



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RAPPORT D'ÉVALUATION TECHNOLOGIQUE

Evaluation de la radiothérapie peropératoire dans le cancer du sein

Avril 2016

Ce rapport d'évaluation technologique est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé

Service communication - information

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

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

Table des matières

| | |
|--|------------|
| Abréviations et acronymes | 5 |
| Résumé | 7 |
| Introduction | 9 |
| 1. Contexte | 10 |
| 1.1 Source d'information..... | 10 |
| 1.2 Le cancer du sein | 10 |
| 1.3 Technique à évaluer : la radiothérapie peropératoire | 19 |
| 1.4 Contexte institutionnel et organisationnel | 23 |
| 1.5 Données de pratiques françaises..... | 24 |
| 1.6 Aspects réglementaires | 24 |
| 1.7 Conditions actuelles de la prise en charge par l'assurance maladie..... | 25 |
| 1.8 Identification dans les nomenclatures étrangères..... | 26 |
| 2. Périmètre et méthode d'évaluation..... | 27 |
| 2.1 Périmètre de l'évaluation | 27 |
| 2.2 Questions d'évaluation | 27 |
| 2.3 Méthode d'évaluation | 29 |
| 2.4 Critères de sélection des documents identifiés..... | 30 |
| 2.5 Présentation des études..... | 33 |
| 2.6 Consultation des parties prenantes..... | 36 |
| 3. Conditions de réalisation de la RTPO | 38 |
| 3.1 Etudes cliniques évaluant les conditions de réalisation de la RTPO..... | 38 |
| 3.2 Recommandations..... | 41 |
| 3.3 Auditions des parties prenantes sur les conditions de réalisation de la RTPO | 48 |
| 3.4 Conclusions sur les conditions de réalisation de la technique de RTPO dans le cancer du sein | 57 |
| 4. Efficacité clinique et sécurité de la RTPO | 59 |
| 4.1 Etudes sur l'évaluation de l'efficacité clinique de la RTPO | 59 |
| 4.2 Etudes sur l'évaluation de la sécurité clinique de la RTPO | 82 |
| 4.3 Rapports d'Agences d'évaluations des technologies de santé (HTA)..... | 110 |
| 4.4 Point de vue des parties prenantes sur les données sur l'efficacité et la sécurité de la RTPO et sur l'analyse de la HAS | 113 |
| 4.5 Conclusions sur l'efficacité et la sécurité de la RTPO | 115 |
| 5. Détermination de la population cible de la RTPO dans le cancer du sein | 116 |
| 5.1 Recommandations sur l'irradiation partielle accélérée du sein après tumorectomie | 116 |
| 5.2 Etudes cliniques relatives à la population cible de la RTPO dans le cancer du sein | 120 |
| 5.3 Position des parties prenantes sur la population cible de la RTPO dans le cancer du sein | 122 |
| 5.4 Conclusion sur la population cible de la RTPO dans le cancer du sein | 127 |
| 6. Analyse critique de l'étude RIOP (RIOP sein-INCA) | 128 |
| 6.1 Analyse critique | 128 |
| 6.2 Conclusion sur l'étude RIOP | 131 |

| | |
|---|------------|
| 7. Synthèse et conclusions | 132 |
| Annexe 1. Recherche documentaire..... | 133 |
| Annexe 2. Liste des tableaux, graphiques, organigrammes, schémas | 137 |
| Annexe 3. Classification TNM du cancer du sein et stade UICC (TNM, 7 ^e édition 2010) | 138 |
| Annexe 4. Etudes exclues de l'évaluation de la RTPO exclusive après lecture <i>in extenso</i> | 140 |
| Annexe 5. Etudes exclues de l'évaluation de la RTPO en surimpression du lit tumoral après lecture <i>in extenso</i> | 142 |
| Annexe 6. Les scores de toxicité en radiothérapie | 144 |
| Annexe 7. Compte-rendu de l'audition de la Société Française de chirurgie oncologique (SFCO)..... | 145 |
| Annexe 8. Compte-rendu de l'audition de l'Association Française d'Ingénieurs Biomédicaux (AFIB) | 150 |
| Annexe 9. Compte-rendu de l'audition du Conseil National Professionnel d'Anesthésie-Réanimation (CNPAR) | 155 |
| Annexe 10. Compte-rendu de l'audition de l'Union nationale des associations d'infirmiers (ères) de bloc opératoire diplômé(es) d'état (UNAIBODE)..... | 158 |
| Annexe 11. Compte-rendu de l'audition de la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO) .. | 162 |
| Annexe 12. Consultation à distance à l'aide d'un questionnaire : réponse de l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN) | 170 |
| Annexe 13. Consultation à distance à l'aide d'un questionnaire : réponse de la Société française de radioprotection (SFRP)..... | 176 |
| Annexe 14. Consultation à distance à l'aide d'un questionnaire : réponse de l'Autorité de sûreté nucléaire (ASN) | 178 |
| Annexe 15. Consultation à distance à l'aide d'un questionnaire : réponse du Conseil professionnel de la radiologie française (CPRF) | 182 |
| Annexe 16. Consultation à distance à l'aide d'un questionnaire : réponse de la Société française de physique médicale (SFPM)..... | 184 |
| Annexe 17. Consultation à distance à l'aide d'un questionnaire : réponse du Conseil national professionnel d'oncologie médicale (CNPOM)..... | 188 |
| Annexe 18. Consultation à distance à l'aide d'un questionnaire : réponse du Conseil national professionnel des pathologistes (CNPP)..... | 191 |
| Annexe 19. Consultation à distance à l'aide d'un questionnaire : réponse de la Fédération nationale de centres de lutte contre le cancer (UNICANCER) | 193 |
| Annexe 20. Consultation à distance à l'aide d'un questionnaire : réponse de l'association de patientes « Essentielles »..... | 196 |
| Annexe 21. Consultation à distance à l'aide d'un questionnaire : réponse de l'association de patientes « Europa Donna forum France » | 199 |
| Annexe 22. Consultation à distance à l'aide d'un questionnaire : réponse de l'association de patientes « Vivre comme avant » | 203 |
| Annexe 23. Analyse des consensus professionnels sur l'irradiation accélérée du sein par la méthode AGREE (II) | 206 |
| Annexe 24. Tableau d'analyse critique des HTA selon la grille INAHTA (grille pour l'élaboration et la lecture des rapports d'évaluation technologique)..... | 207 |
| Annexe 25. Niveau de preuve scientifique des études (HAS)..... | 208 |
| Références | 209 |
| Participants..... | 220 |
| Fiche descriptive | 221 |

Abréviations et acronymes

| | |
|------------------------|--|
| AFIB | Association Française des Ingénieurs Biomédicaux |
| ANSM | Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé |
| ARS | Agence régionale de santé |
| ASN | Autorité de sûreté nucléaire |
| ASTRO | <i>American Society for Radiation Oncology</i> |
| ATIH | Agence technique de l'information sur l'hospitalisation |
| CCAM | Classification commune des actes médicaux |
| CCIS | Carcinome canalaire <i>in situ</i> |
| cf. | confer |
| CHU | Centre hospitalo-universitaire |
| CONSORT | <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i> |
| CNAMTS | Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés |
| CNEDiM TS | Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé |
| CNPAR | Conseil National Professionnel d'Anesthésie-Réanimation |
| CNPGO | Conseil National Professionnel de Gynécologie et Obstétrique |
| CNPOM | Conseil National Professionnel d'Oncologie Médicale |
| CNPP | Conseil National Professionnel des Pathologistes |
| CNPRO | Conseil National Professionnel de Radiothérapie Oncologique |
| CPRF | Conseil Professionnel de la Radiologie française |
| CSP | Code de la santé publique |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| DGOS | Direction générale de l'offre de soins |
| EORTC | <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i> |
| ESR | Événement significatif de radioprotection |
| GEC-ESTRO ... | Groupe Européen de Curiethérapie - <i>European Society for Therapeutic Radiology and Oncology</i> |
| GHM | Groupe homogène de malades |
| GPME D..... | Groupe permanent d'experts en radioprotection des professionnels de santé, du public et des patients, pour les applications médicales et médico-légales des rayonnements ionisants |
| GS | Ganglion sentinelle |
| Gy | Gray |
| HAS | Haute Autorité de santé |
| HTA | Rapport d'évaluation technologique (<i>Health Technology Assessment</i>) |
| INAHTA | <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> |
| INCa | Institut national du cancer |
| IPAS | Irradiation partielle accélérée du sein |
| IRM | Imagerie par résonance magnétique |
| IRSN | Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire |
| JO | Journal officiel de la République française |
| LENT SOMA | <i>Late effects of normal tissues - subjective, objective, management analytic (scale)</i> |

min.....minute

NCI.....*National Cancer Institute (USA)*

NICE*National Institute for Health and Clinical Excellence*

PPpartie prenante

RCPRéunion de concertation pluridisciplinaire

RTECRadiothérapie externe conventionnelle

RTOG.....*Radiation Therapy Oncology Group*

RTPORadiothérapie peropératoire

SFARSociété française d'anesthésie et de réanimation

SFCOSociété française de chirurgie oncologique

SFROSociété française de radiothérapie oncologique

SFRPSociété française de radioprotection

SFTMSociété française de physique médicale

Vs.....*versus*

UNAIBODE.....Union Nationale des Associations d'Infirmiers(ères) de Bloc Opératoire Diplômé(e)s d'Etat

UnicancerFédération nationale des centres de lutte contre le cancer

Résumé

Objectif(s)

L'objectif de cette évaluation est d'étudier l'apport éventuel de la radiothérapie peropératoire (RTPO) au regard de la technique d'irradiation externe standard de référence dans les formes précoces de cancers du sein traitées par tumorectomie et radiothérapie adjuvante, en vue de sa prise en charge par l'assurance maladie.

Méthode

Les questions médicales d'évaluation ont été regroupées en trois thématiques :

- Evaluation des conditions de réalisation d'une RTPO (environnement, plateau technique, organisation multidisciplinaire, gestion des risques (anesthésique, infectieux, radioprotection, logistique/technique), expérience et formation des professionnels ;
- Rapport bénéfice-risque clinique de la RTPO comparé à celui de la radiothérapie externe conventionnelle ;
- Population éligible à un traitement par RTPO présentant les meilleurs critères au regard des facteurs de risques dans l'état actuel des connaissances.

La méthode d'évaluation a reposé sur :

- Une recherche systématique de la littérature permettant de renseigner les critères d'évaluation définis ;
- Une analyse médico-scientifique des publications sélectionnées ;
- La consultation des organismes des professionnels de santé, d'organismes référents et d'associations de patientes concernés en tant que parties prenantes pour la mise en œuvre de la technique selon leur domaine de compétence.

Résultats

Conditions de réalisation

- La mise en œuvre de la RTPO a un fort impact sur les établissements de santé car impose des modifications d'équipements (radioprotection, câblages) et d'organisation du bloc opératoire, notamment avec une occupation du bloc allongée (1 heure) ;
- Une planification et organisation spécifiques pluridisciplinaires sont nécessaires avec une mobilisation des équipes accrue, ainsi qu'une réalisation minutieuse pour ce type d'irradiation focalisée ;
- Les données sur l'utilisation de la RTPO dans le cancer du sein font état de la faisabilité de cette technique au bloc opératoire chez des patientes sélectionnées notamment sur la taille de la tumeur, hormis des cas liés à des éléments anatomiques (grande proximité tumeur/peau, trop petit volume mammaire). Les modalités anesthésiques et d'hospitalisation ne sont pas modifiées ;
- Il n'existe aucune recommandation à la date d'élaboration du document sur les modalités de réalisation de la RTPO dans le cancer du sein.

