cancer Radiother* 2009;13(6-7):507-10.

27. Taylor A, Powell MEB. Conformal and intensity-modulated radiotherapy for cervical cancer. *Clin Oncol* 2008;20(6):417-25.
28. Carballo N, González-Cortijo L, González-Martín A, Rojo A, Chiva L. Indications for adjuvant radiotherapy treatment after surgery and novel modalities for treatment. *Gynecol Oncol* 2008;110(3 Suppl 2):S41-4.
29. Ferrer C, Panel L, Dupaigne D, Bons F, Debrigode C, Marès P, *et al.* Traitement des cancers volumineux du col utérin de stades I et II. *Encycl Méd Chir Gynécologie* 2007;605-A-75.
30. Randall ME, Ibbott GS. Intensity-modulated radiation therapy for gynecologic cancers: pitfalls, hazards, and cautions to be considered. *Semin Radiat Oncol* 2006;16(3):138-43.
31. Kochanski JD, Mell LK, Roeske JC, Mundt AJ. Intensity-modulated radiation therapy in gynecologic malignancies: current status and future directions. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006;4(5):379-86.
32. Benedetti Panici P, Cutillo G, Maneschi F, Amoroso M, Congiu M, Palaia I. Traitement du cancer du col utérin des stades III et IV. *Encycl Méd Chir Gynécologie* 2002;605-A-80.
33. Moran JM, Dempsey M, Eisbruch A, Fraass BA, Galvin JM, Ibbott GS, *et al.* Safety considerations for IMRT: executive summary. *Pract Radiat Oncol* 2011;1(3):190-5.
34. Furlow B. IMRT guidelines aim to prevent "catastrophic" errors. *Lancet Oncol* 2011;12(9):836.
35. Lafond C, Jouyaux F, Bellec J, Henry O, Perdrieux M, Chajon E, *et al.* Quelle RCMI ? Du "step and shoot" au VMAT : point de vue du physicien. *Cancer Radiother* 2010;14(6-7):539-49.
36. Boiron M, Marty M. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité pour les non-radiothérapeutes. Dans: Boiron M, Marty M, ed. *Eurocancer* 2003. Paris: John Libbey Eurotext; 2003. p. 7-9.
37. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127(12):2893-917.
38. Collège national des gynécologues et obstétriciens français, Barillot I. La radiothérapie par modulation d'intensité dans les cancers gynécologiques : principes et problèmes de définition des volumes. Extrait des mises à jour en gynécologie et obstétrique publié le 10 décembre 2010. Paris: CNGOF; 2010.  
[http://www.cngof.asso.fr/d\\_livres/2010\\_GO\\_6\\_35\\_barillot.pdf](http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2010_GO_6_35_barillot.pdf)
39. Maingon P, Marchesi V, Créhange G. Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité. *Bull Cancer* 2010;97(7):759-68.
40. Organisation mondiale de la santé. La lutte contre le cancer du col de l'utérus. Guide des pratiques essentielles. Genève: OMS; 2007.  
[http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9789242547009\\_fre.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9789242547009_fre.pdf)
41. Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire. Les professionnels de la radiothérapie face à l'obligation d'améliorer la sécurité des traitements. Fontenay-aux-Roses: IRSN; 2011.  
[http://www.irsn.fr/FR/expertise/rapports\\_expertise/Documents/radioprotection/IRSN\\_Rapport2011-01\\_surete-radioprotection.pdf](http://www.irsn.fr/FR/expertise/rapports_expertise/Documents/radioprotection/IRSN_Rapport2011-01_surete-radioprotection.pdf)
42. California Technology Assessment Forum. Intensity modulated radiation therapy: next generation 3-D CRT or distinct form of RT? San Francisco: CTAF; 2007.  
<http://ctaf.org/sites/default/files/u1/IMRT-draft-final.pdf>
43. Chaikh A. Méthodologie d'évaluation des impacts cliniques et dosimétriques d'un changement de procédure en radiothérapie : aspect – radio physique et médical [thèse]. Grenoble: Faculté de médecine; 2012.
44. Kubs F. Apport de la modulation d'intensité et de l'optimisation pour délivrer une dose adaptée aux hétérogénéités

