



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RAPPORT D'ÉVALUATION TECHNOLOGIQUE

# Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité dans le cancer du canal anal

Actualisation du rapport de 2006

Juillet 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

# Sommaire

Abréviations et acronymes .....	5
Résumé .....	6
Introduction .....	8
<b>Contexte .....</b>	<b>9</b>
1.1 Source d'information.....	9
1.2 Cancer du canal anal.....	9
1.3 La radiothérapie conformationnelle.....	13
1.4 Aspects réglementaires .....	18
1.5 Conditions actuelles de la prise en charge par l'Assurance maladie .....	19
1.6 Nomenclatures et prise en charge à l'étranger .....	21
1.7 RCMI dans le cancer du canal anal .....	22
<b>Méthode d'évaluation .....</b>	<b>23</b>
1.8 Recherche et sélection documentaire.....	23
1.9 Groupe de travail .....	26
1.10 Audition des parties prenantes.....	28
<b>Sécurité et efficacité cliniques de la RCMI dans le cancer du canal anal .....</b>	<b>30</b>
1.11 Présentation des études.....	30
1.12 Description des études.....	30
1.13 Analyse méthodologique des études .....	32
1.14 Résultats cliniques.....	40
1.15 Conclusions des auteurs des études .....	56
<b>Recommandations relatives à la RCMI dans le cancer du canal anal.....</b>	<b>68</b>
1.16 <i>NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™) : anal carcinoma (2015)</i> .....	68
1.17 <i>American College of Radiology (ACR)</i> .....	69
1.18 <i>ASCRS practice parameters for anal squamous neoplasms (2012)</i> .....	70
1.19 <i>Cancer Care Ontario Evidence-Based Series (CCO): the role of IMRT in gastrointestinal cancers (2010)</i> .....	70
1.20 Conclusion des recommandations .....	71
<b>Recueil de la position des experts.....</b>	<b>73</b>
<b>Synthèse de la position des parties prenantes.....</b>	<b>77</b>
Conclusion et perspectives .....	82
Annexe 1. Classification clinique des cancers du canal anal .....	86
Annexe 2. Les scores de toxicité .....	87
Annexe 3. Recherche documentaires.....	88
Annexe 4. Liste des sites consultés.....	90
Annexe 5. Résultats des sites consultés .....	92
Annexe 6. Articles exclus lors de la sélection bibliographique .....	94
Annexe 7. Présentation des études analysées.....	96
Annexe 8. Caractéristiques cliniques des patients dans les études analysées .....	98

Annexe 9. Présentation des aspects méthodologiques.....	108
Annexe 10. Questionnaire d'auto-évaluation relatif à la réunion du groupe de travail du 26 avril 2012....	110
Annexe 11. Questionnaire adressé aux représentants des parties prenantes en vue de la préparation des auditions	111
Annexe 12. Compte-rendu de l'audition de la SFPM du 13 mars 2014.....	112
Annexe 13. Compte rendu de l'audition des représentants de l'IRSN, de la SFRP et de l'ASN du 19 juin 2014	117
Annexe 14. Compte rendu de l'audition du représentant de la SFRO du 26 juin 2014.....	124
Annexe 15. Liste des tableaux.....	132
Références.....	133
Fiche descriptive.....	140

## Abréviations et acronymes

<b>ACR</b> .....	<i>American College of Radiology</i>
<b>AIHW</b> .....	<i>Australian Institute of Health and Welfare</i>
<b>ASN</b> .....	Autorité de Sûreté Nucléaire
<b>ASCRS</b> .....	American Society of Colon and Rectal Surgeons
<b>CCAM</b> .....	Classification commune des actes médicaux
<b>CCO</b> .....	<i>Cancer Care Ontario</i>
<b>CDDP</b> .....	cis-diaminedichloroplatine ou cisplatine
<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> .....	Fluorodésoxyglucose (18F)
<b>5-FU</b> .....	5-Fluorouracile
<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>MMC</b> .....	Mitomycine C
<b>NCCN</b> .....	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
<b>OAR</b> .....	Organe à risque
<b>PTV</b> .....	<i>Planning target volume</i> (volume cible prévisionnel (planifié))
<b>PICOTS</b> .....	<i>Patient, Intervention, Comparator, Outcome, Time, Study design</i>
<b>RCMI</b> .....	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité
<b>RCP</b> .....	Réunions de concertation pluridisciplinaire
<b>RTOG</b> .....	<i>Radiation Therapy Oncology Group</i>
<b>SEER</b> .....	<i>Surveillance Epidemiology and End Results program</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

### Objectifs

L'objectif de ce rapport était d'évaluer les données de sécurité et d'efficacité cliniques du traitement du cancer du canal anal 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 comparatives randomisées 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 canal anal a été fondée sur l'analyse critique des données cliniques issues de : 1 série de cas prospectives, 10 séries de cas rétrospectives dont quatre comparatives avec contrôle historique et 4 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, l'IRSN, la SFPM, la SFRO et la SFRP).

### Résultats

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 canal anal ;
- une pratique qui s'est imposée en France. Selon le rapport d'enquête de l'observatoire national de radiothérapie, il s'agit, avec le col de l'utérus, de la 3<sup>e</sup> indication la plus répandue après respectivement les cancers de la prostate et les cancers des voies aérodigestives supérieures.

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

- une maturité des centres en termes : d'expérience, de ressources suffisantes, de compétences spécifiques pour les professionnels concernés (radiothérapeutes, radiophysiciens, dosimétristes, ...) et d'organisation garantissant le respect des procédures d'assurance qualité ;
- une information des patientes sur le niveau de connaissances 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<sup>e</sup> 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 du canal anal 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.

### **Conclusions et préconisations**

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

## 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>1</sup>, afin d'actualiser les indications de « La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) » en vue de leur inscription à la 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>2</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'INCA et la DGOS a identifié 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 ;
- épargne 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 canal anal<sup>3</sup> tel que défini dans la note de cadrage (4). Le comparateur étant la radiothérapie conformationnelle en trois dimensions (RTC-3D).

---

<sup>1</sup> Avec le soutien de l'INCa, la DGOS et de la Cnamts.

<sup>2</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>3</sup> Un premier rapport d'évaluation de la sécurité et de l'efficacité cliniques de la RCMI dans le traitement du cancer du col de l'utérus a déjà été réalisé (3), il est consultable sur le site de la HAS ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).



## Contexte

### 1.1 Source 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 (5) ;
- Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, décembre 2006 (2).

#### 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 (6) ;
- Institut national du cancer. Observatoire national de la radiothérapie. Situation fin 2013 et évolution depuis 2009, 2015 (7) ;
- Société française de physique médicale. Contrôles de qualité en radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, 2010 (8) ;
- Institut national du cancer. Comprendre la radiothérapie, 2009 (9) ;
- Société française de radiothérapie oncologique. Guide des procédures de radiothérapie externe, 2007 (10).

#### Ouvrages

- Dillenseger JP, Moerschel E. Guide des technologies de l'imagerie médicale et de la radiothérapie. Quand la théorie éclaire la pratique, 2009 (11).

#### Revue générale

Des informations issues de 20 revues générales (12-32) et du Thésaurus national de cancérologie digestive relatives au cancer du canal anal (cancer de l'anus) (33) ont été utilisées dans ce rapport, les références sont consultables en fin de document.

#### Consultation de sites internet des sociétés scientifiques et des organismes internationaux

<http://www.snfcop.org/data/Modulegestiondecontenu/02-bibliotheque/0benseignement/diu/65.asp#1-A>

<http://www.cancer.org/cancer/analcancer/detailedguide/anal-cancer-survival-rates>

<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/anus.html>

### 1.2 Cancer du canal anal

#### 1.2.1 Généralités

Le canal anal mesure de 2,5 à 4 cm, il constitue la partie terminale du tube digestif qui s'étend du rectum à la peau pileuse à la marge de l'anus. Les tumeurs de la marge anale envahissant le revêtement cutané pileux et sont classées, selon l'OMS, avec les tumeurs cutanées (15, 16, 20, 22, 33, 34).

Les mécanismes biologiques de la carcinogenèse sont similaires (24) pour le cancer du canal anal et le cancer du col de l'utérus. A l'instar du cancer du col de l'utérus, le cancer du canal anal a pour principale étiologie une infection persistante par les papillomavirus humains (HPV). Dans

l'étude française EDITH V, il a été retrouvé un virus HPV chez 96,7 % des patients avec un carcinome du canal anal (21).

Les HPV ont la capacité d'infecter les cellules métaplasiques des jonctions des épithéliums malpighiens et glandulaires et d'induire un effet cytopathogène caractéristique avec transformation des kératinocytes en koilocytes. Les HPV sont en règle générale responsables de lésions bénignes mais peuvent être à l'origine d'apparition de cancers (18, 20, 24).

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 (35). 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 (35).

Le cancer du canal anal évolue très lentement, il s'agit dans la grande majorité des cas d'une évolution locale de proche en proche et régionale pelvienne lymphatique qui concerne les ganglions péri-rectaux, le pédicule hémorroïdaire supérieur, les ganglions inguino-cruraux et plus rarement les ganglions iliaques internes et iliaques externes. L'extension métastatique viscérale est plus rare (8 à 12 %), elle concerne principalement les ganglions lombosacrés, le foie et le poumon. Les métastases osseuses et cutanées sont encore plus rares elles sont observées chez moins de 2 % des patients (22, 28-30).

## 1.2.2 Histologie

### *Carcinome épidermoïde*

Il représente le type histologique principal du cancer du canal anal et se présente sous 3 sous-types :

- à grandes cellules kératinisantes, plus ou moins différenciés (60 à 80 % des cas) ;
- à grandes cellules non kératinisantes (transitionnel) ;
- basaloïde.

### *Les Adénocarcinomes*

Ils représentent environ 10 % des cancers de l'anوس et se présentent en 3 sous-types :

- les adénocarcinomes de type rectal sont les plus fréquents ;
- les adénocarcinomes des glandes anales sont très rares ;
- les adénocarcinomes fistulo-végétants sont également très rares, ils se développent dans une fistule ano-rectale.

### *Autres carcinomes*

- Carcinomes à petites cellules ;
- Carcinomes indifférenciés.

### *Autres tumeurs*

- Sarcomes ;
- Lymphomes ;
- Mélanomes.

<http://www.snfcp.org/data/Modulegestiondecontenu/02-bibliotheque/0benseignement/diu/65.asp#1-A>

## Stadification

Le pronostic des cancers de l'an us dépend essentiellement du stade d'évolution locorégional de la tumeur et de son éventuelle extension ganglionnaire. Le système le plus fréquemment utilisé pour déterminer le stade du cancer de l'an us est la classification TNM (cf. annexe 1), acronyme anglais qui signifie Tumeur, Nodes (ganglions lymphatiques) et Métastases. La classification TNM prend en compte 3 critères :

- la taille et la profondeur de la tumeur primitive ;
- l'atteinte ou non des ganglions lymphatiques et nombre de ganglions atteints ;
- la présence ou non de métastases.

### 1.2.3 Épidémiologie

#### ► Incidence

Le cancer du canal anal est une tumeur relativement rare qui représente 1 à 2 % des cancers digestifs et 2 à 4 % de l'ensemble des cancers ano-rectaux (15, 18, 19, 32, 33).

En France, d'après les données recueillies entre 1992 et 2005 dans le cadre du réseau FRANCIM (France Cancer Incidence et Mortalité), l'incidence du cancer anal a été estimée à 1,4/100000 personnes/année en population générale. L'âge médian de diagnostic était compris entre 65 et 69 ans (19). Le cancer de l'an us était prédominant chez la femme, avec un sex-ratio F/H de l'ordre de 1,5 à 3. Pour les deux sexes, l'incidence augmente avec l'âge à partir de 40 ans environ (19).

Dans certains groupes à risque, notamment les patients infectés par le VIH, l'incidence standardisée est plus élevée. D'après les données du réseau FRANCIM, enregistrées entre 2005-2008, l'incidence était globalement de 56,3 / 100 000 personnes/année dans cette population et de 95,0/100 000 personnes/année chez les sujets homosexuels masculins. L'âge médian au diagnostic était de 45 ans (19).

#### ► Mortalité

Compte tenu de la rareté du cancer du canal anal, les données françaises de mortalité n'ont pas pu être documentées dans ce rapport. Le rapport publié par l'Institut de veille sanitaire en 2013 relatif à l'estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012, n'a pas fait état de ces données (36).

Les données américaines du programme SEER (Surveillance Epidemiology and End Results program) enregistrées sur la période 2008-2012, ont montré un taux annuel de décès de l'ordre 0,2 pour 100 000 patients (37). Les données statistiques australiennes publiées par l'AIHW (Australian Institute of Health and Welfare) pour l'année 2012 ont montré un taux de décès de 0,3 pour 100 000 patients (38).

#### ► Taux de survie

Les taux de survie à 5 ans pour les patients traités pour un cancer du canal anal sont publiés par l'American cancer society, les statistiques proviennent de la Base nationale de données sur le cancer et se basent sur le nombre de cancers diagnostiqués entre 1998 et 1999 (39). Les résultats en fonction du stade du cancer et de l'histologie de la tumeur sont présentés ci-dessous (Tableau 1).

**Tableau 1. Survie à 5 ans en fonction du stade et de l'histologie tumorale**

	Stade				
	I	II	IIIA	IIIB	IV
<b>Cancers épidermoïdes</b>	71 %	64 %	48 %	43 %	21 %
<b>Cancers non épidermoïdes</b>	59 %	53 %	38 %	24 %	7 %

## 1.2.4 Traitement et suivi

Compte tenu du faible risque d'évolution métastatique du cancer du canal anal, les enjeux principaux du traitement sont le contrôle locorégional définitif avec une bonne qualité de vie, le maintien de la fonction sphinctérienne et la diminution des toxicités aiguës et tardives (14, 15, 29, 32).

Le traitement du cancer du canal anal repose sur la radiothérapie, le plus souvent associée à une chimiothérapie surtout dans les formes localement avancées. La chirurgie doit être discutée essentiellement en cas d'échec du traitement conservateur initial, de récurrences ou de complications secondaires au traitement ou devant les formes très évoluées (15, 22, 29).

Pour la plupart des équipes, en particulier en France, la radiothérapie du cancer du canal anal se déroule en deux séquences (22). Une irradiation externe de 45 à 50 Gy répartie sur 25 séances pendant 5 semaines est délivrée dans le canal anal et les aires ganglionnaires et inguinales. Après une période de repos d'une à trois semaines destinée à permettre la régression tumorale et la cicatrisation des tissus sains irradiés, la deuxième séquence (*boost séquentiel*) comprend un complément d'irradiation de 15 à 20 Gy dans la tumeur initiale et les adénopathies atteintes (15, 26). Le complément d'irradiation peut également dans certains cas être réalisé de façon concomitante (*boost concomitant*) à l'irradiation du grand volume pelvien, en délivrant une dose par fraction différente selon les différents volumes (14).

### Stratégie thérapeutique

En 2010, le Thésaurus national de cancérologie digestive (TNCD) a défini les indications thérapeutiques du cancer du canal anal, en fonction du stade de classification TNM (cf. Annexe 1) qui catégorise le degré d'évolution du cancer d'après la taille de la tumeur et son extension au pelvis et aux organes distants. Les recommandations telles que décrites dans le TNCD sont reportées ci-dessous (33) :

#### ► Stades T1 N0

La **radiothérapie exclusive** permettant d'obtenir la conservation du sphincter et un taux élevé de contrôle loco-régional constitue le traitement de première intention (niveau de preuve A).

#### ► Stade T2 N0 / T2 N1 / T2 N3 / T3

##### Traitements de références

**L'association radio-chimiothérapie** est indiquée (niveau de la recommandation : grade A), qu'elle que soit le stade N1/N3, l'association radio-chimiothérapie concomitante exclusive avec une association de 5 FU–Mitomycine C reste le traitement de première intention.

Les patients mauvais répondeurs ou dans l'impossibilité de conserver un sphincter fonctionnel se verront proposer un traitement préopératoire et une amputation abdomino-périnéale.

##### Options

**Radiothérapie exclusive** pour les tumeurs « T2 N0 faible » c'est à dire de moins de 3 cm (niveau de la recommandation : grade B).

Les patients mauvais répondeurs ou dans l'impossibilité de conserver un sphincter fonctionnel se verront proposer un traitement préopératoire et une amputation abdomino-périnéale.

La réponse à la radiochimiothérapie devant être évaluée au minimum 6 semaines après la fin du traitement, un délai supplémentaire de 6 semaines est souvent nécessaire avant de décider une chirurgie.

#### ► Stade T4

##### Traitements de références

**L'association radio-chimiothérapie** préopératoire suivie 6 semaines plus tard d'une amputation abdominopérinéale reste le traitement de référence.

*La chirurgie ne peut être évitée que pour de très rares patients excellents répondeurs aux traitements initiaux conservant un sphincter fonctionnel après le traitement d'induction.*

### ► **Tumeurs métastatiques d'emblée**

#### *Traitements de références*

*La référence est une **chimiothérapie exclusive** (niveau de la recommandation : grade D).*

#### *Options*

*Une prise en charge chirurgicale avec une colostomie de décharge peut parfois être indiquée afin de prendre en charge une incontinence sphinctérienne majeure (niveau de la recommandation : grade D).*

### **Suivi et surveillance à long terme**

Les modalités de suivi des patients traités pour un cancer du canal anal ont été décrits dans plusieurs recommandations de pratique édités par des sociétés professionnelles nationales (33) et internationales (32, 40-43).

Les recommandations américaines (40, 42), canadiennes (41) et européennes (l'European Society for Medical Oncology (ESMO), l'European Society of Surgical Oncology (ESSO) et l'European Society of Radiotherapy and Oncology (ESTRO)) (32) préconisent un début de suivi des patients 6 à 12 semaines après la fin du traitement. Alors que, les recommandations européennes soulignent que les données suggéreraient plutôt un délai optimal de 26 semaines pour l'obtention d'une réponse complète.

La durée totale de suivi préconisée par les recommandations américaines (42) et canadiennes (41) est de 5 ans. Les recommandations européennes ne définissent pas une durée de suivi mais précisent par ailleurs que 10 % des rechutes surviennent dans les 3 premières années qui suivent le traitement (32).

## **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 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 (44) :

- 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 (11)

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 (cf. schéma ci-dessous) afin de diminuer le volume total irradié, pour cela il s'agit de (2) :

- diminuer les marges entre le volume tumoral macroscopique (GTV) et le volume cible anatomo-clinique (CTV) ;
- diminuer des marges entre le CTV et le volume cible planifié (PTV) ;
- diminuer la marge liée au déplacement du volume cible (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 (44-47).

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'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 (48). 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 (45).

### 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 (49)

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 (44). Le calcul dosimétrique réalisé à l'aide des systèmes de planification de traitement (TPS, Treatment planning systems) a permis la simulation et donc l'optimisation précise de la distribution de doses reçues par le volume cible en fonction des configurations d'irradiations prévues (49).

### 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 (50).

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 (50, 51).

Les intérêts dosimétriques d'une modulation d'intensité consistent en l'obtention d'une distribution complexe de doses (formes concaves adaptées à l'anatomie), à délivrer de façon plus sélective la dose prescrite à la tumeur en augmentant la dose dans le volume cible anatomo-clinique (CTV) et en réduisant les doses aux organes à risque habituellement inclus dans le CTV (8, 51-53).

Avant de réaliser un traitement par RCMI, les différentes procédures et étapes de planification suivantes doivent être effectuées (2, 54) :

- 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 les calculs d'optimisation ;
- Planification optimisée : les doses limites aux organes à risques (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 pour chaque faisceau ;
- Validation du plan de traitement : elle 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 le 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 (5, 50, 55-58) sont synthétisées dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 2. Principales différences entre la RTC-3D et la RCMI**

RTC-3D	RCMI
<b>Pas de définition de dose à la tumeur et aux organes à risque</b>	<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>
<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.	<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.
<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.	<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

RTC-3D	RCMI
	<p>différentes.</p> <p>Cette décomposition des champs en multiples segments permet d'obtenir de forts gradients de dose.</p> <p>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 :

- *maîtriser 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 ;
- *maîtriser 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 (8, 58) ;
- *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 (8).

### 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 (53).

#### 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 (53).

#### 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>4</sup>) et la RCMI hélicoïdale (TOMOTHÉRAPIE<sup>5</sup>) (44, 59).

Seules sont traitées dans ce rapport les techniques de RCMI dites « classiques » 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 du traitement du canal anal par RCMI en France

L'Institut national du cancer a publié en 2015 (7), les données issues de l'enquête de l'Observatoire national de la radiothérapie sur la pratique de la RCMI pour l'année 2013. Le taux de participation des centres à l'enquête, cabinets privés et établissements publics confondus, était de 97 % (167 sur 172 centres de radiothérapie).

Quatre-vingt-quatre centres (sur les 151 centres qui ont renseigné l'item) ont déclaré avoir traité le cancer du canal anal par RCMI en 2013. Il s'agit avec le col de l'utérus de la 3<sup>e</sup> indication la plus répandue après respectivement les cancers de la prostate (100 centres) et les cancers des voies aérodigestives supérieures (93 centres). Par ailleurs, dans près d'un tiers des centres qui ont traité des patients atteints d'un cancer du canal anal, la RCMI a été utilisée chez 76 à 100 % patients (cf. Tableau 3).

<sup>4</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.

<sup>5</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 positionnée le patient se déplace longitudinalement.

**Tableau 3. Fréquence d'utilisation de la RCMI dans le cancer du canal anal, d'après l'Institut national du cancer, 2015 (7)**

% des patients traités par RCMI par rapport à l'ensemble des patients traités pour le cancer du canal anal	Nombre de centre (sur un total de 151 centres)
76 à 100 %	47 (31,1 %)
51 à 75 %	10 (6,6 %)
26 à 50 %	12 (7,9 %)
0 à 25 %	82 (54 %)

## 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 (60), sont susceptibles de pouvoir être achetés en vue de constituer une installation de radiothérapie ou un élément de cette installation (61). Les équipements utilisés en radiothérapie sont aujourd'hui des dispositifs médicaux classe IIb<sup>6</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 (62).

### 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 (61) :

- 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, 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.

### 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 (63), 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'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 (61).

<sup>6</sup> L'annexe IX de la directive 93/42/CEE (60) 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 applicables en matière de matériovigilance et de radioprotection

- La déclaration d'événement significatif de radioprotection (ESR) survenus en radiothérapie à l'Autorité de sûreté de nucléaire (ASN), ainsi qu'au Directeur général de l'Agence Régionale de Santé dès lors qu'un patient 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	Séances d'irradiation externe avec modulation d'intensité <i>Comprend : irradiation externe avec modulation d'intensité par collimateur multilames</i>
ZZNL050	Séance d'irradiation externe par accélérateur linéaire avec modulation d'intensité, sans contrôle de la position de la cible <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	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) <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	Séance d'irradiation externe par accélérateur linéaire avec modulation d'intensité, avec contrôle de la position de la cible <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>  <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</i>

Source : Ameli, CCAM version 39 applicable au 1er janvier 2015

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

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

Source : Manuel des GHM - Version 11d du 1er 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>	Séances d'irradiation externe
ZZNL048	Séance d'irradiation externe par accélérateur linéaire de puissance égale ou supérieure à 5 mégavolts (MV), équipé d'un collimateur multilames
ZZNL053	Séance d'irradiation externe par accélérateur linéaire de puissance égale ou supérieure à 5 mégavolts (MV), sans système de contrôle du positionnement
ZZNL061	Séance d'irradiation externe par machine de puissance inférieure à 5 mégavolts (MV) <i>Séance d'irradiation de contact de lésion cutanée À l'exclusion de : séance d'irradiation de contact endocavitaire (ZZNL066)</i>
ZZNL062	Séance d'irradiation externe par accélérateur linéaire de puissance égale ou supérieure à 5 mégavolts (MV), équipé d'un système de repositionnement <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	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)
ZZNL064	Séance d'irradiation externe par accélérateur linéaire de puissance égale ou supérieure à 5 mégavolts (MV), équipé d'imagerie portale
ZZNL065	Séance d'irradiation externe par accélérateur linéaire de puissance égale ou supérieure à 5 mégavolts (MV), équipé d'un collimateur multilames et d'imagerie portale

Source : Ameli, CCAM version 39 applicable au 1er 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 : Manuel des GHM - Version 11d du 1er mars 2012

## 1.6 Nomenclatures et prise en charge à l'étranger

### 1.6.1 Identification dans les nomenclatures étrangères

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

Nomenclature	Code	Libellé
Américaine (CPT 2015)	77301	<i>IMRT Treatment Planning</i> <i>Intensity modulated radiotherapy plan, including dose volume histograms for target and critical structure partial tolerance specifications</i>
	77338	<i>Multileaf collimator (MLC) device(s) for intensity modulated radiation therapy (IMRT), design and construction per IMRT plan</i>
	77385 (New code effective 01/01/15)	<i>IMRT Treatment Delivery</i> <i>Intensity modulated radiation treatment delivery (IMRT), includes guidance and tracking, when performed; simple</i>
	77386 (New code effective 01/01/15)	<i>Intensity modulated radiation treatment delivery (IMRT), includes guidance and tracking, when performed; complex</i>
Australienne (MBS)	MBS 155XX <sup>7</sup>	<i>Dosimetry for Intensity Modulated Radiotherapy treatment plan using CT image volume dataset(s). The planning process must include the following</i>
	MBS 152XX <sup>8</sup>	<i>Radiation oncology treatment with IGRT imaging facilities utilising an Intensity Modulated Treatment Delivery (Fixed or Dynamic Gantry) Mode at each attendance at which treatment is given using a IMRT Plan (in association with MBS Item XXXX)</i>
Belge (INAMI 2014)	444452 444463	Traitement par irradiation externe 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
Québécoise (RAMQ 2013)	08564 <sup>9</sup>	Radiothérapie avec modulation d'intensité
	<b>08504</b>	<b>Radiothérapie avec modulation d'intensité par planification inverse</b>

### 1.6.2 Prise en charge à l'étranger

Une recherche manuelle a identifié plusieurs documents de polices d'assurances santé américaines qui remboursaient le traitement du cancer anal par RCMI, en 2014 et 2015. Les conclusions qui ont motivé la décision de prise en charge de quatre des principales compagnies américaines sont présentées ci-dessous :

<sup>7,8</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>9</sup> L'acte codé 08504 et l'acte codé 08564 sont mutuellement exclusifs.

- Selon HealthNet (64) : « le traitement par RCMI est « médicalement nécessaire pour le cancer du canal anal » ;
- Selon Excellus (65) : « La RCMI est considérée comme étant utile et donc médicalement appropriée pour les personnes ayant un cancer du canal anal » ;
- Selon BlueCross BlueShield of North Carolina (BCBSNC) (66) : « La RCMI peut être considéré comme une approche de radiothérapie médicalement nécessaire pour les patients avec un cancer de l'anus / canal anal »<sup>10</sup> ;
- Selon UnitedHealthcare (67) : « La RCMI est prouvée, elle est médicalement nécessaire pour traiter les sites primitifs du cancer anal ».

## 1.7 RCMI dans le cancer du canal anal

### 1.7.1 Intérêts revendiqués

La tolérance aiguë, en particulier muqueuse et cutanée, de l'association radiochimiothérapeutique utilisée dans le traitement des cancers du canal anal est souvent mauvaise, compte tenu des larges volumes de tissus radiosensibles devant être irradiés (6).

Sur un plan balistique, la RCMI permettrait une bonne couverture du volume cible en forme de U, qui comprend le canal anal et les aires ganglionnaires inguinales, iliaques internes et externes (30). Elle permettrait de délivrer une dose homogène sur le volume cible tout en préservant l'intestin grêle, le gros intestin, les têtes iliaques et les têtes fémorales (26). Elle permettrait également le traitement des patients présentant une atteinte ganglionnaire lomboartique, les techniques classiques irradiant de larges volumes pelviens et abdominaux s'accompagnent d'une toxicité plus importante (17, 30).

Ainsi, l'intérêt clinique potentiel de l'utilisation de la RCMI dans le cancer du canal anal, résiderait dans la diminution des toxicités aiguës et tardives d'ordre gastro-intestinal, cutané, uro-génital et hématologique (notamment dans le cas d'une chimiothérapie concomitante).

La toxicité aiguë peut nécessiter une interruption de l'irradiation ou une diminution des doses de chimiothérapie, ce qui dans les deux cas est potentiellement délétère pour le contrôle tumoral qui reste l'objectif principal du traitement. En diminuant la toxicité aiguë, la RCMI permettrait de réduire les interruptions de traitement et améliorerait ainsi l'efficacité (17, 26, 27).

Par ailleurs, sous réserve d'une délimitation adéquate, la RCMI offrirait la possibilité d'escalade de dose, elle permettrait potentiellement un meilleur contrôle locorégional de la tumeur sans augmenter le risque de complications liées au traitement (12, 17, 25, 27, 30).

### 1.7.2 Difficultés potentielles

L'une des difficultés de la RCMI, dans le traitement du cancer du canal anal, est le mouvement des organes dans la région pelvienne. Les structures pelviennes peuvent varier en forme, en taille et en position pendant et entre les séances d'irradiation. Ces variations sont dues à la respiration et au remplissage et la plénitude de la vessie et du rectum qui modifient la position quotidienne des OAR (intestin grêle, rectum, vessie et os pelvien) (23). L'utilisation de fortes doses avec un gradient de doses étroit, signifie qu'un changement dans le positionnement du patient ou une erreur de définition de la cible ou des volumes de traitement risquent d'induire un sous-dosage de la tumeur avec l'échec clinique qui en résulte ou déplacer le volume cible en dehors de la région des doses élevées et y substituer un organe à risque (12, 13, 23, 31). La RCMI nécessite par conséquent une délimitation minutieuse et précise des volumes cibles et des zones à risque.

<sup>10</sup> L'acte est remboursé depuis mai 2010,

## 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.

### 1.8 Recherche et sélection documentaire

#### 1.8.1 Bases automatisées de données bibliographiques

<b>Recherches sur bases de données</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Medline</i><sup>11</sup></li> </ul>
<b>Recherches complémentaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sites internet d'agence d'évaluation de technologies de santé ; site internet d'organismes professionnels<sup>12</sup> ; références des publications identifiées</li> </ul>
<b>Période de recherche</b> <sup>13</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 ; 01/2015 ;</li> <li>• Recherche initiale sur sites internet : 02/2012 ; 03/2012. Une veille bibliographique a été conduite en 01/2015</li> </ul>

#### 1.8.2 Critères de sélection (formulation PICOTS<sup>14</sup>)

##### Études cliniques

<b>Patient</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sujets présentant un cancer du canal anal</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 grade 3 à 4 selon le CTCAE<sup>15</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, survie sans colostomie</li> </ul>
<b>Délai de suivi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aucun critère de délai n'a été imposé</li> </ul>
<b>Schéma d'étude</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>En priorité</u> : étude comparative randomisée et revue systématique ;</li> <li>• <u>A défaut</u> : études comparatives non randomisées, études prospectives ;</li> <li>• <u>A défaut</u> : études rétrospectives, série de cas</li> </ul>

<sup>11</sup> L'équation de recherche est présentée en annexe 3.