Rapport bénéfice/risque

- La nécessité de compléter la fraction d'irradiation par RTPO par des séances d'irradiation externe dans une proportion non négligeable de cas (15 % dans un essai clinique de forte puissance et jusqu'à 20 % dans d'autres études) a été confirmée afin d'éviter une perte de chance aux patientes présentant des données anatomopathologiques après exérèse de la tumeur et des ganglions sentinelles moins favorables ;

- La non-infériorité de cette technique vis-à-vis de la pratique standard d'irradiation externe du sein en tant qu'adjuvant de la tumorectomie n'a pas été prouvée à ce jour dans les 2 essais cliniques comparatifs et randomisés en cours ; les données à long terme (5 ans minimum et 10 ans) des taux de récurrence locale et de survie n'étant pas disponibles pour l'essai TARGIT-A le seul avec le système (Intrabeam®). De plus, aucune étude n'a validé son utilisation en surimpression du lit tumoral (*boost*) suivie d'un schéma d'irradiation externe chez les patientes présentant un risque de récurrence plus élevé, ce schéma étant susceptible de constituer une seconde indication ;
- Les données de sécurité de la RTPO, bien que peu exhaustives dans les 2 essais cliniques comparatifs randomisés ou provenant d'études à plus faible niveau de preuve, décrivent moins de toxicité cutanée qu'avec l'irradiation externe du sein mais l'apparition fréquente de complications sur les tissus mammaires résiduels (fibrose sous cutanée) ou à type de collections (sérôme, hématome ou plus particulièrement cystostéatonecrose), nécessitant en l'absence de résorption, des interventions de ponctions ou de biopsie (5 à 11 %) de contrôle d'une potentielle récurrence. La toxicité à long terme (cardiaque, pulmonaire) ne peut être pleinement appréciée avec le recul actuellement disponible ;
- Il est à noter qu'aucune agence étrangère d'évaluation des technologies de santé n'a publié d'évaluation HTA favorable à la RTPO dans cette indication (sur les 3 disponibles). L'agence britannique NICE a suspendu les éléments précédemment publiés (médico-économiques) portant sur l'utilisation du système Intrabeam® dans l'attente de données plus matures de l'essai TARGIT-A.

Population éligible à la technique dans l'indication revendiquée

Cette question commune à l'ensemble des techniques d'irradiation partielle accélérée du sein (IPAS) porte sur la (les) population(s) cible(s) de cette radiothérapie, susceptible(s) d'obtenir le meilleur rapport entre le bénéfice d'une dose unique et le risque de récurrence loco-régionale. Il s'agit de patientes qui présentent un risque de récurrence considéré comme faible selon les facteurs de risques connus à ce jour et précisés par des recommandations américaines (ASTRO 2009) et européennes (GEC-ESTRO 2010) sur l'IPAS (tumeur T1 \leq 20 mm ou T2 \leq 30 mm, âge de plus de 51 ou 60 ans ; de type canalaire invasif avec récepteurs œstrogéniques, NOM0).

Mais il n'existe aucune recommandation à la date d'élaboration du document qui préconise la RTPO dans le cancer du sein ; en France l'INCa la réserve, comme les autres techniques d'IPAS, à la recherche clinique.

La consultation des parties prenantes a fait apparaître en France chez les professionnels :

- Une controverse sur le bien-fondé de la technique dans le cancer du sein du fait d'absence de mise en perspective dans le concept global d'irradiation partielle accélérée du sein et de données d'analyse anatomopathologique d'exérèse lors de sa réalisation ;
- Une certaine disparité des pratiques dans la dizaine de centres équipés au regard des critères de sélection des patientes (âge) et des modalités de conversion de la RTPO exclusive en surimpression du lit tumoral complétée par de l'irradiation externe en postopératoire.

Conclusion

En conclusion, les connaissances disponibles sont insuffisantes et ne permettent pas de démontrer l'intérêt de la RTPO, dans le traitement adjuvant du cancer du sein, par rapport à la technique standard de radiothérapie externe. En conséquence, les éléments ne sont pas, à ce stade, réunis pour proposer la prise en charge par l'assurance maladie de la RTPO. Il convient de poursuivre les études cliniques et médico-économiques pour disposer de données d'utilité clinique notamment à plus long terme. A l'issue de cette évaluation, la HAS recommande que la RTPO soit utilisée dans le cadre de la recherche clinique.

Introduction

La Direction générale de l'offre de soins (DGOS) et l'Institut national du cancer (INCa) ont sollicité la Haute Autorité de santé (HAS) en juillet 2012 en vue d'évaluer « la radiothérapie peropératoire dans le cancer du sein » dans le cadre du Plan cancer 2009-2013.

Cette demande d'avis est faite dans le cadre de la procédure prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale pour l'inscription d'un acte à la nomenclature sur la classification commune des actes médicaux (CCAM). En effet, si le schéma conventionnel de radiothérapie adjuvante est bien inscrit à la CCAM, ce n'est pas le cas pour cette modalité nouvelle de traitement radiothérapeutique qui présente des spécificités dans son déroulement.

Avec environ 50 000 nouveaux cas par an¹, le cancer du sein est le plus fréquent des cancers chez la femme. Pour les carcinomes découverts à un stade précoce, de taille réduite, le traitement standard associe la chirurgie conservatrice (tumorectomie ou quadrantectomie) avec la radiothérapie externe postopératoire en 25 séances, complétée selon les cas d'une surimpression (« boost ») du lit tumoral en 5 à 8 séances.

La radiothérapie peropératoire (RTPO) est un traitement séquentiel de chirurgie du cancer du sein et de radiothérapie dans un même temps et dans un même environnement. Réalisée en une séance unique, elle présente selon les demandeurs plusieurs points d'intérêt, dont en particulier :

- une irradiation dans le même temps que la chirurgie ;
- une optimisation de la précision de l'irradiation des berges chirurgicales ;
- une dose aux organes sains réduite par rapport au traitement standard (diminution du risque de comorbidités et de toxicité tardive) ;
- aucun déplacement supplémentaire pour les patientes (*versus* 5 à 6 semaines de radiothérapie) ;
- un impact radiobiologique probable sur la cinétique des cellules résiduelles du lit opératoire.

Le Plan Cancer 2009-2013 avait identifié parmi les actions dédiées à la radiothérapie (mesure 22) :

- de garantir à tous les patients un égal accès aux traitements les plus récents et aux innovations technologiques ;
- et de mettre en œuvre les coopérations nécessaires entre les centres et les équipes pour expérimenter de nouveaux outils.

Ces enjeux sont importants en termes d'accès aux équipements de haute technicité et aux traitements les plus récents pour les patients :

- en concourant par une précision accrue à augmenter la dose délivrée dans les tissus tumoraux tout en préservant les tissus sains environnants ;
- et en permettant de proposer aux patients des traitements avec un nombre de séances réduit par rapport aux traitements conventionnels.

Pour la radiothérapie peropératoire, les avantages sont revendiqués sur la base d'une efficacité équivalente à celle de la radiothérapie externe pour prévenir les récives locales et d'un résultat esthétique similaire.

De ce fait, les principaux impacts attendus concernent l'évolution potentielle du standard de traitement pour la ou les population(s) cible(s), l'amélioration de la qualité de vie au cours du traitement, ainsi qu'une diminution du coût global de la prise en charge par une séance unique de radiothérapie délivrée au décours de l'acte chirurgical, une hospitalisation raccourcie et l'absence de transport sanitaire des séances conventionnelles de radiothérapie.

Il s'agit de la première évaluation de la HAS concernant la radiothérapie peropératoire.

¹ Selon le rapport annuel de l'INCa 2012.

1. Contexte

1.1 Source d'information

Ce contexte a été rédigé à partir d'une revue non systématique de la littérature ayant inclus² :

- des recommandations et des prises de position de sociétés savantes ou d'organismes de santé nationaux et étrangers ;
- des rapports d'évaluation technologique ;
- des publications de l'INCa, de la HAS/ANAES, de l'ASN ;
- des revues de synthèse, des éditoriaux ;
- des articles d'épidémiologie ;
- des articles spécialisés.

1.2 Le cancer du sein

1.2.1 Épidémiologie

Le cancer du sein est le premier cancer de la femme en France en termes d'incidence et de mortalité. Il constitue ainsi 31,5 % des cancers de la femme et 18,8 % des décès par cancer (source INCa (1)). C'est dans la tranche d'âge 50-64 ans que les taux d'incidence et de décès sont les plus élevés (2). Il existe également des cancers du sein chez les sujets de sexe masculin, rares, dont le contexte physiopathologique est différent et qui ne seront pas envisagés dans le cadre de cette évaluation.

Il ne s'agit pas d'un cancer lié à des facteurs héréditaires, hormis dans 5 à 10 % des cas pour lesquels une prédisposition génétique a été prouvée, en particulier pour les mutations du gène BRCA1 (BreastCancer), les plus délétères, et de BRCA2, estimées présentes chez 2 femmes sur 1 000. Ainsi, le risque de cancer du sein avant 45 ans est estimé à 25 % pour les femmes avec mutations pour le gène BRCA1 et 7 % pour BRCA2³. Les antécédents familiaux sont dans tous les cas à rechercher (3).

Dans ce contexte, la France est un pays avec une incidence élevée supérieure à celle des pays d'Amérique du nord et à la moyenne européenne (source INVs (4)). Une évolution des données épidémiologiques est constatée : le taux d'incidence en augmentation constante jusqu'en 2005 en France métropolitaine, a amorcé une baisse puis une stabilisation, avec 48 763 nouveaux cas estimés en 2012 soit 88,00 cas pour 100 000 femmes/an à un âge moyen de dépistage de 63 ans. Cette tendance pourrait être liée à la baisse de prescription des traitements hormonaux substitutifs de la ménopause dans les années 2000, alors fortement suspectés d'être cancérigènes. Les données observées sont disponibles jusqu'en 2011 et les chiffres fournis sur les années les plus récentes sont des projections faites à partir de registres (réseau Francim). Ainsi, ces projections révèlent que le nombre de nouveaux cas aurait augmenté au cours des 3 dernières années pour se situer pour l'année 2015, entre 54 et 55 000 (taux d'incidence de 94,7 ou 96,0 / 100 000 personnes-années) suivant les deux scénarii envisagés - avec la réserve que les projections de l'incidence pour le cancer du sein sont complexes à modéliser.

² La recherche documentaire présentée ici a servi uniquement pour rédiger le contexte. Elle n'est pas systématique et ne fait pas l'objet d'une analyse critique.

³ Ces prédispositions génétiques pour des gènes participant à la réparation des lésions de l'ADN sont majeures à la survenue d'un cancer gynécologique : le risque de survenue d'un cancer du sein avant 70 ans est de 40 à 85 % pour les femmes porteuses de mutations délétères des gènes BRCA1 et BRCA2 et il est de 10 à 63 % pour le cancer de l'ovaire. Un réseau national dans les établissements de soins a mis en place des consultations d'oncogénétique, sous impulsion du Plan cancer et la recherche de mutations est proposée à une femme dans des cas où les situations familiales sont évocatrices.

Les cancers du sein se situent parmi ceux de bon pronostic, mais du fait de leur fréquence, ils restent la première cause de décès par cancer chez la femme dans le monde. Le taux de mortalité par cancer du sein en France, déterminé à 20,2 pour 100 000 personnes/an en 1990, a connu une baisse à 17,5 en 2005, confirmé en 2012 à 15,7 avec une estimation de 11 886 décès imputables à ce cancer. Pour l'année 2015, les projections restent autour de 12 000 décès avec d'un taux de mortalité estimé entre 14,6 et 15,7 / 100 000 femmes / an (2). Ainsi, si ce cancer semble continuer sa progression en nombre de cas, l'analyse la survie nette (qui exclut les autres causes de décès) à 5 ans est passée en 15 ans de 81 à 88 % pour les femmes diagnostiquées entre 2005 et 2010. La France occupe sur ce point une bonne position dans le monde (5).