- biologiques [thèse]. Vandoeuvre-lès-Nancy: Institut national polytechnique de Lorraine; 2007.
45. Low DA, Moran JM, Dempsey JF, Dong L, Oldham M. Dosimetry tools and techniques for IMRT. *Med Phys* 2011;38(3):1313-38.
46. National Cancer Institute. The National Cancer Institute guidelines for the use of intensity-modulated radiation therapy in clinical trials. Bethesda: NCI; 2005. [http://atc.wustl.edu/home/NCI/IMRT\\_NCI\\_Guidelines\\_v4.0.pdf](http://atc.wustl.edu/home/NCI/IMRT_NCI_Guidelines_v4.0.pdf)
47. Medical Services Advisory Committee. Final Decision Analytic Protocol (DAP) to guide the assessment of intensity modulated radiation therapy for cancer treatment delivery. Canberra: MSAC; 2013. [http://www.msac.gov.au/internet/msac/public/hing.nsf/Content/C8F10F3608B71B38CA25799200075645/\\$File/1182-IMRT-FinalDAP.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/public/hing.nsf/Content/C8F10F3608B71B38CA25799200075645/$File/1182-IMRT-FinalDAP.pdf)
48. Conseil des communautés européennes. Directive 93/42/CEE du Conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux. *Journal Officiel des Communautés Européennes* 1993;L 169/1-43.
49. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Recommandations relatives à la recette des dispositifs médicaux de radiothérapie externe. Saint-Denis: Afssaps; 2008. [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/385ec9d385a40d74af851e0fd50ca9b4.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/385ec9d385a40d74af851e0fd50ca9b4.pdf)
50. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Bilan des règles applicables à la sécurité des dispositifs médicaux et propositions d'améliorations. Rapport au Parlement. Saint-Denis: ANSM; 2012. [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/72f4425c13b6f0a4cac424992b451a79.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/72f4425c13b6f0a4cac424992b451a79.pdf)
51. Belgian Health Care Knowledge Centre, Hulstaert F, Mertens AS, Obyn C, van Halewyck D, van der Straten B, *et al.* Innovative radiotherapy techniques: a multicentre time-driven activity-based costing study. *Health Technology Assessment (HTA). KCE reports 198C*. Brussels: KCE; 2013. [https://kce.fgov.be/sites/default/files/page\\_documents/KCE\\_198C\\_Innovativeradiotherapy\\_0.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_198C_Innovativeradiotherapy_0.pdf)
52. Arrêté du 3 mars 2003 fixant les listes des dispositifs médicaux soumis à l'obligation de maintenance et au contrôle de qualité mentionnés aux articles L. 5212-1 et D. 665-5-3 du code de la santé publique. *Journal officiel* 2003;19 mars:4848-9.
53. Barillot I. Quelle technique pour quelle tumeur ? Enjeux éthiques et méthodologiques : le cancer du col utérin. *Cancer Radiother* 2014;18(5-6):360-4.
54. Mazon R, Dumas I, El Khouri C, Lévy A, Attar M, Haie-Meder C. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité dans les cancers du col : vers un nouveau standard ? *Cancer Radiother* 2014;18(2):154-60.
55. Du XL, Sheng XG, Jiang T, Yu H, Yan YF, Gao R, *et al.* Intensity-modulated radiation therapy versus para-aortic field radiotherapy to treat para-aortic lymph node metastasis in cervical cancer: prospective study. *Croat Med J* 2010;51(3):229-36.
56. Gandhi AK, Sharma DN, Rath GK, Julka PK, Subramani V, Sharma S, *et al.* Early clinical outcomes and toxicity of intensity modulated versus conventional pelvic radiation therapy for locally advanced cervix carcinoma: a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87(3):542-8.
57. Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, Rader JS, Mutic S, Mutch DG, *et al.* Clinical outcomes of definitive intensity-modulated radiation therapy with fluorodeoxyglucose-positron emission tomography simulation in patients with locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77(4):1085-91.
58. Chen MF, Tseng CJ, Tseng CC, Kuo YC, Yu CY, Chen WC. Clinical outcome in posthysterectomy cervical cancer patients treated with concurrent cisplatin and intensity-modulated pelvic radiotherapy: comparison