<sup>12</sup> La liste des sites consultés ainsi que les résultats sont présentés en annexes 4 et 5.

<sup>13</sup> Cette période de recherche documentaire vise à actualiser l'évaluation publiée en décembre 2006 par la HAS.

<sup>14</sup> Acronyme pour « *Patient, Intervention, Comparator, Outcome, Time, Study design* ».

<sup>15</sup> *Common Terminology Criteria for Adverse Events*.

## Recommandations, guidelines, rapports de technologie de santé

<b>Recherche spécifique</b>	Documents traitant de la RCMI dans le cancer du canal anal en pratique courante
<b>Critère d'inclusion</b>	Documents statuant sur la place de la RCMI dans le cancer du canal anal

### 1.8.3 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 (cf. Figure 1).

#### Résultats

Au total, 15 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>16</sup>, soit de la deuxième étape de sélection bibliographique.

Les documents sélectionnés sont les suivants :

#### Études comparatives

- 4 études comparatives rétrospectives avec contrôle historique (68-71) ;

#### Études non comparatives

- 1 série de cas prospective (72) ;
- 6 séries de cas rétrospectives (73-78) ;

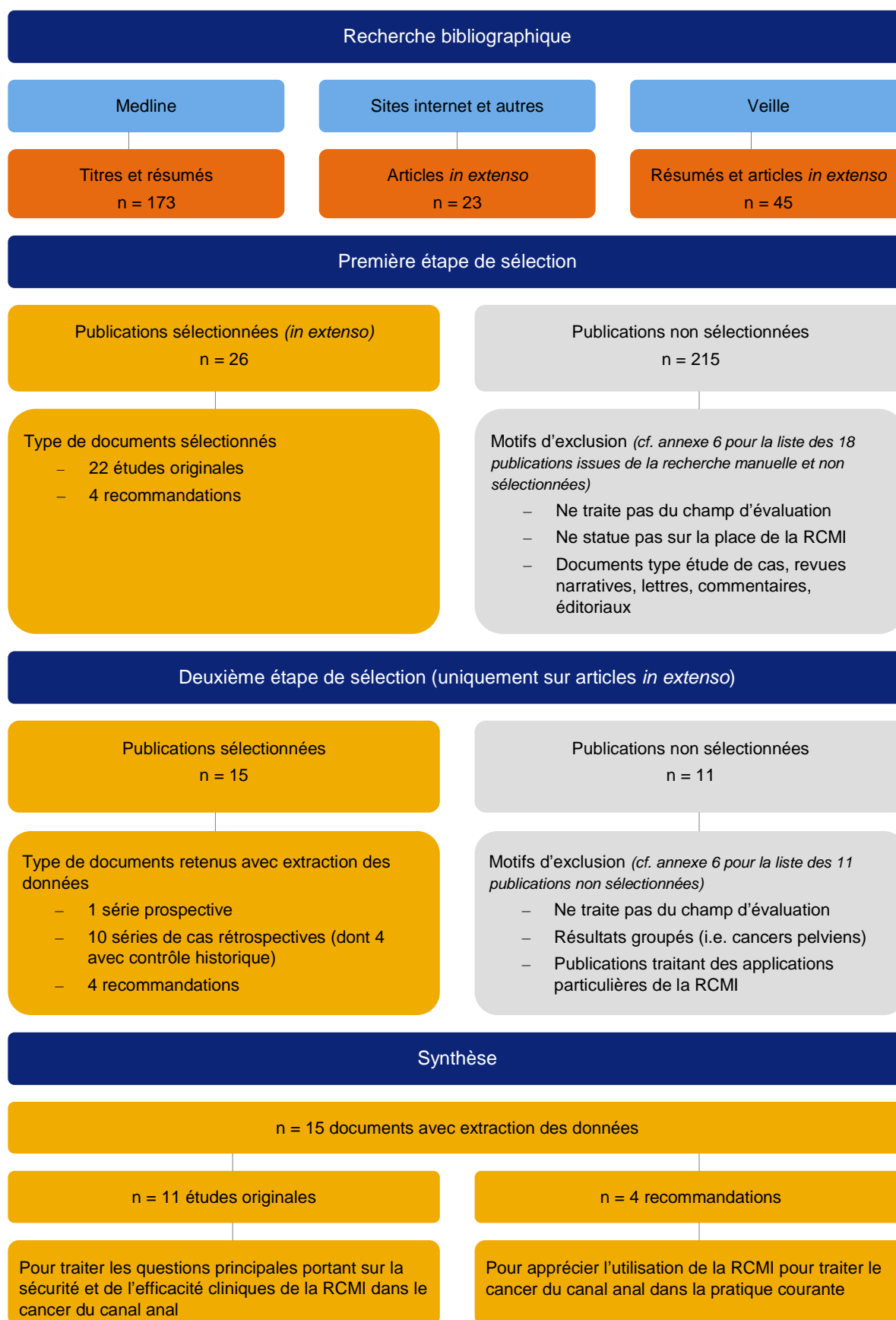
#### Recommandations

- 4 recommandations (32, 40, 79, 80).

<sup>16</sup> Cette recherche comprend la recherche de références à l'aide des listes bibliographiques des articles.



Figure 1. Processus de sélection bibliographique et synthèse des résultats



## 1.8.4 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.com](http://clinicaltrials.com) 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.

- **Functional Outcomes Following Anal Cancer Treatment (FOFACT)**

Étude américaine, promoteur Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, référence [clinicaltrials.com](http://clinicaltrials.com) NCT01853059, 18 patients à recruter, date de fin prévue aout 2014.

Il s'agit d'une étude prospective observationnelle dont l'objectif primaire est de mesurer la qualité de vie chez des patients atteints d'un cancer du canal anal et traités par RCMI et chimiothérapie concomitante.

- **BrUOG 276 : A Phase I/II Evaluation of ADXS11-001, Mitomycin, 5-fluorouracil (5-FU) and IMRT for Anal Cancer**

Étude américaine, promoteur Brown University, référence [clinicaltrials.com](http://clinicaltrials.com) NCT01671488, 25 patients à recruter, date de fin prévue mai 2018.

Il s'agit d'une étude de phase I/II dont l'objectif est d'évaluer chez les patients atteints d'un cancer anal et traités par ADXS11-001 Mitomycine, 5-FU et RCMI, le nombre d'événements indésirables et le taux de réponse clinique complète à 6 mois.

## 1.9 Groupe de travail

### 1.9.1 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 col de l'utérus<sup>17</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)* ;

<sup>17</sup> Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité dans le cancer du col de l'utérus (évaluation terminée, rapport publié et consultable sur le site de la HAS (3) ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

- *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.

### 1.9.2 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 ;
- 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.

### 1.9.3 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 (81). 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)).

### 1.9.4 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 canal anal. 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.

## 1.10 Audition des parties prenantes

### 1.10.1 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 (4). 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 canal anal est difficile pour plusieurs raisons :
  - hétérogénéité des patients (stades de cancer et comorbidités) ;
  - difficulté à recruter un nombre suffisant de patients pour assurer la puissance statistique nécessaire ;
  - le postulat que la RCMI améliore le ratio risque/bénéfice pour les patients 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.

### **1.10.2 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 qui a été adressé à la personne auditionnée pour qu'elle puisse 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.

# Sécurité et efficacité cliniques de la RCMI dans le cancer du canal anal

## 1.11 Présentation des études

Les 11 études sélectionnées et analysées ont évalué la sécurité et/ou l'efficacité clinique de la RCMI dans le cancer du canal anal (cf. Tableau 17, Annexe 7). Parmi ces 11 études, 4 études (68-71) ont rapporté de manière rétrospective des données comparatives (contrôle historique), 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, leurs effectifs et la période de recrutement des patients sont décrits ci-dessous :

Schéma d'étude	Effectifs	Période de recrutement
<b>Études rétrospectives comparatives</b>		
Dasgupta <i>et al.</i> , 2013 (69) Chuong <i>et al.</i> , 2013 (68) Dewas <i>et al.</i> , 2012 (70) Bazan <i>et al.</i> , 2011 (71)	N = 45 (RCMI) ; N = 178 (RC) N = 52 (RCMI) ; N = 37 (RC) N = 24 (RCMI) ; N = 27 (RC) N = 29 (RCMI) ; N = 17 (RC)	RC : 1991-2007 ; RCMI : 2005-2010 RC et RCMI : 2000-2011 <sup>18</sup> ; RC : 2004-2018 ; RCMI : 2004-2010 RC : 1993-2002 ; RCMI : 2003-2009
<b>Série de cas prospective</b>		
Han <i>et al.</i> , 2014 (72)	N=58	2008-2010
<b>Séries de cas rétrospectives</b>		
Call <i>et al.</i> , 2014 (73) Mitchell <i>et al.</i> , 2014 (74) DeFoe <i>et al.</i> , 2012 (75) Vieillot <i>et al.</i> , 2012 (76) Pepek <i>et al.</i> , 2010 (77) Salama <i>et al.</i> , 2007 (78)	N = 148 N = 82 N = 78 N = 39 N = 47 N = 53	NR 2007-2011 2003-2009 2007-2011 2006-2008 2000-2006

RC : radiothérapie conventionnelle.

## 1.12 Description des études

### 1.12.1 Caractéristiques démographiques

Sur les 11 études, 9 sont originaires d'Amérique du Nord (8 USA et 1 Canada) (68, 69, 71-75, 77, 78) et 2 sont françaises (70, 76). L'âge médian des patients dans les études était compris entre 55 et 61 ans et correspond à celui de la population habituellement atteinte par ce cancer. La population féminine était dominante dans l'ensemble des études avec un taux compris entre 53 % et 79,5 % (soit un sex-ratio femme/hommes compris entre 1.14 et 3.87), à l'exception de l'étude de Bazan *et al.* (71) qui comptait 47 % de femmes (cf. Annexe 8, Tableau 18).

<sup>18</sup> Dans cette étude la période de recrutement de chaque série (RC ou RCMI) n'a pas été précisée.

### 1.12.2 Caractéristiques cliniques et histopathologiques

La répartition histologique constatée dans les études paraît refléter celle qui est décrite dans la littérature (cf. § 1.2.2), les cancers prédominants sont les carcinomes épidermoïdes. Ils représentaient 100 % des cas étudiés dans 6 études, 64 % et 84 % dans deux autres études, les trois dernières études ne renseignaient pas cette donnée (cf. Annexe 8, Tableau 18).

Les taux d'atteinte ganglionnaire étaient très variables selon les études (cf. Annexe 8, Tableau 18) :

- 31,1 à 76 % des patients ne présentaient pas d'envahissement ganglionnaire N0 ;
- 9 à 40 % patients avaient un envahissement ganglionnaire N1 ;
- 6,4 à 22 % des patients avaient un envahissement ganglionnaire N2 ;
- 3 à 10,8 % des patients avaient un envahissement ganglionnaire N3.

Concernant le stade des cancers, défini d'après la taille de la tumeur et son extension au pelvis et aux organes distants (cf. Annexe 1), la répartition était hétérogène dans les études. Les patients étaient atteints d'un cancer allant du stade I au stade IV. L'incidence du stade I était comprise entre 5 et 13 % avec une valeur médiane<sup>19</sup> toutes études confondues de 9 %. Les stades II et III étaient les plus fréquents avec une incidence médiane<sup>20</sup>, toutes études confondues, respectivement de 44,9 % (20-58) et de 37 % (20,6-70). Seules trois études ont inclus des patients au stade IV, avec des incidences de 2, 6 et 7 %. Trois études ne renseignaient pas cette donnée (cf. Annexe 8, Tableau 18).

L'incidence des patients VIH positifs était variable, elle était comprise entre 6 et 19 % selon les études (cf. Annexe 8, Tableau 18).

### 1.12.3 Interventions

#### Chirurgie antérieure

Trois séries de cas comptait des patients chez lesquels une chirurgie pré-irradiation avait été réalisée, 25 % dans l'étude de Mitchell *et al.*, 2014 (74), 33 % (3 patients) dans l'étude de Vieillot *et al.*, 2012 (76) et 33 % dans l'étude de Pepek *et al.*, 2010 (77).

#### Radiothérapie

##### • L'irradiation par RCMI

Les modalités et les doses médianes d'irradiation sont très variables d'une étude à l'autre. Les doses médianes totales sont, en règle générale, adaptées au stade tumoral et sont comprises entre 45 et 59,4 Gy. Le schéma de fractionnement et les doses par fraction sont très variables d'une étude à l'autre (cf. Annexe 8, Tableau 19).

Trois études ont opté pour une fraction de dose fixe et une augmentation du nombre de fractions en fonction du stade du cancer, il s'agit des études de Han *et al.* (72) et Pepek *et al.* (77) (1,8 Gy/fraction) et de l'étude de Mitchell *et al.* (74) (2 Gy/fraction).

Deux études ont utilisé une modalité de traitement avec un nombre de fraction standard (25 fractions) et des doses par fraction qui varient en fonction de la dose totale à distribuer. Il s'agit de l'étude de Bazan *et al.* (71) qui a utilisé des doses de 1,6 et 1,8 Gy par fraction et de l'étude de Salama *et al.* (78) qui a utilisé 3 différentes doses 1,65, 1,8 et 2 Gy.

Deux autres études ont opté pour un schéma faisant varier simultanément la dose par fraction et le nombre total de séances (fractions), il s'agit des études de Dasgupta *et al.* (69) et de Vieillot *et al.* (76). Dans la première, 3 différentes doses par fractions (1,8 ; 2 et 2,12 Gy) ont été utilisées avec

<sup>19, 20</sup> Calculée à partir des valeurs brutes des études.

un nombre total de fractions de 25 ou de 28 selon la dose totale à distribuer. Dans la deuxième, la dose totale d'irradiation est réalisée en 25, 32 ou 35 séances de 1,8 ou 2 Gy par fraction.

Dans l'étude de Chuong *et al.* (68), le nombre de fractions total n'a pas été précisé et les doses par fraction sont de 1,8 Gy ou 2 Gy.

Trois études n'ont pas renseigné le schéma de traitement (70, 73, 75).

- **L'irradiation par RC**

L'irradiation par RC a été décrite dans les 4 études qui comparaient la RCMI à la RC. La dose totale médiane était de 54 Gy dans l'étude de Bazan *et al.* (71) et de 59,4 Gy dans les études de Dewas *et al.* (70) et de Chuong *et al.* (68). Dans l'étude de Dasgupta *et al.* (69) la dose médiane n'était pas renseignée, les doses utilisées étaient comprise entre 45 et 50,4 Gy. Seule l'étude de Chuong *et al.* (68) précisait la dose par fraction (1,8 Gy), aucune des trois autres études ne renseignait cette donnée.

### Chimiothérapie concomitante

Une chimiothérapie concomitante, a été utilisée dans toutes les études. La quasi-totalité des études (hormis l'étude de Mitchell *et al.*, 2014 (74)) ont utilisé en priorité une association Fluoropyrimidine-Mitomycine C chez 70 à 98 % des patients. Une association Fluoropyrimidine-Cisplatine a été utilisée selon les études chez 2 à 11 % des patients, excepté dans l'étude de de Mitchell *et al.*, 2014 (74) où il s'agissait du traitement principal (75 % de patients) (cf. Annexe 8, Tableau 19). L'étude de Vieillot *et al.*, 2012 (76) ne précisait pas la proportion des patients traités par l'une ou l'autre des deux associations citées plus haut.

Une minorité de patients ont été traitées avec d'autres modalités de traitement chimiothérapeutique qui sont les suivantes :

- associations de diverses molécules :
  - 5-FU plus Cisplatine plus mitomycine (73) ;
  - Fluorouracil plus Cisplatine plus cetuximab (73) ;
  - Fluoropyrimidine plus Leucovorin (75) ;
  - Capécitabine plus oxaliplatine (77) ;
  - Cisplatine plus etoposide (77) ;
  - Vincristine plus ifosfamide/mesna/etoposide (77) ;
- administration d'une seule molécule :
  - Fluoropyrimidine seule (69-72, 74, 77, 78) ;
  - Mitomycine C seule (69) ;
  - Vincristine (77) ;
  - Xeloda (75).

### Suivi

Le suivi médian des patients dans les séries RCMI était compris entre 14 et 34 mois (inférieur à 24 mois dans 6 études) (cf. Tableau 11), il était plus long dans les séries des patients traités par radiothérapie conventionnelle, 60 mois dans l'étude de Dewas *et al.* (70) 73,2 mois dans l'étude de Dasgupta *et al.* (69) et 61,9 mois dans l'étude de Chuong *et al.* (68). Le rythme et la fréquence du suivi était variable selon les études (cf. Tableau 9).

## 1.13 Analyse méthodologique des études

### *Schéma et effectifs des études*

Sur les 11 études analysées, une seule était prospective (72) et 10 rétrospectives dont 6 séries de cas (73-78) et 4 études rétrospectives comparatives avec un groupe contrôle historique (68-71).



La majorité des études analysées avaient des effectifs faibles à moyens. Hormis la série rétrospective de Call *et al.*, 2014 (73) qui comptait 148 patients et l'étude de Dasgupta *et al.*, 2013 (69) qui comptait 223 patients (dont 178 traités par RTC-3D et 45 traités par RCMI) ; 3 études portaient sur moins de 50 patients (71, 76, 77) et 6 études avaient un effectif compris entre 51 et 78 patients (68, 70, 72, 74, 75, 78) (cf. Tableau 11).

### *Définition des objectifs*

Les objectifs des 11 études analysées étaient suffisamment clairs pour identifier que l'étude recueillait des données cliniques de sécurité et/ou d'efficacité (cf. Annexe 7, Tableau 17). Mais aucune étude n'apportait plus de précisions sur les critères primaires et secondaires soumis à l'évaluation.

### *Choix de la population cible*

Les objectifs des 11 études étaient clairement définis. La population cible était celle habituellement traitée par l'irradiation conventionnelle pour un cancer du canal anal.

Les critères d'inclusions étaient décrits pour toutes les études. Les critères d'exclusion n'ont été précisés que pour 4 études (71-74) (cf. Annexe 7, Tableau 17).

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

Toutes les études sauf celle de Dasgupta *et al.* (69) (qui n'avait pas pour objectif d'évaluer la toxicité) ont recueilli pour les données de toxicité au moins l'une des quatre catégories suivantes : toxicité dermatologique (DERMA), toxicité gastro-intestinale (GI), génito-urinaire (GU) et hématologique (HEMA). La gravité des effets secondaires<sup>21</sup> aigus et tardifs a été appréciée au moyen de l'échelle de toxicité CTCAE<sup>22</sup> (cf. Tableau 11).

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

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

Les onze études analysées, ont évalué l'efficacité clinique de la RCMI à partir des paramètres cliniques suivants : le contrôle local régional (contrôle LR), la survie sans colostomie (SSC), la survie sans progression (SSP), la survie sans maladie (SSM), la survie globale (SG).

Aucune définition quantitative de ces paramètres n'a été clairement précisée dans les études. (cf. Tableau 10).

Dans les six études (68-70, 72, 75, 78) qui définissent la période de suivi relative à l'évaluation de la survie (survie globale, survie sans colostomie, survie sans maladie,...), il apparaît une variabilité quant à au point de départ du suivi qui, selon les études, commence soit à partir :

- du premier jour de traitement (72) ;
- de la date de fin de traitement (69, 75) ;
- de la date du diagnostic histopathologique (68, 70, 78).

### *Notion « d'arrêt de traitement » et « d'interruption de traitement » dans les études*

Huit études ont rapporté le taux de patients qui avaient interrompu le traitement pour toxicité et la durée médiane d'interruption (69-72, 74, 75, 77, 78).

<sup>21</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>22</sup> *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (Annexe 2).

Seules, quatre études ont rapporté le taux de patients qui avaient arrêté le traitement (70, 71, 73, 76). Toutefois, les définitions retenues pour qualifier la « fin de traitement » n'étaient pas claires et ne permettaient pas de discriminer entre une interruption ou un arrêt de traitement.

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

La majorité des études (8 études) ont renseigné le taux des patients vivants au dernier suivi et les décès associés au traitement anticancéreux (cf. tableau 13).

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

Les résultats présentés dans les études concernaient globalement des données d'efficacité et/ou de sécurité. Il est cependant difficile de juger de la cohérence de ces résultats avec les objectifs fixés du fait de l'absence d'une définition précise de ces derniers dans les études.

#### *Synthèse des principales limites méthodologiques identifiées dans les études analysées*

Les études analysées dans ce rapport, sont de faible niveau de preuve, elles présentent les limites méthodologiques suivantes :

- Il s'agit en majorité séries de cas rétrospectives, monocentriques de faible effectif ;
- les objectifs ne sont pas clairement définis (en termes d'objectifs primaires et secondaires) (cf. Annexe 7, Tableau 17) ;
- les patients sont hétérogènes notamment en termes de stade de cancer (cf. Annexe 8, Tableau 18) ;
- les paramètres d'évaluation de l'efficacité ne sont pas définis de manière précise (cf. Tableau 10) ;
- dans les études multicentriques de DeFoe *et al.* (75) et de Call *et al.* (73), les populations et les modalités de traitement (radiothérapie et chimiothérapie) sont hétérogènes entre les différents centres ;
- dans l'étude prospective de Han *et al.* (72) les résultats de patients présentant un cancer anal sont compilés avec ceux des patients présentant à la fois un cancer anal et périanal ;
- la période de recueil des événements tardifs et des données d'efficacité clinique (récidive et survie) n'est pas adaptée, le suivi est inférieur à 24 mois dans 6 études (cf. Tableau 11) ; ceci introduit une sous-estimation des résultats obtenus ;
- manque de précision de l'estimation des résultats (IC95 %).

Les quatre études rétrospectives qui comparent des séries de cas de patients traités par RCMI à des séries de cas traités par RC (contrôle historique) (68-71), présentaient, outre les éléments cités plus haut, des biais et limites spécifiques :

- Biais de sélection : différence dans le pronostic de base des patients entre les deux séries. Dans les études de Bazan *et al.* (71), Dasgupta *et al.* (69) et Chuong *et al.* (68), les patients traités par RCMI présentaient une extension ganglionnaire plus importante que celle des patients traités par RC du fait de l'utilisation systématique du PET Scan pour le diagnostic dans le groupe RCMI ;
- Biais d'exécution : l'évolution dans le temps des pratiques de diagnostic et de traitement a introduit une différence entre les deux séries en termes de modalités d'exécution. Dans l'étude de Dasgupta *et al.* (69) les doses d'irradiation et de modalités de traitement chimiothérapeutique sont différentes entre les deux groupes. Dans l'étude de Chuong *et al.* (68) les doses d'irradiation sont différentes entre les deux groupes et il existe en plus une hétérogénéité entre les patients de la série RCMI du fait de l'évolution dans le temps d'un traitement RCMI, boost séquentiel dans un premier temps puis RCMI avec boost intégré ;
- Déséquilibre d'effectifs dans les études de Bazan *et al.* (71), Dasgupta *et al.* (69) et Chuong *et al.* (68) ;

- Différence de durée de suivi médian, plus longue dans le groupe contrôle historique par rapport au groupe traité par RCMI dans les études de Dasgupta *et al.* (69), Dewas *et al.* (70) et Chuong *et al.* (68).

Il convient par ailleurs de noter, qu'une grande hétérogénéité existe entre les études analysées dans ce rapport pour ce qui concerne :

- les populations étudiées, (sex-ratio, stades de cancer) ;
- les traitements (doses d'irradiations, schéma de fractionnement, doses par fraction et régimes de chimiothérapie) ;
- la durée de suivi médian (14 à 52 mois) des patients ;
- le rythme de suivi des patients ;
- les modalités d'évaluation de l'efficacité.

Tableau 9. Modalités de suivi des patients dans les études analysées et échelle d'évaluation des effets secondaires

Auteur, année de publication, pays (réf)	Échelle d'évaluation des effets secondaires aigus et/ou tardifs	Rythme de suivi des patients
Call <i>et al.</i> , 2014 (73) Etats-Unis	évalués à l'aide du CTCAE (v3.0)	Pas de description de suivi « standard » dans cette étude du fait de la compilation des données rétrospectives provenant de diverses institutions
Han <i>et al.</i> , 2014 (72) Canada	évalués à l'aide du CTCAE (v3.0)	suivi hebdomadaire pendant le traitement Suivi tous les mois pendant 3 mois puis tous les 3 mois pendant 2 à 3 ans et ensuite tous les 6 mois
Dasgupta <i>et al.</i> , 2013 (69) Etats-Unis	Pas de recueil des données de sécurité dans cette étude	Suivi toutes les 6 semaines après traitement jusqu'à obtention d'une réponse complète Puis tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois pendant 5 ans et ensuite annuellement Examens (clinique, iconographique, histopathologique)
Chuong <i>et al.</i> , 2013 (68) Etats-Unis	évalués à l'aide du CTCAE (v4.0)	suivi tous les 3 à 6 mois pendant 5 ans puis annuellement examens (clinique, biologique, et iconographique)
Mitchell <i>et al.</i> , 2014 (74) Etats-Unis	évalués à l'aide du CTCAE (v4.0)	suivi hebdomadaire pendant le traitement suivi à 3 mois et à 6 mois pour la première année, tous les 3 à 4 mois pour 2 ans, ensuite tous les 6 mois examens (clinique, biologique, et iconographique)
Dewas <i>et al.</i> , 2012 (70) France	évalués à l'aide du CTCAE (v3.0)	suivi hebdomadaire pendant le traitement un effet tardif était défini comme survenant après 6 mois après la fin du traitement suivi tous les 3 mois pour la première année, ensuite tous les 4 mois pour 3 ans examens (clinique, histopathologique)
DeFoe <i>et al.</i> , 2012 (75) Etats-Unis	évalués à l'aide du CTCAE (v3.0)	suivi hebdomadaire pendant le traitement suivi 1 mois après le traitement, tous les 3 mois pour 2 ans, ensuite tous les 6 à 12 mois par la suite examens (clinique, histopathologique/biologique, et iconographique)
Vieillot <i>et al.</i> , 2012 (76) France	évalués à l'aide du CTCAE (v3.0)	suivi hebdomadaire pendant le traitement suivi tous les 3 mois pour la première année, ensuite tous les 6 mois un effet tardif était défini comme survenant à 3 mois ou plus tard après la fin du traitement de radiothérapie

Auteur, année de publication, pays (réf)	Échelle d'évaluation des effets secondaires aigus et/ou tardifs	Rythme de suivi des patients
Bazan <i>et al.</i> , 2011 (71) Etats-Unis	évalués à l'aide du CTCAE (v3.0) suivi hebdomadaire	suivi hebdomadaire pendant le traitement suivi tous les 2 à 3 mois pour la première année, puis tous les 3 à 4 mois durant les 2 et 3 ans après traitement
Peppek <i>et al.</i> , 2010 (77) Etats-Unis	évalués à l'aide du CTCAE (v3.0)	Non renseigné
Salama <i>et al.</i> , 2007 (78) Etats-Unis	évalués à l'aide du CTCAE (v3.0)	suivi hebdomadaire pendant le traitement suivi tous les 3 mois pour les deux premières années, puis tous les 6 à 12 mois après traitement examens (clinique, histopathologique/biologique, et iconographique)

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

Tableau 10. Critères d'évaluation de l'efficacité clinique dans les études analysées

Auteur, année de publication, pays (réf)	Définition des critères d'évaluation de l'efficacité dans les études
Han <i>et al.</i> , 2014 (72) Canada	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Calculs de survie</b> : calculés à partir de la date du premier jour de traitement jusqu'au décès ;</li> <li>▪ <b>Survie sans colostomie</b> : calculée de la date du premier jour de traitement par RCMI jusqu'à la date de réalisation de la colostomie ou décès ;</li> <li>▪ <b>Survie sans récurrence locale</b> : calculée à partir de la date du premier jour de traitement par RCMI jusqu'à l'apparition de la récurrence tumorale secondaire ;</li> <li>▪ <b>Survie sans récurrence locorégionale</b> : calculée à partir de la date du premier jour de traitement par RCMI jusqu'à l'apparition de la récurrence locorégionale ;</li> <li>▪ <b>Survie sans récurrence à distance</b> : calculée à partir de la date du premier jour de traitement par RCMI jusqu'à la date d'apparition de la métastase à distance ou décès ;</li> <li>▪ <b>Survie sans progression</b> : calculée à partir de la date du premier jour de traitement par RCMI jusqu'à la date d'apparition de la récurrence locale, de la récurrence locorégionale, de la récurrence à distance ou décès, de la colostomie ou décès ;</li> <li>▪ <b>Durée de suivi moyenne</b> : calculée à partir de la date du premier jour de traitement par RCMI ;</li> <li>▪ <b>Maladie persistante</b> : échec dès le premier jour de traitement</li> </ul>
Call <i>et al.</i> , 2014 (73), Etats-Unis	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Absence de définition</b> des critères d'évaluation</li> </ul>
Chuong <i>et al.</i> , 2013 (68) Etats-Unis	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Survie globale</b> : calculés à partir de la date de la première biopsie jusqu'au décès ;</li> <li>▪ <b>Survie sans colostomie</b> : calculée à partir de la date de la première biopsie jusqu'à la réalisation de la colostomie ;</li> <li>▪ <b>Contrôle locorégional</b> : calculé à partir de la date de la première biopsie jusqu'au diagnostic d'une rechute locorégionale ;</li> <li>▪ <b>Survie sans maladie</b> : calculée à partir de la date de la première biopsie jusqu'à la première récurrence ou décès ;</li> <li>▪ <b>Survie sans métastase</b> : calculée à partir de la date de la première biopsie jusqu'à l'apparition de métastase à distance</li> </ul>
Dasgupta <i>et al.</i> , 2013 (69) Etats-Unis	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Récurrence locorégionale</b> définie comme une maladie persistante ou récidivante au niveau du canal anal ou ailleurs au niveau du pelvis ou des ganglions inguinaux ;</li> <li>▪ <b>Récurrence à distance</b> définie comme le développement de la maladie en dehors du pelvis et des ganglions inguinaux ;</li> <li>▪ <b>Calculs de survie</b> : calculés à partir de la date de fin de traitement jusqu'au décès ;</li> <li>▪ <b>Survie sans colostomie</b> : calculée de la date de fin de traitement à la date de la réalisation de la colostomie ;</li> <li>▪ <b>Survie sans récurrence locale</b> : calculée de la date de fin de traitement à la date d'échec local ;</li> <li>▪ <b>Survie sans récurrence à distance</b> : calculée à partir de la date de fin de traitement jusqu'à la date de récurrence à distance</li> </ul>
Mitchell <i>et al.</i> , 2014 (74) Etats-Unis	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Récurrence locale</b> est définie comme une maladie persistante ou récidivante au niveau du site tumoral primaire (avec ou sans métastase) ;</li> <li>▪ <b>Récurrence locorégionale</b> définie comme le développement de la maladie (avec ou sans métastase) au niveau du site tumoral</li> </ul>

Auteur, année de publication, pays (réf)	Définition des critères d'évaluation de l'efficacité dans les études
	primaire ou au niveau du pelvis et de la région inguinale
Dewas <i>et al.</i> , 2012 (70) France	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Réponse complète</b> : définie comme l'absence de toute tumeur résiduelle ;</li> <li>▪ <b>Réponse partielle</b> : réponse au traitement <math>\geq 30\%</math> ;</li> <li>▪ <b>Maladie stable</b> : réponse au traitement <math>\leq 30\%</math> ;</li> <li>▪ <b>Survie globale, survie sans colostomie, survie sans maladie, survie sans récurrence locale régionale</b> : calculées de la date du diagnostic jusqu'au décès ou jusqu'aux dernières nouvelles du patient.</li> </ul>
DeFoe <i>et al.</i> , 2012 (75) Etats-Unis	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Réponse clinique</b> : définie comme absence de preuve radiographique ou clinique de tumeur résiduelle ;</li> <li>▪ <b>Calculs de survie</b> : calculés à partir de la date de fin de traitement jusqu'au décès ;</li> <li>▪ <b>Survie sans colostomie</b> : calculée de la date de fin de traitement à la date de la réalisation de la colostomie ;</li> <li>▪ <b>Survie sans récurrence locale</b> : calculée de la date de fin de traitement à la date d'échec local</li> </ul>
Vieillot <i>et al.</i> , 2012 (76) France	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Absence de définition</b> des critères d'évaluation</li> </ul>
Bazan <i>et al.</i> , 2011 (71) Etats-Unis	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Échec locorégional</b> : défini comme la présence d'un signe clinique de progression au siège primitif de la tumeur, de ganglions inguinaux, de ganglions pelviens ou encore d'une biopsie positive prélevée au siège primitif de la tumeur ;</li> <li>▪ <b>Maladie persistante</b> mais stable au siège de la tumeur primitive non définie comme un échec locorégional en absence de biopsie positive</li> </ul>
Pepek <i>et al.</i> , 2010 (77) Etats-Unis	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Récurrence locorégionale</b> définie comme une maladie persistante pelvienne ou une maladie récidivante incluant un envahissement des ganglions inguinaux ou iliaques</li> </ul>
Salama <i>et al.</i> , 2007 (78) Etats-Unis	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Survie sans colostomie</b> : calculée de la date du diagnostic à la date de la réalisation de la colostomie ou à la date du décès ;</li> <li>▪ <b>Survie sans récurrence locale</b> : calculée de la date du diagnostic à la date de traitement pour un échec local, avec censure des données des patients décédés ou perdus de vue</li> </ul>

## 1.14 Résultats cliniques

### 1.14.1 Toxicité

Seules 10 études ont rapporté les résultats de toxicité, l'étude de Dasgupta *et al.* (69) n'avait pas pour objectif de recueillir ces données. Dans ce chapitre, sont reportés les résultats portant sur les toxicités aiguës et tardives de grade 3 à 4. La nature des événements est très peu explicitée dans les études, ils sont regroupés dans la majorité des études dans une catégorie générique (i.e. toxicité GI, GU,...). En conséquence, dans le présent rapport, les résultats sont décrits pour chaque étude par type de toxicité : gastro-intestinales (GI), génito-urinaire (GU), dermatologiques (DERMA) et hématologique (HEMA) et sont présentés en fonction du type d'étude. Les résultats sont également présentés sous forme de tableaux en fin de chapitre (tableau 11).