Les raisons de l'amélioration de la survie semblent multifactorielles, principalement attribuées :

- aux progrès thérapeutiques majeurs réalisés avec l'arrivée de traitements nouveaux tant hormonaux, ciblés que cytotoxiques ;
- à une augmentation de la proportion des cancers découverts à un stade précoce, en lien avec le développement du dépistage organisé. En effet, le dépistage par mammographie (une mammographie tous les 2 ans) a été organisé en 2004 au plan national incluant les DOM, pour les femmes âgées de 50 à 74 ans, avec un taux de participation de la population cible d'environ 52 %. L'objectif du dépistage par mammographie est de réduire la mortalité par cancer du sein sachant qu'environ 60 % des nouveaux cas de cancer du sein surviennent chez les femmes de cette tranche d'âge. Les différentes méta-analyses et évaluations des essais randomisés publiées à ce jour s'accordent sur un effet bénéfique du dépistage sur la mortalité par cancer du sein. De 150 à 300 décès par cancer du sein seraient évités pour 100 000 femmes participant régulièrement au programme de dépistage pendant 7 à 10 ans (source INCa, 2015 (6)). Ce dépistage permettrait 4 à 6 % de réduction de la mortalité spécifique par cancer du sein (médiane entre les modèles : 5 %) (7). L'extension du dépistage du cancer du sein des femmes âgées de 40 à 49 ans et/ou de 75 à 79 ans est en cours d'examen (mesure 16 du Plan cancer 2009-2013). Il existe de plus des recommandations de santé publique publiées en 2014 par la HAS concernant les modalités de dépistage chez les femmes identifiées à haut risque de cancer du sein (8).

1.2.2 Rappels anatomiques

Le sein est constitué par la glande mammaire entourée d'un tissu conjonctif grasseux dans un environnement de tissus musculaires et ligamentaires. La glande comporte des *acini* sécréteurs (pendant la grossesse et la lactation) regroupés en lobules situés à l'extrémité d'un système ramifié de canaux galactophores qui convergent au mamelon. Les canaux et les *acini* possèdent deux couches cellulaires (interne et externe) délimitées sur la partie externe par une membrane basale. La couche externe renferme des cellules myoépithéliales (contractiles). La couche interne est faite de cellules épithéliales mucosécrétantes (9).

1.2.3 Classification des cancers du sein

Il existe plusieurs types histologiques de cancer du sein selon la nature des cellules atteintes à l'origine de la tumeur. Le cancer du sein se développe à 95 % au niveau des cellules épithéliales de la glande mammaire et ces adénocarcinomes ont leur origine soit dans des cellules des canaux soit dans des cellules des lobules sécréteurs. Sans infiltration au-delà de la membrane basale, ils sont dits *in situ*.

- Les cancers *in situ* :
 - carcinome canalaire *in situ* (CCIS) ; il représente 85 à 90 % des cancers du sein *in situ* ;
 - carcinome lobulaire *in situ* (CLIS) ; beaucoup plus rare, il constitue 0,5 à 3,8 % de l'ensemble des cancers (10) ;
- Les cancers infiltrants ou invasifs :

Ils atteignent le tissu qui entoure les canaux et les lobules et sont majoritairement canaux. Ils peuvent se propager aux chaînes ganglionnaires dont la plus proche est axillaire.

Il existe des formes plus rares d'adénocarcinomes infiltrants : médullaires, mucineux, tubulaires et papillaires.

En France sur la base des données du réseau Francim qui regroupe les registres de cancers français, les données (de 9 départements et 12 % de la population française) indiquent une majorité de cancers du sein invasifs par rapport aux cancers *in situ*. Si les cancers invasifs sont les plus nombreux, on observe néanmoins une augmentation croissante des taux standardisés de cancers canaux *in situ*, quelle que soit la classe d'âge, atteignant 15,2 % sur la période 2010 chez les femmes de 50-74 ans dans le cadre du dépistage organisé (10). La mise en place du dépistage organisé peut être une explication à cette évolution, comme cela a été décrit dans d'autres pays.

► Les facteurs pronostiques

Pour les cancers du sein, on détermine systématiquement le stade et le grade sur le prélèvement de tissu tumoral afin de définir la stratégie thérapeutique, qui s'est affinée au cours du temps.

- Le stade signant l'extension d'un cancer repose sur la taille et l'infiltration, l'atteinte ganglionnaire et les métastases et est codifié de 0 à V par la classification TNM de l'Union internationale contre le cancer (UICC) et de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC). On distingue le stade pré-thérapeutique sous la forme cTNM du stade post-chirurgical, pTNM (cf. Annexe 3) ;
- le grade histologique SBR (Scarff Bloom et Richardson) évalue l'agressivité du cancer en se basant sur 3 critères : l'architecture cellulaire, la forme nucléaire et l'activité mitotique (par la fréquence des mitoses). Il est calculé sous un score global (grade histopronostique SBR modifié d'Elston-Ellis) et classé en trois niveaux suivant le niveau de différenciation des cellules et la rapidité d'évolution, de I (bas grade) à III (haut grade) ;
- des récepteurs ou autres marqueurs prédictifs de réponse aux traitements médicamenteux sont recherchés par immunohistochimie. Parmi les récepteurs, on distingue :
 - ▶ en premier lieu, les récepteurs hormonaux : pour les œstrogènes (ER) et pour la progestérone (PR), présents dans les cellules saines du sein chez la femme mais qui peuvent disparaître dans les cellules cancéreuses, rendant le pronostic moins favorable. Lorsque ces récepteurs sont présents dans les cellules cancéreuses, des traitements hormonaux ont pour objectif de bloquer l'effet stimulant de l'hormone sur la croissance cellulaire ;
 - ▶ le récepteur HER/NEU2 ou c-her B2 : dans les formes infiltrantes, il est le témoin de l'amplification du gène HER2 induisant la production d'une protéine accélératrice de la croissance cellulaire. Lorsque le nombre de récepteurs de croissance HER2 augmente, cela indique une forme assez agressive de tumeur, susceptible de produire rapidement des métastases. Il est surexprimé chez environ 1/4 des patientes atteintes d'un cancer du sein ;
 - ▶ d'autres marqueurs sont aussi recherchés comme l'index Ki-67, antigène présent dans le noyau des cellules prolifératives. Index de prolifération, un taux élevé notifie un pouvoir de division cellulaire fort ;
- les recherches avec puces à ADN ont conduit à établir une classification génomique en quatre sous classes pour des facteurs de risque de récurrence locale de la tumeur :
 - ▶ pour les cellules luminales qui constituent l'épithélium bordant la lumière canalaire et lobulaire, ont été établis deux sous-types de tumeurs dont les gènes codent les protéines de ces cellules :
 - un sous-type de tumeur dit *luminal A* exprimant les récepteurs hormonaux, sans surexpression de HER2, à faible taux de mutation, considéré de bas grade histologique ;
 - un sous-type de tumeur dit *luminal B* exprimant les récepteurs hormonaux, généralement considéré de haut grade histologique, qui se divise en 2 catégories suivant la présence ou l'absence de surexpression du récepteur HER2 ;

- ▶ les tumeurs « *triple négatif* » (RE-, RP-, HER2-) n'expriment ni récepteurs hormonaux ni surexpression HER2 et ne peuvent être traitées par thérapie ciblée (environ 15 % des cancers du sein) ;
- ▶ les tumeurs de phénotype basal dites « *basal-like* » sont en position basale dans la structure épithéliale, souvent aussi *triple négatif* ; on retrouve dans ce groupe des mutations du gène BRCA1 et une classification en grade III ;
- ▶ les tumeurs dites « *HER-like* », qui n'expriment pas les récepteurs hormonaux, mais fortement positives à HER2, elles sont aussi classées majoritairement en grade III ;
- d'autres éléments constituent des facteurs de risque de récurrence comme des signes inflammatoires locaux (rougeur, œdème, douleur).

1.2.4 Traitements du cancer du sein

La stratégie de traitement d'un cancer du sein a énormément évolué dans les dernières décennies. Le traitement actuel repose sur la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie (incluant les thérapies ciblées) et l'hormonothérapie (11). L'indication des différentes modalités thérapeutiques et leur séquence d'administration doivent être discutées dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) rassemblant au minimum trois médecins de spécialités différentes. La chirurgie et la radiothérapie seront seules présentées ici car seules prises en considération dans l'évaluation à réaliser.

▶ La chirurgie du sein

La chirurgie est en règle générale le traitement de base du cancer du sein (12). L'intervention chirurgicale peut être :

- une chirurgie conservatrice (tumorectomie), lorsque la taille de la tumeur est assez petite (≤ 5 cm). Différents termes sont utilisés pour décrire la chirurgie conservatrice : tumorectomie (ou zonectomie), quadrantectomie (ou tumorectomie large, mastectomie partielle, segmentectomie, etc.) qui correspond à une zone plus large, mais les recommandations pour la pratique clinique retiennent le terme générique de « tumorectomie large » pour une exérèse en berges saines avec un résultat esthétique satisfaisant (13). Sauf pour certaines tumeurs, le mamelon et l'aréole sont conservés. L'exérèse de la tumeur doit être monobloc. La pose de clips chirurgicaux sur les berges, au moins au nombre de quatre est réalisée. En titane, radio-opaques donc repérables sur les scanners post chirurgicaux de dosimétrie, ils permettent de retrouver ensuite facilement la zone à traiter par radiothérapie (13) ;
- une chirurgie non conservatrice (mastectomie totale). Des variations dans l'ampleur de l'exérèse existent selon qu'une crainte d'atteinte cutanée est présente ou non.

Le choix entre les deux options chirurgicales dépend :

- de la tumeur elle-même : sa taille (≤ 5 cm), sa localisation au regard de l'aréole, la possibilité d'une exérèse monobloc, avec berges saines et résultats esthétiques acceptables ;
- de la patiente : si les critères liés à la tumeur le permettent, le choix entre une chirurgie conservatrice ou totale est fait en concertation avec la patiente.

Une difficulté de la chirurgie conservatrice est l'obtention de marges des berges d'exérèse⁴ satisfaisantes. L'envahissement des berges par des cellules cancéreuses (marges positives) est associé à un sur-risque de récurrence locale qui a été démontré dans des essais cliniques randomisés (ce risque est multiplié par 1,5 à 3,5) (14). Les définitions les plus récentes (2014) sont issues du consensus multidisciplinaire des sociétés américaines de chirurgie oncologique (SSO) et de radiothérapie oncologique (ASTRO) (14), endossées par la société de clinique oncologique (ASCO) (15) en ces termes :

- une marge est dite positive, lorsque la présence d'encre est visible à la surface de la pièce de tumorectomie d'un carcinome invasif ou canalaire *in situ* ;

⁴ On appelle marges microscopiques, la distance entre l'assise la plus périphérique des cellules cancéreuses et le bord de l'exérèse (13).

- la notion de « no ink on tumor »⁵ est suffisante pour prévenir les récurrences ipsilatérales, des marges plus larges n'ayant pas montré de bénéfice sur ce risque.

Ces définitions ont été validées par les méta-analyses des études de patientes présentant un carcinome invasif de grade I ou II, traitées par radiothérapie externe. Les auteurs exposent qu'elles ne sont pas applicables à d'autres modalités de radiothérapie, notamment avec irradiation partielle du sein. La publication en 2015 de la recommandation européenne du GEC-ESTRO (16) confirme cette distinction en préconisant une marge totale de sécurité de 20 mm lorsque la tumorectomie est suivie d'une technique de radiothérapie par irradiation partielle accélérée du sein (IPAS), en l'occurrence la curiethérapie interstitielle.

La pièce opératoire doit être entière, non ouverte, orientée fixée, avec les berges encrées selon un protocole en accord avec le pathologiste qui va effectuer l'analyse anatomopathologique (13). Le constat de marges positives nécessite une réexcision qui, si elle ne permet pas d'obtenir des marges suffisantes, conduira le plus souvent à une mastectomie ; celui de berges étroites peut donner lieu à une évaluation de la nécessité de procéder à une nouvelle intervention ou non selon les autres facteurs de risque individuels (17, 18). La taille des marges négatives permettant d'améliorer le contrôle local et d'éviter la récurrence n'est pas consensuelle (13, 14), entre « no ink », 2, 5 ou mieux 10 mm comme préconisé par certains (18). Une étude française a montré en 2010 que l'obtention de telles marges n'était réalisée que pour 15 % des patientes et que 32 % avaient des marges de sécurité de moins de 3 mm (19).