- with conventional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(5):1438-44.
59. Erpolat OP, Alco G, Caglar HB, Igdem S, Saran A, Dagoglu N, *et al.* Comparison of hematologic toxicity between 3DCRT and IMRT planning in cervical cancer patients after concurrent chemoradiotherapy: a national multi-center study. *Eur J Gynaecol Oncol* 2014;35(1):62-6.
60. Chang AJ, Richardson S, Grigsby PW, Schwarz JK. Split-field helical tomotherapy with or without chemotherapy for definitive treatment of cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(1):263-9.
61. Schwarz JK, Wahab S, Grigsby PW. Prospective phase I-II trial of helical tomotherapy with or without chemotherapy for postoperative cervical cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(5):1258-63.
62. Hasselle MD, Rose BS, Kochanski JD, Nath SK, Bafana R, Yashar CM, *et al.* Clinical outcomes of intensity-modulated pelvic radiation therapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(5):1436-45.
63. Jensen LG, Hasselle MD, Rose BS, Nath SK, Hasan Y, Scanderbeg DJ, *et al.* Outcomes for patients with cervical cancer treated with extended-field intensity-modulated radiation therapy and concurrent cisplatin. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23(1):119-25.
64. Zhang G, Fu C, Zhang Y, Wang J, Qiao N, Yang Q, *et al.* Extended-field intensity-modulated radiotherapy and concurrent cisplatin-based chemotherapy for postoperative cervical cancer with common iliac or para-aortic lymph node metastases. A retrospective review in a single institution. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22(7):1220-5.
65. Folkert MR, Shih KK, Abu-Rustum NR, Jewell E, Kollmeier MA, Makker V, *et al.* Postoperative pelvic intensity-modulated radiotherapy and concurrent chemotherapy in intermediate- and high-risk cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2013;128(2):288-93.
66. Chen CC, Lin JC, Jan JS, Ho SC, Wang L. Definitive intensity-modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy for patients with locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2011;122(1):9-13.
67. Hsieh CH, Wei MC, Lee HY, Hsiao SM, Chen CA, Wang LY, *et al.* Whole pelvic helical tomotherapy for locally advanced cervical cancer: technical implementation of IMRT with helical tomotherapy. *Radiat Oncol* 2009;4:62.
68. Beriwal S, Gan GN, Heron DE, Selvaraj RN, Kim H, Lalonde R, *et al.* Early clinical outcome with concurrent chemotherapy and extended-field, intensity-modulated radiotherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(1):166-71.
69. National Comprehensive Cancer Network. Cervical cancer. NCCN clinical practice guidelines in oncology. NCCN guidelines®. Fort Washington: NCCN; 2013. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cervical.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf)
70. American College of Radiology. Definitive therapy for early stage cervical cancer. ACR appropriateness criteria®. Reston: ACR; 2012. <http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/AppCriteria/Oncology/DefinitiveTherapyForEarlyStageCervicalCancer.pdf>
71. American College of Radiology. Role of adjuvant therapy in the management of early-stage cervical cancer. ACR appropriateness criteria®. Reston: ACR; 2014. <http://www.acr.org/~media/6A1CC8C702254F199BBB48CADAF935D7.pdf>
72. Cancer Care Ontario, D'Souza DP, Rumble RB, Fyles A, Yaremko B, Warde P. The role of IMRT in gynecologic cancers. Toronto: CCO; 2010. <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=87003>
73. American College of Radiology. Advanced cervical cancer. ACR appropriateness criteria®. Reston: ACR; 2010.

<http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/AppCriteria/Oncology/AdvancedCervicalCancer.pdf>

74. Radiation Therapy Oncology Group, American College of Radiology. A randomized phase III study of standard vs. IMRT pelvic radiation for post-operative treatment of endometrial and cervical cancer (time-C). Philadelphia: RTOG; 2012.

<http://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx?study=1203>

75. Haute Autorité de Santé. Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.

[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide\\_dpi.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_dpi.pdf)

76. Chen MF, Tseng CJ, Tseng CC, Yu CY, Wu CT, Chen WC. Adjuvant concurrent chemoradiotherapy with intensity-modulated pelvic radiotherapy after surgery for high-risk, early stage cervical cancer patients. *Cancer J* 2008;14(3):200-6.

77. Salama JK, Mundt AJ, Roeske J, Mehta N. Preliminary outcome and toxicity report of extended-field, intensity-modulated radiation therapy for gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(4):1170-6.