### Toxicité gastro-intestinale de grade 3-4

#### Étude rétrospectives comparatives RCMI vs RC (contrôle historique)

Chuong *et al.*, 2013 (68) ont comparé un groupe contrôle historique de 37 patients traités par RC et un groupe de 52 patients traités par RCMI. Les caractéristiques des patients étaient similaires pour les deux groupes (cf. annexe 8 tableau 17) mais le stade tumoral était significativement plus avancé dans le groupe RCMI avec une incidence de stade III de 46,2 % vs 21,6 % dans le groupe RC ( $p=0,011$ ). La dose médiane d'irradiation était significativement plus élevée chez les patients traités par RC (RCMI 56 Gy vs RC 59,4 Gy  $p=0,038$ ). Chez les patients traités par RCMI, la technique a évolué dans le temps, les premiers patients (19 %) ont été traités par une technique de *boost* séquentiel, les patients suivants (81 %) avec une technique de *boost* intégré « *dose painting* ». La durée de suivi médian des patients était différente entre les deux groupes, 19 mois (3,5-125,5) pour la RCMI vs 61,9 (7,6-133,6) mois pour la RC.

Une tendance à la diminution de la toxicité GI aiguë (grade 3 et 4) est apparue dans le groupe RCMI, mais elle n'était pas significativement différente entre les deux groupes, 9,6 % pour la RCMI vs 29,7 % pour la RC ( $p=0,06$ ). La toxicité tardive GI (grades 3 et 4), était significativement plus élevée pour la RC 24,3 % vs 5,8 % pour la RCMI ( $p=0,012$ ). La nature des événements de toxicité n'a pas été précisée dans cette étude.

Outre le caractère rétrospectif de recueil des données, les deux groupes sont différents en termes : d'effectif, de stade tumoral, de doses de traitement et de durées médianes de suivi des patients. De plus, la courte durée de suivi des patients traités par RCMI risque de sous-estimer le taux réel des événements tardifs. Compte tenu de ces limites, il n'est pas possible de conclure.

Dewas *et al.*, 2012 (70) ont comparé un groupe contrôle historique de 27 patients traitées par RC à un groupe de 24 patients traités par RCMI. Les caractéristiques des patients et des tumeurs étaient similaires entre les deux groupes (cf. annexe 8 tableau 17). L'irradiation a été délivrée en 2 séquences (CTV1<sup>23</sup> et CTV2<sup>24</sup>) avec des doses d'irradiation médiane significativement similaires pour les deux groupes. Pour le CTV1 la dose médiane était de 36 Gy : RCMI (30,6 ; 45) et RC (30 ; 45). Pour le CTV2 la dose médiane était de 59,4Gy : RCMI (30,6-66,6) et RC (32,4-66,6). La durée de suivi médian était différente entre les deux groupes, 23 mois (15,6-38,4) pour la RCMI vs 60 (45,6-69,6) pour la RC.

Les toxicités GI aiguë (diarrhée) et tardive (hémorragie rectale) (grade 3 et 4) n'étaient pas significativement différentes entre les deux groupes. Toxicité GI aiguë : RCMI 4,2 % vs RC 3,7 % ( $p=1$ ) et toxicité GI tardive : RCMI 0 % vs RC 3,9 % ( $p=1$ ), le délai moyen d'apparition de la toxicité GI tardive n'a pas été précisé. Les auteurs ont expliqué la faible toxicité constatée dans le groupe RC par rapport aux taux publiés dans la littérature par le fait que leur technique de radiothérapie con-

<sup>23</sup> Première séquence de traitement.

<sup>24</sup> Deuxième séquence de traitement.



ventionnelle utilisait 4 champs, ce qui la rendait plus conformationnelle que les techniques utilisées par les autres équipes (2 champs).

Les principales limites méthodologiques de cette étude sont le caractère rétrospectif de recueil des données et la différence entre les deux groupes en termes de durées médianes de suivi qui rend incertaine la comparaison du taux d'événements tardifs entre les deux séries. De plus, la courte durée de suivi des patients traités par RCMI risque de sous-estimer le taux réel des événements tardifs.

Bazan *et al.*, 2011 (71) ont comparé un groupe contrôle historique de 17 patients traitées par RC et un groupe de 29 patients traités par RCMI. Les caractéristiques des patients et des tumeurs n'étaient pas significativement différentes entre les deux groupes même si le stade tumoral semblait plus avancé chez les patients du groupe RC (cf. annexe 8 tableau 17). La dose médiane d'irradiation était de 54 Gy pour les patients des deux séries RCMI (45-62,4) et RC (45-59,4). La durée de suivi médian était différente entre les deux groupes, 26 mois (3-117) pour le groupe RC vs 32 (1-77) pour le groupe RCMI. La nature des événements de toxicité n'a pas été précisée dans cette étude.

La toxicité GI aiguë (grade 3 et 4) était de 7 % pour le groupe RCMI vs 29,7 % pour le groupe RC, mais le degré de significativité n'a pas été renseigné ; La toxicité tardive (grade 3 et 4) n'a pas été renseignée.

Outre le caractère rétrospectif de recueil des données, les principales limites de cette étude sont le très faible effectif et la différence de durée de suivi entre les deux groupes. Les auteurs ont conclu qu'une étude avec un effectif plus important et une durée de suivi plus longue, était nécessaire pour confirmer les résultats de cette étude, notamment pour la toxicité tardive

## Série de cas

### *Prospective monocentrique*

Han *et al.*, 2014 (72), ont observé sur une série de 54 patients traités à une dose d'irradiation comprise entre 45 et 63 Gy (selon le stade d'avancement clinique) et suivis sur une durée médiane de 34 mois (2,8-51,6), une toxicité GI aiguë chez 10 % des patients (5 % diarrhée et 5 % proctite). Les résultats de toxicité GI tardive n'ont pas été renseignés.

Les résultats de cette étude sont à considérer avec réserve du fait de la compilation par les auteurs de résultats de patients présentant un cancer anal avec ceux des patients présentant à la fois un cancer anal et périanal.

### *Rétrospectives multicentriques*

Call *et al.*, 2014 (73), ont observé sur une série de 148 patients, traités par RCMI à une dose d'irradiation médiane de 51,25 Gy (43,2-61,20) et suivis sur une durée médiane de 26,8 mois (0-74) des taux de toxicité GI aiguë de 11 % et de toxicité tardive de 3 %. La nature des événements de toxicité n'a pas été précisée dans cette étude.

Pepek *et al.*, 2010 (77) ont observé sur une série de 47 patients, traités par RCMI à une dose d'irradiation médiane de 54 Gy (37,8-64) et suivis sur une durée médiane de 14 mois (3-33), une toxicité GI aiguë chez 13 % des patients (diarrhée 9 %, nausée 2 %, vomissements 2 %). Le taux de toxicité tardive n'a pas été renseigné.

Salama *et al.*, 2007 (78) ont observé sur une série de 53 patients, traités par RCMI à une dose d'irradiation médiane de 51,5 Gy (32-60,9) et suivis sur une durée médiane de 14,5 mois (5,2-102,8) une toxicité GI aiguë chez 15,1 % des patients, la nature des événements de toxicité n'a pas été précisée dans cette étude. Le taux de toxicité tardive n'a pas été renseigné.

DeFoe *et al.*, 2012 (75) ont observé, sur une série de 78 patients, traités par RCMI à une dose d'irradiation médiane de 55,8 Gy (45 ; 67,6) et suivis sur une durée médiane de 16 mois (0-72) la toxicité GI aiguë était de 27,7 %.

Les résultats de ces quatre études sont à prendre avec beaucoup de réserve du fait de leur nature rétrospective, multicentrique qui introduit inévitablement une hétérogénéité dans les protocoles de traitement et dans les données recueillies dans les différents centres. De plus dans les deux études de Pepek *et al.* (77) et Salama *et al.* (78) la durée de suivi est trop courte pour permettre d'estimer le taux réel de toxicité tardive.

### Rétrospectives monocentriques

Mitchell *et al.*, 2014 (74) ont observé, sur une série de 65 patients, traités par RCMI à une dose d'irradiation médiane de 54 Gy (50-212,8) au niveau du site tumoral primaire et suivis sur une durée médiane de 19 mois (1-49), une toxicité GI aiguë chez 9 % des patients (essentiellement diarrhée et vomissement mais les taux ne sont pas précisés). Le taux de toxicité tardive était de 3 %, il s'agissait de toxicité rectale. A l'instar des deux études précédentes, la durée de suivi est trop courte pour permettre d'estimer le taux réel de toxicité GI tardive.

Vieillot *et al.*, 2012 (76), ont observé sur une série 39 patients, traités par RCMI à des doses médianes de 45 Gy (40-45) au niveau du PTV1 et de 63 Gy (40-65) au niveau du PTV2 (boost de 14,4 à 20 Gy) et suivis sur une durée médiane de 24 mois (3-52) des taux de toxicité GI aiguë de 10 % et de toxicité tardive de 7 %, la nature des événements de toxicité n'a pas été précisée dans cette étude.

La nature des événements de toxicité GI aiguë et tardive était très peu explicitée dans les études. Quand ils étaient décrits (5 études sur 10), il s'agissait pour la toxicité aiguë de : diarrhée, de nausée et de vomissements, dans la majorité des cas.

Le taux de toxicité GI aiguë (de grade 3 et 4) était compris entre 4 % et 27,7 % selon les études, avec toutefois un taux prédominant inférieur à 10 %.

Dans l'étude de DeFoe *et al.* (75) qui retrouve un taux de 27,7 %, les auteurs n'expliquent pas les raisons de ce taux important.

La toxicité GI tardive (grade 3-4) était très peu documentée, probablement du fait de la courte durée de suivi dans les études. Seules 4 études ont rapporté des taux compris entre 3 et 7 % d'événements sans toutefois en préciser la nature.

Concernant la comparaison de la RCMI à la RTC-3D, sur la base des données rétrospectives de trois études ayant comparé des séries ayant traité les patients par RCMI à des séries historiques ayant traité des patients par RC.

Une première étude n'a pas montré pas de différences entre les deux groupes, elle présentait comparée à la littérature un taux relativement faible d'événements GI aigus (4 %) dans le série de patients traités par RC. Ce faible taux a été justifié par les auteurs par l'utilisation d'une technique de radiothérapie conventionnelle avec irradiation par 4 champs (au lieu de 2), plus conformationnelle que celles utilisées dans les autres études ce qui permettrait selon les auteurs une meilleure épargne des OAR (70)

Deux études (68, 71) ont montré une tendance à la diminution de la toxicité aiguë GI (grades 3-4), en faveur des patients traités par RCMI mais les limites méthodologiques de ces études ne permettent pas de conclure de manière probante

## Toxicité génito-urinaire de grade 3 à 4

### Étude rétrospectives comparatives RCMI vs RC (contrôle historique)

Dans l'étude de Chuong *et al.*, 2013 (68) décrite plus haut (cf. § toxicité GI) aucune différence significative en termes de toxicité GU aiguë n'a été observée entre les patients traités par RC (n=37) et les patients traités par RCMI (n=51), RC 5,4 % vs RCMI 0 % (p=0,09). Aucune toxicité GU tardive n'a été observée chez les patients des deux groupes. Il faut souligner cependant que dans cette étude, la dose médiane d'irradiation était significativement plus élevée chez les patients traités par RC 59,4 Gy vs 56 Gy RCMI (p=0,038) et que la durée de suivi médian plus courte dans

le groupe RCMI 19 mois (3,5-125,5) vs 61,9 mois (7,6-133,6) pour le groupe RC, ne permet pas une estimation précise du taux d'événements tardifs.

Dans l'étude de Dewas *et al.*, 2012 (70) décrite plus haut (cf. § toxicité GI), aucune toxicité aiguë n'a été rapportée pour les deux groupes de patients. Quant à la toxicité tardive, 12,5 % des patients du groupe RC (n=27) ont déclaré une impuissance sexuelle contre 0 % dans le groupe RCMI (n=24), mais la différence n'était pas significative ( $p=1$ ). Ces résultats sont incertains du fait de la différence de durée de suivi médian entre les deux groupes, 23 mois (15,6-38,4) pour le groupe RCMI vs 60 mois (45,6-69,6) pour le groupe RC.

## Série de cas

### *Prospective monocentrique*

Dans la cohorte prospective de Han *et al.*, 2014 (72), sur 54 patients traités à une dose d'irradiation comprise entre 45 et 63 Gy (selon le stade d'avancement clinique) et suivis sur une durée médiane de 34 mois (2,8-51,6), aucune toxicité GI aiguë ou tardive n'a été observée.

### *Rétrospectives multicentriques*

Dans l'étude de DeFoe *et al.*, 2012 (75) sur 78 patients, traités par RCMI à une dose d'irradiation médiane de 55,8 Gy (45 ; 67,6) et suivis sur une durée médiane de 16 mois (0-72) la toxicité GU aiguë était de 0 %.

Dans l'étude de Pepek *et al.*, 2010 (77) sur 47 patients, traités par RCMI à une dose d'irradiation médiane de 54 Gy (37,8-64) et suivis sur une durée médiane de 14 mois (3-33), la toxicité GU aiguë était de 2 %.

Dans les deux études de Call *et al.*, 2014 (73) et Salama *et al.*, 2007 (78) décrites plus haut (cf. toxicité GI) le taux de toxicité GU aiguë était de 0 %.

Aucune des quatre études analysées ci-dessus n'a renseigné ou observé une toxicité GU tardive, ce qui pourrait être expliqué par les courtes durées de suivi des patients dans ces études.

### *Rétrospectives, monocentriques*

Mitchell *et al.*, 2014 (74) ont observé, sur une série de 65 patients, traités par RCMI à une dose d'irradiation médiane 54 Gy [50-212,8] et suivis sur une durée médiane de 19 mois [1-49] une toxicité GU aiguë chez 2 % des patients. Le taux de toxicité tardive était de 0 %.

Vieillot *et al.*, 2012 (76), ont observé, sur une série 39 patients, traités par RCMI avec des doses médiane de 45 Gy (40-45) au niveau du PTV1 et de 63 Gy (40-65) au niveau du PTV2 (boost de 14,4 à 20 Gy) et suivis sur une durée médiane de 24 mois (3-52) une toxicité GU aiguë chez 5 % des patients. Le taux de toxicité tardive était de 0 %.

La toxicité GU aiguë (grades 3 et 4) est rare, 5 études ont rapporté un taux de 0 %, 3 études un taux inférieur à 5 %, 2 études n'ont pas renseigné cette donnée.

La toxicité tardive (grades 3 et 4) était également très peu documentée, 4 études n'ont pas renseigné cette donnée et 6 études ont rapporté un taux de 0 %.

Concernant la comparaison de la RCMI à la RTC-3D, sur la base des données rétrospectives des deux études ayant comparé des séries ayant traité les patients par RCMI aux séries historiques ayant traité les patients par RC, ces études ont montré :

- pour la première, une tendance à la diminution des événements aigus en faveur de la RCMI (68) ;
- pour la seconde, une tendance à la diminution du taux d'impuissance dans la série traitée par RCMI (70).

Mais, compte tenu des limites méthodologiques de ces études, il n'est pas possible de conclure de manière probante.

## Toxicité hématologique de grade 3 à 4

Du fait de l'utilisation systématique d'une radiochimiothérapie dans cette population cible, la toxicité HEMA est importante, elle a été rapportée dans 10 études. La majorité des études ont compilé les différents événements hématologiques (7 sur 10) (71, 73-78), 1 étude a rapporté uniquement les résultats relatifs à la neutropénie (70) et 2 études ont identifié individuellement les événements (anémie, leucopénie, neutropénie et thrombocytopenie) (68, 72).

### Études rétrospectives comparatives RCMI vs RC (contrôle historique)

Dans l'étude de Chuong *et al.*, 2013 (68) décrite plus haut (cf. § toxicité GI) aucune différence significative n'a été observée entre les patients traités par RC (n=37) et les patients traités par RCMI (n=51) en termes de toxicité HEMA ; pour la leucopénie : RCMI 28,8 % vs. RC 37,8 %  $p=0,372$ , pour l'anémie : RCMI 13,5 % vs RC 18,9 %  $p=0,486$ , et pour la thrombocytopenie : RCMI 21,2 % vs RC 8,1 %  $p=0,559$ . Il convient cependant de rappeler que, dans cette étude, la dose médiane d'irradiation était supérieures dans le groupe RC, 59,4 Gy vs 56 Gy pour la RCMI ( $p=0,038$ ).

Dans l'étude de Dewas *et al.*, 2012 (70) décrite plus haut (cf. § toxicité GI), pour des modalités de traitement comparables entre les deux groupes en termes de chimiothérapie et de dose d'irradiation médiane, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes pour la survenue de la neutropénie : RCMI 4,2 % vs RC 3,7 %  $p=1$ .

Dans l'étude de Bazan *et al.*, 2011 (71) décrite plus haut (cf. § toxicité GI), pour des modalités de traitement comparables en termes de chimiothérapie et de dose médiane d'irradiation, le taux de toxicité HEMA était de 21 % dans le groupe RCMI vs 29 % dans le groupe RC, mais le degré de significativité n'a pas été renseigné par les auteurs.

### Séries de cas

#### *Prospective monocentrique*

Dans la cohorte prospective de Han *et al.*, 2014 (72), sur 54 patients traités à une dose d'irradiation comprise entre 45 et 63 Gy (selon le stade d'avancement clinique) et une chimiothérapie à base de Fluoropyrimidine-Mitomycine C, la toxicité HEMA a été observée chez 41 % des patients.

#### *Rétrospectives multicentriques*

Dans l'étude de DeFoe *et al.*, 2012 (75) sur 78 patients, traités par RCMI à une dose d'irradiation médiane de 55,8 Gy (45-67,6) et une chimiothérapie à base de Fluoropyrimidine associée à la MMC ou au CDDP, la toxicité HEMA a été observée chez 42,9 % des patients.

Dans l'étude de Pepek *et al.*, 2010 (77) sur 47 patients, traités par RCMI à une dose d'irradiation médiane de 54 Gy (37,8-64) et une chimiothérapie à base de Fluoropyrimidine-Mitomycine C, la toxicité HEMA a été observée chez 24 % des patients.

Dans l'étude de Call *et al.*, 2014 (73) sur 148 patients, traités par RCMI à une dose d'irradiation médiane de 51,25 Gy (43,2-61,20) et une chimiothérapie à base de Fluoropyrimidine associée à la MMC ou au CDDP, la toxicité HEMA a été observée chez 41 % des patients.

Dans l'étude de Salama *et al.*, 2007 (78) sur 53 patients, traités par RCMI à une dose d'irradiation médiane de 51,5 Gy (32-60,9) et une chimiothérapie à base de Fluoropyrimidine associée à la MMC ou au CDDP, la toxicité HEMA a été observée chez 58,5 % des patients.

#### *Rétrospectives, monocentriques*

Dans l'étude de Mitchell *et al.*, 2014 (74) sur une série de 65 patients, traités par RCMI par « boost intégré » à une dose d'irradiation médiane de 54 Gy (50-212,8), la toxicité HEMA a été observée chez 3 % des patients. Les auteurs ont expliqué ce faible taux de toxicité hématologique par la nature de l'association chimiothérapeutique utilisée, majoritairement à base de Fluoropyrimidine et

CDDP (75 % des patients), alors que dans les autres séries publiées, l'association la plus courante était la Fluoropyrimidine plus la MMC.

Dans l'étude de Vieillot *et al.*, 2012 (76), sur une série 39 patients, traités par RCMI avec « boost séquentiel » à des doses médiane de 45 Gy (40-45) au niveau du PTV1 et de 63 Gy (40-65) au niveau du PTV2 (de 14,4 à 20 Gy), et une chimiothérapie à base de Fluoropyrimidine associée à la MMC ou au CDDP, la toxicité HEMA a été observée chez 25 % des patients.

La toxicité HEMA était importante dans les études, avec des taux compris entre 21 et 43 %, deux études ont rapporté des taux inférieurs à 5 % et une étude un taux de 58,5 % :

- dans l'étude de Dewas *et al.* (70) qui a observé un taux de 4,2 %, les auteurs n'en documentent pas la cause de même qu'ils ne renseignent pas les différents stades de cancer de la population étudiée, il faut néanmoins noter que dans cette série 20 % des patients n'ont pas eu de chimiothérapie ;
- dans l'étude de Mitchell *et al.* (74), le taux de 3 % est expliqué par l'utilisation d'une association chimiothérapeutique à base de 5Fu et Cisplatine, différente de celle des autres études qui ont utilisé majoritairement une association 5FU et Mitomycine ;
- dans l'étude de Salama *et al.* (78), le taux de toxicité HEMA était de 58,5 !%. Les auteurs ont expliqué que ce taux particulièrement élevé était dû au fait que dans cette série, les patients avaient été traités sans épargne de la moelle osseuse des crêtes iliaques. Ils ont conclu qu'en réduisant la dose de rayonnement à la moelle osseuse, la toxicité hématologique pouvait être davantage réduite.

Concernant la comparaison entre la RCMI et la RTC-3D, aucune différence significative n'a pu être démontrée entre les deux techniques en termes de toxicité HEMA.

## Toxicité dermatologique de grade 3 à 4

### Études rétrospectives comparatives RCMI vs RC (contrôle historique)

Dans l'étude de Chuong *et al.*, 2013 (68) décrite plus haut (cf. § toxicité GI) une différence significative en termes de toxicité DERMA aiguë a été observée entre les patients traités par RC (n=37) et les patients traités par RCMI (n=51), RC 64,9 % vs RCMI 11,5 % (p=0,001). Aucune toxicité DERMA tardive n'a été observée chez les patients des deux groupes. Il faut souligner cependant que dans cette étude, la dose médiane d'irradiation était significativement plus élevée chez les patients traités par RC 59,4 Gy vs 56 Gy RCMI (p=0,038) et que la durée de suivi médian plus courte dans le groupe RCMI 19 mois (3,5-125,5) vs 61,9 mois (7,6-133,6) pour le groupe RC, ne permet pas une estimation précise du taux d'événements tardifs.

Dans l'étude de Dewas *et al.*, 2012 (70), pour des doses d'irradiation médiane significativement similaires entre les deux groupes, la toxicité DERMA aiguë était comparable entre les deux groupes RCMI 37,5 % vs RC 35,3 % p=0,756. La toxicité tardive n'a pas été renseignée.

Dans l'étude de Bazan *et al.*, 2011 (71), pour une dose médiane d'irradiation similaire pour les deux groupe le taux de toxicité DERMA aiguë était de 21 % dans le groupe RCMI vs 41 % dans le groupe RC mais le degré de significativité n'a pas été renseigné par les auteurs. La toxicité tardive n'a pas été renseignée.

### Série de cas

#### *Prospective monocentrique*

Dans la cohorte prospective de Han *et al.*, 2014 (72) sur 54 patients traités à une dose d'irradiation comprise entre 45 et 63 Gy (selon le stade d'avancement clinique) et suivis sur une

durée médiane de 34 mois, la toxicité DERMA aiguë était de 46 %. La toxicité tardive n'a pas été renseignée.

#### *Rétrospectives multicentriques*

Dans l'étude de DeFoe *et al.*, 2012 (75) sur 78 patients, traités par RCMI à une dose d'irradiation médiane de 55,8 Gy (45-67,6) et suivis sur une durée médiane de 16 mois, le taux de toxicité DERMA aiguë était de 29 %. La toxicité tardive n'a pas été renseignée.

Dans l'étude de Pepek *et al.*, 2010 (77) sur 47 patients, traités par RCMI à une dose d'irradiation médiane de 54 Gy (37,8-64) et suivis sur une durée médiane de 14 mois, le taux de toxicité DERMA aiguë était de 0 %. La toxicité tardive n'a pas été renseignée.

Dans l'étude de Call *et al.*, 2014 (73) sur 148 patients, traités par RCMI à une dose d'irradiation médiane de 51,25 Gy (43,2-61,2) et suivis sur une durée médiane de 26,8 mois, le taux de toxicité DERMA aiguë était de 20 % et celui de la toxicité tardive était de 1 %.

Dans l'étude de Salama *et al.*, 2007 (78) sur 53 patients, traités par RCMI à une dose d'irradiation médiane de 51,5 Gy (32-60,9) et suivis sur une durée médiane de 14,5 mois, le taux de toxicité DERMA aiguë était de 37,7 %. La toxicité tardive n'a pas été renseignée.

#### *Rétrospectives, monocentriques*

Dans l'étude de Mitchell *et al.*, 2014 (74) sur une série de 65 patients, traités par RCMI à une dose d'irradiation médiane 54 Gy (50-212,8) au niveau du site tumoral primaire, et suivis sur une durée médiane de 19 mois, le taux de toxicité DERMA aiguë était de 17 % et celui de la toxicité tardive était de 0 %.

Dans l'étude de Vieillot *et al.*, 2012 (76) sur une série 39 patients, traités par RCMI avec des doses médiane de 45 Gy (40-45) au niveau du PTV1 et de 63 Gy (40-65) au niveau du PTV2 (*boost* de 14,4 à 20 Gy) et suivis sur une durée médiane de 24 mois, le taux de toxicité DERMA aiguë était de 42 % et celui de la toxicité tardive était de 0 %.

La toxicité DERMA aiguë (grades 3-4) était importante dans les études, il s'agissait dans la majorité des cas de toxicité cutanée (dermite aiguë). Les taux dans les études étaient compris entre 20 et 46 %.

Une seule étude a observé un taux de 0 % pour les grades (3 et 4), expliqué par les auteurs comme étant dû à la variabilité qui peut exister entre les essais en termes : d'échelles de toxicité utilisées, de doses de rayonnement, de méthodes de planification des traitements et/ou des volumes traités, de traitements chimiothérapeutiques utilisés ou enfin par la part de subjectivité due à l'évaluateur.

La toxicité DERMA tardive a été très peu décrite, 3 études ont rapporté un taux de 0 %, une étude un taux de 1 % et 6 études n'ont pas renseigné cette donnée.

Concernant la comparaison de la RCMI à la RTC-3D, sur la base des données recueillies des trois études ayant comparé des séries ayant traité les patients par RCMI aux séries historiques ayant traité les patients par RC :

- La première étude (68), a montré une diminution significative de la toxicité DERMA aiguë (grades 3-4), en faveur des patients traités par RCMI mais les limites méthodologiques de cette étude ne permettent pas de conclure de manière probante ;
- La deuxième (70) a enregistré un taux comparable entre les deux techniques. Les auteurs ont justifié cette absence de différence par leur utilisation d'une technique de radiothérapie conventionnelle, plus conformationnelle (4 champs au lieu de 2), ce qui épargnerait plus les OAR et diminuerait les taux de toxicité ;
- La troisième est la seule à avoir montré une tendance claire à la diminution de la toxicité DERMA mais le degré de significativité n'a pas été renseigné dans cette étude.

Au regard de ces éléments, il n'est pas possible de conclure de manière probante quant au gain attendu de la RCMI en matière de diminution de la toxicité DERMA.

### 1.14.1 Durée, interruptions et arrêts de traitement

#### Études rétrospectives comparatives RCMI vs RC (contrôle historique)

Dans l'étude rétrospective de Chuong *et al.*, 2013 (68), le traitement chimiothérapeutique associé à la RCMI semblait être mieux tolérée avec 7,7 % d'interruptions dans le groupe RCMI vs 29,7 % dans le groupe RC ( $p=0,009$ ). La durée médiane d'interruption du traitement était similaire pour les deux groupes (RCMI 8 jours vs RC 12,2 jours,  $p=0,2123$ ). La durée globale de traitement était significativement plus courte dans le groupe RCMI 38,5 jours vs 49 dans le groupe RC ( $p<0,0001$ ). Mais il convient de rappeler que dans cette étude, la dose totale d'irradiation était significativement plus élevée chez les patients traités par RC (RCMI 56 Gy vs RC 59,4 Gy  $p=0,038$ ).