Lors de l'intervention, l'exérèse de la tumeur initiale est généralement précédée par la recherche d'une éventuelle invasion ganglionnaire qui s'effectue par la technique du ganglion sentinelle⁶ (GS) prélevé au creux axillaire avec détection colorimétrique au bleu patenté et/ou radio-isotopique au Technicium-99 (cette technique a été validée pour le cancer infiltrant unifocal de moins de 3 cm sans adénopathie axillaire palpable). Si un examen extemporané est réalisé selon la pratique des équipes, la décision de curage et son étendue en cas de GS envahis peuvent être examinées immédiatement ou différées à la RCP réalisée après l'obtention des résultats pathologiques complets. L'étendue d'un curage axillaire dépend du contexte pathologique (exérèse minimum de 8 ganglions).

► La radiothérapie

Le but de la radiothérapie à visée curative est la destruction des cellules cancéreuses par des rayonnements ionisants qui pénètrent dans les tissus et arrachent par ionisation des électrons aux atomes et molécules traversées par le faisceau de rayons. Les altérations atomiques et moléculaires proviendraient majoritairement de réactions physico-chimiques dues à la formation de radicaux libres sur les cellules vivantes avec comme cible l'ADN des chromosomes (20). Les principaux effets biologiques au sein de la double hélice de l'ADN sont variés, mais la plus délétère est la lésion double brin qui casse les 2 montants de l'échelle hélicoïdale et va bloquer la duplication de l'ADN lors de la mitose cellulaire. La radiosensibilité d'une cellule cancéreuse est plus grande que celle d'une cellule saine parce que son processus de mitose est accéléré et qu'une cellule saine possède une plus grande cinétique de réparation. Des variations individuelles de sensibilité sont aussi explorées dans le cadre de la radiobiologie clinique (21).

Radiothérapie externe conventionnelle (RTEC)

La radiothérapie externe est une technique de radiothérapie reposant sur la localisation d'un faisceau de particules sur une partie du patient (ASN). Elle est qualifiée d'externe puisque la source des particules est à l'extérieur du corps. La radiothérapie externe est actuellement générée par un accélérateur linéaire de particules délivrant des rayons d'énergie en faisceaux de photons ou

⁵ « No ink on tumor ou pas d'encre sur la tumeur » c'est-à-dire qu'aucune cellule cancéreuse n'est adjacente à un bord ou une surface colorée par l'encrage de la pièce opératoire.

⁶ Le ganglion sentinelle est le premier ganglion lymphatique recevant le drainage provenant d'une tumeur primitive.

d'électrons, dont la dose est exprimée en gray (Gy)⁷. Les accélérateurs linéaires produisent des électrons, qui sont libérés par un canon à électrons, puis accélérés par un champ de haute fréquence alternatif produit par un amplificateur électronique (magnétron ou klystron) ; l'interposition dans le faisceau d'une cible en tungstène conduit à la production de haute énergie, de 3 à 25 MeV. Plusieurs faisceaux convergents sont utilisés dont les dimensions, la position et la pondération sont déterminées pour délivrer dans la tumeur une dose homogène et protéger les organes critiques alentour (22).

L'intérêt de la radiothérapie externe en termes de réduction de risque de récives locales a été confirmé dès les années 2000 à la suite d'essais cliniques randomisés de longue durée puis de méta-analyses :

- ainsi, Fisher *et al.* (23) ont rapporté dans un essai comparatif avec un suivi de 20 ans un taux d'incidence cumulée de récive locale de 36,2 % sans radiothérapie et de 17,0 % avec radiothérapie, quel que soit le statut ganglionnaire des femmes. Les récives locales étaient plus tardives après un traitement par radiothérapie : 73,2 % de ces récives sont survenues dans les 5 ans sans radiothérapie contre 39,7 % de celles survenues après radiothérapie. Aucun effet n'a été retrouvé sur la survie sans maladie ou la mortalité totale (survie globale de 47 % \pm 2 vs 46 % \pm 2). Une autre étude (24), plus récente, avec un suivi de longueur identique a retrouvé l'effet protecteur de la radiothérapie sur le taux de récive locale avec des taux d'incidence cumulée de 11,5 % vs 25,8 % et une réduction du risque absolu de -14,3 %, IC95 % : -22 % à -7 %), mais pas d'effet significatif à 20 ans sur la survie globale avec une incidence cumulée de mortalité de 50,4 % contre 54,0 % (différence en risque absolu de 3,6 %, IC95 % -14 % +6 %) ;
- les méta-analyses successives du groupe coopératif européen EBCTCG⁸ ont confirmé l'effet important de réduction de la survenue de récives locales : en 2005, avec un risque absolu de récive locale à 5 ans de 7,2 % avec la radiothérapie et de 25,6 % après chirurgie conservatrice du sein seule (réduction proportionnelle de 70 %). Un effet protecteur à 15 ans a été montré sur la mortalité par cancer du sein avec un risque de 30,5 % vs 35,9 % (soit une réduction en valeur absolue de 5,4 % \pm 1,7), ainsi que sur la mortalité totale (35,2 % vs 40,5 %, réduction de 5,3 % \pm 1,8) (25). En 2011, la méta-analyse a montré que la réduction de survenue à 10 ans d'une récive de toute sorte comme premier événement (locorégionale ou à distance) était de 15,7 % (IC95 % : 13,7-17,7 %, 2p<0,00001 ; 19,3 % vs 35,0 %), effet statistiquement significatif dans les formes avec ou sans envahissement ganglionnaire. Cet effet protecteur a été retrouvé à 15 ans pour la mortalité par cancer du sein avec des taux de 21,4 % vs 25,2 % (réduction du risque absolu : 3,8 % [IC 95 % : 1,6-6,0]), moindre pour la mortalité globale (34,6 % vs 37,6 %). Les analyses multivariées pointaient les variations d'amplitude de cet effet selon des facteurs de risque, en premier lieu l'âge, mais aussi le grade, le statut pour les récepteurs oestrogéniques (ER), le traitement par tamoxifène (26).

Cibles thérapeutiques de la RTEC

Quatre zones corporelles peuvent faire l'objet d'un traitement radiothérapeutique dans le cancer du sein dont le choix varie selon le type de chirurgie réalisé sur la glande mammaire :

- Après chirurgie conservatrice ;
 - La glande mammaire, incluant son prolongement axillaire et sous claviculaire ;
 - Le lit tumoral ;
- Après chirurgie non conservatrice ;
 - la paroi thoracique.

De plus, selon l'évaluation clinique ou les résultats d'exploration des ganglions, l'irradiation de chaînes ganglionnaires peut être associée.

⁷ Le gray est l'unité définie pour mesurer l'énergie absorbée : 1 Gy correspond à une énergie de 1 joule absorbée par une masse de 1 kilogramme.

⁸ Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.

Schémas radiothérapeutiques

La radiothérapie est utilisée dans le cancer du sein suivant plusieurs schémas :

- en **traitement adjuvant à la chirurgie** afin de détruire les éventuelles cellules cancéreuses restantes après l'exérèse ;
- plus rarement, en **traitement néo-adjuvant** (avant la chirurgie) afin de diminuer la taille d'une grosse tumeur ou une tumeur difficilement extirpable avant son exérèse.

En France, les indications de la radiothérapie locale pour le cancer du sein ont été établies dans le cadre des mesures nationales pour la radiothérapie, en novembre 2008 comme suit (27)⁹ :

- la décision d'un traitement par radiothérapie est déterminée en premier lieu par le type du cancer ; Il est indiqué dans :
 - le carcinome canalaire *in situ* (CCIS) après chirurgie conservatrice ;
 - le carcinome infiltrant non inflammatoire après la chirurgie conservatrice et après mastectomie en présence de facteurs de risque de récurrence. De plus, une irradiation additionnelle du lit tumoral ou surimpression (*boost*) est indiquée si des facteurs de risque sont identifiés ;
- ses indications sont à discuter lors de réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) pour :
 - le carcinome lobulaire *in situ* (CLIS) pléiomorphes ;
- d'autre part, en cas de traitement chimiothérapique systémique néoadjuvant, la radiothérapie est indiquée :
 - en présence de facteurs de risque initiaux, que ce soit après mastectomie ou chirurgie conservatrice qui détermineront la localisation de la radiothérapie adjuvante locorégionale.

Dans un schéma adjuvant, cas le plus fréquent, la RTEC doit être initiée dans les trois mois qui suivent la chirurgie (en l'absence de chimiothérapie adjuvante). L'absence de délai entre la chirurgie et la radiothérapie limiterait les capacités de reproduction des cellules néoplasiques.

Le schéma habituel de radiothérapie externe du sein est lourd, étalé sur plus de 6 semaines avec :

- 25 séances et délivrance d'une dose unitaire de 2 Gy afin d'obtenir une dose totale de 50 Gy (5 séances par semaine en général) ;
- une dose de surimpression (*boost*) de 16 Gy localisée au lit tumoral, en 5 à 8 fractions, dans les situations à risque de récurrence élevé.

Surimpression du lit tumoral

L'intérêt de l'irradiation du lit tumoral a été avancé sur l'hypothèse qu'il existe des foyers microscopiques satellites de la tumeur et que ceux-ci seraient stérilisés par une irradiation focalisée dans le lit tumoral dite surimpression (ou « *boost* » en anglais).

Ainsi, des essais cliniques ont montré qu'une surimpression diminuait le risque de récurrence locale. Un essai français randomisé (28) a décrit dès 1997 sur un effectif de plus de 1000 patientes un effet positif significatif d'une surimpression externe par électrons à la dose totale 10 Gy (4 fractions) sur le taux cumulé de récurrence locale à 5 ans, de 3,6 % [IC95 % 1,8-7,1] avec la surimpression contre 4,5 % [IC95 % 2,7-7,4] ($p=0,44$) sans ce supplément local. Ensuite, un large essai clinique européen (EORTC) sur 5318 patientes a montré en 2001 qu'une surimpression à la dose plus élevée de 16 Gy (8 fractions) diminuait très significativement à 5 ans ($p < 0,0001$) le taux cumulé de récurrence locale : de 7,3 % [IC95 % : 6,8-7,6] à 4,3 % [IC95 % : 3,8-4,7] avec un rapport des risques instantanés de récurrence locale $HR=0,59$ [IC99 % : 0,43-0,81] (29). À 10 ans, l'effet protecteur de la surimpression sur la récurrence locale était maintenu et conduisait à un taux cumulé de 6,2 % [IC95 % : 4,9-7,5] contre 10,2 % [IC95 % : 8,7- 11,8] ($p < 0,0001$) ; $HR=0,59$ [IC99 % : 0,46-0,76], effet dont l'amplitude était plus grande chez les femmes jeunes, de moins de 40 ans,

⁹Disponibles sur le site de l'INCa : www.e-cancer.fr.

dont le taux cumulé de récurrence locale passait de 23,9 % à 13,5 % (30). Nonobstant, cette irradiation supplémentaire du lit tumoral n'avait aucun effet bénéfique sur la mortalité globale, ni à 5 ans dans les 2 essais (28, 29) avec des taux autour de 90 %, ni à 10 ans, et ce quel que soit l'âge avec un taux de survie globale identique dans les 2 groupes, de 81,7 % [IC99 % : 79,5-83,7](30). Les résultats obtenus à 20 ans par l'EORTC (31) consolident les précédents en termes de récurrence ipsilatérale (12 % avec *boost* et 16,4 % sans *boost*) et de survie globale (de l'ordre de 60 %), mais pointent une fréquence significativement plus élevée de fibrose modérée à sévère (5,2 %). Les auteurs concluent à l'utilité de la surimpression chez les patientes jeunes mais proposent l'abstention chez la majorité des femmes de plus de 60 ans.

En conséquence, en France, les recommandations nationales établies en 2012 préconisent pour la radiothérapie du cancer du sein infiltrant une surimpression du lit tumoral après chirurgie conservatrice chez la femme de moins de 70 ans. Passé cet âge, l'insuffisance de données ne permet pas d'établir une conduite à tenir (12).