78. Lim K, Small W, Portelance L, Creutzberg C, Jürgenliemk-Schulz IM, Mundt A, *et al.* Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy for the definitive treatment of cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(2):348-55.

79. Small W, Mell LK, Anderson P, Creutzberg C, de los Santos J, Gaffney D, *et al.* Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy in postoperative treatment of endometrial and cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(2):428-34.

80. Mundt AJ, Lujan AE, Rotmensch J, Waggoner SE, Yamada SD, Fleming G, *et al.* Intensity-modulated whole pelvic radiotherapy in women with gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(5):1330-7.

81. American College of Radiology. Advanced cervical cancer. ACR appropriateness criteria®. Reston: ACR; 2012.

<http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/AppCriteria/Oncology/AdvancedCervicalCancer.pdf>

82. Baalbergen A, Veenstra Y, Stalpers L. Primary surgery versus primary radiotherapy with or without chemotherapy for early adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;Issue 1:CD006248.

83. Rogers L, Siu SSN, Luesley D, Bryant A, Dickinson HO. Radiotherapy and chemoradiation after surgery for early cervical cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012;Issue 5:CD007583.

84. American College of Radiology, American Society for Therapeutic Radiology and Oncology. ACR-ASTRO practice guideline for intensity modulated radiation therapy (IMRT). Reston: ACR; 2011.

<http://www.acr.org/~media/EABB986BC4FF4A78B53B001A059F27B3.pdf>

85. Cancer Care Ontario. Organizational standards for the delivery of intensity modulated radiation therapy (IMRT) in Ontario. Toronto: CCO; 2008.

<https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=44428>

86. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of cervical cancer. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2008.

<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign99.pdf>

87. European Society for Medical Oncology, Casali PG, Blay JY. Soft tissue sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 5):v198-203.

88. Greater Metropolitan Clinical Taskforce. Gynaecological cancer guidelines. Best clinical practice. Sydney: NSW Department of Health; 2009.

[http://www.aci.health.nsw.gov.au/\\_data/assets/pdf\\_file/0010/154549/go\\_clinical\\_guidelines.pdf](http://www.aci.health.nsw.gov.au/_data/assets/pdf_file/0010/154549/go_clinical_guidelines.pdf)

89. Institut national du cancer. Critères d'agrément pour la pratique de la radiothérapie externe. Boulogne-Billancourt: INCa; 2008.

<http://www.e-cancer.fr/soins/les-traitements/radiotherapie/loffre-de-soins-en-radiotherapie>

90. Australia and New Zealand Horizon Scanning Network, Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures - Surgical, Royal Australasian College of Surgeons. Image-guided intensity-modulated radiotherapy. Horizon scanning report. Canberra: Commonwealth of Australia; 2010.

[http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/211ABF81A69CA39DCA2575AD0080F3DC/\\$File/HS%20Report%20Image%20guided%20intensity-modulated%20radiotherapy%20-%20Nov%202010.pdf](http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/211ABF81A69CA39DCA2575AD0080F3DC/$File/HS%20Report%20Image%20guided%20intensity-modulated%20radiotherapy%20-%20Nov%202010.pdf)

91. Evaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité / tomothérapie [En ligne] 2013.

[http://www.etsad.fr/etsad/index\\_pdf.php?module=print&action=dmiPDF&p1=61&std=discounected&stdmiid=61&stdmi=Radiothérapie](http://www.etsad.fr/etsad/index_pdf.php?module=print&action=dmiPDF&p1=61&std=discounected&stdmiid=61&stdmi=Radiothérapie)

92. Belgian Health Care Knowledge Centre, van den Steen D, Hulstaert F, Camberlin C. Intensity-modulated radiotherapy (IMRT). Health Technology Assessment (HTA). KCE reports 62C. Brussels: KCE; 2007.

[https://kce.fgov.be/sites/default/files/page\\_documents/d20071027334.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/d20071027334.pdf)

93. Alberta Health Services. Uterine sarcoma. Clinical practice guideline. Calgary: AHS; 2011.

<http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-gyne007-uterine-sarcoma.pdf>

94. American Cancer Society. Cervical cancer. What is cancer? Atlanta: ACS; 2012.

<http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003094-pdf.pdf>

95. Institut national du cancer, Société française de radiothérapie oncologique, Société française de physique médicale, Syndicat national des radiothérapeutes oncologues, Autorité de sûreté nucléaire. Observatoire national de la radiothérapie. Rapport d'enquête : situation fin 2011 et évolution depuis 2007. Boulogne-Billancourt: INCa; 2013.