Dans l'étude de Dewas *et al.*, 2012 (70), pour des modalités de traitement comparables en termes de chimiothérapie et de dose médiane d'irradiation (cf. § toxicité GI), le traitement a été arrêté pour toxicité chez 4 patients (11,1 %) dans le groupe RC et chez 5 patients (20,8 %) dans le groupe RCMI. 23 patients (85 %) traités par RC ont nécessité une interruption du traitement vs 6 patients (20 %) traités par RCMI ( $p<0,0001$ ). La durée médiane d'interruption du traitement chez les patients des 2 groupes était de 2 semaines (initialement programmé). La durée globale de traitement était significativement plus courte dans le groupe RCMI 47 jours vs 59 dans le groupe RC ( $p=0,0007$ ).

Dans l'étude de Bazan *et al.*, 2011 (71), pour des modalités de traitement comparables en termes de chimiothérapie et de doses médianes d'irradiation (cf. § toxicité GI), le traitement a été arrêté pour toxicité chez 3 patients (18 %) dans le groupe RC vs 2 (7 %) dans le groupe RCMI. 15 patients (88 %) traités par RC ont nécessité une interruption du traitement vs 10 patients (34,5 %) traités par RCMI ( $p=0,001$ ). La durée médiane d'interruption était significativement plus longue chez les patients traités par RC vs ceux traités par RCMI (12 jours vs 1,5 jours,  $p<0,0001$ ). La durée globale de traitement était significativement plus courte dans le groupe RCMI 40 jours vs 57 dans le groupe RC ( $p<0,0001$ ).

#### Série de cas

##### *Prospective monocentrique*

Dans la cohorte prospective de Han *et al.* 2014 (72), sur 54 patients traités à une dose d'irradiation comprise entre 45 et 63 Gy (selon le stade d'avancement clinique), le traitement a été interrompu pour toxicité chez 26 patients (soit 45 %), principalement pour dermatite (23/26 patients), la durée médiane d'interruption du traitement était de 8 jours (1-15) et le délai médian avant arrêt de traitement était 24 fractions (1-33). La durée globale de traitement n'a pas été renseignée.

##### *Rétrospectives multicentriques*

Dans l'étude de DeFoe *et al.*, 2012 (75) sur 78 patients, traités par RCMI à une dose d'irradiation médiane de 55,8 Gy (45 ; 67,6), 67 % ont interrompu le traitement, la durée médiane d'interruption était de 7 jours. La durée médiane globale de traitement était de 50 jours (17-105).

Dans l'étude de Pepek *et al.*, 2010 (77) sur 47 patients, traités par RCMI à une dose d'irradiation médiane de 54 Gy (37,8-64), 8 patients (18 %) ont interrompu le traitement, la durée médiane d'interruption était de 5 jours. La durée globale de traitement n'a pas été renseignée.

Dans l'étude de Call *et al.*, 2014 (73) sur 148 patients, traités par RCMI à une dose d'irradiation médiane de 51.25 Gy (43,2-61,2), le traitement a été arrêté chez 2 patients, les interruptions de

traitement n'ont pas été renseignées. La durée médiane globale de traitement était 40 jours (NR-NR)<sup>25</sup>

Dans l'étude de Salama *et al.*, 2007 (78) sur 53 patients, traités par RCMI à une dose d'irradiation médiane de 51,5 Gy (32-60,9), 42 % des patients ont eu une interruption de traitement. La durée d'interruption n'a pas été renseignée. La durée médiane globale de traitement était de 42 jours (NR-NR)

#### *Rétrospectives, monocentriques*

Dans l'étude de Mitchell *et al.*, 2014 (74) sur une série de 65 patients, traités par RCMI à une dose d'irradiation médiane 54 Gy (50-212,8), 6 patients soit 9 % ont arrêté le traitement et 91% des patients restant ont complété le traitement prévu sans interruption. La durée globale de traitement n'a pas été renseignée.

Dans l'étude de Vieillot *et al.*, 2012 (76) sur une série 39 patients, traités par RCMI à des doses médiane de 45 Gy (40-45) au niveau du PTV1 et de 63 Gy (40 ; 65) au niveau du PTV2 (boost de 14,4 à 20 Gy), 97 % ont complété le traitement de radiothérapie. Le nombre d'interruptions et la durée moyenne d'interruption n'ont pas été renseignés. La durée médiane globale de traitement était 50 jours (21-69).

- Dans les études qui ont traité des patients par radiochimiothérapie basée sur la RCMI,
- le taux médian d'interruption des traitements était compris entre 7,7 % et 45 % ;
  - la durée médiane d'interruption des traitements a été renseignée dans 6 études, elle était comprise entre 1.5 jours et 8 jours, excepté dans la série de patients chez lesquels un arrêt systématique de 2 semaines avait été prévue initialement dans le protocole de traitement (70) ;
  - la durée totale médiane des traitements était en général comprise entre 38,5 et 50 jours.

Concernant la comparaison de la RCMI à la RTC-3D, sur la base des données recueillies des trois études ayant comparé des séries ayant traité les patients par RCMI aux séries historiques ayant traité les patients par RC, il est apparu :

- que le traitement à base de RCMI était, pour deux études sur trois (68, 71), mieux toléré que le traitement à base de RC avec des taux d'interruptions de traitements significativement inférieurs dans les séries RCMI (7,7 % vs 29,7 % et 7 % vs 18 %) ;
- que la durée médiane du traitement était, pour deux études sur trois (68, 71), significativement plus courte dans les séries RCMI (8 vs 12,2 jours) et (1,5 vs 12 jours). Dans la troisième étude la durée d'interruption était préalablement programmée à 2 semaines quelle que soit la technique utilisée.

### **1.14.2 Efficacité clinique**

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

- Récidive locale et à distance ;
- Contrôle local et régional ;
- Survie sans maladie ;
- Survie sans progression ;
- Survie sans colostomie ;
- Survie globale.

<sup>25</sup> (NR-NR) bornes supérieures et inférieures de l'intervalle non renseignées.



La définition de ces critères n'a pas été précisée dans la majorité des études (cf. tableau 12), de même qu'ils n'ont pas tous été évalués dans l'ensemble des études.

Les résultats sont décrits dans ce chapitre par critère d'efficacité clinique, ils sont également présentés sous forme de tableau en fin de chapitre (tableau 9-10).

### 1.14.1 Récidive locorégionale et récidive distance

#### Études rétrospectives comparatives RCMI vs RC (contrôle historique)

L'étude de Dasgupta *et al.*, 2013 (69) est la seule dans ce rapport qui ne rapporte que les données d'efficacité. Les auteurs ont émis l'hypothèse que le traitement conformationnel par RCMI diminuait la toxicité du traitement mais pouvait par ailleurs augmenter le taux de récidive locorégionale. Ils ont ainsi comparé les résultats de contrôle local et les résultats de survie entre un groupe contrôle historique de 178 patients traités par RC à un groupe de 45 patients traités par RCMI. Les caractéristiques démographiques des deux groupes étaient comparables (cf. annexe 8 tableau 18) mais les patients du groupe RCMI avaient un stade d'envahissement ganglionnaire significativement plus avancé ( $p=0,02$ ). Les doses médianes d'irradiation étaient significativement plus élevées dans le groupe RCMI 54 Gy (50-56) vs RC 45 Gy (45-50,4) ( $p<0,01$ ). Le traitement chimiothérapeutique était principalement à base de fluoropyrimidine plus mitomycine-C chez 98 % des patients traités par RCMI vs 80 % des patients traités par RC ( $p<0,01$ ), de plus 60 % des patients traités par RC avaient une tumeur basaloïde vs 6 % des patients traités par RCMI ( $p<0,01$ ) ce qui a nécessité un traitement chimiothérapeutique d'induction chez ces derniers. La durée de suivi médian était différente entre les deux groupes, 27,6 mois (4-68) pour les patients traités par RCMI vs 73,2 mois (4 ; NA<sup>26</sup>) mois pour les patients traités par RC ( $p=NR$ ).

Dans le groupe RC, 24 % des patients ont présenté une récidive locale et 13 % une récidive à distance vs respectivement 11 % et 12 % dans le groupe RCMI. Le degré de significativité n'a pas été renseigné pour ces résultats.

Pour neutraliser les facteurs de confusion entre les deux groupes, les auteurs ont utilisé la technique d'ajustement par score de propension. Or, si cette technique permet de modéliser la relation entre le traitement étudié et les caractéristiques des patients afin d'aboutir à des groupes de patients comparables, elle ne permet pas de supprimer les autres biais et limites qui résident dans le caractère rétrospectif du recueil des données et la différence entre les deux groupes en termes : d'effectif, de stade tumoral, de modalités de traitement radiothérapeutique et chimiothérapeutique et de durées médianes de suivi. Toutes ces limites rendent les différences pouvant être observées entre les deux groupes incertaines.

Dans l'étude de Dewas *et al.*, 2012 (70) pour des modalités de traitement comparables en termes de chimiothérapie et de dose médiane d'irradiation (cf. § toxicité GI), 4 patients sur 24 (16,7 %) traités par RCMI ont présenté une récidive locale vs 3 patients sur 27 patients (11 %) traités par RC. 3 patients traités par RCMI (12,5 %) ont présenté une récidive régionale (lymphatique) contre 1 patient (3,7 %) traité par RC. Le degré de significativité de ces résultats n'a pas été renseigné par les auteurs.

Dans l'étude de Bazan *et al.*, 2011 (71), pour des modalités de traitement comparables en termes de chimiothérapie et de doses médianes d'irradiation (cf. § toxicité GI), 2 patients sur 29 (7 %) traités par RCMI ont présenté une récidive locale vs 7 sur 17 patients (41 %) traités par RC. Le degré de significativité de ces résultats n'a pas été renseigné par les auteurs.

Dans ces deux dernières études, les résultats comparatifs de récidive locale et à distance sont soumis à une grande incertitude du fait de la nature rétrospective du recueil des données, du faible effectif et des différences entre les deux groupes RCMI et RC en termes : d'effectifs, de facteurs pronostiques potentiels et de durée de suivi des patients.

<sup>26</sup> La valeur indiquée pour la borne supérieure de l'intervalle est erronée (23 mois), n'est pas conforme à la valeur médiane renseignée.

## Série de cas

### *Prospective monocentrique*

Dans l'étude de Han *et al.*, 2014 (72), sur 54 patients traités à une dose d'irradiation comprise entre 45 et 63 Gy (selon le stade d'avancement clinique) et suivis sur une durée médiane de 2 ans, 16 % ont présenté une récurrence locorégionale; Les résultats de cette étude sont à considérer avec réserve du fait de la compilation par les auteurs de résultats de patients présentant un cancer anal avec ceux des patients présentant à la fois un cancer anal et périanal.

### *Rétrospectives multicentriques*

Dans l'étude de Salama *et al.*, 2007 (78) sur une série de 53 patients, traités par RCMI à une dose d'irradiation médiane de 51,5 Gy (32-60,9) et suivis sur une durée médiane de 14,5 mois (5,2-102,8), 7 patients ont présenté une récurrence locale (13 %) et 4 patients (7,5 %) une récurrence à distance.

Dans l'étude de DeFoe *et al.*, 2012 (75) sur 78 patients traités par RCMI à une dose d'irradiation médiane de 55.8 Gy (45-67,6) et suivis sur une durée médiane de 16 mois (0-72), 7 patients (9,7 %) ont présenté une récurrence locale et 5 patients une récurrence à distance.

Les résultats de récurrence locale et régionale présentés dans ces deux études sont à prendre avec beaucoup de réserve du fait de leur nature rétrospective, multicentrique qui introduit inévitablement une hétérogénéité dans les protocoles de traitement et dans les données recueillies dans les différents centres. De plus la durée de suivi des patients dans ces deux études est trop courte<sup>27</sup> pour permettre d'estimer le taux réel de récurrence.

### *Rétrospectives, monocentriques*

Dans l'étude de Mitchell *et al.*, 2014 (74) sur une série de 65 patients, traités par RCMI à une dose d'irradiation médiane 54 Gy (50 ; 212,8) au niveau du site tumoral primaire, et suivis sur une durée médiane de 19 mois (1-49), 4 patients (6 %) ont présenté une récurrence locale et 4 patients (6 %) une récurrence à distance.

Dans l'étude de Vieillot *et al.*, 2012 (76) sur une série 39 patients, traités par RCMI à des doses médiane de 45 Gy (40-45) au niveau du PTV1 et de 63 Gy (40-65) au niveau du PTV2 (boost de 14,4 à 20 Gy), et suivis sur une durée médiane de 24 mois (3-52), 7 patients (18 %) ont présenté une récurrence locale et 2 patients (5 %) une récurrence à distance.

A l'instar des deux études précédentes, la courte durée de suivi médian dans ces études ne permet pas d'estimer le taux réel de récurrence dans les séries.

## 1.14.2 Contrôle local, contrôle régional

La présentation des résultats de contrôle local et/ou régional est très hétérogène selon les études. Huit études ont compilé les données de contrôle local et de contrôle régional sous le dénominateur de contrôle locorégional (LR) (68-71, 75-78). Deux études ont présenté les résultats obtenus pour le contrôle local et/ou le contrôle régional (73, 74) et une étude n'a pas renseigné ces données (72). Aucune étude n'a donné une définition précise (quantitative) de ce qui est entendu par contrôle local et/ou contrôle régional.

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

Dans l'étude de Dasgupta *et al.*, 2013 (69) décrite plus haut (cf. § 3.4.1), le contrôle LR à 2 ans n'était pas significativement différents ( $p=0,2$ ) entre les patients traités par RCMI ( $n=45$ ) et les patients traités par RC ( $n=178$ ), il était respectivement de 87 % [IC95 % : 72-94] vs 82 % [IC95 % : 75-86]. Les auteurs ont conclu que le contrôle locorégional n'était pas altéré par l'utilisation de la

<sup>27</sup> 10 % des récurrences surviennent le plus souvent dans les 3 ans (32).

RCMI. Or, toutes les limites décrites plus haut ne permettent pas de comparer les résultats des deux groupes.

Dans l'étude de Chuong *et al.*, 2013 (68) décrite plus haut (cf. § toxicité GI), aucune différence significative en termes de contrôle LR à 3 ans n'a été observée entre les patients traités par RC (n=37) et les patients traités par RCMI (n=52), RCMI 91,9 % [IC95 % : NR] vs RC 90,8 % [IC95 % : NR] ( $p>0,1$ ). De même qu'aucune différence significative n'a été observée en analyse multivariée le risque relatif était de  $RR=1,236$  [IC95 % : NR] ( $p=0,811$ ). Il convient de souligner que la dose médiane d'irradiation était significativement plus élevée dans le groupe traité par RC (RCMI 56 Gy vs RC 59,4 Gy  $p=0,038$ ) de même que l'incidence du stade clinique III était plus élevée dans le groupe RCMI. Dans un tel contexte, les données comparatives de contrôle local et/ou régional sont à considérer avec réserve.

Dans l'étude de Dewas *et al.*, 2012 (70) décrite plus haut (cf. § toxicité GI), aucune différence significative ( $p=0,43$ ), en termes de contrôle LR à 2 ans n'a été observée entre les patients traités par RC (n=27) et les patients traités par RCMI (n=24), RCMI 63 % [IC95 % : NR] vs RC 76,5 % [IC95% : NR] les doses d'irradiation médiane étaient significativement similaires entre les deux groupes.

Dans l'étude de Bazan *et al.*, 2011 (71) décrite plus haut (cf. § toxicité GI), le contrôle LR à 3 ans était plus important chez les patients traités par RCMI (n=29) que chez les patients traités par RC (n=17), RCMI 92 % [IC95 % : NR] vs RC 57 % [IC95 % : NR] ( $p<0,01$ ), pour des doses d'irradiation médianes significativement similaires entre les deux groupes.

Les mêmes réserves que celles émises plus haut (cf. récurrence locale/régionale) quant à l'acceptabilité des données comparatives de ces études sont à rappeler pour les résultats de contrôle local et régional.

## Série de cas

### Rétrospectives multicentriques

Dans l'étude de DeFoe *et al.*, 2012 (75) sur 78 patients, traités par RCMI à une dose d'irradiation médiane de 55.8 Gy (45-67,6), le contrôle LR à 2 ans était de 83,2% [IC95 % : 71,1-91].

Dans l'étude de Pepek *et al.*, 2010 (77) sur 47 patients, traités par RCMI à une dose d'irradiation médiane de 54 Gy (37,8-64), le contrôle LR à 2 ans était de 90 % [IC95 % : NR]

Dans l'étude de Call *et al.*, 2014 (73) sur 148 patients, traités par RCMI à une dose d'irradiation médiane de 51.25 Gy (43,2-61.20), le contrôle local à 3 ans était de 87 % [IC95 % : 80-92] chez tous les patients de l'étude. Le taux était plus important chez les patients présentant un stade tumoral T1-T2 comparés aux patients T3-T4 : T1-T2 : 90 % [IC95 % : 82-95] vs T3-T4 : 79 % [IC95 % : 63-89]  $p=0,04$ . Le contrôle régional à 3 ans était de 97 % [IC95 % : NR] chez tous les patients. Le contrôle à distance à 3 ans était de 91 % [IC95 % : NR] tous patients confondus. Il était de 97 % 44 % [IC95% : 89-99] chez les patients sans envahissement ganglionnaire (N0), de 97 % [IC95 % : 82-100] pour les patients N1, de 87 % [IC95 % : 59-97] pour les patients N2 et de 44 % [IC95 % : 18-73] pour les patients N3.

Dans l'étude de Salama *et al.*, 2007 (78) sur 53 patients, traités par RCMI à une dose d'irradiation médiane de 51,5 Gy (32-60,9), le contrôle LR à 18 mois était de 83,9 % [IC95 % : 67,7-92,4].

### Rétrospectives, monocentriques

Dans l'étude de Mitchell *et al.*, 2014 (74) sur une série de 65 patients, traités par RCMI à une dose d'irradiation médiane 54 Gy (50-212,8), le contrôle local à 2 ans était de 93 % [IC95 % : NR] Le contrôle locorégional à 2 ans était de 91 % tous stades confondus, il était de 100 % pour les patients aux stades Tx-T1, de 96 % pour les patients au stade 2, de 71 % pour les patients au stade 3 et 80 % pour les patients au stade 4.

Dans l'étude de Vieillot *et al.*, 2012 (76) sur une série 39 patients, traités par RCMI à des doses médiane de 45 Gy (40 ; 45) au niveau du PTV1 et de 63 Gy (40-65) au niveau du PTV2 (boost de 14,4 à 20 Gy), le contrôle LR à 2 ans était de 77 % [IC95 % : NR].

La présentation des résultats de contrôle local et/ou régional était très hétérogène entre les études. Neuf études ont compilé les données de contrôle local et de contrôle régional sous le dénominateur de contrôle locorégional (CLR), deux études ont présenté les résultats individuellement pour le contrôle local et pour le contrôle régional.

Six études ont présenté les données à 2 ans, 2 études les données à 3 ans et une dernière étude les données à 18 mois.

- Pour le CLR à 2 ans, les résultats étaient en majorité supérieurs à 80 % (77-93), excepté dans l'étude de Dewas *et al.* (70) qui a enregistré un taux inférieur (63 %), les auteurs ont expliqué ce faible taux par la présence dans leur série de 58,3 % de patients avec un envahissement ganglionnaire et dont 12,5 % ont présenté des récurrences lymphatiques ;
- Pour les deux études qui ont rapporté le CLR à 3 ans, les taux étaient de 92 % ;
- Pour la seule étude qui a rapporté le CLR à 18 mois, le taux était de 84 %.

Dans les deux études qui ont présenté individuellement les résultats de contrôle local et contrôle régional,

- la première a rapporté les résultats à 3 ans, ils étaient de 87 % pour le contrôle local et 97 % pour le contrôle régional ;
- la seconde a rapporté les résultats à 2 ans, ils étaient de 93% pour le contrôle local et 91 % pour le contrôle régional.

Concernant la comparaison des deux techniques, 4 études ont comparé des séries ayant traité les patients par RCMI aux séries historiques ayant traité les patient par RC. Deux études ont comparé les données de CLR à 3 ans et deux autres les données à 2 ans :

- pour le CLR à 2 ans, aucune différence significative n'a été observée entre les patients traités par RCMI et les patients traités par RC ;
- pour le CLR à 3 ans, la première étude n'a observé aucune différence significative entre les deux groupes, la deuxième étude de Bazan *et al.* (71), a montré une différence significative ( $p < 0,01$ ) en faveur d'un meilleur contrôle avec la RCMI.

### 1.14.3 Survie sans maladie (SSM), survie sans progression (SSP)

Compte tenu de la rareté des données de la survie sans maladie (SSM) et de la survie sans progression (SSP) ces résultats ont été décrits dans le même chapitre. Seules 3 études (68, 71, 72) ont présenté des données de SSP et 3 études (69, 74, 76), ont présenté des données de SSM.

#### Études rétrospectives comparatives RCMI vs RC (contrôle historique)

Dans l'étude de Dasgupta *et al.*, 2013 (69) décrite plus haut (cf. § 3.4.1), aucune différence significative ( $p=0,2$ ) en termes de survie sans maladie n'a été observée entre les patients traités par RCMI ( $n=45$ ) et les patients traités par RC ( $n=178$ ). La SSM locale à 2 ans était de 87 % [IC95 % : 72-94] pour la RCMI vs 82 % [IC95 % : 75-86] pour la RC. La SSM à distance à 2 ans était de 86 % [IC95% : 72-93] pour la RCMI vs 88 % [IC95 % : 82-92] pour la RC ( $p=0,62$ ) ; L'analyse par score de propension n'a montré aucune différence significative entre les deux traitements pour la SSM locale ( $RR=0,85$ ,  $p=0,75$ ) ou la SSM à distance ( $RR=1,23$   $p=0,71$ ). Il convient de rappeler que la dose médiane d'irradiation était significativement plus élevées dans le groupe RCMI 54 Gy

(50-56) vs RC 45 Gy (45-50,4) ( $p < 0,01$ ) et que le traitement chimiothérapeutique différent entre les deux groupes. Dans ce contexte les résultats comparatifs sont incertains.

Dans l'étude de Chuong *et al.*, 2013 (68) décrite plus haut (cf. toxicité GI), aucune différence significative en termes SSP à 3 ans n'a été observée entre les patients traités par RC ( $n=37$ ) et les patients traités par RCMI ( $n=52$ ), RCMI 72,5 % [IC95 % : NR] vs RC 82,3 % [IC95 % : NR] ( $p > 0,1$ ), de même qu'aucune différence significative n'a été observée en analyse multivariée (RR=2,144  $p=0,369$ ). Mais, la dose médiane d'irradiation était significativement plus élevée dans le groupe traité par RC (RCMI 56 Gy vs RC 59,4 Gy  $p=0,038$ ) de même que l'incidence du stade clinique III était plus élevée dans le groupe RCMI. Dans un tel contexte, les données comparatives SSP sont à considérer avec réserve.

Dans l'étude de Bazan *et al.*, 2011 (71) décrite plus haut (cf. toxicité GI), la SSP à 3 ans était plus importante chez les patients traités par RCMI ( $n=29$ ) que chez les patients traités par RC ( $n=17$ ), RCMI 84 % [IC95 % : NR] vs RC 57 % [IC95 % : NR] ( $p < 0,01$ ) pour des doses d'irradiation médiane significativement similaires entre les deux groupes.

## Série de cas

### *Prospective monocentrique*

Dans l'étude de Han *et al.*, 2014 (72) sur 54 patients traités avec une dose d'irradiation comprise entre 45 et 63 Gy (selon le stade d'avancement clinique) la SSP à 2 ans était de 77 % [IC95 % : 67-89].

### *Rétrospectives, monocentriques*

Dans l'étude de Mitchell *et al.*, 2014 (74) sur une série de 65 patients, traités par RCMI avec une dose d'irradiation médiane 54 Gy (50-212,8), la SSM à 2 ans était de 86 % [IC95 % : NR].

Dans l'étude de Vieillot *et al.*, 2012 (76) sur une série 39 patients, traités par RCMI avec des doses médiane de 45 Gy (40-45) au niveau du PTV1 et de 63 Gy (40-65) au niveau du PTV2 (boost de 14,4 à 20 Gy), la SSM à 2 ans était de 70 % [IC95 % : NR].

## 1.14.1 Survie sans colostomie (SSC)

### Études rétrospectives comparatives RCMI vs RC (contrôle historique)

Dans l'étude de Dasgupta *et al.*, 2013 (69) décrite plus haut (cf. § 3.4.1), aucune différence significative ( $p=0,10$ ) en termes de SSC à 2 ans n'a été observée entre les patients traités par RCMI ( $n=45$ ) et les patients traités par RC ( $n=178$ ), 97 % [IC95 % : 80-99] pour la RCMI vs 91 % [IC95 % : 86-94] pour la RC. L'analyse par score de propension n'a montré aucune différence significative entre les deux traitements (RR=0,212,  $p=0,61$ ). Mais, la dose médiane d'irradiation était significativement plus élevée ( $p < 0,01$ ) dans le groupe RCMI 54 Gy (50-56) vs RC 45 Gy (45-50,4) et le traitement chimiothérapeutique était différent entre les deux groupes. Dans un tel contexte, les données comparatives de SSC sont incertaines.

Dans l'étude de Chuong *et al.*, 2013 (68) décrite plus haut (cf. toxicité GI), aucune différence significative ( $p > 0,1$ ) en termes de SSC à 3 ans n'a été observée entre les patients traités par RC ( $n=37$ ) et les patients traités par RCMI ( $n=52$ ), RCMI 93,7 % [IC95 % : NR] vs RC 91,3 % [IC95 % : NR], aucune différence significative n'a été observée en analyse multivariée (RR=1,341  $p=0,812$ ). Mais la dose médiane d'irradiation était significativement plus élevée dans le groupe traité par RC (RCMI 56 Gy vs RC 59,4 Gy  $p=0,038$ ) de même que l'incidence du stade clinique III était plus élevée dans le groupe RCMI. Dans un tel contexte, les données ne permettent pas de conclure.

Dans l'étude de Dewas *et al.*, 2012 (70) décrite plus haut (cf. toxicité GI), aucune différence significative ( $p=0,12$ ) en termes de SSC à 2 ans n'a été observée entre les patients traités par RC ( $n=27$ ) et les patients traités par RCMI ( $n=24$ ), RCMI 60,3 % [IC95 % : NR] vs RC 81,1 % [IC95 % : NR] pour des doses d'irradiation médiane significativement similaires entre les deux groupes.

## Série de cas

### *Prospective monocentrique*

Dans l'étude de Han *et al.*, 2014 (72), sur 54 patients traités à une dose d'irradiation comprise entre 45 et 63 Gy (selon le stade d'avancement clinique) la SSC à 2 ans était de 84 % [IC 95 % : 75-94].

### *Rétrospectives multicentriques*

Dans l'étude de DeFoe *et al.*, 2012 (75) sur 78 patients, traités par RCMI à une dose d'irradiation médiane de 55.8 Gy (45-67.6), la SSC à 2 ans était de 81,2 % [IC 95 % : 68,7-89].

Dans l'étude de Pepek *et al.*, 2010 (77) sur 47 patients, traités par RCMI à une dose d'irradiation médiane de 54 Gy (37,8 ; 64), la SSC à 2 ans était de 82 % [IC95 % : NR].

Dans l'étude de Call *et al.*, 2014 (73) sur 148 patients, traités par RCMI à une dose d'irradiation médiane de 51.25 Gy [IC95% : 43,2-61.20], la SSC à 3 ans était de 92 % [IC95 % : 86-96] chez tous les patients de l'étude. Le taux était significativement plus important chez les patients présentant un stade tumoral T1-T2 comparés aux patients T3-T4 : T1-T2 : 96 % [IC95 % : 90-98] vs T3-T4 : 84 % [IC95 % : 68-93], p=0,02.

Dans l'étude de Salama *et al.*, 2007 (78) sur 53 patients, traités par RCMI à une dose d'irradiation médiane de 51,5 Gy (32-60,9), la SSC à 18 mois était de 83,7 % [IC95 % : 69,9-91,6]. Du fait de la très courte durée de suivi des patients, le taux de colostomie est probablement sous-estimé dans cette étude.

### *Rétrospectives, monocentriques*

Dans l'étude de Vieillot *et al.*, 2012 (76) sur une série 39 patients, traités par RCMI à des doses médiane de 45 Gy (40 ; 45) au niveau du PTV1 et de 63 Gy (40 ; 65) au niveau du PTV2 (boost de 14,4 à 20 Gy), la SSC à 2 ans était de 85 % [IC95 % : NR].

Six études ont présenté les données de SSC à 2 ans, 2 les données à 3 ans et une dernière étude a présenté les données à 18 mois.

- La SSC à 2 ans, était comprise dans les études entre 82 et 97 %, excepté dans l'étude de Dewas qui a enregistré un taux inférieur (60,3 %), les auteurs ont expliqué ce faible taux par la présence dans leur série de 58,3 % de patients avec un stade avancé (envahissement ganglionnaire) ;
- la SSC à 3 ans, était de 92 % et de 93,7 % dans les deux études qui ont présenté cette donnée ;
- le SSC à 18 mois était de 83,7 % dans la seule étude qui a présenté cette donnée.

Concernant la comparaison entre les deux techniques, aucune différence significative n'a été observée entre les patients traités par RCMI et les patients traités par RC.

## 1.14.2 Survie globale (SG)

### Études rétrospectives comparatives RCMI vs RC (contrôle historique)

Dans l'étude de Dasgupta *et al.*, 2013 (69) décrite plus haut (cf. § 3.4.1), aucune différence significative (p=0,91) en termes de SG à 2 ans n'a été observée entre les patients traités par RCMI (n=45) et les patients traités par RC (n=178), 93 % [IC95 % : 80-98] pour la RCMI vs 90 % [IC95 % : 84-94] pour la RC. L'analyse par score de propension n'a montré aucune différence significative entre les deux traitements (RR=1,14, p=0,83). Mais, la dose médiane d'irradiation était significativement plus élevées dans le groupe RCMI 54 Gy (50-56) vs RC 45 Gy (45-50,4) (p<0,01) et le traitement chimiothérapeutique était différent entre les deux groupes. Dans un tel contexte, les données comparatives de SG sont incertaines.