Déroulement d'une RTEC

Dans l'irradiation externe de la glande mammaire, il est nécessaire d'utiliser deux faisceaux opposés, tangentiels à la paroi thoracique, internes et externes, traités chacun à chaque séance, en position décubitus dorsal (13). Pour la dose de surimpression, deux faisceaux tangentiels de photons ou un faisceau direct d'électrons sont utilisés (32).

Le rapport bénéfice risque individuel, essentiel, est basé sur le principe d'une dose suffisante pour stériliser la tumeur, uniforme sur l'ensemble du volume cible, et minimale en dehors de ce volume. Ceci nécessite un repérage préalable et un calcul dosimétrique précis. Effectuée par des spécialistes (oncologue radiothérapeute, radiophysicien et dosimétriste) basée sur une étude informatisée, la dosimétrie élabore le plan de traitement individualisé en fonction de l'anatomie de chaque patient (33).

Plusieurs phases, successives et séparées, sont nécessaires pour une RTEC :

- acquisition d'image en trois dimensions par tomодensitométrie (TDM ou scanner) ou à défaut par radiologie en 2 dimensions, avec positionnement (*decubitus* dorsal) précis du patient à maintenir à chaque séance et marquage cutané ;
- simulation (ou centrage) à partir des images acquises et étape de délimitation (contourage) : détermination du volume tumoral macroscopique (*gross tumor volume GTV*) en pré-opératoire, volume cible anatomo-clinique correspondant à sa probable extension microscopique (CTV, *clinical target volume*) et du volume des organes à risque ;
- calcul de dosimétrie et standardisation de la prescription de dose comprenant les calculs de contrainte de dose pour les organes à risque par délimitation ;
- vérification du positionnement des faisceaux délivrés avant le début du traitement (dosimétrie *in vivo*).

Toutefois la variabilité entre opérateurs dans la définition du volume CTV est connue bien que des logiciels d'aide limitent ces disparités. Par ailleurs certains auteurs pointent l'absence de définition précise du lit tumoral, bien que la généralisation de la pose de clips radio-opaques soit une aide.

En France, depuis la survenue d'accidents de sur-irradiation, il est maintenant obligatoire de procéder à des mesures de dose lors de la première ou deuxième séance de RTEC, ainsi que lors de modification du protocole.

Complications de la radiothérapie

Les risques de la radiothérapie sont connus depuis son origine et nombreux. On distingue les effets secondaires - dits précoces et souvent transitoires - qui se produisent pendant l'acte de radiothérapie et dans les quelques semaines qui suivent (durée consensuelle : 1 mois) et ceux - dits tardifs - qui peuvent apparaître plusieurs mois après la fin du traitement, voire plus tardivement, et entraîner des séquelles durables ou permanentes.

La toxicité sur les organes à risque est liée au volume irradié par rapport à la totalité de l'organe et à la dose reçue (totale et par fraction). Pour le sein, les effets secondaires touchent les organes de la zone thoracique « à risque » (poumons, larynx, œsophage, moelle épinière, plexus brachial, cœur et thyroïde). Le risque est différent selon que l'irradiation concerne le sein droit (foie) ou le sein gauche, pour lequel le cœur peut recevoir une dose toxique.

Les effets immédiats attendus sont un œdème du sein, des picotements et un érythème qui apparaît généralement après la troisième semaine de traitement (autour de 25-30 Gy cumulés), suivi par une desquamation. Souvent, la peau reste colorée ou à l'inverse décolorée pendant plusieurs mois et des séquelles esthétiques (télangectasies) peuvent s'installer (32). Une fatigue est fréquemment ressentie, avec des douleurs persistantes dans la zone irradiée ou ailleurs (34).

A long terme, en plus de la cicatrice de la tumorectomie, des modifications de l'architecture du tissu mammaire sont constatées et des lésions histologiques graisseuses avec apparition de kyste huileux (cytostéatonécrose) ou à type de fibrose sous-cutanée, puis des calcifications sont décrites en imagerie (35). La toxicité cardiaque ou pulmonaire de la radiothérapie avec nécrose et atrophie cardiovasculaires provoque des séquelles fonctionnelles, susceptibles de conduire à la mort. Cependant, les auteurs, qui ont tenté d'évaluer le niveau de la toxicité sur les tissus cardiaques, soulignent l'hétérogénéité des techniques d'irradiation dont beaucoup sont maintenant obsolètes (19, 32), l'incertitude sur les doses et les durées d'irradiation, rendant difficiles la connaissance de ces complications avec un niveau de preuve satisfaisant (36). Il est à noter que la toxicité semble liée à la dose par fraction (37) et qu'elle est aussi potentialisée par l'ajout de certains traitements de chimiothérapie à toxicité cardiaque (anthracyclines, sels de platine) (36).

Le risque - estimé à moins de 2 cas sur 1000 traitements - de survenue d'un second cancer (poumon, œsophage, sarcome de tissus mous, leucémie), radio-induit, est possible, en particulier chez la femme jeune de moins de 40 ans.

► Les facteurs de risque de récurrences d'un cancer du sein traité

Les rechutes après un premier traitement d'un cancer du sein sont assez fréquentes et de plusieurs types, se présentant comme des récurrences loco-régionales ou des métastases à distance. Après chirurgie conservatrice, la récurrence loco-régionale est la plus redoutée. Selon les hypothèses biologiques, la rechute locale dans le sein ipsilatéral serait la conséquence de l'apparition précoce de micrométastases autour de la tumeur initiale. La rechute locale par ces micrométastases présenterait aussi un risque rapide de dissémination par voie sanguine et lymphatique et serait associée au risque de maladie métastatique et vital (17).

Ce sont les examens clinique et anatomopathologique qui permettent de préciser la plupart des facteurs de risque de récurrences du cancer du sein qui sont en premier lieu :

- l'âge : le cancer du sein tend à être plus agressif lorsqu'il affecte les femmes jeunes, avec un risque accru de récurrence s'il est de haut grade et plus avancé au moment du diagnostic ;
- le type histologique de cancer : les cancers du sein infiltrants, tubulaires, mucineux, médullaires et papillaires risquent moins de se propager aux ganglions lymphatiques et engendrent alors un pronostic plus favorable que le carcinome canalaire infiltrant ;
- le grade du cancer ;
- la taille de la tumeur : une tumeur de petite taille ($\leq 2-3$ cm) a un meilleur pronostic ;
- les marges chirurgicales : l'exérèse doit être complète, sinon une reprise chirurgicale est préconisée ;
- la présence de cellules cancéreuses dans les ganglions lymphatiques axillaires ou sus-claviculaires. En cas de propagation aux ganglions lymphatiques, le risque de récurrence est plus grand et augmente avec le nombre de ganglions atteints ;
- la présence d'embolies vasculaires ou d'engainements périnerveux.

Des nomogrammes sont actuellement proposés sur Internet aux cliniciens afin de prédire le risque individuel de récurrence ipsilatérale à 10 ans des patientes après tumorectomie, selon des paramètres cliniques et histologiques (par exemple IBTR!)¹⁰.

La surveillance par imagerie des éventuelles récurrences est débutée 6 mois après la radiothérapie (35).

1.3 Technique à évaluer : la radiothérapie peropératoire

1.3.1 Concept de désescalade thérapeutique

L'**optimisation en radiothérapie** à visée curative cherche à délivrer la dose optimale à la tumeur et la dose la plus faible possible aux tissus sains et aux organes à risque (notion de contrainte de dose) pour diminuer la toxicité et les risques de cancers radio-induits (38).

Dans cette optique, la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (RTC-3D¹¹) est de plus en plus utilisée dans le cancer du sein (38).

D'autres axes de recherches de désescalade radiothérapeutique (39) se présentent sous diverses modalités, avec administration d'une dose totale inférieure (entre 32 et 38 Gy) sur une durée raccourcie. Parmi celles-ci, on distingue :

- *l'hypofractionnement par radiothérapie externe* de doses unitaires plus fortes (3,5 Gy en moyenne) sur une durée ramenée à 3 semaines (la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle avec modulation d'intensité (RCMI), non encore validée dans cette indication, est un exemple de nouvelle technique basée sur ce principe) ;
- **l'irradiation partielle accélérée du sein** consistant en un hypofractionnement sur le lit de tumorectomie (sur la base d'une récurrence survenant le plus souvent dans le quadrant de la tumeur initiale). Elle est utilisée suivant deux technologies différentes :
 - par **curiethérapie**¹² **postopératoire** avec irradiation à bas débit (pulsé ou non) ou haut débit en plusieurs séances (jusqu'à 5,2 Gy) concentrées sur 1 semaine et une dose totale de 34 à 38 Gy. Pour la technique interstitielle, des cathéter(s) ou clips sont mis en place lors de l'intervention d'exérèse, elle nécessite un matériel vecteur, support de la source radioactive au contact de la zone à traiter. La technique peut être endocavitaire, par exemple avec le système Mammosite® ;
 - par **radiothérapie peropératoire (RTPO)**, au décours de l'exérèse de la masse tumorale et pendant l'anesthésie générale, ce qui constitue à ce jour, par une fraction unique de 20-21 Gy, le schéma ultime d'hypofractionnement, en irradiation partielle du sein.

En France, les recommandations nationales sont que l'irradiation partielle du sein ne peut se concevoir que dans le cadre d'essais cliniques contrôlés (12).

1.3.2 Radiothérapie peropératoire (RTPO)

La radiothérapie peropératoire est une radiothérapie de contact initiée au Japon il y a environ 40 ans. Elle est pratiquée dans le traitement du cancer du sein depuis les années 1990 sous deux types de techniques :

- la radiothérapie par électrons (3 à 10 MeV), disponible avec plusieurs appareils (Mobetron®, Novac, ou Liac) ;

¹⁰ Disponible sur <https://www.tuftsmedicalcenter.org/ibtr/> cité dans Ghorbel *et al.*, 2010 (32).

¹¹ La RTC-3D, basée sur une irradiation géométrique et anatomique, permet de faire correspondre le plus précisément possible le volume sur lequel vont être dirigés les rayons au volume de la tumeur, grâce à des logiciels spécifiques de dosimétrie simulant virtuellement la forme de faisceaux d'irradiation et la distribution des doses.

¹² Les principaux radionucléides employés en curiethérapie pour le traitement du cancer du sein étaient le césium 137, l'iridium 192 et l'iode 125. La commercialisation d'iridium-192 en France a été arrêtée en 2014 et une forte diminution des techniques avec projecteurs de sources de césium a été observée à la même date (source ASN).

- la radiothérapie par rayons X à basse énergie (50 kV), disponible aujourd'hui avec accélérateurs mobiles (par exemple système Intrabeam^{®1314}).

Dans les deux cas, la dose délivrée en une fraction unique est d'environ 20-21 Gy.

Depuis peu est apparue la technologie Axxent^{®15} qui adaptée au cancer du sein (Breast eBx[®]) utilise aussi une source miniaturisée de rayons X à basse énergie (50 kV) et un applicateur local sous forme de ballonnet gonflable.

► Indications potentielles

La population cible de cette radiothérapie peropératoire est celle susceptible d'obtenir le meilleur rapport entre le bénéfice d'une dose unique et le risque d'une récurrence locorégionale. Aussi, cette technique est préconisée dans des cancers diagnostiqués à des stades précoces pour lesquels une tumorectomie est prévue et qui présentent un risque de récurrence considéré comme faible selon les facteurs de risques connus à ce jour.

Les principaux avantages revendiqués par le demandeur pour cette nouvelle technique concernent :

- l'amélioration de la qualité de vie du fait d'une séance unique de radiothérapie associée à l'acte d'exérèse ;
- une précision accrue pour délivrer la dose nécessaire dans les tissus tumoraux ;
- une préservation des tissus sains environnants ;
- une diminution du coût global de la prise en charge par une hospitalisation raccourcie et l'absence de transport sanitaire des séances conventionnelles de radiothérapie.

Ils sont présentés sur la base d'une efficacité équivalente à celle de la radiothérapie externe pour prévenir les récurrences locales et d'un résultat esthétique similaire.