<http://www.e-cancer.fr/publications/71-soins/651-observatoire-national-de-la-radiotherapie-rapport-denquete-situation-fin-2010-et-evolution-depuis-2007>

96. Carol, Oncobourgogne, Oncocha, Oncolie, Oncolor. Utérus - col. Référentiel [En ligne] 2011.

<http://www.oncologik.fr/index.php/Interregion:Ut%C3%A9rus - col>

97. Institut national du cancer, Ministère du travail de l'emploi et de la santé. Synthèse des éléments présentés lors du Comité national de suivi des mesures pour la radiothérapie du 7 juillet 2011. Boulogne-Billancourt: INCa; 2011.

[http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc\\_download/9612-synthese-des-elements-presentes-lors-du-comite-national-de-suivi-de-la-radiotherapie-du-7-juillet-2011](http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/9612-synthese-des-elements-presentes-lors-du-comite-national-de-suivi-de-la-radiotherapie-du-7-juillet-2011)

98. Oncolor. Sarcomes de l'utérus. Référentiel [En ligne] 2009.

<http://www.oncologik.fr/index.php/Interregion: Sarcomes de l%27ut%C3%A9rus>

99. Institut national du cancer. Les traitements du cancer invasif du col de l'utérus. Boulogne-Billancourt: INCa; 2011.

[www.e-cancer.fr/component/docman/doc\\_download/9475-les-traitements-du-cancer-invasif-du-col-de-luterus](http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/9475-les-traitements-du-cancer-invasif-du-col-de-luterus)

100. American College of Radiology, Wolfson AH, Varia MA, Moore D, Rao GG, Gaffney DK, *et al.* ACR appropriateness criteria® role of adjuvant therapy in the management of early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012;125(1):256-62.

101. Centre fédéral d'expertise des soins de santé, Vergote I, Vlayen J, Robays J, Stordeur S, Stemkens D, *et al.*

Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge du cancer du col de l'utérus. Good Clinical Practice (GCP). KCE reports 168B. Bruxelles: KCE; 2011.

[https://kce.fgov.be/sites/default/files/page\\_documents/KCE\\_168B\\_cancer\\_du\\_col\\_uterus.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_168B_cancer_du_col_uterus.pdf)

102. Azad SK, Choudhary V. Treatment results of radical radiotherapy of carcinoma uterine cervix using external beam radiotherapy and high dose rate intracavitary radiotherapy. *J Cancer Res Ther* 2010;6(4):482-6.

103. Jain P, Hunter RD, Livsey JE, Coyle C, Swindell R, Davidson SE. Salvaging locoregional recurrence with radiotherapy after surgery in early cervical cancer. *Clin Oncol* 2007;19(10):763-8.

104. Lorenz E, Strickert T, Hagen B. Cervical carcinoma: postoperative radiotherapy. Fifteen-year experience in a Norwegian health region. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(9):1595-9.

105. Zigelboim I, Taylor NP, Powell MA, Gibb RK, Rader JS, Mutch DG, *et al.* Outcomes in 24 selected patients with stage IVB cervical cancer and excellent performance status treated with radiotherapy and chemotherapy. *Radiat Med* 2006;24(9):625-30.

106. Georg D, Kirisits C, Hillbrand M, Dimopoulos J, Pötter R. Preliminary results of a comparison between high-tech external beam and high-tech brachytherapy for cervix carcinoma. *Strahlenther Onkol* 2007;183(Spec No 2):19-20.

107. Poorvu PD, Sadow CA, Townamchai K, Damato AL, Viswanathan AN. Duodenal and other gastrointestinal toxicity in cervical and endometrial cancer treated with extended-field intensity modulated radiation therapy to paraaortic lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(5):1262-8.

108. Mundt AJ, Mell LK, Roeske JC. Preliminary analysis of chronic gastrointestinal toxicity in gynecology patients treated with intensity-modulated whole pelvic

radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(5):1354-60.

109. Liang Y, Bydder M, Yashar CM, Rose BS, Cornell M, Hoh CK, *et al.* Prospective study of functional bone marrow-sparing intensity modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy for pelvic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(2):406-14.