Dans l'étude de Chuong *et al.*, 2013 (68) décrite plus haut (cf. § toxicité GI), aucune différence significative ( $p>0,1$ ) en termes de SG à 3 ans n'a été observée entre les patients traités par RC ( $n=37$ ) et les patients traités par RCMI ( $n=52$ ), RCMI 86,1 % [IC95 % : NR] vs RC 91,1 % [IC95 % : NR], aucune différence significative n'est observée en analyse multivariée (RR=1,24,  $p=0,72$ ). Mais la dose médiane d'irradiation était significativement plus élevée dans le groupe traité par RC (RCMI 56 Gy vs RC 59,4 Gy  $p=0,038$ ) de même que l'incidence du stade clinique III était plus élevée dans le groupe RCMI. Dans un tel contexte, les données comparatives de SG sont à considérer avec réserve.

Dans l'étude de Dewas *et al.*, 2012 (70) décrite plus haut (cf. § toxicité GI), aucune différence significative en termes de SG à 2 ans n'a été observée entre les patients traités par RC ( $n=27$ ) et les patients traités par RCMI ( $n=24$ ), RCMI 88,5 % vs RC 81,1 % ( $p=0,212$ ) pour des doses d'irradiation médiane significativement similaires entre les deux groupes.

Dans l'étude de Bazan *et al.*, 2011 (71) décrite plus haut (cf. § toxicité GI), la SG à 3 ans était significativement plus importante ( $p<0,01$ ) chez les patients traités par RCMI ( $n=29$ ) que chez les patients traités par RC ( $n=17$ ), RCMI 88 % [IC95 % : NR] vs RC 52 % [IC95 % : NR] pour des doses d'irradiation médiane significativement similaires entre les deux groupes.

## Série de cas

### *Prospective monocentrique*

Dans l'étude de Han *et al.*, 2014 (72) sur 54 patients traités à une dose d'irradiation comprise entre 45 et 63 Gy (selon le stade d'avancement clinique) la SG à 2 ans était de 90 % [IC 95 % : 82-98].

### *Rétrospectives multicentriques*

Dans l'étude de DeFoe *et al.*, 2012 (75) sur 78 patients, traités par RCMI à une dose d'irradiation médiane de 55.8 Gy (45-67.6), la SG à 2 ans était de 86,9 % [IC 95 % : 75-93,4].

Dans l'étude de Pepek *et al.*, 2010 (77) sur 47 patients, traités par RCMI à une dose d'irradiation médiane de 54 Gy (37.8-64), la SG à 2 ans était de 85 % [IC95 % : NR]

Dans l'étude de Call *et al.*, 2014 (73) sur 148 patients, traités par RCMI à une dose d'irradiation médiane de 51.25 Gy (43,2-61.20), la SG à 3 ans était de 87 % [IC95 % : 79-92] chez tous les patients de l'étude. Le taux de SG à 3 ans était nettement inférieur chez les patients avec un stade d'envahissement ganglionnaire N0 : 90 % [IC95 % : 79-96], N1 : 91 % [IC95 % : 77-97], N2 : 92 % [IC95 % : 60-99] et N3 : 48 % [IC95 % : 19-79].

Dans l'étude de Salama *et al.*, 2007 (78) sur 53 patients, traités par RCMI à une dose d'irradiation médiane de 51,5 Gy (32 ; 60,9), la SG à 18 mois était de 93,4 % [IC95 % : 80,6-97,8].

### *Rétrospectives, monocentriques*

Dans l'étude de Mitchell *et al.*, 2014 (74) sur une série de 65 patients, traités par RCMI à une dose d'irradiation médiane 54 Gy (50-212,8), la SG à 2 ans était de 96 % [IC95 % : NR].

Dans l'étude de Vieillot *et al.*, 2012 (76) sur une série 39 patients, traités par RCMI à des doses médiane de 45 Gy (40-45) au niveau du PTV1 et de 63 Gy (40-65) au niveau du PTV2 (boost de 14,4 à 20 Gy), la SG à 2 ans était de 89 % [IC95 % : NR].

Sept études ont présenté les données à SG à 2 ans, 3 les données à 3 ans et une dernière étude a présenté les données à 18 mois.

- La SG à 2 ans, était comprise dans les études entre 85 et 96 % ;
- La SG à 3 ans, était de 86 %, de 87 % et de 88 % dans les trois études qui ont présenté cette donnée ;
- Le SG à 18 mois était de 93,4 % dans la seule étude qui a présenté cette donnée.

Concernant la comparaison entre les deux techniques, sur les 4 études qui ont comparé les séries ayant traité les patients par RCMI et des séries historiques ayant traité les patients par RC, seule l'étude de Bazan *et al.* (71), a montré une augmentation significative de la survie globale à 3 ans en faveur des patients traités par RCMI.

## 1.15 Conclusions des auteurs des études

Auteur, année de publication, pays (réf) Type d'étude	Conclusions des auteurs
Han <i>et al.</i> , 2014 (72), Canada	<p><i>"Le traitement RCMI pour les patients atteints de cancer du canal anal et périanal diminue la toxicité aiguë de grade 3 (hématologique, GI et GU) par rapport aux techniques 2D et 3D classiques sans compromettre le contrôle locorégional.</i></p> <p><i>L'évaluation de la toxicité tardive et des résultats d'efficacité à long terme est en cours".</i></p>
Call <i>et al.</i> , 2014 (73), Etats-Unis	<p><i>« La RCMI semble être sûr et efficace dans le traitement du carcinome épidermoïde du canal anal. La RCMI associée à la chimiothérapie a entraîné un excellent contrôle local, la toxicité sévère était acceptable ».</i></p>
Dasgupta <i>et al.</i> , 2013 (69), Etats-Unis	<p><i>"Nos données basées sur l'analyse des scores de propension, suggèrent que les résultats, en particulier pour le contrôle locorégional, ne sont pas compromis avec la RCMI vs la RTC-3D ».</i></p>
Chuong <i>et al.</i> , 2013 (68), Etats-Unis	<p><i>« Il s'agit de la plus grande étude clinique comparant la RTC-3D à la RCMI pour le cancer anal. Les résultats à long terme ne diffèrent pas significativement entre les deux techniques, cette étude n'a pas confirmé le bénéfice de survie suggéré précédemment pour la RCMI. Néanmoins, une nette diminution des effets secondaires sévères et des interruptions de traitement ont été observés avec la RCMI ».</i></p>
Mitchell <i>et al.</i> , 2014 (74), Etats-Unis	<p><i>« Notre étude a montré que l'utilisation de la RCMI avec « boost intégré » dans le cancer anal est tolérée avec des faibles taux de toxicité aiguë et tardive, et conduit à d'excellents résultats pour le contrôle local et la survie.</i></p> <p><i>D'autres études sont nécessaires pour évaluer la toxicité à long terme et la qualité de vie après RCMI du cancer anal ».</i></p>
Dewas <i>et al.</i> , 2012 (70), France	<p><i>« Notre étude, souffre des limites classiques relatives à une analyse rétrospective. Des études complémentaires, concernant l'utilisation de la RCMI en tant que norme de traitement du cancer anal, sont nécessaires.</i></p> <p><i>La RCMI permet de réduire le temps de traitement (notamment en évitant les interruptions) sans impact sur le pronostic. Néanmoins, un suivi plus long est nécessaire pour déterminer si, comparée à la RTC-3D, la RCMI a un impact sur la toxicité tardive, le contrôle local et la survie ».</i></p>
DeFoe <i>et al.</i> , 2012 (75), Etats-Unis	<p><i>« Les premiers résultats semblent confirmer que la RCMI utilisée simultanément avec la chimiothérapie pour le traitement du carcinome anal est efficace et bien toléré. Un suivi plus long doit être réalisé pour évaluer la durabilité de ces résultats préliminaires ».</i></p>
Vieillot <i>et al.</i> , 2012 (76), France	<p><i>« L'utilisation de la RCMI pour le traitement du cancer du canal anal est associée à de faibles toxicités aiguës et tardives permettant une escalade de dose sans interruption de traitement »</i></p>



Bazan <i>et al.</i> , 2011 (71), Etats-Unis	<i>"Même si cette étude a des limites inhérentes à sa nature rétrospective, à son faible nombre de patients et aux déséquilibres potentiels sur les facteurs pronostiques entre les deux groupes, nos résultats confirment ceux obtenus par d'autres études portant sur la RCMI pour ce site tumoral. Un suivi plus long est nécessaire pour déterminer avec précision les effets tardifs de cette technique relativement nouvelle"</i>
Pepek <i>et al.</i> , 2010 (77), Etats-Unis	<i>« Nos résultats suggèrent, comparés aux témoins historiques, que le traitement du cancer anal par chimioradiothérapie à base de la RCMI résulte en une diminution significative des doses aux tissus normaux et du taux de toxicité aiguë correspondante et conduit potentiellement à une réduction du taux d'interruptions de traitement liées à la toxicité. Basés la seule expérience de notre institution, ces résultats préliminaires semblent encourageants. La RCMI est en train de devenir le traitement standard pour le cancer anal »</i>
Salama <i>et al.</i> , 2007 (78) Etats-Unis	<i>« Cette analyse montre que le traitement du cancer du canal anal par RCMI et chimiothérapie concomitante est associé à des taux favorables de toxicité aiguë non hématologique tout en maintenant des taux élevés de contrôle local et de survie sans colostomie »</i>

## Conclusion

Toutes les études analysées (11 études, 914 patients) pour ce rapport, ont rapporté des données relatives à la toxicité aiguë et tardive (grade 3 et 4) et à l'efficacité clinique, à l'exception d'une étude qui n'a présenté que les données d'efficacité.

La population la plus représentée dans les études correspond aux patients avec un carcinome épidermoïde du canal anal (785 patients), les autres types histopathologiques sont plus rares. Le cancer du canal anal apparaît prédominant chez la femme avec un sex-ratio qui varie entre 1,14 et 3,87 selon les études.

L'incidence des patients VIH positifs est hétérogène, elle varie entre 6 et 19 % selon les études. L'analyse en sous-groupe n'a pas été réalisée dans les études, ce qui n'a pas permis de présenter les données propres à cette population.

En général, les résultats de ces études sont exploratoires, car issus, pour la plupart de séries de cas rétrospectives (10 études sur 11) d'effectif faibles à moyens, n'excédant pas dans la majorité des cas 80 patients.

Les populations des études sont hétérogènes, notamment en termes de stade de cancer et de nature des traitements (doses d'irradiation, schéma de fractionnement, doses par fraction et régimes de chimiothérapie). La définition du contrôle tumoral, le rythme et la durée médiane du suivi des patients de même que la modalité de prise en compte des perdus de vue et les définitions retenues pour la notion de d'interruption ou d'arrêt de traitement sont très variables d'une étude à l'autre.

Dans la majorité des séries, la durée de suivi médian était trop courte (inférieure à 24 mois dans 6 études) pour permettre une estimation du taux réel de complications tardives et des données d'efficacité clinique (récidive et survie).

Le caractère généralisable des résultats issus de l'analyse de ces études est donc extrêmement incertain. Néanmoins, à titre descriptif, les résultats de ces séries montrent une cohérence sur les points suivants :

- les toxicités précoces de grade 3 et 4 les plus fréquentes étaient gastro-intestinales, dermatologiques, hématologiques et génito-urinaires ;
- les effets secondaires tardifs de grade 3 et 4 étaient très peu documentés, ce qui peut s'expliquer par la courte durée de suivi dans les études ;
- les résultats d'efficacité en termes de contrôle locorégional, de survie sans colostomie et de survie globale sont assez homogènes ;

- le délai moyen d'obtention d'une réponse tumorale n'a pas été documenté dans les études ;
- les facteurs prédictifs de l'efficacité et des complications sont difficiles à appréhender avec rigueur compte tenu de la qualité des données ;
- aucune étude ne rapporte de données relatives à la survenue des cancers radio-induits, (du fait des faibles durées de suivi des patients dans ces études).

Concernant la comparaison entre la RCMI et la RTC-3D pour le traitement du cancer du canal anal, aucune étude contrôlée randomisée n'a été identifiée dans la littérature. Seules 4 études rétrospectives comparant des séries de patients traités par RCMI à des séries historiques de traitement par RTC-3D ont été analysées. Elles présentaient, outre les faiblesses méthodologiques décrites plus haut, des limites spécifiques. 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 patients des deux séries sont différents au regard des facteurs pronostiques de base, avec une extension ganglionnaire plus importante chez les patients traités par RCMI. La durée de suivi médian était plus longue dans le groupe RC par rapport au groupe RCMI.

Ainsi, les données issues de ces 4 études ne permettent pas de conclure sur une différence ou une équivalence en matière d'efficacité et de sécurité entre les deux modalités de traitement.

Les données cliniques identifiées sont rares, de qualité méthodologique incertaine et ne permettent pas de conclure formellement, quant à la sécurité et à l'efficacité de la RCMI dans le cancer du canal anal.

Si les études comparatives suggèrent un avantage pour la RCMI, en termes de diminution de toxicité, en particulier gastro-intestinale et dermatologique et un allègement de la durée de traitement et de leur taux d'interruptions, elles restent exploratoires. Elles ne peuvent être à ce stade considérées comme définitivement conclusives, pour ce qui concerne la comparaison de l'efficacité clinique entre la RCMI et la radiothérapie conformationnelle conventionnelle.

Toutes ces données cliniques nécessitent d'être confirmées dans le cadre d'études issues de méthodologie prospective avec un plus grand nombre de patients et une durée de suivi plus longue, notamment pour :

- déterminer si la RCMI est associée à une amélioration des résultats d'efficacité clinique notamment en termes de survie et de récurrence ;
- évaluer le risque de survenue des toxicités tardives ;
- évaluer le risque de survenue des tumeurs radio-induites, théoriquement plus « accru » avec la RCMI, comparé aux techniques de radiothérapie conventionnelle.

Tableau 11. Effets secondaires et efficacité clinique de la radio-chimiothérapie concomitante (par RCMI ou RC) dans les études analysées

Auteur, année de publication, pays (réf)	Nombre de patients	Stade	Chimio	Suivi médian (mois)	Effets secondaires de Grade 3-4	Échec Récidive	SSC (IC95)	SSM, SSP, contrôle LR (IC95)	SG (IC95)
<i>RCMI vs RTC-3D</i>									
Dasgupta <i>et al.</i> , 2013 (69), Etats-Unis  <i>Rétrospective monocentrique</i>	N=223 45 <sup>(RCMI)</sup> 178 <sup>(RC)</sup>	NR	+/- chimio Fluoropyrimidine ± MMC  ou Fluoropyrimidine + CDDP  ou CDDP + MMC	27,6 <sup>(RCMI)</sup> (4-68) vs 73,2 <sup>(RC)</sup> (4-NA <sup>28</sup> )  p=NR	NA	<u>récidive locale</u> 5 patients <sup>(RCMI)</sup> (11 %) vs 43 patients <sup>(RC)</sup> (24 %*) p=NR  <u>récidive à distance</u> 12% <sup>(RCMI)</sup> vs 13% <sup>(RC)</sup> p=NR	<u>SSC à 2 ans</u> 97 % <sup>(RCMI)</sup> (80-99) vs 91 % <sup>(RC)</sup> (86-94)  p=0,10	<u>contrôle LR à 2 ans</u> 87 <sup>(RCMI)</sup> (72-94) vs 82 % <sup>(RC)</sup> (75-86) p=0,2  <u>SSP à 2 ans</u> 86 <sup>(RCMI)</sup> (72-93) vs 88 % <sup>(RC)</sup> (82-92) p=0,62	<u>SG à 2 ans</u> 90 % <sup>(RCMI)</sup> (84-94) vs 93 <sup>(RC)</sup> (80-98) p=0,91
Chuong <i>et al.</i> , 2013 (68) Etats-Unis  <i>Rétrospective consécutive monocentrique</i>	N= 51 52 <sup>(RCMI)</sup> 37 <sup>(RC)</sup>	I-IIIB	Fluoropyrimidine + MMC  ou Fluoropyrimidine + CDDP	19 <sup>(RCMI)</sup> (3,5-125,5) vs 61,9 <sup>(RC)</sup> (7,6-133,6)  p=NR	<u>GI précoce</u> 9,6 % <sup>(RCMI)*</sup> vs 29,7 % <sup>(RC)</sup> ; p=0,06 <u>GI tardif</u> 5,8 % <sup>(RCMI)</sup> vs 24,3 % <sup>(RC)</sup> ; p=0,012 <u>GU précoce</u> 0 % <sup>(RCMI)</sup> vs 5,4 % <sup>(RC)</sup> ; p=0,09 <u>GU tardif</u> 0 % <sup>(RCMI)</sup> vs 0 % <sup>(RC)</sup> ; p=0,94 <u>DERMA précoce</u> 11,5 % <sup>(RCMI)</sup> vs	NR	<u>SSC à 3 ans</u> 93,7 <sup>(RCMI)</sup> (NR) vs. 91,3% <sup>(RC)</sup> (NR) p>0,1	<u>contrôle LR à 3 ans</u> 91,9 <sup>(RCMI)</sup> (NR) vs. 90,8% <sup>(RC)</sup> (NR) p>0,1  <u>SSP à 3 ans</u> 72,5 % <sup>(RCMI)</sup> (NR) vs 82,3 % <sup>(RC)</sup> (NR) p>0,1	<u>SG à 3 ans</u> 86,1 % <sup>(RCMI)</sup> (NR) vs 91,1 % <sup>(RC)</sup> (NR) p>0,1

<sup>28</sup> Les chiffres renseignés dans l'article sont incohérents au regard de la valeur du suivi médian.

Auteur, année de publication, pays (réf)	Nombre de patients	Stade	Chimio	Suivi médian (mois)	Effets secondaires de Grade 3-4	Échec Récidive	SSC (IC95)	SSM, SSP, contrôle LR (IC95)	SG (IC95)
					64,9 % <sup>(RC)</sup> ; p<0,0001 <u>DERMA tardif</u> 0 % <sup>(RCMI)</sup> vs 0 % <sup>(RC)</sup> ; p=0,37 <u>HEMA</u> Leucopénie : 28,8 % <sup>(RCMI)</sup> vs 37,8 % <sup>(RC)</sup> ; p=0,372 Anémie : 13,5 % <sup>(RCMI)</sup> vs. 18,9% <sup>(RC)</sup> ; p=0,486 Thrombocytopénie : 21,2 % <sup>(RCMI)</sup> vs 8,1 % <sup>(RC)</sup> ; p=0,559				
Dewas <i>et al.</i> , 2012 (70) France  <i>Rétrospective            monocentrique</i>	N= 51 24 <sup>(RCMI)</sup> 27 <sup>(RC)</sup>	NR	+/- chimio Fluoropyrimidine + MMC  ou CDDP + MMC	23 <sup>(RCMI)</sup> (15,6- 38,4) vs 60 <sup>(RC)</sup> (45,6- 69,6) p=NR	<u>GI précoce (diarrhée)</u> 4,2 % <sup>(RCMI)*</sup> vs. 3,7 % <sup>(RC)</sup> ; p=1 <u>GI tardif (saignement            rectal)</u> 0 % <sup>(RCMI)</sup> vs 3,9 % <sup>(RC)</sup> ; p=1 <u>DERMA</u> 37,5 % <sup>(RCMI)</sup> vs 35,3 % <sup>(RC)</sup> ; p= 0,756 <u>HEMA (neutropénie)</u> 4,2 % <sup>(RCMI)</sup> vs 3,7 % <sup>(RC)</sup> ; p=1 <u>GU (Impuissance)</u> 0 % <sup>(RCMI)</sup> vs 12,5 % <sup>(RC)</sup> ; p= 1 <u>Douleur</u> 12,5% <sup>(RCMI)</sup> vs 3,7% <sup>(RC)</sup> ; p= 0,33	<u>récidive locale</u> 4/24 <sup>(RCMI)</sup> (16,7 %*) vs 3/27 <sup>(RTC-3D)</sup> (11 %*) p=NR <u>récidive            régionale</u> 3/24 <sup>(RCMI)</sup> (12,5 %*) vs 1/27 <sup>(RC)</sup> (3,7 %*) p=NR	<u>SSC à 2 ans</u> 60,3 % <sup>(RCMI)</sup> vs 81,1 % <sup>(RTC-3D)</sup> p=0,12	<u>contrôle LR à            2 ans:</u> 63 % <sup>(RCMI)</sup> vs 76,5 % <sup>(RTC-3D)</sup> p=0,43	<u>SG à 2 ans</u> 88,5 % <sup>(RCMI)</sup> vs 81,1 % <sup>(RTC-            3D)</sup> p=0,212

Auteur, année de publication, pays (réf)	Nombre de patients	Stade	Chimio	Suivi médian (mois)	Effets secondaires de Grade 3-4	Échec Récidive	SSC (IC95)	SSM, SSP, contrôle LR (IC95)	SG (IC95)
<i>RCMI vs RTC-3D</i>									
Bazan <i>et al.</i> , 2011 (71) Etats-Unis  <i>Rétrospective monocentrique</i>	N=46 29 <sup>(RCMI)</sup> 17 <sup>(RC)</sup>	I-IIIB	Fluoropyrimidine + (MMC ou CDDP)	32 <sup>(RCMI)</sup> (1-77) 26 <sup>(RC)</sup> (3-117)  p=NR	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>GI précoce</u> : 7 %<sup>(RCMI)</sup> vs 29 %<sup>(RC)</sup> ; p=NR ; GI tardif : NR</li> <li>▪ <u>GU précoce</u> : NR ; GU tardif : NR</li> <li>▪ <u>DERMA</u> : 21 %<sup>(RCMI)</sup> vs 41 %<sup>(RC)</sup> ; p=NR</li> <li>▪ <u>HEMA</u> : 21 %<sup>(RCMI)</sup> vs 29 %<sup>(RC)</sup> ; p=NR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>récidive locale</u> : 7/17(RC) (41 %)</li> <li>▪ <u>récidive locale</u> : 2/29(RCMI) (7 %*)</li> </ul>	NR	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>SSP à 3 ans</u> : 84 %<sup>(RCMI)</sup> vs 57 %<sup>(RC)</sup> ; p&lt;0,01</li> <li>▪ <u>contrôle LR à 3 ans</u> : 92 %<sup>(RCMI)</sup> vs 57 %<sup>(RC)</sup> ; p&lt;0,01</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>SG à 3 ans</u> : 88 %<sup>(RCMI)</sup> vs 52 %<sup>(RC)</sup> ; p&lt;0,01</li> </ul>
<i>RCMI séries de cas</i>									
Call <i>et al.</i> , 2014 (73) Etats-Unis  <i>Rétrospective multicentrique</i>	148	NR	Fluoropyrimidine + MMC ou Fluoropyrimidine + CDDP (et autres)	26,8 (0-74) <sup>b</sup> 27,9 (1-70,1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>GI précoce</u> : 11 % ;</li> <li>▪ <u>GI tardif</u> : 3 % ;</li> <li>▪ <u>GU précoce et tardifs</u> : 0 % ;</li> <li>▪ <u>DERMA</u> : précoce 20 % ; tardifs 1 % ;</li> <li>▪ <u>HEMA</u> : 41 %</li> </ul>	NR	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>SSC à 3 ans</u> :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tous les patients : 92 % (86-96)</li> <li>- T1-T2 : 96 % (90-98) vs T3-T4 : 84 % (68-93) ; p=0,02</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>contrôle local à 3 ans</u> :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- tous les patients : 87 % (80-92)</li> <li>- T1-T2 : 90 % (82-95) vs T3-T4 : 79 % (63-89) ; p=0,04</li> </ul> </li> <li>▪ <u>contrôle régional à 3 ans</u> : 97 % (NR-NR)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>SG à 3 ans</u> :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- tous les patients : 87 % (79-92)</li> <li>- N0 : 90 % (79-96)</li> <li>- N1 : 91 % (77-97)</li> <li>- N2 : 92 % (60-99)</li> <li>- N3 : 48 % (19-79)</li> </ul> </li> </ul>

Auteur, année de publication, pays (réf)	Nombre de patients	Stade	Chimio	Suivi médian (mois)	Effets secondaires de Grade 3-4	Échec Récidive	SSC (IC95)	SSM, SSP, contrôle LR (IC95)	SG (IC95)
								<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>contrôle à distance à 3 ans</u></li> <li>- tous les patients 91 % (NR-NR)</li> <li>- N0 : 97 % (89-99)</li> <li>- N1 : 97 % (82-100)</li> <li>- N2 : 87 % (59-97)</li> <li>- N3 : 44 % (18-73)</li> </ul>	
Han <i>et al.</i> , 2014 (72) Canada  <i>Prospective monocentrique</i>	54 <sup>d</sup>	I-III	Fluoropyrimidine + MMC	34 (2,8-51,6) <sup>b</sup>  38,6 (16,3-51,6) <sup>c</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>GI précoce</u> : 9 %</li> <li>- diarrhée : 5 %,</li> <li>- proctite : 5 %</li> <li>▪ <u>GU précoce</u> : 0 % ;</li> <li>▪ <u>DERMA</u> : précoce 46 %</li> <li>▪ <u>HEMA</u> : 41 %</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>récidive régionale à 2 ans</u></li> <li>16 % (6-25)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>SSC à 2 ans</u></li> <li>84 % (75-94)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>SSP à 2 ans</u></li> <li>77 % (67-89)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>SG à 2 ans</u></li> <li>90 % (82-98)</li> </ul>
Mitchell <i>et al.</i> , 2014 (74) Etats-Unis  <i>Rétrospective monocentrique</i>	65	I-IIIB	Fluoropyrimidine + CDDP ; autres	19(1-49)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>GI</u> : précoce : 9 % ; tardif : 3 %*</li> <li>▪ <u>DERMA</u> : précoce : 17 % ; tardif : 0 %</li> <li>▪ <u>HEMA</u> : précoce : 3 % ; tardif : 0 %</li> <li>▪ <u>GU</u> : précoce : 2 % ;</li> <li>▪ GU tardifs<sup>ψ</sup> : - Dysfonction</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>récidive locale</u></li> <li>4 patients (6 %*)</li> <li>▪ <u>récidive à distance</u></li> <li>4 patients</li> </ul>	non renseigné	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>contrôle à 2 ans</u></li> <li><i>site tumoral primaire</i> : 93 %</li> <li><i>locorégional</i> : - 91 % tous</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>SG à 2 ans</u></li> <li>96 %</li> </ul>

Auteur, année de publication, pays (réf)	Nombre de patients	Stade	Chimio	Suivi médian (mois)	Effets secondaires de Grade 3-4	Échec Récidive	SSC (IC95)	SSM, SSP, contrôle LR (IC95)	SG (IC95)
					érectile : 5/14 hommes (36 %) - Dyspareunie : 9/36 femmes (25 %)	(6 %*)		stades confondus - Tx-T1 : 100 % - T2 : 96 % - T3 : 71 % - T4 : 80 %  ▪ <u>SSM à 2 ans</u> 86 %	
DeFoe <i>et al.</i> , 2012 (75) Etats-Unis  <i>Rétrospective multicentrique</i>	78	I-IV	Fluoropyrimidine + (MMC ou CDDP)	16(0-72)	▪ <u>GI</u> : précoce : 27,7 % ; tardif : NR ▪ <u>GU</u> : précoce NR ; tardif : NR ▪ <u>DERMA</u> : précoce : 29 % ; tardif : NR ▪ <u>HEMA</u> : précoce : 42,9 % ; tardif : NR	▪ <u>récidive locale</u> 7 patients (9,7 %) ▪ <u>récidive régionale</u> 3 patients (4,2 %) ▪ <u>récidive à distance</u> 5 patients (6,9 %)	▪ <u>SSC à 2 ans</u> 81,2 % (68,7-89)	▪ <u>contrôle LR à 2 ans</u> 83,2 % (71,1-91)	▪ <u>SG à 2 ans</u> 86,9 % (75-93,4)
Vieillot <i>et al.</i> , 2012 (76) France  <i>Rétrospective monocentrique</i>	39	II-IV	Fluoropyrimidine + (MMC ou CDDP)	24(3-52)	▪ <u>GI</u> : précoce : 10 % ; tardif : 7 % ▪ <u>GU</u> : précoce : 5 % ; tardif : 0 % ▪ <u>DERMA</u> : précoce : 42 % ; tardif : 0 % ▪ <u>HEMA</u> : précoce : 25 %	<i>absence définition de critères d'évaluation de l'efficacité clinique<sup>†</sup></i>			
						▪ <u>récidive locale</u> 7/38 patients (18 %*) ▪ <u>récidive à distance</u> 2/38	▪ <u>SSC à 2 ans</u> 85 %	▪ <u>SSM à 2 ans</u> 70 %  ▪ <u>contrôle LR à 2 ans</u>	▪ <u>SG à 2 ans</u> 89 %

Auteur, année de publication, pays (réf)	Nombre de patients	Stade	Chimio	Suivi médian (mois)	Effets secondaires de Grade 3-4	Échec Récidive	SSC (IC95)	SSM, SSP, contrôle LR (IC95)	SG (IC95)
						patients (5 %*)		77 %	
Pepek <i>et al.</i> , 2010 (77) Etats-Unis  <i>Rétrospective multicentrique</i>	47	I-IV	Fluoropyrimidine +/-MMC ; autres	14(3-33)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>GI</u> : précoce : 13 %* ; tardif : NR</li> <li>▪ <u>GU</u> : précoce : 2 % ; tardif : NR</li> <li>▪ <u>DERMA</u> : précoce : 0% ; tardif : NR</li> <li>▪ <u>HEMA</u> : 24 %</li> </ul>	NR	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>SSC à 2 ans</u> 82 %</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>contrôle LR à 2 ans</u> 90 %</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>SG à 2 ans</u> 85 %</li> </ul>
<i>Séries de cas</i>									
Salama <i>et al.</i> , 2007 (78) Etats-Unis  <i>Rétrospective multicentrique</i>	53	I-IIIB	Fluoropyrimidine +/- (MMC ou CDDP)	14,5 (5,2-102,8)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>GI</u> : précoce : 15,1 % ; tardif : NR</li> <li>▪ <u>GU</u> : précoce : 0 % ; tardif : NR</li> <li>▪ <u>DERMA</u> : précoce : 37,7 % ; tardif : NR</li> <li>▪ <u>HEMA</u> : 212,5 %*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>récidive locale</u> 7/53 patients (13 %*)</li> <li>▪ <u>récidive à distance</u> 4/53 patients (7,5 %*)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>SSC à 18 mois</u> 83,7 % (69,9-91,6)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>contrôle LR 18 mois</u> 83,9 % (67,7-92,4)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>SG à 18 mois</u> 93,4 % (80,6-97,8)</li> </ul>

CDDP: Cisplatine ; Chimio : chimiothérapie ; DERMA : dermatologique ; GI: gastrointestinal ; GU: génito-urinaire ; HEMA : hématologique ; LR : locorégional ; MMC : mitomycine C ; NR : Non renseigné ; RC : radiothérapie conventionnelle ; SSC : survie sans colostomie ; SG : survie globale ; SSP: survie sans progression ; SSM : survie sans maladie. **Notes :** (\*) Données calculées à partir des données brutes. (†) Aucun résultat n'a été présenté pour des toxicités précoces. Pour les toxicités tardives, le calcul des taux ne porte pas sur le même dénominateur contrairement aux autres calculs. Ces chiffres étant incertains n'ont pas été extraits ici. (‡) Données non extraites car résultats groupés avec des données de toxicités non hématologiques, (†) Les résultats d'efficacité pour ces études ne sont pas (ou au mieux partiellement) accompagnés de définition des critères servant à évaluer l'efficacité du traitement (c.à.d. critères définissant la survie sans maladie, la rechute, etc.). †† Pas de description de suivi « standard » dans cette étude du fait de la compilation des données rétrospectives provenant de diverses institutions. † sur la base du retour de suivi de 50 patients (14 hommes et 36 femmes) sur l'ensemble des 65 patients de l'étude. (b) pour l'ensemble des patients de l'étude, (c) pour les patients restés en vie, (d) 15 patients avaient un cancer anal avec une extension périanale.