La RTPO réalisée lors de la chirurgie permet la pose d'une protection pour les organes à risque plus profonds (poumons, cœur) par une plaque de métal glissée dont le diamètre est supérieur de 1 à 2 cm à la surface à irradier. L'irradiation de l'épiderme est évitée en l'éloignant par des instruments écarteurs, faisant supposer moins de toxicité directe et tardive. Ainsi, elle pourrait s'appliquer également à des populations chez qui la radiothérapie conventionnelle n'est pas réalisée. En effet, des données relatent la faisabilité de la RTPO sur des patientes chez qui la RTEC est refusée ou impossible (âge élevé, distances du domicile) (40) contre-indiquée (irradiation précédente, porteuse d'un pacemaker) ou qui sont atteintes de comorbidités telles une maladie du collagène auto-immune (lupus, arthrite rhumatoïde, etc...), cardiaque ou pulmonaire (41).

► Présentation des systèmes de délivrance de la RTPO

La recherche dans le domaine de la radiothérapie peropératoire s'est faite par des systèmes d'irradiation basés sur des concepts physiques différents notamment en termes de distribution de dose que sont les rayons X à faible énergie de photons (100 à 50 keV) et les électrons de haute énergie (3 à 12 MeV).

Les systèmes délivrant des électrons

Ces systèmes (LINAC : *electron linear accelerator*) sont maintenant tous monobloc avec un bras articulé : appareils Novac-7 (Hitesys Srl, Italie), Liac 10 (Info&Tech, Italie) ou Mobetron[®] (IntraOp, USA). Dans le système à électrons c'est l'énergie utilisée en MeV qui est modulée suivant

¹³ Technique développée par la société Carl Zeiss Meditec AG (Oberkochen, Allemagne).

¹⁴ D'autres systèmes pourraient devenir fonctionnels pour traiter le cancer du sein comme l'appareil de radiothérapie de contact Papillon, 50 kV, société Ariane Médical System, Grande Bretagne qui nécessite la mise au point d'applicateurs adaptés aux localisations visées.

¹⁵ Ce système développé par la société Xofig, Inc. permet soit la radiothérapie peropératoire soit la curiethérapie interstitielle. Plusieurs essais cliniques randomisés (NCT01189851, NCT01644669) sont en cours selon les données disponibles sur clinicaltrials.gov.

l'épaisseur du tissu à irradier et la dose est délivrée sur l'isodose 90 % (42). Les énergies utilisables sont à 3, 5, 7 et 9 MeV pour le Novac-7, à 4, 6, 8 et 10 MeV pour le Liac et à 6, 9 et 12 MeV pour le Mobetron[®]. Des éléments contenant du plomb (1,5 cm d'épaisseur) : charriot ou couverture protecteurs contre les rayonnements sont associables à l'accélérateur linéaire. Pour rappel, les premiers essais de RTPO par rayonnement à électrons ont été réalisés avec transfert de patients de la salle d'opération à la salle d'irradiation car les appareils n'étaient pas mobiles. Le risque d'infections nosocomiales était alors élevé (43).

Ces accélérateurs produisent des doses comprises entre 10 et 25 Gy, mais la dose de 21 Gy est utilisée le plus fréquemment (44). La durée de l'irradiation par les systèmes à électrons est de 2 minutes ; elle est transmise par un collimateur dont le bras articulé se termine par un système d'arrimage (*disque-docking*) constitué d'applicateurs de plexiglas de 5 mm d'épaisseur, plats ou en biseau, orientables de 15° à 45°. Ces différents applicateurs disponibles en diamètre s'étageant de 4 à 12 cm sont choisis en fonction des particularités du lit tumoral et du volume de tissu mammaire à traiter (45). Les systèmes Mobetron[®] et Axxent[®] ont obtenu le marquage CE dans l'indication cancer du sein.

Il est à noter que des variantes dans la technique ont été expérimentées : après excision de la peau et avant exérèse de la tumeur, le cône d'irradiation (système à électron Mobetron[®]) a été appliqué sur la tumeur selon la position précisée sur le repérage (46). L'argumentaire de cette modalité de traitement était que l'irradiation atteignait l'ensemble la tumeur et ses éventuels micro-développements alentour.

Les systèmes à rayons X

La première utilisation par Vaidya de la technique par rayons X à basse énergie en surimpression du lit tumoral dans le cancer du sein date de juillet 1998 (47) ; le système, initialement conçu pour des tumeurs cérébrales, était commercialisé sous un nom de marque différent par une entreprise américaine. Le système le plus fréquent en Europe actuellement est l'Intrabeam[®]. Mobile, il dispose d'un bras articulé comprenant un tube radiogène miniature pesant 1,6 kg, de 10 cm de long et 3,2 mm de diamètre. Des électrons sont accélérés le long de la sonde avec une tension d'accélération maximale de 50 Kv¹⁶ et projetés sur une cible en or pour produire un champ d'irradiation sphérique (rayons X), délivrant une dose de 20 Gy à la surface de l'applicateur avec une distribution isotropique autour de la pointe de la sonde et une décroissance très rapide en périphérie (19). Selon le constructeur, la dose de 20 Gy à la surface de l'applicateur est estimée de 5-7 Gy à 10 mm de profondeur (47). Un jeu de huit applicateurs sphériques en polyétherimide est associé à l'accélérateur : ils mesurent de 1,5 à 5 cm de diamètre (48). La durée de l'irradiation varie entre 15 et 40 minutes, liée au diamètre de l'applicateur choisi selon le volume à irradier. Pour chaque diamètre, des tables de doses avec leur abaque de débit de doses sont fournies par le fabricant.

Une étude financée par Carl Zeiss (49) a avancé le concept de sphère d'équivalence de la RTPO par Intrabeam[®] avec la distribution uniforme de dose en RTE par une modélisation du taux de récurrence locale respectif. Selon ces auteurs, les modalités d'irradiation par Intrabeam[®] diffèrent de celles de la RTEC sur les points suivants :

- champ d'irradiation très focalisé avec une distribution non uniforme avec un gradient de dose radiale très rapide ;
- effet biologique relatif (RBE) augmenté des photons à faible énergie ;
- délivrance continue du rayonnement sur une durée de 30 à 50 min en séance unique permettant une protraction (allongement de rayonnement) avec réparation du dommage sublétalement ;
- efficacité d'une irradiation au décours de la chirurgie détruisant la possibilité de prolifération des cellules cancéreuses résiduelles dans le tissu environnant la tumeur initiale.

¹⁶ Mode d'emploi système Intrabeam, Zeiss 2007.

Ainsi, l'augmentation du contrôle local dans la région de la dose la plus élevée compenserait la réduction de ce contrôle à une distance plus grande et il existerait une zone dite « sphère d'équivalence », dans laquelle le risque de récurrence serait similaire pour les 2 techniques.

Le système Intrabeam[®] a reçu l'agrément de la FDA aux Etats-Unis d'Amérique en 1997 et le marquage CE en 1999 (50).

► Déroulement de la RTPO

La technique nécessite une collaboration interdisciplinaire renforcée pour sa réalisation au bloc opératoire.

Avant chaque utilisation du système, un contrôle de qualité est effectué par le radiophysicien sur l'appareil selon une procédure standard pour assurer une dose déterminée et sa répartition homogène (51). Quatre étapes de calibration sont nécessaires dans le processus :

- vérification de la stabilité mécanique de la sonde ;
- vérification de la console externe d'irradiation ;
- contrôle de la dose émise par une chambre externe d'ionisation ;
- optimisation de la distribution de doses.

Après mise en place de l'anesthésie générale, la chirurgie débute généralement en cas de ganglions non palpables par le repérage puis le prélèvement du ganglion sentinelle au niveau axillaire, avec ou sans curage de la chaîne ganglionnaire en cas de positivité. Ensuite, une incision cutanée en aplomb direct de la tumeur permet de mieux contrôler les marges de résection de la tumorectomie et facilite la mise en place du collimateur de radiothérapie au contact du tissu mammaire au centre du lit d'exérèse (52). Le cas échéant, selon un protocole établi conjointement (13), un pathologiste réalise une analyse macroscopique extemporanée de la pièce d'exérèse préparée au bloc (entière, non ouverte, orientée). L'examen macroscopique comprend un encrage de la tranche de section opératoire (généralement perpendiculairement) et le positionnement de l'encrage permet de définir les dimensions des berges (ou marges) d'exérèse de la tumeur vis-à-vis des tissus sains. En complément, une analyse microscopique du ganglion sentinelle (technique de cytologie ou coupe congelée pouvant être associées à l'immunocytochimie ou l'immunohistochimie) (53) peut être menée.

Lorsque - pour un centre donné - les critères pour effectuer la RTPO sont réunis (i.e. ganglion négatif, berges saines suffisantes,...), et que l'hémostase est acquise, le chirurgien, le radiothérapeute et le radiophysicien mettent en place et valident les éléments pour l'irradiation. La préparation de l'irradiation pour un individu et les calculs dosimétriques sont différents de ceux de la RTEC : les décisions sont prises en salle opératoire visuellement, sur la base des mesures directes du lit tumoral, de l'épaisseur du tissu restant à irradier et des abaques dosimétriques des différents applicateurs (54). Avec l'Intrabeam[®], pour chaque diamètre de l'applicateur choisi suivant la largeur du lit tumoral, la durée de l'irradiation est précisée par le radiothérapeute selon le débit de dose souhaité.

La préparation chirurgicale des tissus avant l'introduction de l'applicateur irradiant présente des différences entre les 2 techniques (55) :

- pour les systèmes à électrons, la glande mammaire est décollée et une plaque de protection est apposée sur le pectoral (alliage aluminium/plomb (56)). Le maximum de tissu glandulaire est ramené et suturé avec un fil qui sert de repérage pour l'irradiation. Le diamètre de l'applicateur d'irradiation est alors choisi et le radiothérapeute calcule la dose à partir de la mesure manuelle de l'épaisseur du tissu à traiter ou par une sonde à ultrasons. La peau doit être maintenue écartée pendant l'irradiation, alors que le tissu mammaire doit être en contact étroit avec le collimateur irradiant stérile (57) ;
- avec l'appareil Intrabeam[®], le positionnement précis des éléments constitutifs du système de délivrance et leur fixation sont très importants pour garantir une délivrance adéquate sur les tissus cibles : l'isocentre du rayonnement émis par la source de rayons X doit coïncider avec le

centre de la bille de l'applicateur. Auparavant, le système Intrabeam[®] est entièrement enveloppé d'une enveloppe stérile plastique, sauf une ouverture pour le passage de l'applicateur stérile. Le tissu mammaire est suturé autour de l'applicateur sphérique afin qu'il entoure parfaitement la sphère. Par contre, une distance de 5 à 10 mm est à maintenir entre l'applicateur et la peau. Certains thérapeutes disposent au préalable un disque protecteur contre le muscle pectoral, pour irradiation du sein gauche et une couverture de tungstène sur la patiente (51).

En France, pendant l'irradiation, la patiente est laissée seule et la surveillance anesthésique est effectuée à travers des vitres plombées. (58).

Après le retrait des appareillages, l'équipe chirurgicale procède au remodelage des tissus et à la fermeture de l'incision. La suture peut associer la pose d'un drain. Un bandage compressif est préconisé pour réduire la survenue des hématomes (52). L'hospitalisation est limitée à 24 heures en règle générale (52) ; la réalisation en chirurgie ambulatoire est possible (59) dans les établissements organisés dans ce sens et si les conditions d'éligibilité notamment sociales sont réunies pour la patiente.

Des effets secondaires relatifs aux effets de l'irradiation localisée par accélérateur à photons ou électrons sont décrits avec la RTPO. Leur évaluation est réalisée dans le cadre de ce rapport au chapitre 4.2.

1.4 Contexte institutionnel et organisationnel

1.4.1 Pilotage de l'offre de soins

En 2013, sur la base des critères définis par l'INCa¹⁷ (60), 175 centres de radiothérapie avaient été agréés par leur agence régionale de santé (ARS) : répartis de façon assez équivalente entre secteur public et privé, ils possédaient 452 dispositifs de traitement (hors contact-thérapie et radiothérapie peropératoire) (61) dont la plupart (hormis 16 centres) au moins 2 accélérateurs (62). De plus, 64 centres sont autorisés pour effectuer de la curiethérapie, 60 % d'entre eux sont en secteur public ou privé d'intérêt collectif (61).