110. Liu SP, Huang X, Ke GH, Huang XW. 3D radiation therapy or intensity-modulated radiotherapy for recurrent and metastatic cervical cancer: the Shanghai Cancer Hospital experience. *PLoS One* 2012;7(6):e40299.

111. Brixey CJ, Roeske JC, Lujan AE, Yamada SD, Rotmensch J, Mundt AJ. Impact of intensity-modulated radiotherapy on acute hematologic toxicity in women with gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(5):1388-96.

112. Ferrigno R, Santos A, Martins LC, Weltman E, Chen MJ, Sakuraba R, *et al.* Comparison of conformal and intensity modulated radiation therapy techniques for treatment of pelvic tumors. Analysis of acute toxicity. *Radiat Oncol* 2010;5:117.

113. Mundt AJ, Roeske JC, Lujan AE, Yamada SD, Waggoner SE, Fleming G, *et al.* Initial clinical experience with intensity-modulated whole-pelvis radiation therapy in women with gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2001;82(3):456-63.

114. Roeske JC, Lujan A, Rotmensch J, Waggoner SE, Yamada D, Mundt AJ. Intensity-modulated whole pelvic radiation therapy in patients with gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(5):1613-21.

115. Gerszten K, Colonello K, Heron DE, Lalonde RJ, Fitian ID, Comerchi JT, *et al.* Feasibility of concurrent cisplatin and extended field radiation therapy (EFRT) using intensity-modulated radiotherapy (IMRT) for carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 2006;102(2):182-8.

## Fiche descriptive

Intitulé	Descriptif
Méthode de travail	Rapport d'évaluation d'une technologie de santé : analyse de la littérature et consultation d'un groupe de travail et de parties prenantes
Date de mise en ligne	Mars 2015
Date d'édition	Uniquement disponible sous format électronique sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>
Objectif(s)	Évaluation de la sécurité et de l'efficacité cliniques de la RCMI dans le cancer du col de l'utérus
Professionnel(s) concerné(s)	Cf. chapitre 2.2.2
Demandeur	Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO) <sup>74</sup>
Promoteur	Haute Autorité de Santé (HAS), service évaluation des actes professionnels (SEAP)
Pilotage du projet	Coordination : Nathalie MERLE et Nadia ZEGHARI-SQUALLI chefs de projet, SEAP (Chef de service : Michèle MORIN SURROCA, adjoint au chef de service : Marc GUERRIER ; Denis-Jean DAVID, adjoint au chef de service, a coordonné la phase initiale du cadrage). Secrétariat : Esther PENSADO, Banedé SAKO et Louise TUIL, assistantes, SEAP
Participants	Expertise externe à la HAS : Participants au groupe de travail : David AZRIA, Fabienne BIDAULT, Pierre Etienne CAILLEUX, Olivier CHAPET, Frédérique CVITKOVIC, Jérôme DELEFORTRIE, Éric FRANCOIS, Jean-Pierre GERARD, Frédéric GUYON, Grégory HANGARD, Pascale MARIANI, Jean MENARD, Jacques MOREAU, Yann PARC, Benjamin SCHIPMAN, Françoise SELLIN, Vincent SERVOIS, Estelle WAFO. Cf. Chapitre 2.2.2 Institutions auditionnées : ASN, IRSN, SFPM, SFRO, SFRP.
Recherche documentaire	Réalisée par Philippe CANET, documentaliste, avec l'aide de Sylvie LASCOLS, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, chef du service documentation - information des publics, et Christine DEVAUD, adjointe au chef de service. Cf. Annexes 3, 4 et 5
Auteurs de l'argumentaire	Nathalie MERLE et Nadia ZEGHARI-SQUALLI chefs de projet, SEAP sous la responsabilité de Marc GUERRIER, adjoint au chef de service, SEAP et de Michèle MORIN SURROCA, chef de service, SEAP.
Validation	Examen par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS) Collège de la HAS : janvier 2015
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>
Documents d'accompagnement	Note de cadrage, texte court du rapport d'évaluation technologique, document d'avis, décision HAS (janvier 2015) disponibles sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>

<sup>74</sup> Avec le soutien de l'INCa, la DGOS et la CNAMTS.



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)