**Tableau 12. Durée médiane des traitements par RCMI ou RC**

Auteur, année de publication, pays (réf)	Durée médiane des traitements (en jours)		p
	<b>RCMI</b> (min; max)	<b>RC</b> (min; max)	
Call <i>et al.</i> , 2014 (73) Etats-Unis	40 (NR)		
Han <i>et al.</i> , 2014 (72) Canada	NR		
Dasgupta <i>et al.</i> , 2013 (69) Etats-Unis	40 (37-45)	39 (35-45)	p=0,62
Chuong <i>et al.</i> , 2013 (68) Etats-Unis	38,5 (NR)	49 (NR)	p<0,0001
Mitchell <i>et al.</i> , 2014 (74) Etats-Unis	NR		
Dewas <i>et al.</i> , 2012 (70) France	47 (NR)	59 (NR)	p=0,0007
DeFoe <i>et al.</i> , 2012 (75) Etats-Unis	50 (17-105).		
Vieillot <i>et al.</i> , 2012 (76) France	50 (21-69).		
Bazan <i>et al.</i> , 2011 (71) Etats-Unis	40 (NR)	57 (NR)	p<0,0001
Pepek <i>et al.</i> , 2010 (77) Etats-Unis	NR		
Salama <i>et al.</i> , 2007 (78) Etats-Unis	42 (NR)		

Tableau 13. Patients ayant complété le traitement prévu et décès associé au traitement anticancéreux

Auteur, année de publication, pays (réf)	Arrêt ou interruption de traitement pour toxicités	% patients vivants au dernier suivi	Décès liés aux traitements
Call <i>et al.</i> , 2014 (73) Etats-Unis	<ul style="list-style-type: none"> <li>2 patients ont arrêté le traitement</li> <li>Les interruptions de traitement n'ont pas été renseignées</li> </ul>	NR	NR
Han <i>et al.</i> , 2014 (72) Canada	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le traitement était arrêté pour toxicité chez 26 patients (45 %), principalement pour dermatite (23/26 patients)</li> <li>La durée médiane d'arrêt de traitement était de 8 jours (1-15)</li> <li>Le délai médian avant arrêt de traitement était 24 fractions (1-33)</li> </ul>	83 %	1 <sup>e</sup>
Dasgupta <i>et al.</i> , 2013 (69) Etats-Unis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le taux d'arrêt ou d'interruption de traitement n'a pas été renseigné</li> </ul>	NR	NR
Chuong <i>et al.</i> , 2013 (68) Etats-Unis	<ul style="list-style-type: none"> <li>29,7 % traités par RC ont nécessité une interruption du traitement vs 7,7 % traités par RCMI (p=0,009)</li> <li>La durée médiane d'interruption du traitement n'était pas significativement différente entre les patients traités par RC vs ceux traités par RCMI (8 jours vs 12,2 jours, p=0,2123)</li> </ul>	NR	0
Mitchell <i>et al.</i> , 2014 (74) Etats-Unis	<ul style="list-style-type: none"> <li>91 % des patients ont complété le traitement prévu sans interruption, 6 patients soit 9 % ont eu un arrêt de traitement</li> </ul>	96 %	0 <sup>a</sup>
Dewas <i>et al.</i> , 2012 (70) France	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le traitement était arrêté pour toxicité chez 9 patients (17,6 %) : 4 patients (11,1 %) dans le groupe RTC-3D et 5 (20,8 %) dans le groupe RCMI</li> <li>23 patients (85 %) traités par RC ont nécessité une interruption du traitement vs 6 patients (20 %) traités par RCMI (p &lt; 0,0001)</li> <li>La durée d'interruption du traitement était de 2 semaines (initialement programmée)</li> </ul>	66,6 %	NR
DeFoe <i>et al.</i> , 2012 (75) Etats-Unis	<ul style="list-style-type: none"> <li>La durée médiane d'interruption de traitement était de 7 jours</li> </ul>	79,1%	0 <sup>b</sup>
Vieillot <i>et al.</i> , 2012 (76) France	<ul style="list-style-type: none"> <li>97 %* ont complété tout le traitement de radiothérapie</li> </ul>	81 %*	1 <sup>c</sup>
Bazan <i>et al.</i> , 2011 (71) Etats-Unis	<ul style="list-style-type: none"> <li>3 patients traités par RC et 2 patients traités par RCMI n'ont pas complété le traitement</li> <li>15 patients (88 %) traités par RC ont nécessité une interruption du traitement vs 10</li> </ul>	74 %	0 <sup>d</sup>

Auteur, année de publication, pays (réf)	Arrêt ou interruption de traitement pour toxicités	% patients vivants au dernier suivi	Décès liés aux traitements
	patients (34,5 %) traités par RCMI (p=0,001) <ul style="list-style-type: none"> <li>La durée médiane d'interruption était significativement plus longue pour les patients traités par RC vs ceux traités par RCMI (12 jours vs 1,5 jours, p &lt; 0,0001)</li> </ul>		
Pepek <i>et al.</i> , 2010 (77) Etats-Unis	<ul style="list-style-type: none"> <li>8 patients (18 %) ont nécessité une interruption de radiothérapie</li> <li>la durée médiane d'interruption était de 5 jours</li> </ul>	85 %	0
Salama <i>et al.</i> , 2007 (78) Etats-Unis	<ul style="list-style-type: none"> <li>42 % des patients ont eu une interruption de traitement.</li> </ul>	80,4 %	0

NR : non renseigné. **Notes** : (\*) Données calculées à partir des données brutes, (a) Il y a eu 2 décès dans cette étude (métastases). (b) Il y a eu 7 décès dans cette étude: 1 accident cérébro-vasculaire et 1 cause inconnue et 5 maladies métastatiques. (c) Décès associé à la toxicité de la chimiothérapie. (d) Un décès associé à un choc septique dans le groupe RCMI. (e) décès associé à un événement coronaire pendant l'épisode d'arrêt pour dermatite.

## Recommandations relatives à la RCMI dans le cancer du canal anal

### 1.16 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™) : anal carcinoma (2015)

Les recommandations du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) de 2015 (40) portaient sur la prise en charge thérapeutique et le suivi des patients atteints d'un cancer du canal anal.

Ces recommandations ont reposé 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'est appuyé sur 4 études cliniques dont 3 analysées dans la présent rapport HAS (71, 73, 78) et 1 étude (82)<sup>29</sup> (annexe 6) qui a été exclue de cette évaluation car elle appliquait une modalité particulière de RCMI (RCMI avec dose-painting ou radiothérapie guidée par la biologie), 1 recommandation (83) issue de consensus d'experts sur le contourage des volumes cibles 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.

L'avis d'experts était issu d'un groupe de travail pluridisciplinaire composé de 31 professionnels représentant les spécialités suivantes : oncologie médicale [16], hématologie [1], radiothérapie oncologique [3], chirurgie [5], radiologie [3], gastroentérologie [1], anatomo-cytopathologie [1], médecine interne [1], et des membres représentants des associations de patients. Les modalités de fonctionnement du comité d'expert n'ont pas été pas décrites.

Les recommandations émises par les experts sur les principes de traitement par radiothérapie dans le traitement du cancer du canal anal ont défini la place de la RCMI par rapport à la RTC-3D et rappelé les exigences spécifiques relatives à la réalisation pratique de ce traitement notamment en termes de délimitation des volumes.

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.

**Le NCCN considère que :**

*La RCMI peut être utilisé à la place de RTC-3D dans le traitement du carcinome anal.*

**Le NCCN considère que dans sa réalisation pratique, la RCMI exige :**

- une expertise ;
- une délimitation minutieuse de la cible afin d'éviter une perte du contrôle local du fait d'une erreur de définition des marges<sup>30</sup>.

<sup>29</sup> Cf. annexe 6 : articles exclus lors de la sélection bibliographique.

<sup>30</sup> Le NCCN renvoie aux volumes cibles cliniques adoptés dans l'essai RTOG 0529 Myerson RJ, Garofalo MC, El Naqa I, et al. Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer : a radiation oncology group consensus panal contouring atlas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 74 : 824-830,

## 1.17 American College of Radiology (ACR)

L'American College of Radiology (ACR) a réalisé un consensus d'experts, relatif au traitement du cancer de canal anal (84-86). 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>31</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, elle 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 non appropriée ;
- 4, 5, 6 peut être appropriée ;
- 7, 8, 9 habituellement appropriée.

Ce consensus d'experts de l'ACR avait pour objectif de définir la pratique optimale pour le traitement du cancer épidermoïde du canal anal

Dans le présent rapport, seule la partie définissant la place de la RCMI, en tant que modalité d'irradiation a été décrite.

L'analyse des tableaux d'évidence des études supportant les recommandations relatives à l'utilisation de la RCMI, montre les 2 études rétrospectives de Pepek *et al.* (77) et Bazan *et al.* (71) analysées dans le présent rapport ainsi que deux autres articles du Kachnic *et al.* (82, 87) issus des données de la série des patients inclus dans l'essai RTOG0529 (82)<sup>32</sup>. L'argumentaire des auteurs repose également sur 1 étude dosimétrique qui porte sur les données de 2 patients. Le document de recommandations a été réalisé par un groupe de travail dédié à la radiothérapie oncologique des cancers ano-rectaux regroupant 17 experts.

Le comité d'expert a considéré, sur la base de ce faible corpus de la littérature, que la RCMI pouvait réduire les doses d'irradiations au niveau des tissus sains et serait donc associée à une diminution de la toxicité aiguë gastro-intestinale et dermatologique de grade  $\geq 3$ . En se référant aux données publiées par Bazan *et al.* (71) (décrits par ailleurs dans le présent rapport), ils ont également souligné la diminution des interruptions de traitement et de la durée totale du traitement ainsi que l'amélioration de l'efficacité en termes de survie globale à 3 ans, de contrôle locorégional et de survie sans progression.

Ainsi, tout en soulignant le caractère préliminaire des données de la littérature et en se basant essentiellement sur l'avis du comité d'experts, l'ACR a considéré que les données disponibles étaient encourageantes et a conclu :

*La RCMI est « habituellement appropriée », pour le traitement du cancer du canal anal **ACR grade 8.***

<sup>31</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.

<sup>32</sup> Ces articles ont été exclus de ce rapport du fait de la modalité particulière de RCMI utilisée « RCMI dose painting » ou guidée par la biologie.

## 1.18 *ASCRS practice parameters for anal squamous neoplasms (2012)*

Les recommandations publiées en 2012 par l'American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS) (42) sont une mise à jour de lignes directrices antérieures, publiées en 2008. Elles avaient pour objectif l'élaboration d'une série de recommandations visant à définir les paramètres d'évaluation et de traitement des tumeurs du canal anal chez la population adulte.

La méthode d'élaboration, reposait sur une revue systématique de la littérature et sur un consensus d'experts. À l'issue de la première étape d'analyse de la littérature, les propositions de recommandations sont soumises à un comité de 31 experts appartenant à la société savante et chargés de valider et de grader les standards de pratique. La gradation des recommandations est conforme aux critères de GRADE (Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation) définis par Guyatt *et al.* (88) qui octroient un grade en fonction du niveau de preuves des études qui supportent les affirmations.

Sur le plan méthodologique, il faut noter que seuls les travaux publiés en langue anglaise ont été recherchés, les critères d'inclusion et d'exclusion des études n'ont pas été précisés, aucune description sur les méthodes utilisées pour l'analyse critique des données et pour la recherche du consensus n'ont été décrites. Ce travail présente donc des faiblesses méthodologiques.

Pour la partie relative au traitement par RCMI, l'argumentaire scientifique des recommandations s'est appuyé sur les 2 études cliniques de Salama *et al.* (78) et Pepek *et al.* (77) analysées dans le présent rapport HAS et dont la faible qualité méthodologique a été soulignée.

Le faible nombre d'études analysées et leur qualité méthodologique ne documentent pas clairement le lien avec les recommandations formulées, ce qui transparait par ailleurs dans le niveau de gradation attribué par les auteurs : **Grade 2B**, qui signifie qu'il s'agit de recommandation faible fondée sur des preuves de qualité modérée.

La radiochimiothérapie à base de radiothérapie avec modulation d'intensité (RCMI) peut être envisagé pour réduire la toxicité liée du traitement.

## 1.19 *Cancer Care Ontario Evidence-Based Series (CCO): the role of IMRT in gastrointestinal cancers (2010)*

Les recommandations du *Cancer Care Ontario* (CCO) de 2010 (89) sont les seules dans ce rapport, qui portaient directement sur le rôle de la RCMI dans le traitement des cancer gastro-intestinaux. Le travail d'évaluation qui a été conduit dans le cadre de ces recommandations visait à répondre à la question principale suivante :

« Existe-t-il un avantage à l'utilisation de la radiothérapie RCMI par rapport à la RTC-3D ? »

Cette question a été posée pour un certain nombre d'indications gastro-intestinales dont le canal anal.

La méthode d'élaboration des recommandations du CCO a reposé sur une revue systématique de la littérature et sur un avis d'experts. Pour la revue systématique, toutes les étapes, allant de la stratégie de recherche de la littérature aux critères de sélection et à l'analyse critique des données, ont été décrites. Cette première partie qui visait à produire un rapport avec des propositions de recommandations a été réalisée par un membre du groupe d'experts de la CCO en charge de la définition des indications de la RCMI, accompagné d'un méthodologiste. La formulation des conclusions et recommandations issues de l'analyse de littérature a été soumise à la validation d'un groupe d'experts composé de 7 professionnels représentant les deux spécialités suivantes : radiothérapie et physique médicale.

Pour l'indication de la RCMI dans le traitement du cancer du canal anal, seuls deux articles (90, 91) totalisant 26 patients et portant essentiellement sur des données comparatives dosimétriques ont été sélectionnés. Aucune étude clinique comparant les deux techniques sur la base des critères de jugement cliniques n'a été identifiée.

Le CCO a conclu, toutes indications gastro-intestinales confondues y compris le canal anal, qu'aucune preuve satisfaisant aux critères d'inclusion n'a été obtenue dans cette revue systématique, par conséquent, **il était impossible de proposer des recommandations reposant sur les preuves.**

Néanmoins, les données dosimétriques ont montré que la RCMI était capable de réduire les doses aux OAR tout en délivrant la dose d'irradiation prescrite au volume cible. Ces données dosimétriques suggéreraient, selon le CCO, que la RCMI pourrait être une option notamment pour le canal anal.

Le CCO insiste néanmoins sur l'exigence stricte de mise en place d'un système d'assurance qualité rigoureux au niveau des étapes de planification et de réalisation du traitement par RCMI.

**Exigences pratiques pour la réalisation de la RCMI, le CCO considère que :**  
*Pour assurer une délivrance adéquate et reproductible du traitement, il faut porter une attention particulière :*

- à la distribution hétérogène des doses (points chauds et froids) au niveau des volumes cibles et des OAR ;
- aux paramètres physiques de la machine ;
- au contrôle des mouvements des organes ;
- à la reproductibilité du positionnement du patient au cours de la même séance d'irradiation et entre les différentes fractions (séances).

Le CCO recommande qu'un **recueil prospectif des données** de contrôle tumoral et de toxicités de traitement avec une corrélation avec les données dosimétriques, soit réalisé et régulièrement audité afin de permettre une évaluation critique de l'expérience de traitement par RCMI des patients sélectionnés avec des cancers gastro-intestinaux.

Le CCO a également conclu que, l'intérêt potentiel de la RCMI, pour améliorer le contrôle local de la tumeur grâce à l'escalade de dose ou de la technique de « *boost intégré* » devait être évalué dans le cadre d'essais bien conçus.

Les méthodes d'élaboration des 5 recommandations sont résumées en annexe 9 (tableau 21).

## 1.20 Conclusion des recommandations

Les quatre recommandations (3 américaines et 1 canadienne), identifiées dans la littérature, concernant l'utilisation de la RCMI dans le cancer du canal anal, ont été élaborées sur la base d'une analyse de la littérature et sur avis d'experts. Les grades attribués aux différentes recommandations révèlent qu'elles sont fondées sur des preuves de qualité modérée et qu'elles se basent essentiellement sur l'avis des experts. Toutes semblent s'accorder sur l'intérêt de la RCMI, pour épargner les tissus sains et donc réduire la toxicité associée à une irradiation externe. Les trois recommandations américaines, considèrent que la RCMI est un traitement approprié pour le cancer du canal anal. Les dernières recommandations de 2015 du NCCN vont jusqu'à positionner la RCMI à la place de la RTC-3D pour le traitement du cancer du canal.

Les recommandations canadiennes sont beaucoup plus nuancées, si elles considèrent que la RCMI pourrait être une option de traitement possible pour le cancer du canal anal, elles soulèvent tout comme le NCCN, les risques d'incertitudes associées à la délivrance optimale d'une irradiation par RCMI dans le canal anal et insistent sur les exigences spécifiques de la RCMI notamment en termes :

- d'expertise des équipes ;
- de soin qu'il faut apporter à la définition des tissus sains et du volume cible ;
- des 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 ;
- du soin qu'il faut apporter à la dosimétrie ;
- de l'importance de l'assurance qualité en physique médicale.

Par ailleurs, ces recommandations préconisent :

- un recueil prospectif régulier des données d'efficacité du traitement en corrélation avec les données dosimétriques afin de permettre une évaluation critique de l'expérience du traitement par RCMI notamment du cancer du canal anal ;
- la réalisation d'essais cliniques « *bien conçus* » si une escalade de dose au niveau du site tumoral devait être envisagée.



## Recueil de la position des experts

La position des experts a été recueillie dans le cadre d'une même réunion qui couvrait à la fois les indications col de l'utérus<sup>33</sup> et canal anal.

### 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 canal anal.

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>34, 35, 36</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

<sup>33</sup> Un premier rapport d'évaluation de la sécurité et de l'efficacité cliniques de la RCMI dans le traitement du cancer du col de l'utérus a déjà été réalisé, il est consultable sur le site de la HAS ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

<sup>34</sup> Suite à un échange téléphonique avec le coordinateur de l'étude en mai 2013, la date de publication des résultats est prévue pour 2015 pour les résultats des critères principaux.

<sup>35</sup> Les promoteurs de cette étude sont les fabricants des appareils.

<sup>36</sup> Cf. chapitre études cliniques en cours.

la dosimétrie, et par des preuves issues de l'utilisation de cette technique dans le cancer de la 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 canal anal 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 canal anal.

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>37</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>37</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 et du canal anal.

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 canal anal. 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 ».

## Synthèse de la position des parties prenantes

*A l'instar du recueil de la position des experts, la position des parties prenantes a été recueillie dans le cadre des mêmes auditions couvrant à la fois les indications col de l'utérus et canal anal. Pour cette raison, seule un résumé synthétique sera présenté dans le présent rapport, la version intégrale est publiée dans le rapport d'évaluation de la RCMI dans le cancer du col de l'utérus<sup>38</sup>.*

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 prévu et validé par le collège de la HAS lors de la phase de cadrage de ce sujet.

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 leurs expériences, les arguments suivants.

***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 ;***

- la réalisation d'études cliniques comparatives RCMI vs RTC-3D pour les cancers du canal anal est difficile pour plusieurs raisons :
  - hétérogénéité des patients (stades de cancer et comorbidités) ;
  - difficulté à recruter un nombre suffisant pour assurer la puissance statistique nécessaire ;
  - le postulat que la RCMI améliore le ratio risque-bénéfice pour les patients, 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 ;
- 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.

<sup>38</sup> Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité dans le cancer du col de l'utérus (évaluation terminée, rapport publié et consultable sur le site de la HAS ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

En effet, 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.

### ► **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 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 le nombre des physiciens dans les hôpitaux afin qu'ils puissent travailler sur les procédures et mettre en œuvre ces techniques ;

- 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.

### ► **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*

Ces différentes parties prenantes ont décrit 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>39</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.

### ► **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.

<sup>39</sup> International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording, and reporting electron beam therapy. ICRU report n°71. J ICRU 2004;4(1).

*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 canal anal*

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-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.

*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.

*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>40</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 canal anal, 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 canal anal 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 rétrospectives monocentriques, non comparatives ou avec comparateur historique. Les populations sont hétérogènes, notamment en termes de stade de cancer et de nature des traitements (doses d'irradiation, schéma de fractionnement, doses par fraction et régimes de chimiothérapie). Les durées moyennes de suivi des patients n'excèdent pas 2 ans dans la majorité des études (seules trois études ont une durée de suivi supérieures à 2 ans mais n'excédant pas les 3 ans), ce qui ne permet pas d'estimer les effets secondaires à long terme.

Les données non comparatives issues des séries analysées dans ce rapport ne permettent pas de conclure de façon formelle à l'efficacité et à la sécurité du traitement du canal anal 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 auteurs des études considèrent néanmoins que le gain principal du traitement par RCMI du cancer du canal anal réside dans la diminution : de la toxicité aiguë, du taux d'interruption des traitements ainsi que la durée globale des traitements. L'évaluation précise des effets tardifs, de la qualité de vie et de la survie, doit selon certains auteurs être réalisée dans le cadre d'études cliniques avec des durées de suivi plus longues.

Les professionnels du groupe de travail s'accordent sur le constat que les données cliniques publiées ne représentent qu'un faible<sup>41</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.

Cependant, la nécessité de réaliser des études cliniques prospectives randomisées dans le cas du cancer du canal anal 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 canal anal passe par une simple application du concept «*d'évidence dosimétrique*», dans la mesure où cette technique n'introduit pas un changement de

<sup>40</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>41</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.

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 canal anal 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 canal anal (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 du 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, de la toxicité aiguë digestive et cutanée et une diminution des interruptions de traitements. Ils restent par ailleurs convaincus de l'intérêt de cette technique par rapport à la RTC-3D dans la minimisation des modifications post-radiques du périnée (paramètre important en cas d'amputation abdominopéritonéale) et dans l'amélioration de la tolérance notamment chez les personnes âgées et chez certaines personnes fragiles.

Les professionnels considèrent que la RCMI constitue une meilleure technique pour réaliser le «*boost* » et pour faciliter l'irradiation des ganglions inguinaux.

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>42</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 canal anal 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>42</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 canal anal, exige :

- une maturité des centres en termes : d'expérience, de ressources suffisantes, de compétences spécifiques pour les professionnels concernés (radiothérapeutes, radiophysiciens, dosimétristes...) et d'organisation garantissant le respect des procédures d'assurance qualité ;
- une information des patients 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 du canal anal 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 canal anal 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 canal anal

Trois critères (taille et profondeur de la tumeur, atteinte ou non des ganglions lymphatiques et nombre de ganglions atteints, présence ou non de métastases) permettent de définir le stade du cancer selon la classification TNM<sup>43</sup>. TNM signifie en anglais «Tumor, Nodes, Metastasis» soit «tumeur, ganglions lymphatiques, métastases».

Classification TNM 2009 - Canal anal	
<b>T - Tumeur primitive</b>	
Tx	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur
T0	Pas d'évidence de tumeur primitive
Tis	Carcinome <i>in situ</i>
T1	Tumeur inférieure ou égale à 2 cm dans sa plus grande dimension
T2	Tumeur supérieure à 2 et inférieure ou égale à 5 cm dans sa plus grande dimension
T3	Tumeur supérieure à 5 cm dans sa plus grande dimension
T4	Tumeur de n'importe quelle dimension, envahissant un ou plusieurs organes adjacents : vagin, urètre, vessie (l'envahissement du muscle isolé n'est pas classé T4)
<b>N - Adénopathies régionales</b>	
Nx	Renseignements insuffisants pour classer les adénopathies régionales
N0	Pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale
N1	Métastases dans un ou plusieurs ganglions périmrectaux
N2	Métastase dans un ou plusieurs ganglions iliaques internes et/ou inguinaux unilatéraux
N3	Métastases dans les ganglions inguinaux ou périmrectaux et/ou les ganglions iliaques externes et/ou inguinaux bilatéraux
<b>M - Métastases</b>	
M0	Pas de métastase
M1	Métastases à distance

Le stade au moment du diagnostic est généralement exprimé par un chiffre romain allant de 0 à IV.

Stades - Canal anal	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2-3	N0	M0
IIIA	T1-3	N1	M0
	T4	N0	M0
IIIB	T4	N1	M0
	tout T	N2, N3	M0
IV	tout T	Tout N	M1

<sup>43</sup> Classification TNM. 7<sup>e</sup> édition (2010) de l'Union internationale contre le cancer (UICC) et de l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC).

## 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>44</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>44</sup> La version la plus récente (v4.03), 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. Recherche documentaires**

### **1 - Bases de données bibliographiques**

La stratégie d'interrogation des bases de données précise pour chaque question et/ou types d'étude les termes de recherche utilisés, les opérateurs booléens et la période de recherche.

Les termes de recherche utilisés sont soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

La recherche a porté sur les publications en langue anglaise et française

Le tableau 14 présente de façon synthétique les étapes successives de cette interrogation dans la base de données Medline.

Le nombre total de références obtenues par interrogation des bases de données bibliographiques est 173.



Tableau 14. Stratégie de recherche dans la base de données *Medline*

Type d'étude / sujet	Termes utilisés	Période
<b>Evaluation de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité : Recommandations – sans indication spécifiée</b>		
Etape 1	"Radiotherapy, Intensity-Modulated"/de OR ((radiotherap* OR "radiation therapy") AND intensity-modulat*) OR imrt)/ti,ab	01/2006 – 12/2014
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 anal / rectal - Meta-analyses et revues systématiques</b>		
Etape 3	Etape 1	
ET	"Rectal Neoplasms"/de OR ((rectum OR rectal OR anal OR anus) AND (neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR cancer*))/ti	
ET		
Etape 4	(metaanalysis OR meta-analysis OR "meta analysis")/ti OR ("systematic review" OR "systematic overview" OR "systematic literature review")/ti,ab OR "cochrane database syst rev"/journal OR meta-analysis/pt	
<b>Evaluation de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité : Cancer anal / rectal - Essais contrôlés</b>		
Etape 3		
ET		
Etape 5	("Single-Blind Method" OR "Double-Blind Method" OR "Random Allocation" OR "Cross-Over Studies")/de OR "Randomized Controlled Trial"/pt	01/2006 – 12/2014
<b>Evaluation de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité : Cancer anal / rectal - Etudes de cohortes</b>		
Etape 3		
ET		
Etape 6	("Cohort Studies" OR "Longitudinal Studies" OR "Prospective Studies" OR "Follow-Up Studies")/de OR ("cohort study" OR "cohort studies")/ti	01/2006 – 12/2014
<b>Evaluation de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité : Cancer anal / rectal - Autres essais cliniques</b>		
Etape 3		
ET		
Etape 7	("Case-Control Studies" OR "Retrospective Studies")/de OR ("Clinical Trial" OR "Comparative Study")/pt OR (versus OR clinical trial OR retrospective stud* OR comparative stud*)/ti	01/2006 – 12/2014
<b>Evaluation de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité : Cancer anal / rectal - Revues de la littérature</b>		
Etape 3		
ET		
Etape 8	review[title] OR review[Publication Type]	01/2006 – 12/2014
<b>Evaluation de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité : Cancer anal / rectal - Etudes de cas</b>		
Etape 3		
ET		
Etape 9	"Cross-Sectional Studies"/de OR "Case Reports"/pt OR ("case study" OR "case report")/ti	01/2006 – 12/2014
<b>Evaluation de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité : Cancer anal – « Dosimetric »</b>		
Etape 10	"Anus Neoplasms"[Mesh] OR ((anal[TI] OR anus[TI]) AND (neoplasm*[TI] OR tumor[TI] OR tumors[TI] OR tumora*[TI] OR tumore*[TI] OR tumori*[TI] OR tumoro*[TI] OR tumoru*[TI] OR tumour*[TI] OR cancer*[TI]))	01/2006 – 12/2014
ET		
Etape 11	dosimetr*/ti,ab	

de:descripteur

ti:titre

ti,ab:titre/résumé

pt:type de document

\*:troncature

## Annexe 4. Liste des sites consultés

Bibliothèque médicale Lemanissier  
Catalogue et index des sites médicaux francophones - CISMeF  
Evaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision (Fédération hospitalière de France) - ETSAD  
Adelaide Health Technology Assessment - AHTA  
Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé - AETMIS  
Agency for Healthcare Research and Quality - AHRQ  
Alberta Health Services  
Alberta Heritage Foundation for Medical Research - AHFMR  
American College of Physicians - ACP  
American College of Radiology - ACR  
American Society of Clinical Oncology - ASCO  
American Society of Colon and Rectal Surgeons - ASCRS  
Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical - ASERNIP  
Autorité de sûreté nucléaire - ASN  
Blue Cross Blue Shield Association -Technology Evaluation Center - BCBS  
BMJ Clinical Evidence - BMJ CE  
Bristish Columbia Cancer Agency  
California Technology Assessment Forum - CTAF  
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH  
Canadian Task Force on Preventive Health Care - CTFPHC  
Cancer Care Ontario  
Centre fédéral d'expertise des soins de santé – KCE  
Centre for Clinical Effectiveness – CCE  
CMA Infobase  
Cochrane Library  
CRD databases  
European Society for Medical Oncology - ESMO  
Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer - FNLCC  
Guidelines International Network – GIN  
Guideline Advisory Committee - GAC  
Guidelines and Protocols Advisory Committee - GPAC  
Horizon Sanning  
Institut national d'excellence en santé et en services sociaux - INESSS  
Institut National du Cancer – INCA  
Institute for Clinical Evaluative Sciences - ICES  
Institute for Clinical Systems Improvement - ICSI  
Institute for Health Economics Alberta - IHE  
International RadioSurgery Association – IRSA  
Medical Services Advisory Committee - MSAC  
National Comprehensive Cancer Network - NCCN  
National Coordinating Centre for Health Technology Assessment - NCCHTA  
National Guideline Clearinghouse – NGC  
National Horizon Scanning Centre - NHSC  
National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE  
New Zealand Guidelines Group – NZGG  
New Zealand Health Technology Assessment - NZHTA  
Oncoline  
Oncolor  
Ontario Health Technology Advisory Committee - OHTAC  
Public Health Agency of Canada - Diseases Prevention and Control Guidelines - PHAC  
Radiation Therapy Oncology Group - RTOG  
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 - SIGN  
Singapore Ministry of Health  
Société Française de Physique Médicale - SFPM  
Société Française de Radiothérapie Oncologique - SFRO

State of the art Oncology in Europe – START  
The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care - SBU  
Tripdatabase  
Veterans Affairs Technology Assessment Program  
Veterans affairs, Dep. Of Defense Clinical practice guidelines  
West Midlands Health Technology Assessment Collaboration - WMHTA

## Annexe 5. Résultats des sites consultés

Cette recherche s'est faite en février 2012. Une veille documentaire a été réalisée jusqu'en mois année (la veille est effectuée jusqu'au passage en commission).