Le deuxième Plan cancer, 2009-2013 (63), contenait la mesure 22 « soutenir la radiothérapie », et le Comité national *ad hoc* mis en place a reçu la mission d'assurer le suivi des actions entreprises. Dans ce cadre, l'INCa a soutenu en 2011 l'installation d'équipement de RTPO dans le cancer du sein dans huit établissements¹⁸ de santé et la mise en place d'un essai clinique, intitulé RIOP, promu par l'Institut de Cancérologie de l'Ouest (ICO, Nantes). En mars 2015, le rapport final de l'évaluation médico-économique réalisée par l'ICO dans cet essai a été finalisé (cf chapitre 6 page 128). L'évaluation clinique de cet essai se poursuit avec un suivi prévu sur dix ans.

Le troisième Plan cancer 2014-2019 (64) a pour but entre autres objectifs de poursuivre l'amélioration de l'accès aux soins et notamment aux innovations en réduisant les inégalités territoriales et sociales, de garantir la sécurité et la qualité des prises en charge ainsi que de maintenir la promotion de la recherche clinique en cancérologie.

1.4.2 Spécificités liées à des aspects organisationnels

En France, le Groupe permanent d'experts en radioprotection des professionnels de santé, du public et des patients, pour les applications médicales et médico-légales des rayonnements ionisants (GPMED), issu du Comité national de suivi, a rendu un avis sur les conditions de mise en œuvre des « nouvelles techniques et pratiques » en radiothérapie, disponible en février 2015 (65). Ce rapport du GPMED pointe que certains des critères de qualité ne sont pas adaptés aux nouvelles techniques alternatives aux techniques conventionnelles, qu'il n'existe pas d'encadrement

¹⁷ INCa : offre de soins en radiothérapie.

¹⁸ Il s'agit des CHU de Brest, Saint-Louis (AP-HP), des centres de lutte contre le cancer (CLCC) de Bordeaux, Dijon, Lyon, Marseille (IPC), Montpellier, Nantes ; tous ont été équipés avec l'Intrabeam[®].

spécifique et que les recommandations sont insuffisantes en radiothérapie pour ces innovations. Il est toutefois noté que la radiothérapie peropératoire n'y est pas citée.

Une équipe italienne qui pratique la technique ELIOT depuis plusieurs années a souligné la nécessité de mettre en place un système d'assurance qualité pour la gestion des dispositifs, des processus et procédures écrites et d'une définition détaillée des rôles et responsabilités de chaque type de professionnels impliqués (54). Ils y incluent la formation initiale et continue des divers personnels sur la RTPO.

La RTPO réalisée au bloc opératoire lors de l'intervention de tumorectomie nécessite :

- des blocs opératoires conformes aux normes de la radioprotection ;
- une collaboration accrue entre métiers de la radiothérapie et chirurgiens oncologues. La planification de l'intervention chirurgicale se trouve modifiée par la phase de radiothérapie. De plus, la disponibilité d'un pathologiste pour une analyse en extemporané de la pièce d'exérèse et du (des) ganglion(s) sentinelle(s) est sollicitée dans certains centres. Cette procédure induit une contrainte forte également sur ces professionnels.

1.5 Données de pratiques françaises

La radiothérapie traite globalement environ 170 000 patients par an en France, c'est-à-dire près de la moitié des nouveaux patients traités pour un cancer chaque année (66). Il n'a pas été possible d'appréhender les données concernant cette modalité de traitement du cancer du sein de stade précoce et la demande sur la RTPO ne fournit pas non plus de données chiffrées.

De ce fait, seules des données indirectes d'actes de chirurgie permettent d'avoir une idée approchante sur le volume potentiel d'activité de la RTPO : au regard des données actuelles, environ 25 000 femmes en France¹⁹ ont recours chaque année à la tumorectomie pour un cancer du sein de stade précoce. Même si l'on considère que la RTPO ne s'adresse qu'à une proportion d'entre elles, la population cible initiale de la RTPO représenterait plusieurs milliers de femmes.

Les données de l'Observatoire national de la radiothérapie publiées en mai 2015 (62) précisent que 9 centres de radiothérapie étaient équipés pour la radiothérapie peropératoire (5 %) et que 8 l'avaient pratiquée en 2013, sur 339 patients.

Des données de pratique ont été fournies en février 2016 par le service de radiothérapie de l'Institut Paoli Calmettes (IPC) à Marseille qui a collecté des informations de 5 centres équipés avec le système Intrabeam[®]. Ces données ne sont que partielles, couvrant de manière différente suivant les centres une période de décembre 2011 à février 2015 ; 633 femmes ont été traitées par RTPO et pour 170 (27 %) cette fraction unique a été complétée par un schéma de RTEC par la suite. Mais ce pourcentage varie de 9 % à 45 % entre centres.

1.6 Aspects réglementaires

La radiothérapie en France est soumise au respect de plusieurs dispositions législatives et réglementaires.

1.6.1 Réglementation sur les rayonnements ionisants

L'emploi des rayonnements ionisants à des fins diagnostiques ou thérapeutiques sur le corps humain est régi par les dispositions prévues dans le code de la santé publique (CSP) aux articles R.1333-67 et suivants (jusqu'à R.1333-112). Ainsi, les établissements de santé doivent être titulaires d'une autorisation d'activités de soins et d'une autorisation de détention et d'utilisation de sources de rayonnements ionisants délivrée par l'ASN (67).

¹⁹ Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) « Base Nationale Publique et Privée - Répartition des GHM pour l'acte CCAM » année 2014, extrait à partir du libellé « Exérèse partielle de la glande mammaire ».

Une crise sanitaire majeure est survenue en France en 2007, suite à plusieurs accidents de sur-irradiation ayant entraîné le décès de dizaines de personnes, ce qui a conduit le gouvernement à installer en 2008 le Comité national de suivi de la radiothérapie, afin de garantir la qualité et la sécurité des pratiques en radiothérapie. Des critères d'assurance de qualité ont été définis sous l'égide de l'INCa et un encadrement des centres de radiothérapie existe depuis 2008, avec agrément, basé sur 18 critères de qualité et de sécurité des pratiques (33, 60). Ainsi, des contrôles périodiques de la qualité et de la sécurité des installations, avec opérations de maintenance de chaque appareil et des logiciels associés sont obligatoires, définis dans un système d'assurance de la qualité (61, 62). Pour chaque traitement de radiothérapie à un patient, outre une validation du plan de traitement, les données de délivrance du traitement sont vérifiées par une seconde personne qualifiée et enregistrées de façon pérenne pour chaque séance (20).

Les professionnels de santé participant au traitement ou au suivi de patients, ayant connaissance d'un incident ou accident lié à leur exposition aux rayonnements ionisants à des fins médicales, sont tenus de faire la déclaration des événements significatifs de radioprotection (ESR) sans délai à l'ASN et au directeur de l'ARS territorialement compétente (Art.L1333-3 et R1333-109 du CSP).

1.6.2 Réglementation sur les dispositifs médicaux

Les équipements de radiothérapie utilisés de la préparation à la réalisation des traitements sont soumis aux obligations de matériovigilance des dispositifs médicaux (Article L.5211-3 du CSP), en particulier :

- les accélérateurs linéaires de radiothérapie et leurs accessoires ;
- les logiciels (systèmes de planification de traitement ou les systèmes informatisés de transmission, d'enregistrement et de vérification des paramètres de traitement également appelés « *record and verify* », ...).

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) est destinataire de ces signalements de matériovigilance.

Un portail commun à l'ASN et l'ANSM www.vigie-radiotherapie.fr a été mis en place afin de permettre aux professionnels de la radiothérapie de remplir simultanément leurs obligations de déclaration relative et à la radioprotection (ESR) et à la matériovigilance.

1.7 Conditions actuelles de la prise en charge par l'assurance maladie

Actuellement la radiothérapie peropératoire ne fait pas l'objet d'une prise en charge par l'assurance maladie, bien qu'elle concerne des patientes qui bénéficient pour leur cancer du sein d'un régime d'Affection de longue durée (ALD30) dans l'indication libellée « Tumeur maligne du sein » (11) dont les chiffres disponibles indiquent (68) :

| | | |
|--|---|---|
| Tumeur maligne du sein [chez la femme] CD50 | 370 591 prises en charge en 2006 (4 ^e rang des ALD) | taux de prévalence pour 100 000 femmes : 1 292,9 |
|--|---|---|

Dans le cadre de la classification en groupes homogènes de malades (GHM)²⁰, la radiothérapie a été revue récemment et est fractionnée en trois activités : préparations à l'irradiation, l'irradiation en séances, l'irradiation en hospitalisation complète qui se déclinent chacune en GHM différents selon les spécificités des actes. L'irradiation externe standard fractionnée en séances dispensées sur un mode ambulatoire (ainsi que la curiethérapie) est inscrite sous forme de séances (RSS - séances d'irradiation, code Z51.01) et sa préparation sous forme d'un résumé standardisé de préparation (RSP) à l'irradiation qui englobe toute la prise en charge (codé Z51.00). Le guide de la CCAM précise par contre que si la préparation et l'irradiation ont lieu au cours de la même hospita-

²⁰ ATIH, Manuel des GHM - version 11g du 1^{er} mars 2015 (69) et CCAM : www.ameli.fr.

lisation, cela ne donne pas lieu à un codage de RSP, ce qui est le cas de la RTPO (cf. Guide de la CCAM, version de juin 2015 (70)).

1.8 Identification dans les nomenclatures étrangères

La RTPO n'a été identifiée que dans une des nomenclatures étrangères accessibles (français et anglais).

Tableau 1. Libellés identifiés dans les nomenclatures étrangères

| Nomenclature | Code | Libellé |
|--|---|--|
| Américaine (AMA, CPT) | Non identifié / version de déc. 2015 | ND |
| Australienne (MBS 2015) ²¹ | Item 15900 Modifie l'item 31516 | Targeted intraoperative radiotherapy Surgery operations |
| Belge (INAMI radiothérapie et radiumthérapie) | Non identifié / version 01/01/2016 | ND |
| Québécoise (Manuel de facturation médecins spécialistes) | Non identifié / version de Juillet 2015 | ND |

²¹ En Australie, un avis du Medical Services Advisory Committee en date du 28 novembre 2014 (71) a proposé la prise en charge de la RTPO pour une population très précise de femmes dans le contexte géographique du pays (critères précisés dans la nomenclature), effective depuis le 1er septembre 2015.

2. Périmètre et méthode d'évaluation

2.1 Périmètre de l'évaluation

L'acte à évaluer, « la radiothérapie peropératoire, RTPO » est définie comme étant une irradiation en fraction unique du lit d'exérèse d'une tumeur du sein (quelle que soit son histologie) par rayons X de basse énergie ou par électrons de haute énergie, et réalisée au cours de la même procédure anesthésique que la chirurgie.

L'évaluation porte sur l'utilisation de la RTPO dans le cadre d'une radiothérapie adjuvante à la chirurgie conservatrice, quelle qu'en soit la technique chirurgicale de tumorectomie, d'un cancer du sein, opérable et unifocal :

- en utilisation comme radiothérapie adjuvante exclusive ;
- en surimpression du lit tumoral suivie d'une radiothérapie externe.

La RTPO sera comparée à la technique de référence, à savoir, la radiothérapie externe adjuvante de la glande mammaire entière (RTEC), délivrée par un accélérateur linéaire en schéma conventionnel (validée dans l'indication). Aucune sélection basée sur la dose totale pour l'irradiation externe de la glande et la surimpression du lit tumoral (*boost*) le cas échéant n'a été effectuée. Par contre, toute étude dont la dose unitaire d'irradiation externe était plus élevée que 2 Gy n'a pas été retenue car il s'agissait alors d'un schéma d'irradiation hypofractionnée, non validé dans le cancer du sein à la date de cette évaluation (13). De plus, la RTPO faisant partie de cette catégorie de techniques basées sur le concept d'une sensibilité plus grande des tumeurs à la dose par fraction qu'à la dose totale (72), la comparaison n'est pas appropriée.