Les tableaux 15-16 présentent la liste des 21 documents (dont 2 issus de la veille) identifiés 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)
Institut national du cancer (INCa)	rapport d'enquête	Observatoire national de la radiothérapie. Rapport d'enquête : situation fin 2012 et évolution depuis 2007 (2014)
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	Anus (2013)
Société nationale française de gastroentérologie (SNFGE)	chapitre d'un thésaurus	Cancer du canal anal (cancer de l'anus) (2010)
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)
<i>Alberta Health Services (AHS)</i>	bulletin d'agence d'évaluation	<i>Anal canal cancer (2013)</i>
<i>American College of Radiology (ACR)</i>	recommandations	<i>Anal cancer (2013)</i>
<i>American College of Radiology, American Society of Radiation Oncology (ACR-ASTRO)</i>	recommandations	<i>Practice guideline for intensity modulated radiation therapy (IMRT) (2011)</i>
<i>American Society of Colon and Rectal Surgeons</i>	recommandations	<i>Practice parameters for anal squamous neoplasms (2012)</i>
<i>Australia and New Zealand Horizon Scanning Network (ANZHSN)</i>	bulletin d'agence d'évaluation	<i>Image-guided intensity-modulated radiotherapy (2010)</i>
<i>Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)</i>	rapport de technologie de santé	<i>Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) (2007)</i>
<i>Cancer Care Ontario (CCO)</i>	recommandations	<i>The role of IMRT in gastrointestinal cancers (2010)</i>
<i>Cancer Care Ontario (CCO)</i>	recommandations	<i>Management of squamous cell cancer of the anal canal (2013)</i>
<i>Cancer Care Ontario (CCO)</i>	recommandations	<i>Organizational standards for the delivery of intensity modulated radiation therapy (IMRT) in Ontario (2008)</i>
<i>European Society for Medical Oncology (ESMO), European Society of Surgical Oncology (ESSO), European Society of Radiotherapy and Oncology (ESTRO)</i>	recommandations	<i>Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2014)</i>
<i>Medical Services Advisory Committee (MSAC)</i>	note de cadrage	<i>Final Decision Analytic Protocol (DAP) to guide the assessment of intensity modulated radiation therapy for cancer treatment delivery (2013)</i>
<i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</i>	recommandations	<i>Anal carcinoma (2015)</i>
<i>Anglia Cancer Network (AngCN)</i>	recommandations	<i>Guidelines for the management of anal cancer (2012)</i>
<i>State of the art Oncology in Europe (StartOncology in Europe)</i>	rapport	<i>Cancer of the anal region (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>45</sup> (n=15)

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

- ACR-ASTRO, 2011 (92) ;
- Cancer Care Ontario (CCO), 2008 (93) ;
- European Society for Medical Oncology (ESMO), 2010 (94)
- Institut national du cancer (INCa), 2008 (95) ;
- European Society for Medical Oncology (ESMO), European Society of Surgical Oncology (ESSO), European Society of Radiotherapy and Oncology (ESTRO) 2014 (32)
- Société française de physique médicale (SFPM), 2010 (8) ;
- Société française de radiothérapie oncologique (SFRO), 2007 (10) ;
- Société nationale française de gastro-entérologie (SNFGE), 2010 (33) ;
- StartOncology, 2008 (96)

*Type de document : bulletin et rapport d'agence d'évaluation de technologie de santé*

- Évaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision (ETSAD), 2013 (97) ;
- *Australia and New Zealand Horizon Scanning Network* (ANZHSN), 2010 (99) ;
- *Belgian Health Care Knowledge Centre* (KCE), 2007 (98)

*Type de document : divers (guide patient, rapport d'enquête, référentiel, etc.)*

- Alberta Health Services (AHS), 2011 (100)
- Institut national du cancer (INCa), 2013 (102) ;
- Institut national du cancer (INCa), 2011 (101) ;

#### Ne statuent pas sur la place de la RCMI dans le cancer du canal anal (n=3)

*Type de document : recommandations, référentiels*

- Medical Services Advisory Committee (MSAC), 2013 (59)
- Cancer Care Ontario (CCO), 2009 (41)
- Oncolor. Anus. 2013 (103)

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

#### Ne traitent pas du champ d'évaluation (n=4)

*Type de document : études originales*

- Zampino *et al.*, 2011 (104) ;
- Provencher *et al.*, 2010 (106) ;
- Hauerstock *et al.*, 2010 (105) ;
- Widder *et al.*, 2008 (107)

<sup>45</sup> Certaines des publications listées traitent des données contextuelles.

## Résultats groupés : cancers pelviens (n = 2)

*Type de document : études originales*

- Liang *et al.*, 2013 (108)
- Ferrigno *et al.*, 2010 (109)

## Applications particulières de la RCMI (RCMI avec dose-painting ou radiothérapie guidée par la biologie, association à la curiethérapie, traitement des ganglions para-aortiques, faible dose d'irradiation à des régions cliniquement négatifs,) (n=5)

*Type de document : études originales*

- Call *et al.*, 2011 (110)
- Saarilahti *et al.*, 2008 (112)
- Hodges *et al.*, 2009 (111)
- Kachnic *et al.*, 2013 (82)
- Kachnic *et al.*, 2012 (87)

## Annexe 7. Présentation des études analysées

Tableau 17. Présentation des études analysées

Auteur, année de publication, pays (réf)	Type d'étude période de recrutement ou de documentation	Objectifs	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Han <i>et al.</i> , 2014 (72) Canada	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ étude de cohorte prospective monocentrique</li> <li>▪ 2008-2010</li> </ul>	évaluer la toxicité, la qualité de vie et les résultats cliniques chez les patients traités par RCMI et chimiothérapie concomitante pour les cancers anal et péri-anal	patients atteints de carcinome épidermoïde du canal anal et de la région péri-aneale, traités avec ou sans chimiothérapie et chez qui une RCMI était prévue	Patients présentant des signes de métastase ; patients ayant reçu une radiothérapie pelvienne préalable
Call <i>et al.</i> , 2014 (73) Etats-Unis	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ série de cas rétrospective multicentrique</li> <li>▪ période de recrutement : NR</li> </ul>	évaluer la toxicité et l'efficacité de la RCMI pour le cancer du canal anal	patients présentant un cancer du canal anal ayant été traités par RCMI	patients avec métastase et patients avec renseignements insuffisants pour pouvoir classer la tumeur
Dasgupta <i>et al.</i> , 2013 (69) Etats-Unis	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Séries de cas rétrospectives monocentriques</li> <li>▪ RCMI : 2005-2010</li> <li>▪ RC : 1991-2007</li> </ul>	comparer les résultats cliniques de patients traités par RCMI avec des celles de patients traités par RTC-3D, (données publiées antérieurement)	patients présentant un carcinome épidermoïde du canal anal traités par RCMI ou par RTC-3D	NR
Chuong <i>et al.</i> , 2013 (68) Etats-Unis	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Séries de cas rétrospectives ; monocentriques consécutives</li> <li>▪ RCMI &amp; RC : 2000-2011</li> </ul>	comparer les résultats cliniques chez des patients traités par RCMI et par RTC-3D	patients présentant un carcinome épidermoïde du canal anal traités par RCMI ou par RTC-3D	NR
Mitchell <i>et al.</i> , 2014 (74) Etats-Unis	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ série de cas rétrospective monocentrique</li> <li>▪ 2007-2011</li> </ul>	évaluer la toxicité, le contrôle local, et la survie chez des patients traités par la RCMI et chimiothérapie concomitante pour un cancer du canal anal	patients présentant un cancer de l'anus et traités par RCMI et chimiothérapie dans le centre participant à l'étude	patients présentant une récurrence et traités antérieurement ; patients avec métastase ; patients traités par des techniques non standards de radiothérapie ; patients qui n'ont pas reçu de chimiothérapie.
Dewas <i>et al.</i> , 2012 (70) France	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Séries de cas rétrospectives ; monocentriques</li> </ul>	comparer les résultats d'efficacité et les toxicités chez des patients traités par RCMI et	patients atteints d'un carcinome épidermoïde du canal anal non métastatique, traités avec ou	NR



Auteur, année de publication, pays (réf)	Type d'étude période de recrutement ou de documentation	Objectifs	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ RCMI : 2008-2010</li> <li>▪ RC : 2004-2008</li> </ul>	<p>par RTC-3D</p> <p>L'hypothèse étant qu'il est possible avec la RCMI d'abandonner les interruptions de traitement et de maintenir un niveau de toxicité acceptable et d'améliorer le contrôle local</p>	sans chimiothérapie	
DeFoe <i>et al.</i> , 2012 (75) Etats-Unis	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ série de cas rétrospective multicentrique</li> <li>▪ 2003-2009</li> </ul>	présenter les résultats cliniques des patients traités par la RCMI avec chimiothérapie concomitante pour un cancer du canal anal	patients présentant un cancer de l'anus et traités par RCMI et chimiothérapie dans un réseau de 13 centres attachés à l'Université de Pittsburg	NR
Vieillot <i>et al.</i> , 2012 (76) France	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ série de cas rétrospective, monocentrique</li> <li>▪ 2007-2011</li> </ul>	évaluer les résultats cliniques chez des patients traités par la RCMI pour un carcinome du canal anal	carcinome épidermoïde du canal anal confirmé histologiquement et traités par RCMI seule ou combinée à une chimiothérapie concomitante	NR
Bazan <i>et al.</i> , 2011 (71) Etats-Unis	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Séries de cas rétrospectives ; monocentriques</li> <li>▪ RCMI : 2003-2009</li> <li>▪ RC : 1993-2002</li> </ul>	comparer les résultats cliniques d'un traitement, par RCMI ou par radiothérapie conventionnelle, chez des patients présentant un carcinome épidermoïde du canal anal	patients atteints d'un carcinome épidermoïde du canal anal et traités par un traitement définitif de radiochimiothérapie dans le centre participant à l'étude	traitement réalisé en dehors du centre participant à l'étude, présence de métastase, présence de maladie récidivante
Peppek <i>et al.</i> , 2010 (77) Etats-Unis	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ série de cas rétrospective monocentrique</li> <li>▪ 2006-2008</li> </ul>	évaluer les résultats cliniques et la toxicité chez des patients traités par RCMI pour un cancer de l'anus	tous patients présentant un cancer du canal anal ou de la peau périnéale et traités par RCMI	NR
Salama <i>et al.</i> , 2007 (78) Etats-Unis	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ série de cas rétrospective, consécutive, multicentrique</li> <li>▪ 2000-2006</li> </ul>	rapporter une expérience multicentrique de traitement de patients atteints d'un cancer du canal par RCMI et chimiothérapie concomitante	tous les patients présentant un cancer de l'anus et traités par RCMI et chimiothérapie dans les 3 centres participant dans l'étude	NR

## Annexe 8. Caractéristiques cliniques des patients dans les études analysées

Tableau 18. Caractéristiques démographiques et histopathologiques des études analysées

Auteur, année de publication, pays (réf)	Age médian Années	Sexe Nombre de patients (%) Sex-ratio (F/H) <sup>†</sup>	Type histologique de la tumeur Nombre de patients (%) <i>Sous-groupe patients VIH positif</i>	Stade I-IV Nombre de patients (%)		Envahissement des ganglions N0, N1, N2, N3 Nombre de patients (%)
<i>RCMI vs RTC-3D</i>						
Dasgupta <i>et al.</i> , 2013 (69) Etats-Unis	<u>RC</u> : 59 (49-68) <u>RCMI</u> : 56 (52-66) p=0,82	<u>RTC-3D</u> ▪ 114 femmes (64 %) ▪ 64 hommes (36 %) ▪ Sex-ratio de 1,78  <u>RCMI</u> ▪ 34 femmes (75,6 %) ▪ 11 hommes (24,4 %) ▪ Sex-ratio de 3 p=0,16	<u>RC</u> ▪ carcinome épidermoïde : 95 (53,4 %) ▪ épidermoïde basaloïde : 67(37,6 %) ▪ épidermoïde kératinisant : 9 (5,1 %) ▪ épidermoïde non kératinisant : 7(3,9 %) <u>RCMI</u> ▪ carcinome épidermoïde : 34 (75,6 %) ▪ épidermoïde basaloïde : 6(13,3 %) ▪ épidermoïde kératinisant : 0 (0 %) ▪ épidermoïde non kératinisant : 5 (11,1 %)  Comparaison basaloïde vs les autres types histologiques <sup>§</sup> p<0,01 <i>17 patients (9,6 %) VIH<sup>†</sup> dans le groupe RC</i> <i>5 patients (11,1 %) VIH<sup>†</sup> dans le groupe RCMI (p=0,78)</i>	NR	NR	<u>RC</u> ▪ N0 : 122 (68,5 %) ▪ N1 : 32 (18 %) ▪ N2 : 18 (10,1 %) ▪ N3 : 6 (3,4 %)  <u>RCMI</u> ▪ N0 : 14 (31,1 %) ▪ N1 : 18 (40 %) ▪ N2 : 8 (17,8 %) ▪ N3 : 5 (11,1 %)

Auteur, année de publication, pays (réf)	Age médian Années	Sexe Nombre de patients (%) Sex-ratio (F/H) <sup>†</sup>	Type histologique de la tumeur Nombre de patients (%) <i>Sous-groupe patients VIH positif</i>	Stade I-IV Nombre de patients (%)		Envahissement des ganglions N0, N1, N2, N3 Nombre de patients (%)
				RC	RCMI	
Chuong <i>et al.</i> , 2013 (68) Etats-Unis	<u>RC</u> : 55 (31-88)  <u>RCMI</u> : 59 (36-83) p=0,181	<u>RC</u> ▪ 32 femmes (86,5 %) ▪ 5 hommes (13,5 %) ▪ Sex-ratio de 6,4  <u>RCMI</u> ▪ 40 femmes (76,9 %) ▪ 12 hommes (23,1 %) ▪ Sex-ratio de 3,33 p=NR	<u>RC</u> ▪ carcinome épidermoïde 100%  <u>RCMI</u> ▪ carcinome épidermoïde 100%  <i>Statut HIV non renseigné</i>	<u>RC</u> ▪ I : 5 (13,5 %) ▪ II : 24 (64,9 %) ▪ IIIA : 4 (10,8 %) ▪ IIIB : 4 (10,8 %)	<u>RCMI</u> ▪ I : 10 (19,2 %) ▪ II : 18 (34,6 %) ▪ IIIA : 4 (7,7 %) ▪ IIIB : 20 (38,5 %)	<u>RC</u> ▪ N0 : 30 (81,1 %) ▪ N1 : 3 (8,1 %) ▪ N2 : 2 (5,4 %) ▪ N3 : 2 (5,4 %)  <u>RCMI</u> ▪ N0 : 30 (57,7 %) ▪ N1 : 7 (13,5 %) ▪ N2 : 10 (19,2 %) ▪ N3 : 5 (9,6 %)
Dewas <i>et al.</i> , 2012 (70) France	<u>RC</u> 56,1 (40,7-92,2)  <u>RCMI</u> 59,7 (49,8-88,1) p=0,25	<u>RC</u> ▪ 19 femmes (70,4 %) ▪ 8 hommes (29,6 %) ▪ Sex-ratio de 2,37  <u>RCMI</u> ▪ 16 femmes (66,7 %) ▪ 8 hommes (33,3 %) ▪ Sex-ratio de 2 p=0,776	<u>RC</u> ▪ carcinome épidermoïde : 23 (85,2 %) ▪ autres : 4 (14,8 %)  <u>RCMI</u> ▪ carcinome épidermoïde : 22 (91,7 %) ▪ autres : 2 (8,3 %)  <i>1 seul patient VIH<sup>†</sup> dans le groupe RC</i>	▪ NR	▪ NR	<u>RC</u> ▪ N0 : 17 (65,4 %) ▪ N1, N2, N3 : 9 (34,6 %)  <u>RCMI</u> ▪ N0 : 10 (41,7 %) ▪ N1, N2, N3 : 14 (212,3 %)
Bazan <i>et al.</i> , 2011 (71) Etats-Unis	<u>RC</u> 61 (NR-NR)	<u>RC</u> ▪ 8 femmes (47 %) ▪ 9 hommes (53 %) ▪ Sex-ratio de 0,88	<u>RC</u> ▪ carcinome épidermoïde 100 %	<u>RC</u> ▪ I : 4 (24 %) ▪ II : 5 (29 %) ▪ IIIA : 6 (35 %)	<u>RCMI</u> ▪ I : 2 (7 %) ▪ II : 17 (59 %) ▪ IIIA : 7 (24 %)	<u>RC</u> ▪ N0 : 12 (71 %*) ▪ N1 : 3 (18 %) ▪ N2 : 2 (12 %)

Auteur, année de publication, pays (réf)	Age médian Années	Sexe Nombre de patients (%) Sex-ratio (F/H) <sup>†</sup>	Type histologique de la tumeur Nombre de patients (%) <i>Sous-groupe patients VIH positif</i>	Stade I-IV Nombre de patients (%)		Envahissement des ganglions N0, N1, N2, N3 Nombre de patients (%)
	RCMI 59 (NR-NR)  p=NS	RCMI ▪ 16 femmes (55 %) ▪ 13 hommes (45 %) ▪ Sex-ratio de 1,23  p=NS	RCMI ▪ carcinome épidermoïde 100 %  <i>1 patient VIH<sup>+</sup> dans le groupe RC 4 patients VIH<sup>+</sup> dans le groupe RCMI</i>	▪ IIIB : 2 (12 %)	▪ IIIB : 3 (10 %)  Comparaison (stades I-II) et (IIIA-IIIB) p=0,40	RCMI ▪ N0 : 22 (76 %*) ▪ N1 : 4 (14 %) ▪ N2 : 2 (7 %) ▪ N3 : 1 (3 %)  p=0,6
<i>Séries de cas</i>						
Call <i>et al.</i> , 2014 (73) Etats-Unis	▪ 56 (32-86)	NR	NR	NR		▪ N0 : 77 (52) ▪ N1 : 40 (27) ▪ N2 : 19 (13) ▪ N3 : 12 (8)
Han <i>et al.</i> , 2014 (72) Canada	▪ 56 (39-88)	▪ 29 femmes (54 %) ▪ 25 hommes (46 %) ▪ Sex-ratio de 1,16	▪ carcinome épidermoïde : 54 (100 %)  <i>19 % (10 patients) VIH<sup>+</sup></i>	▪ I : 5 (9%) ▪ II : 25 (54%) ▪ III : 20 (37%)		▪ N0: 35 (65 %) ▪ N1 : 5 (9 %) ▪ N2 : 9 (17 %) ▪ N3 : 5 (9 %)
Mitchell <i>et al.</i> , 2014 Etats-Unis (74)	▪ 57 (35-80)	▪ 47 femmes (72 %) ▪ 18 hommes (28 %) ▪ Sex-ratio de 2,61	▪ carcinome épidermoïde : 65 (100 %)  <i>8 % (5 patients) VIH<sup>+</sup></i>	▪ I : 8 (12,3 %) ▪ II : 18 (28 %) ▪ IIIA : 9 (14 %) ▪ IIIB : 27 (42 %)		▪ N0 : 30 (46 %) ▪ N1 : 11 (17 %) ▪ N2 : 6 (9 %) ▪ N3 : 18 (28 %)
DeFoe <i>et al.</i> , 2012 (75) Etats-Unis	▪ 212 (35-87)	▪ 62 femmes (79,5 %) ▪ 16 hommes (20,5 %) ▪ Sex-ratio de 3,87	▪ non renseigné  <i>6,4% (5 patients) VIH<sup>+</sup></i>	▪ I : 8 (10,2 %) ▪ II : 35 (44,9 %) ▪ IIIA : 16 (20,5 %) ▪ IIIB : 12 (15,4 %) ▪ IV : 7 (9 %)		▪ N0 : 50 (64,1 %) ▪ N1 : 12 (15,4 %) ▪ N2 : 5 (6,4 %) ▪ N3 : 8 (10,8 %)

Auteur, année de publication, pays (réf)	Age médian Années	Sexe Nombre de patients (%) Sex-ratio (F/H) <sup>†</sup>	Type histologique de la tumeur Nombre de patients (%) <i>Sous-groupe patients VIH positif</i>	Stade I-IV Nombre de patients (%)	Envahissement des ganglions N0, N1, N2, N3 Nombre de patients (%)
Vieillot <i>et al.</i> , 2012 (76) France	▪ 59 (38-85)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 31 femmes (79 %)</li> <li>▪ 8 hommes (21 %)</li> <li>▪ Sex-ratio de 3,87</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ carcinome épidermoïde : 39 (100 %)</li> </ul> <p>8 % (3 patients) VIH<sup>†</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ I : 2 (5 %)</li> <li>▪ II : 7 (20 %)</li> <li>▪ IIIA : 27 (70 %)</li> <li>▪ IV : 2 (5 %)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ N0 : 13 (46 %)</li> <li>▪ N1 : 16 (32 %)</li> <li>▪ N2 : 10 (22 %)</li> <li>▪ N3 : 0</li> </ul>
Pepek <i>et al.</i> , 2010 (77) Etats-Unis	▪ 55 (17-96)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 24 femmes (53 %)</li> <li>▪ 21 hommes (47 %)</li> <li>▪ Sex-ratio de 1,14</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ carcinome épidermoïde : 29 (64 %)</li> <li>▪ adénocarcinome : 8 (18 %)</li> <li>▪ autres : 8 (18 %)</li> </ul> <p>13 % (6 patients) VIH<sup>†</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ I : 6 (13 %)</li> <li>▪ II : 16 (36 %)</li> <li>▪ III : 14 (31 %)</li> <li>▪ IV : 6 (13 %)</li> </ul>	non renseigné
Salama <i>et al.</i> , 2007 (78) Etats-Unis	▪ 55 (33-89)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 32 femmes (60,4 %)</li> <li>▪ 21 hommes (39,6 %)</li> <li>▪ Sex-ratio de 1,52</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ non renseigné</li> </ul> <p>15,1 % (8 patients) VIH<sup>†</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ I : 4 (7,6 %)</li> <li>▪ II : 31 (58,5 %)</li> <li>▪ IIIA : 8 (15,1 %)</li> <li>▪ IIIB : 10 (18,9 %)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ N0 : 35 (66,0 %)</li> <li>▪ N1 : 8 (15,1 %)</li> <li>▪ N2 : 5 (9,4 %)</li> <li>▪ N3 : 4 (7,6 %)</li> </ul>

RC : radiothérapie conventionnelle. (\*) Calculé à partir des données brutes de l'article, † (femmes/hommes), § le carcinome basaloïde peut être une tumeur beaucoup plus agressive, rapidement métastatique qui, de ce fait, nécessite une chimiothérapie d'induction.

Tableau 19. Présentation des interventions thérapeutiques

Auteur, année de publication, pays (réf)	RCMI ou radiothérapie conventionnelle		Autres modalités de traitement	
	OAR	dose médiane d'irradiation aux tissus malins (Gy) dose par fraction	chimiothérapie	chirurgie pré-radiochimiothérapie
Séries de cas : RCMI vs RC				
Dasgupta <i>et al.</i> , 2013 (69) Etats-Unis	intestins / vessie / têtes fémorales	<p><u>RC</u> de 45 à 50,4 Gy selon le stade tumoral (Gy par fraction : NR)</p> <p><u>RCMI</u> de 45 à 56 Gy selon le stade tumoral</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Absence d'atteinte ganglionnaire 45 Gy (1,8 Gy / fraction)</li> <li>▪ Tumeurs ≤ 2 cm T1 : 50 Gy (2 Gy / fraction)</li> <li>▪ T1 et N+ : 50 Gy (2 Gy / fraction au site primaire et 53 Gy (2,12 Gy / fraction ganglions inguinaux)</li> <li>▪ Tumeurs ≥ 2 cm T2 : 56 Gy (2 Gy / fraction)</li> </ul>	<p><u>RC</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Pas de chimiothérapie concomitante : 4,5 % des patients</li> <li>✓ chimiothérapie concomitante : 95,5 % des patients</li> <li>▪ Fluoropyrimidine plus mitomycine-C : 80 % des patients</li> <li>▪ Fluoropyrimidine seule : 5,1 % des patients</li> <li>▪ Fluoropyrimidine plus Cisplatine : 9,6 % des patients</li> <li>▪ Mitomycine-C seule : 0,5 % des patients (1 patient)</li> </ul> <p><u>RCMI</u> Chimiothérapie concomitante, 100% des patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ fluoropyrimidine plus mitomycine-C (98 % des patients)</li> <li>▪ fluoropyrimidine plus Cisplatine (1 patient)</li> </ul> <p>2<sup>e</sup> cycle de mitomycine-C chez 60 % des patients</p>	sans objet
Chuong <i>et al.</i> , 2013 (68) Etats-Unis	intestins / vessie / têtes fémorales / organes génitaux	<p><u>RC</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ GTV total médian : 59,4 Gy</li> <li>▪ GTV Boost médian : 14 Gy</li> </ul>	<p><u>RC et RCMI (confondues)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fluoropyrimidine plus mitomycine-C : NR* des patients,</li> </ul>	Non renseigné

Auteur, année de publication, pays	<u>RCMI ou radiothérapie conventionnelle</u>	<u>Autres modalités de traitement</u>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ (1,8 par fraction par jour)</li> </ul> <u>RCMI</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ GTV total médian : 56 Gy</li> <li>▪ GTV Boost médian : 10,2 Gy</li> <li>▪ (1,8 à 2 Gy par fraction par jour)</li> </ul> GTV : RCMI vs RC p=0,038	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fluoropyrimidine plus Cisplatine : NR<sup>†</sup></li> </ul>	
Dewas <i>et al.</i> , 2012 (70) France	intestins / vessie / têtes fémorales  <u>RC et RCMI (confondues)</u> 59,4Gy (30,6-66,6) (p=0,99)  Traitement délivré en 2 séquences : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CTV1<sup>46</sup> : 30 à 45 Gy (dose par fraction : NR)</li> <li>▪ CTV2<sup>47</sup> : jusqu'à 59,4 Gy (dose par fraction : NR)</li> </ul>	<u>RC et RCMI (confondues)</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <i>Pas de chimiothérapie concomitante</i> : 19,6 % (10 patients)</li> <li>✓ <i>chimiothérapie concomitante</i> : 80,4 % (41 patients, 19 traités par RC et 21 traités par RCMI)</li> <li>▪ Fluoropyrimidine plus mitomycine-C : 70 % des patients,</li> <li>▪ Fluoropyrimidine seule 1 patient (1,96 %)</li> <li>▪ Fluoropyrimidine plus Cisplatine : 8 % (4 patients)</li> </ul> Chimiothérapie +/- : RCMI vs RC p=0,081	Non renseigné
Bazan <i>et al.</i> , 2011 (71) Etats-Unis	non renseigné  <u>RC</u> : 54 (45- 62,4) selon le stade tumoral <u>RCMI</u> : 54 (45- 59.4) ; selon le stade tumoral <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ volume à <i>bas risque</i> : 40 Gy (1,6 Gy / fraction)</li> <li>▪ volume à <i>risque intermédiaire</i> : 45 Gy (1,8 Gy / fraction)</li> <li>▪ volume à <i>haut risque</i> : boost séquentiel - tumeurs T1-T2 : + 5,4 Gy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <i>Pas de chimiothérapie concomitante</i> : chez 1 patient</li> <li>✓ <i>chimiothérapie concomitante</i> :</li> </ul> <u>RC</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ fluoropyrimidine seule : 18 % (2 patients)</li> <li>▪ Fluoropyrimidine plus mitomycine-C : 82 % (14 patients)</li> </ul>	sans objet

<sup>46</sup> Première séquence de traitement.

<sup>47</sup> Deuxième séquence de traitement.

Auteur, année de publication	RCMI ou radiothérapie conventionnelle		Autres modalités de traitement	
		- tumeurs T3-T4 : + 9-14,4 Gy	<u>RCMI</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fluoropyrimidine plus mitomycine-C : 86 % (25 patients),</li> <li>▪ Induction fluoropyrimidine et Cisplatine 14 % (4 patients)</li> </ul>	
<i>Séries de cas</i>				
Call <i>et al.</i> , 2014 (73) Etats-Unis	Intestin grêle / gros intestins / vessie / organes génitaux externes / têtes fémorales	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 51,25 (4,32-61,20)</li> <li>▪ Dose médiane / fraction : NR</li> <li>▪ nombre médian de fractions 28 (2-34)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <i>Pas de chimiothérapie concomitante</i> : 2 patients</li> <li>✓ <i>chimiothérapie concomitante</i> : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ fluorouracil plus mitomycine-C : 76,3 % (113 patients)</li> <li>▪ fluorouracil plus Cisplatine : 11,4 % (17 patients)</li> <li>▪ fluorouracil plus Cisplatine, plus mitomycine-C : 4 % (6 patients)</li> <li>▪ fluorouracil plus Cisplatine plus cetuximab : 3,4 % (5 patients)</li> <li>▪ fluorouracil : 2 % (3 patients)</li> <li>▪ capecitabine plus mitomycine-C : (1 patient)</li> <li>▪ capecitabine plus Cisplatine (1 patient)</li> </ul> </li> </ul>	non renseigné
Han <i>et al.</i> , 2014 (72) Canada	non renseigné	<u>RCMI</u> <i>Site tumoral primaire</i> : dose médiane NR : de 45 à 63 Gy par fraction de 1,8 Gy <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tumeurs ≤ 2 cm : 45 Gy (25 fractions)</li> <li>▪ Tumeurs de 2,1-4 cm : 54 Gy (30 fractions)</li> <li>▪ Tumeurs &gt; 4 cm : 63 Gy (35 fractions)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <i>Pas de chimiothérapie concomitante</i> : 2 patients,</li> <li>✓ <i>chimiothérapie concomitante</i> : 96,5 % des patients <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fluoropyrimidine plus mitomycine-C : 93 % (54 patients),</li> <li>▪ Fluoropyrimidine seule : 1 patient</li> <li>▪ Fluoropyrimidine plus Cisplatine : 1 patient</li> </ul> </li> </ul>	non renseigné



Auteur, année de publication	RCMI ou radiothérapie conventionnelle	Autres modalités de traitement	
	<p><i>Ganglions lymphatiques</i> : 212,5 Gy (54-63)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≤ 2 cm : 212,5 Gy (36 Gy en 20 fractions + 22,5Gy en 15 fractions)</li> <li>▪ &gt;2 cm : 63 Gy (35 fractions)</li> <li>▪ Sites 54 Gy</li> </ul> <p><i>Radiothérapie au niveau des sites d'ablation des ganglions</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 54 Gy en 30 fractions</li> </ul>		
Mitchell <i>et al.</i> , 2014 (74) Etats-Unis	<p>intestins / vessie / organes génitaux externes / têtes fémorales</p> <p><u>RCMI</u>  <i>Site tumoral primaire</i> : 54 Gy (50-212,8)  <i>Ganglions envahis</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≤ 2 cm : 50 Gy (54-63)</li> <li>▪ 2-5 cm : 54 Gy</li> <li>▪ &gt;5 cm : 212 Gy</li> </ul> <p>2 Gy par fraction en 25, 27 et 29 fractions.</p> <p><i>Volume ganglionnaire non envahi</i> : 45 Gy (40,5-50,4)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tumeurs Tx-T1 : 43 Gy (25 fractions de 1,72 Gy)</li> <li>▪ Tumeurs T2 : 45 Gy (27 fractions de 1,67 Gy)</li> <li>▪ Tumeurs T3-T4 : 47 Gy (29 fractions de 1,62 Gy)</li> </ul>	<p>✓ <i>chimiothérapie concomitante</i> : 100 % des patients</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 5-FU plus Cisplatine : 75 % des patients</li> <li>▪ Capécitabine plus oxaliplatine : 11 % des patients</li> <li>▪ 5-FU plus mitomycine : 5 % (3 patients)</li> <li>▪ Cisplatine et mitomycine : 1 patient</li> <li>▪ Capécitabine plus Cisplatine : 1 patient</li> <li>▪ Capécitabine plus mitomycine : 1 patient</li> <li>▪ 5-FU seule : 5 % (3 patients)</li> </ul>	25 % des patients
DeFoe <i>et al.</i> , 2012 (75) Etats-Unis	<p>intestins / vessie / têtes fémorales / moelle osseuse</p> <p><u>RCMI</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 55,8 Gy (45-67,6)</li> <li>▪ Dose par fraction : NR</li> </ul>	<p>✓ <i>Pas de chimiothérapie concomitante</i> : 1 patient</p> <p>✓ <i>chimiothérapie concomitante</i> : 98,7 % des patients</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fluoropyrimidine plus Mitomycine-C : 84,6 % (66 patients),</li> <li>▪ Fluoropyrimidine plus Cisplatine :</li> </ul>	non renseigné

Auteur, année de publication	RCMI ou radiothérapie conventionnelle	RCMI	Autres modalités de traitement	
			8,9 % (7 patients) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fluoropyrimidine plus Leucovorin : 1 patient avec hépatite C</li> <li>▪ Xeloda : 3,84 % (3 patients)</li> </ul>	
Vieillot <i>et al.</i> , 2012 (76) France	Intestins / rectum / vessie / organes génitaux externes / peau du périnée / crête iliaque / têtes fémorales	<u>RCMI</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PTV1<sup>48</sup> : 45 Gy (40-45)</li> <li>▪ 1,8 Gy par fraction par jour / 5 jours par semaine</li> <li>▪ PTV2<sup>49</sup> : 63 Gy (40-65) boost de 14,4 à 20 Gy</li> <li>▪ 1,8 à 2 Gy par fraction / jour / 5 jours par semaine)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <i>Pas de chimiothérapie concomitante</i> : nombre de patients non précisé</li> <li>✓ <i>chimiothérapie concomitante</i> :               <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fluoropyrimidine combinée à la mitomycine ou au Cisplatine : nombre de patients non précisé<sup>50</sup></li> </ul> </li> </ul>	3 patients sur 39
Pepek <i>et al.</i> , 2010 (77) Etats-Unis	intestins / vessie / organes génitaux / têtes fémorales	<u>RCMI</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 54 Gy (37,8-64)</li> <li>▪ 1,8 Gy par fraction / jour</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <i>Pas de chimiothérapie concomitante</i> : 11 % (5 patients)</li> <li>✓ <i>chimiothérapie concomitante</i> : 89 % des patients               <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 5-FU plus mitomycine C : 62 % (28 patients)</li> <li>▪ Mitomycine plus Capécitabine : 1 patient</li> <li>▪ Capécitabine : 4 patients</li> <li>▪ capécitabine plus oxaliplatine : 3 patients</li> <li>▪ Cisplatine plus Etoposide : 1 patient</li> <li>▪ 5-FU : 1 patient</li> <li>▪ Vincristine plus Ifosfamide / Mesna / Etoposide : 1 patient</li> <li>▪ Vincristine : 1 patient</li> </ul> </li> </ul>	15 patients (33 %) ont eu une exérèse locale ou une biopsie chirurgicale avant consultation pour radiothérapie
Salama <i>et al.</i> , 2007	intestins / vessie /	<u>RCMI</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fluorouracile plus mitomycine-C :</li> </ul>	non renseigné

<sup>48</sup> PTV1 définie comme la tumeur primaire et la zone à risque, y compris ganglions pelviens et inguinaux.

<sup>49</sup> PTV2 deuxième plan de traitement administré à la tumeur primaire.

<sup>50</sup> Les chiffres renseignés dans l'article sont incohérents au regard du nombre des patients de l'étude.

Auteur, année de publication	<u>RCMI ou radiothérapie conventionnelle</u>		<u>Autres modalités de traitement</u>	
(78) Etats-Unis	organes génitaux	51,5 Gy (32-60,9) 25 fractions de doses différentes (1,65, 1,8 et 2 Gy), délivrées en fonction des 3 volumes à risque différents (41,2, 45 et 50 Gy)	91,6 % (48 patients) ▪ Fluorouracile plus Cisplatine : 1 patient ▪ Fluorouracile seul : 7,6 % (4 patients)	

5-FU : 5 fluorouracile; RC : radiothérapie conventionnelle, GTV : Gross tumor volume (volume tumoral macroscopique) ; \*il est décrit dans l'article que cette association concerne la majorité des patients mais aucun chiffre n'est rapporté ; † idem, cette association concerne une minorité de patients dans l'étude mais aucun chiffre n'est rapporté.

## Annexe 9. Présentation des aspects méthodologiques

Tableau 20. Caractéristiques méthodologiques des études analysées.

Auteur, année de publication, pays (réf)	Type d'étude	Etude Comparative	Objectif clairement définis*	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‡
Han <i>et al.</i> , 2014 (72) Canada	série de cas prospective monocentrique	Non	Oui	Oui	Oui / Oui	Oui (sécurité) Oui (efficacité)	Oui
Call <i>et al.</i> , 2014 (73) Etats-Unis	série de cas rétrospective multicentrique	Non	Oui	Oui	Oui / Oui	Partiellement (sécurité) Non (efficacité)	Oui
Chuong <i>et al.</i> , 2013 (68) Etats-Unis	rétrospective consécutive monocentrique	Oui	Oui	Oui	Oui / Non	Oui (sécurité) Non (efficacité)	Oui
Dasgupta <i>et al.</i> , 2013 (69) Etats-Unis	série de cas rétrospective monocentrique	Oui	Oui	Oui	Oui / Non	Non <sup>a</sup> (sécurité) Oui (efficacité)	Oui
Mitchell <i>et al.</i> , 2014 (74) Etats-Unis	série de cas rétrospective monocentrique	Non	Oui	Oui	Oui / Oui	Oui (sécurité) Oui (efficacité)	Oui
Dewas <i>et al.</i> , 2012 (70) France	série de cas rétrospective monocentrique	Oui	Oui	Oui	Oui / Non	Oui (sécurité) Oui (efficacité)	Oui
DeFoe <i>et al.</i> , 2012 (75) Etats-Unis	série de cas rétrospective multicentrique	Non	Oui	Oui	Oui / Non	Oui (sécurité) Oui (efficacité)	Oui
Vieillot <i>et al.</i> , 2012 (76) France	série de cas rétrospective, monocentrique	Non	Oui	Oui	Oui / Non	Oui (sécurité) Non (efficacité)	Oui
Bazan <i>et al.</i> , 2011 (71) Etats-Unis	série de cas rétrospective monocentrique	Oui	Oui	Oui	Oui / Oui	Oui (sécurité) Partiellement (efficacité)	Oui
Pepek <i>et al.</i> , 2010 (77) Etats-Unis	série de cas rétrospective monocentrique	Non	Oui	Oui	Oui / Non	Oui (sécurité) Partiellement (efficacité)	Oui
Salama <i>et al.</i> , 2007 (78) Etats-Unis	cohorte rétrospective consécutive, multicentrique	Non	Oui	Oui	Oui / Non	Oui (sécurité) Oui (efficacité)	Oui

*Notes* : (\*) 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 patients étudiés étaient atteints du cancer du canal anal. (‡) Cet item était considéré comme étant satisfait si les résultats présentés dans l'étude correspondaient aux objectifs fixés par l'étude. (a) Pas d'analyse de données de sécurité dans cette étude.

Tableau 21. Méthodes d'élaboration des recommandations analysées.

Organisme promoteur (année)	Méthode d'élaboration	Gradation des conclusions*
<i>NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™): anal carcinoma (2015) (40)</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: anal cancer. ACR Appropriateness Criteria® (2013) (80)</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>	Non
<i>ASCRS practice parameters for anal squamous neoplasms (2012) (42)</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>	Oui
<i>Cancer Care Ontario Evidence-Based Series: the role of IMRT in gastrointestinal cancers (2010) (89)</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

*Notes*: (1) La méthode d'élaboration est décrite dans des documents séparés qui font état de celle-ci mais pour toutes les recommandations issues par l'ACR. Par conséquent, il a été jugé que la méthode d'élaboration porte sur l'ensemble des conclusions formulées dans les recommandations. 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 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>51</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>52</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.

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

<sup>51</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>52</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.



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>53</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>54</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 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

<sup>53</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>54</sup> Image Guided Radiation Therapy, (radiothérapie guidée par l'image).

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>55</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>55</sup> Sur la question de l'offre des soins, l'observatoire 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>56</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<sup>57</sup> de l'IMRT (International Commission on Radiation Units and Measurements) 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*

<sup>56</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.

<sup>57</sup> International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording, and reporting electron beam therapy. ICRU report n°71. J ICRU 2004;4(1).

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 directions (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-radiosensibilisantes 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 contournées 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>58</sup> a dédié un

<sup>58</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>59</sup> rapportent, que ce soit dans le domaine de la radiobiologie ou de la chimio-toxicité, 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>60</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-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>59</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>60</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 début 2013, Observatoire National de Radiothérapie).

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.

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>61</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 cout 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.

### **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 a pas de modifications des 4 déterminants cités précédemment et qu'on a veillé à la mise en œuvre de

<sup>61</sup> KCE : Centre fédéral d'expertise des soins de santé.

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 faible 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>ème</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

Tableau 1. Survie à 5 ans en fonction du stade et de l'histologie tumorale .....	11
Tableau 2. Principales différences entre la RTC-3D et la RCMI .....	15
Tableau 3. Fréquence d'utilisation de la RCMI dans le cancer du canal anal, d'après l'Institut national du cancer, 2015 (7).....	18
Tableau 4. Actes de RCMI inscrits à la CCAM.....	19
Tableau 5. Liste des GHM dans le cadre de la RCMI .....	19
Tableau 6. Actes pour une irradiation externe « standard » inscrits à la CCAM.....	20
Tableau 7. Liste des GHM pour irradiation externe « standard » .....	20
Tableau 8. Libellés identifiés dans les nomenclatures étrangères pour une irradiation par RCMI .....	21
Tableau 9. Modalités de suivi des patients dans les études analysées et échelle d'évaluation des effets secondaires .....	36
Tableau 10. Critères d'évaluation de l'efficacité clinique dans les études analysées .....	38
Tableau 11. Effets secondaires et efficacité clinique de la radio-chimiothérapie concomitante (par RCMI ou RC) dans les études analysées .....	59
Tableau 12. Durée médiane des traitements par RCMI ou RC.....	65
Tableau 13. Patients ayant complété le traitement prévu et décès associé au traitement anticancéreux .....	66
Tableau 14. Stratégie de recherche dans la base de données <i>Medline</i> .....	89
Tableau 15. Documents identifiés par la recherche sur les sites internet français .....	92
Tableau 16. Documents identifiés par la recherche sur les sites internet étrangers.....	93
Tableau 17. Présentation des études analysées .....	96
Tableau 18. Caractéristiques démographiques et histopathologiques des études analysées .....	98
Tableau 19. Présentation des interventions thérapeutiques .....	102
Tableau 20. Caractéristiques méthodologiques des études analysées. ....	108
Tableau 21. Méthodes d'élaboration des recommandations analysées. ....	109

## 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\\_plan\\_cancer\\_2009\\_2013.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Synthese_plan_cancer_2009_2013.pdf)
2. Haute Autorité de Santé. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006.
3. Haute Autorité de Santé. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité dans le cancer du col de l'utérus. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2015.  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-03/rapport\\_rcmi\\_col\\_uterus\\_vd\\_2015-03-09\\_10-26-53\\_423.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-03/rapport_rcmi_col_uterus_vd_2015-03-09_10-26-53_423.pdf)
4. 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)
5. 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)
6. 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)
7. 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. Situation fin 2013 et évolution depuis 2009. Boulogne-Billancourt: INCa; 2015.  
<http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Observatoire-national-de-la-radiotherapie-Situation-fin-2013-et-evolution-depuis-2009>
8. 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)
9. Institut national du cancer. Comprendre la radiothérapie. Boulogne-Billancourt: INCa; 2009.  
<http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Comprendre-la-radiotherapie>
10. 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)
11. 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.
12. Czito BG, Meyer J. Radiation therapy in anal and rectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2013;22(3):525-43.
13. Czito BG, Pepek JM, Meyer JJ, Yoo S, Willett CG. Intensity-modulated radiation therapy for anal cancer. *Oncology* 2009;23(12):1082-9.
14. De la Rochefordière A, Labib A, Dauphinot C, Chira C, Campitelli M, Servois V. Radiothérapie des cancers du canal anal. *Cancéro Dig* 2011;3(4):280-8.
15. Fesneau M, Champeaux-Orange E, Hennequin C. Cancer du canal anal. *Cancer Radiother* 2010;14(Suppl 1):S120-6.

16. Fléjou JF. Anatomie pathologique des cancers du canal anal. *Cancéro Dig* 2011;3(4):269-74.
17. Glynne-Jones R, Lim F. Anal cancer: an examination of radiotherapy strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(5):1290-301.
18. Glynne-Jones R, Renehan A. Current treatment of anal squamous cell carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2012;26(6):1315-50,
19. Grabar S, Costagliola D, Bouvier AM. Épidémiologie du cancer de l'anus. *Cancéro Dig* 2011;3(4):251-7.
20. Hennequin C, Quero L. Radiothérapie du cancer du rectum et du canal anal. *Encycl Méd Chir Gastro-entérologie* 2014;9-084-A-40,
21. Jacquard AC, Denis F, Prétet JL, Aubin F, Pradat P, Riethmuller D. Épidémiologie des génotypes de papillomavirus (HPV) dans les lésions anogénitales en France. *mt Pédiatrie* 2010;13(1):80-3.
22. Maingon P, Truc G, Bosset JF, Gérard JP, Cuisenier J, Horiot JC. Cancer du canal anal. *Encycl Méd Chir Gastro-entérologie* 2002;9-084-D-10,
23. Meyer JJ, Willett CG, Czito BG. Emerging role of intensity-modulated radiation therapy in anorectal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008;8(4):585-93.
24. Monsonogo J. Cancer anal et papillomavirus humains : une pathologie en miroir de celle du cancer du col utérin. *Gynécol Obstet Fertil* 2010;38(4):250-4.
25. John M, Pajak T, Flam M, Hoffman J, Markoe A, Wolkov H, *et al.* Dose escalation in chemoradiation for anal cancer: preliminary results of RTOG 92-08. *Cancer J Sci Am* 1996;2(4):205-11.
26. Peiffert D, Moreau-Claeys MV, Tournier-Rangeard L, Huger S, Marchesi V. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité des cancers de l'anus. *Cancer Radiother* 2011;15(6-7):549-54.
27. Pepek JM, Willett CG, Czito BG. Radiation therapy advances for treatment of anal cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8(1):123-9.
28. Boisserie T, Touboul E. Cancers épidermoïdes du canal anal : bilan, classification et indications thérapeutiques [En ligne] 2010, <http://www.chirurgie-viscerale.org/Data/upload/files/Mise%20au%20point/Cancer%20%C3%A9pidermo%C3%AFde%20de%20l%27anus.pdf>
29. Vendrely V, Rullier A, Laurent C. Prise en charge du canal anal. *Encycl Méd Chir Gastro-entérologie* 2013;9-084-D-10,
30. Vendrely V, Galland-Girodet S, Orre M, Maire JP. Recommandations pour la délinéation des aires ganglionnaires pelviennes dans le cancer du canal anal. *Cancer Radiother* 2013;17(5-6):566-70,
31. Zagar TM, Willett CG, Czito BG. Intensity-modulated radiation therapy for anal cancer: toxicity versus outcomes. *Oncology* 2010;24(9):815-28.
32. European Society for Medical Oncology, European Society of Surgical Oncology, European Society of Radiotherapy and Oncology, Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C, *et al.* Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25(Suppl 3):iii10-20,
33. Société nationale française de gastroentérologie, Fédération francophone de cancérologie digestive, Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, Groupe coopérateur multidisciplinaire en oncologie, Société française de chirurgie digestive, Société française de radiothérapie oncologique. Cancer du canal anal (cancer de l'anus). Thésaurus national de cancérologie digestive [En ligne] 2010, [http://www.snfge.org/sites/default/files/recommandation\\_s/tncd\\_chap-6-cancer-anus\\_2010-06-01.pdf](http://www.snfge.org/sites/default/files/recommandation_s/tncd_chap-6-cancer-anus_2010-06-01.pdf)
34. Czito BG, Willett CG. Current management of anal canal cancer. *Curr Oncol Rep* 2009;11(3):186-92.
35. 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)

36. 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>
37. Surveillance Epidemiology and End Results program. SEER stat fact sheets: anal cancer [En ligne] 2015.  
<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/anus.html>
38. Australian Institute of Health and Welfare. Australian Cancer Incidence and Mortality (ACIM) books [En ligne] 2015.  
<http://www.aihw.gov.au/acim-books/>
39. American Cancer Society. Survival rates, by stage of anal cancer [En ligne] 2015.  
<http://www.cancer.org/cancer/analcancer/detailedguide/anal-cancer-survival-rates>
40. National Comprehensive Cancer Network. Anal carcinoma. NCCN clinical practice guidelines in oncology. NCCN guidelines™. Fort Washington: NCCN; 2015.
41. Cancer Care Ontario. Management of squamous cell cancer of the anal canal. Toronto: CCO; 2009.  
<https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=43166>
42. American Society of Colon and Rectal Surgeons, Steele SR, Varma MG, Melton GB, Ross HM, Rafferty JF, *et al.* Practice parameters for anal squamous neoplasms. *Dis Colon Rectum* 2012;55(7):735-49.
43. London Cancer. Guidelines for referral investigation and management of Anal Carcinoma. London: London Cancer; 2014.  
<http://www.londoncancer.org/media/84319/london-cancer-anal-cancer-radiotherapy-erg-clinical-protocol.pdf>
44. 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.
45. 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.
46. Furlow B. IMRT guidelines aim to prevent "catastrophic" errors. *Lancet Oncol* 2011;12(9):836.
47. 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.
48. 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)
49. 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>
50. 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\\_635\\_barillot.pdf](http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2010_GO_635_barillot.pdf)
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. Low DA, Moran JM, Dempsey JF, Dong L, Oldham M. Dosimetry tools and techniques for IMRT. *Med Phys* 2011;38(3):1313-38.
57. Maingon P, Marchesi V, Créhange G. Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité. *Bull Cancer* 2010;97(7):759-68.
58. 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)
59. 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/publishing.nsf/Content/C8F10F3608B71B38CA25799200075645/\\$File/1182-IMRT-FinalDAP.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/C8F10F3608B71B38CA25799200075645/$File/1182-IMRT-FinalDAP.pdf)
60. 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.
61. 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)
62. 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.
63. 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.
64. Health Net. Intensity modulated radiation therapy. National medical policy [En ligne] 2015. <https://www.healthnet.com/static/general/unprotected/pdfs/national/policies/IMRT.pdf>.
65. Excellus BlueCross BlueShield. Intensity-modulated radiation therapy. Medical policy ; 2015. <https://www.excellusbcbs.com/wps/wcm/connect/b7a523cd-2887-4ea2-a7b8-e61274062fec/mp%2Bimrt%2Btac%2B%234%2B14%2B.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=b7a523cd-2887-4ea2-a7b8-e61274062fec>
66. BlueCross BlueShield of North Carolina. Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) of abdomen and pelvis. Corporate medical policy [En ligne] 2015. [http://www.bcbsnc.com/assets/services/public/pdfs/medicalpolicy/intensity\\_modulated\\_radiation\\_therapy\\_imrt\\_of\\_abdomen\\_and\\_pelvis.pdf](http://www.bcbsnc.com/assets/services/public/pdfs/medicalpolicy/intensity_modulated_radiation_therapy_imrt_of_abdomen_and_pelvis.pdf)
67. UnitedHealthCare. Intensity-modulated radiation therapy. Medical policy [En ligne] 2015. [https://www.unitedhealthcareonline.com/ccmcontent/ProviderII/UHC/en-US/Assets/ProviderStaticFiles/ProviderStaticFilesPdf/Tools%20and%20Resources/Policies%20and%20Protocols/Medical%20Policies/Medical%20Policies/Intensity\\_Modulated\\_Radiation\\_Therapy.pdf](https://www.unitedhealthcareonline.com/ccmcontent/ProviderII/UHC/en-US/Assets/ProviderStaticFiles/ProviderStaticFilesPdf/Tools%20and%20Resources/Policies%20and%20Protocols/Medical%20Policies/Medical%20Policies/Intensity_Modulated_Radiation_Therapy.pdf)
68. Chuong MD, Freilich JM, Hoffe SE, Fulp W, Weber JM, Almhanna K, *et al.* Intensity-Modulated Radiation Therapy vs. 3D Conformal Radiation Therapy for Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal. *Gastrointest Cancer Res* 2013;6(2):39-45.
69. Dasgupta T, Rothenstein D, Chou JF, Zhang Z, Wright JL, Saltz LB, *et al.* Intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy in the treatment of anal squamous cell carcinoma: A propensity score analysis. *Radiother Oncol* 2013;107(2):189-94.
70. Dewas CV, Maingon P, Dalban C, Petitfils A, Peignaux K, Truc G, *et al.* Does gap-free intensity



modulated chemoradiation therapy provide a greater clinical benefit than 3D conformal chemoradiation in patients with anal cancer? *Radiat Oncol* 2012;7:201.

71. Bazan JG, Hara W, Hsu A, Kunz PA, Ford J, Fisher GA, *et al.* Intensity-modulated radiation therapy versus conventional radiation therapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer* 2011;117(15):3342-51.

72. Han K, Cummings BJ, Lindsay P, Skliarenko J, Craig T, Le LW, *et al.* Prospective evaluation of acute toxicity and quality of life after IMRT and concurrent chemotherapy for anal canal and perianal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90(3):587-94.

73. Call JA, Prendergast BM, Jensen LG, Ord CB, Goodman KA, Jacob R, *et al.* Intensity-modulated Radiation Therapy for anal cancer. Results from a multi-institutional retrospective cohort study [prépublication en ligne]. *Am J Clin Oncol* 2014.

74. Mitchell MP, Abboud M, Eng C, Beddar AS, Krishnan S, Delclos ME, *et al.* Intensity-modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy for anal cancer: outcomes and toxicity. *Am J Clin Oncol* 2014;37(5):461-6.

75. DeFoe SG, Beriwal S, Jones H, Rakfal S, Heron DE, Kabolizadeh P, *et al.* Concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiation therapy for anal carcinoma--clinical outcomes in a large National Cancer Institute-designated integrated cancer centre network. *Clin Oncol* 2012;24(6):424-31.

76. Vieillot S, Fenoglietto P, Lemanski C, Moscardo CL, Gourgou S, Dubois JB, *et al.* IMRT for locally advanced anal cancer: clinical experience of the Montpellier Cancer Center. *Radiat Oncol* 2012;7:45.

77. Pepek JM, Willett CG, Wu QJ, Yoo S, Clough RW, Czito BG. Intensity-modulated radiation therapy for anal malignancies: a preliminary toxicity and disease outcomes analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(5):1413-9.

78. Salama JK, Mell LK, Schomas DA, Miller RC, Devisetty K, Jani AB, *et al.* Concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiation therapy for anal canal cancer patients: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2007;25(29):4581-6.

79. Cancer Care Ontario. Management of squamous cell cancer of the anal canal. Toronto: CCO; 2013. <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=43164>

80. American College of Radiology. Anal cancer. ACR appropriateness criteria®. Reston: ACR; 2013. <https://acsearch.acr.org/docs/69380/Narrative/>

81. 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)

82. Kachnic LA, Winter K, Myerson RJ, Goodyear MD, Willins J, Esthappan J, *et al.* RTOG 0529: a phase 2 evaluation of dose-painted intensity modulated radiation therapy in combination with 5-fluorouracil and mitomycin-C for the reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86(1):27-33.

83. Myerson RJ, Garofalo MC, El Naqa I, Abrams RA, Apte A, Bosch WR, *et al.* Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: a radiation therapy oncology group consensus panel contouring atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(3):824-30,

84. 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>

85. American College of Radiology. Advanced cervical cancer. ACR appropriateness criteria®. Reston: ACR; 2012. <http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/AppCriteria/Oncology/AdvancedCervicalCancer.pdf>

86. 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>

87. Kachnic LA, Tsai HK, Coen JJ, Blaszkowsky LS, Hartshorn K, Kwak EL, *et al.* Dose-painted intensity-

- modulated radiation therapy for anal cancer: a multi-institutional report of acute toxicity and response to therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(1):153-8.
88. American College of Chest Physicians, Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, *et al.* Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American College of Chest Physicians task force. *Chest* 2006;129(1):174-81.
89. Cancer Care Ontario, Wong RKW, Rumble RB, Warde P. The role of IMRT in gastrointestinal cancers. Toronto: CCO; 2010.  
<https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=87015>
90. Milano MT, Jani AB, Farrey KJ, Rash C, Heimann R, Chmura SJ. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) in the treatment of anal cancer: toxicity and clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(2):354-61.
91. Lin A, Ben-Josef E. Intensity-modulated radiation therapy for the treatment of anal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2007;6(10):716-9.
92. 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>
93. 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>
94. European Society for Medical Oncology, Glynne-Jones R, Northover JM, Cervantes A. Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 5):v87-v92.
95. 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>
96. Start Oncology in Europe. Cancer of the anal region [En ligne] 2008.  
<http://www.startoncology.net/en/professional-area/cancer-of-the-anal-region/>
97. 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&stid=disconnected&stdmiid=61&stdmi=Radiotherapie](http://www.etsad.fr/etsad/index_pdf.php?module=print&action=dmiPDF&p1=61&stid=disconnected&stdmiid=61&stdmi=Radiotherapie)
98. 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)
99. 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/pub/lishing.nsf/Content/211ABF81A69CA39DCA2575AD0080F3DC/\\$File/HS%20Report%20Image%20guided%20intensity-modulated%20radiotherapy%20-%20Nov%202010.pdf](http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/pub/lishing.nsf/Content/211ABF81A69CA39DCA2575AD0080F3DC/$File/HS%20Report%20Image%20guided%20intensity-modulated%20radiotherapy%20-%20Nov%202010.pdf)
100. Alberta Health Services. Anal canal cancer. Edmonton: AHS; 2011.  
<http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-gi001-anal-canal.pdf>
101. 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/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Synthese-des-elements-presentes-lors-du-comite-national-de-suivi-de-la-radiotherapie-du-7-juillet-2011>
102. 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/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Observatoire-national-de-la-radiotherapie-rapport-d-enquete-situation-fin-2011-et-evolution-depuis-2007>

103. Oncolor, Carol, Oncolie. Anus. Référentiel [En ligne] 2013.  
<http://www.oncologik.fr/index.php?title=Anus&oldid=35650>

104. Zampino MG, Magni E, Leonardi MC, Santoro L, Petazzi E, Fodor C, *et al.* Concurrent cisplatin, continuous infusion fluorouracil and radiotherapy followed by tailored consolidation treatment in non metastatic anal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* 2011;11:55.

105. Hauerstock D, Ennis RD, Grossbard M, Evans A. Efficacy and toxicity of chemoradiation in the treatment of HIV-associated anal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2010;9(4):238-42.

106. Provencher S, Oehler C, Lavertu S, Jolicoeur M, Fortin B, Donath D. Quality of life and tumor control after short split-course chemoradiation for anal canal carcinoma. *Radiat Oncol* 2010;5:41.

107. Widder J, Kastenberger R, Fercher E, Schmid R, Langendijk JA, Dobrowsky W, *et al.* Radiation dose associated with local control in advanced anal cancer: retrospective analysis of 129 patients. *Radiother Oncol* 2008;87(3):367-75.

108. 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.

109. 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.

110. Call JA, Haddock MG, Quevedo JF, Larson DW, Miller RC. Intensity-modulated radiotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal: efficacy of a low daily dose to clinically negative regions. *Radiat Oncol* 2011;6:134.

111. Hodges JC, Das P, Eng C, Reish AG, Beddar AS, Delclos ME, *et al.* Intensity-modulated radiation therapy for the treatment of squamous cell anal cancer with para-aortic nodal involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(3):791-4.

112. Saarihahti K, Arponen P, Vaalavirta L, Tenhunen M. The effect of intensity-modulated radiotherapy and high dose rate brachytherapy on acute and late radiotherapy-related adverse events following chemoradiotherapy of anal cancer. *Radiother Oncol* 2008;87(3):383-90,

## 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	Août 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 canal anal
Professionnel(s) concerné(s)	Cf. chapitre 2.2.2
Demandeur	Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO) <sup>62</sup>
Promoteur	Haute Autorité de Santé (HAS), service évaluation des actes professionnels (SEAP)
Pilotage du projet	<p>Coordination : Nadia ZEGHARI-SQUALLI et Nathalie MERLE 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.</p> <p>Secrétariat : Esther PENSADO et Banedé SAKO, Assistantes, SEAP</p>
Participants	<p>Expertise externe à la HAS :</p> <p>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</p> <p>Institutions auditionnées : ASN, IRSN, SFPM, SFRO, SFRP.</p>
Recherche documentaire	<p>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.</p> <p>Cf. Annexes 3, 4 et 5</p>
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	<p>Examen par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS)</p> <p>Collège de la HAS : juillet 2015</p>
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, décision et avis HAS (juillet 2015) disponibles sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>

~

<sup>62</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)