Lors de la phase de cadrage de cette évaluation (73), il est ressorti des données issues de la littérature sur la radiothérapie adjuvante dans le cancer du sein que :

- les voies de recherches étaient basées sur des concepts et des schémas thérapeutiques différents ;
- l'apport de la RTPO dans le cancer du sein visant à améliorer le contrôle local des tumeurs était débattu.

Les modalités choisies dans cette évaluation intègrent cette problématique. Sur la base des éléments de contexte recueillis, l'évaluation conduite a pour objet de clarifier la question de la faisabilité et de l'intérêt de la RTPO, en termes d'efficacité et de sécurité, en recherchant les éléments déterminant l'éligibilité à la RTPO, mais sans considérer l'ensemble de la problématique du traitement du cancer du sein.

Ne seront pas traités dans le cadre de cette évaluation :

- les cancers du sein chez les sujets de sexe masculin ;
- l'évaluation de la curiethérapie dont la source d'énergie produite par des radioisotopes et/ou les modalités d'irradiation en postopératoire avec projecteur de source sont différentes ;
- la place que devrait occuper la radiothérapie, y compris peropératoire, dans la stratégie thérapeutique du cancer du sein ;
- l'élaboration de recommandations de bonnes pratiques en radiothérapie.

2.2 Questions d'évaluation

Trois questions d'évaluation ont été définies :

2.2.1 Question 1 : aspects organisationnels de la RTPO

Quels sont les enjeux organisationnels spécifiques à l'usage de la RTPO, notamment pour l'occupation des blocs opératoires, le fonctionnement multidisciplinaire, la radioprotection, les flux de patients, et le plateau technique de radiothérapie ?

L'évaluation a comme objectif de définir les éléments présentés ci-dessous :

► Patientes

Femmes adultes atteintes de cancer du sein, unifocal, opérable, pour lesquelles une radiothérapie adjuvante de la chirurgie de tumorectomie est prévue dans le cadre de la prise en charge thérapeutique.

► Interventions

Radiothérapie peropératoire du sein, quelle que soit sa dose et sa finalité.

► Comparateur

Radiothérapie externe selon un schéma conventionnel, avec ou sans surimpression externe du lit tumoral.

► Critères de jugements

Mise en place de la radiothérapie peropératoire dans l'organisation hospitalière :

- l'environnement optimal de prise en charge, notamment en termes de plateau technique (équipement requis, dispositifs médicaux, bloc opératoire, modalités de désinfection et d'asepsie) ; les modalités d'information des patientes ;
- les gestes techniques (préparation du patient), la coordination des différentes séquences thérapeutiques (anesthésie, chirurgie, anatomopathologie, radiologie) et pour chaque étape opératoire, la durée, le nombre d'intervenants et leur rôle (anesthésiste, chirurgien, radiothérapeute, radio physicien médical, infirmière...) ;
- les conditions postopératoires immédiates (surveillance) et la durée d'hospitalisation ;
- la faisabilité sous l'angle de la pluridisciplinarité avec les critères et les étapes à respecter pour l'éligibilité des patientes ;
- les modalités de gestion du risque (précautions à satisfaire pour prévenir et gérer les risques inhérents à cette pratique) ;
- le besoin en formations initiales pour toute ou partie des actes pratiqués, leurs modalités, la courbe d'apprentissage et les paramètres concernés (impact de la courbe d'apprentissage sur les complications, les résultats carcinologiques ou les critères de qualité de vie et esthétiques).

2.2.2 Question 2 : efficacité et sécurité de la RTPO

L'utilisation de la RTPO en radiothérapie adjuvante à la chirurgie conservatrice du cancer du sein est-elle efficace cliniquement ? Quels en sont les effets secondaires ?

► Evaluation de l'efficacité clinique

Patientes, intervention, comparateur

Identiques à la question 1.

Critères de jugement

Les critères de jugement retenus sont au nombre de 5 :

- un changement de stratégie d'irradiation après décision de RTPO exclusive ;
- la récurrence ipsilatérale (locale) ;
- un autre évènement oncologique (nouveau cancer ipsilatéral, cancer controlatéral, métastases, autre cancer) ;
- la survie sans maladie (invasive) ;
- la survie globale.

► **Evaluation de la sécurité clinique**

Critères de jugement

- les complications péri-opératoires, postopératoires aiguës (1 mois) et tardives ;
- la qualité de vie liée aux évènements de santé et à l'aspect esthétique du sein ;
- l'impact de l'acte sur la surveillance par imagerie (radiologie et échographie) et clinique.

2.2.3 Question 3 relative à la détermination de la population cible de la RTPO et sa place dans les stratégies d'irradiation

Quels sont les sous-populations de femmes atteintes de cancer du sein chez qui la RTPO devrait être indiquée ou à l'inverse non indiquée ? La place de la RTPO dans les stratégies d'irradiation est-elle précisément déterminée ?

Selon les données collectées dans la phase de cadrage de cette évaluation, le profil individuel de la patiente défini par des facteurs pronostiques est apparu prépondérant dans la décision de traiter par RTPO.

2.3 Méthode d'évaluation

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

- l'analyse critique des données identifiées de la littérature scientifique ;
- la position argumentée de professionnels de santé et des associations de patientes sollicités en tant que parties prenantes (PP).

2.3.1 Recherche documentaire : sources consultées

► **Bases automatisées de données bibliographiques**

La recherche a été limitée aux publications en langue anglaise et française. La recherche initiale a été faite en mai 2015, avec une limite dans le temps fixée au 01/01/2000. Une veille documentaire a été réalisée jusqu'à la fin de l'évaluation.

La stratégie de recherche dans les bases de données et la liste de ces bases est détaillée en Annexe 1.

Le nombre total de références obtenues par la recherche dans les bases de données est de 300.

► **Sites internet**

Sont recherchés directement les revues systématiques, les rapports d'évaluation de technologie de santé ou les recommandations de bonnes pratiques publiées par différents organismes dans divers pays (agence d'éducation, société savante, ministère de la santé, ...).

La liste des sites consultés figure en Annexe 2.

Les sites internet ont été interrogés en fonction des modalités de recherche propres à chacun : consultation de la liste des publications et/ou requête dans le moteur de recherche. Cette re-

cherche a été faite en mai 2015. Une veille documentaire bimensuelle a été réalisée jusqu'en mars 2016.

49 documents ont été identifiés par cette recherche.

► **Autres sources**

Des professionnels de santé et des membres d'organismes sollicités lors de la consultation des parties prenantes ont fourni 17 références bibliographiques à la HAS.

► **Études cliniques en cours**

Les essais cliniques prévus, en cours ou non encore publiés ont été recherchés dans :

- *ISRCTN Register* ;
- *National Health Service Research and Development Health Technology Assessment Programme (HTA)* ;
- *National Institutes of Health (NIH) – randomized trials records held on NIH (ClinicalTrials.gov)* ;
- *UK Clinical Trials Gateway* ;
- la liste des programmes nationaux PHRC (programme hospitalier de recherche clinique) et STIC (programme de soutien aux innovations couteuses) du Ministère chargé de la santé et de l'Institut national du cancer (INCa).

A la date du 03/06/2015, une interrogation de ces bases et notamment la base « *clinicaltrial.gov* » donnait le nombre de 27 essais interventionnels en cours pour l'équation « *Intra-operative Radiation Therapy AND Breast Cancer* ».

De nouveaux essais cliniques dans le champ de cette évaluation ont débuté, mais leurs résultats ne sont pas attendus à court terme (pas avant 2020 pour la plupart). Plusieurs questionnent l'efficacité de la surimpression externe classique vs une surimpression effectuée en RTPO chez des patientes à risque élevé de récurrence dont un intitulé « *TARGIT Boost* », auquel participent quatre centres français (ClinicalTrials.gov identifiant: NCT01792726) (74) et un autre associant une surimpression en RTPO à un hypofractionnement de RTEC (essai « *HIOB* ») (ClinicalTrials.gov identifiant NCT01343459).

A l'initiative des promoteurs de la technique avec l'Intrabeam® au Royaume-Uni - en particulier de l'essai TARGIT - un registre à vocation internationale, TARGIT-R, (*TARGETed Intraoperative radio-Therapy Registry database*) a été mis en place en juillet 2013 pour les utilisations hors essai clinique, chez des patientes de plus de 45 ans. En parallèle un registre étasunien (TARGIT-US) a été ouvert en 2012.

2.4 Critères de sélection des documents identifiés

2.4.1 Critères de sélection communs aux trois questions d'évaluation

Les types d'études retenues sont les suivantes : les méta-analyses, les revues systématiques et les études originales portant sur la RTPO dans le cancer du sein après tumorectomie.

Les critères d'inclusion communs aux trois questions d'évaluation sont :

- les publications qui portaient sur l'utilisation de la RTPO dans le cancer du sein ;
- les études cliniques originales ;
- les études avec un effectif de patientes supérieur à 30 ;
- les études avec moins de 20 % de données manquantes.

Ont été exclues de façon systématique :

- les études non originales, les revues ou avis d'expert, les éditoriaux et les lettres ;
- les doublons ;

- les études qui portent sur les techniques de curiethérapie parfois dénommées peropératoires dans la littérature ;
- les études dont le comparateur correspond à un schéma de radiothérapie externe d'hypofractionnement ;
- les études comparatives portant sur des populations non comparables (notamment comparaisons entre groupes issus de populations différentes) ;
- les études dont la nature des résultats rapportés ne correspondait pas aux critères de jugements établis dans le protocole ;
- les revues systématiques et méta-analyses si elles ne satisfaisaient pas aux critères de sélection des études déterminés pour cette évaluation (en particulier s'agissant des populations, interventions, comparateurs, critères de jugement et durée de suivi).

La littérature a fait l'objet d'une analyse de sa qualité méthodologique en utilisant les grilles internationales : la grille AGREE II (cf. Annexe 23) pour les recommandations de bonnes pratiques professionnelles, la grille INAHTA (cf. Annexe 24) pour les rapports d'évaluation technologique (HTA) et la grille de la HAS pour évaluer le niveau de preuve scientifique des études cliniques (cf. Annexe 25).

2.4.2 Critères de sélection spécifiques à chacune des trois questions d'évaluation

Les critères suivants ont été appliqués spécifiquement pour chaque question d'évaluation :

Tableau 2. Critères de sélection spécifiques à chacune des trois questions d'évaluation

| Question d'évaluation | Q1 Aspects organisationnels | Q2 Efficacité clinique | Q2 Sécurité clinique | Q3 Détermination de la population cible |
|---|-----------------------------|---|---|--|
| Population, intervention, comparateur et critères de jugement | Cf. § 2.2.1 | Cf. § 2.2.2 | Cf. § 2.2.2 | Cf. § 2.2.3 |
| Type de documents et schémas d'études | Tous types | Méta-analyses quantitatives Essais cliniques prospectifs | Protocole de suivi explicite Etudes prospectives comparatives Etudes prospectives non comparatives Etudes rétrospectives comparatives si populations comparables Etudes rétrospectives non comparatives, si inclusions consécutives | Etudes prospectives et rétrospectives comparatives et non comparatives |
| Temporalité | Toutes durées | Suivi de 48 mois minimum ²²) | Toutes durées | Toutes durées |
| Documents additionnels | | Rapports d'évaluation technologiques | Toutes les études incluses pour l'évaluation de l'efficacité Rapports d'évaluation technologiques | Recommandations de bonnes pratiques |

²² Sont sélectionnées dans le cadre de cette évaluation, les études pour lesquelles le suivi des patientes après la RTPO était au moins de 48 mois (calculé en moyenne ou en médiane). Ce délai se base sur les données de grands essais cliniques (23, 24) et des méta-analyses (25, 30) qui ont évalué l'efficacité de la radiothérapie adjuvante de la tumorectomie et qui ont montré que le gain apporté sur la survenue de récurrences par la radiothérapie externe (RTEC) par rapport à la chirurgie exclusive devenait important à partir de cet intervalle de temps de la radiothérapie. C'est également le délai fixé par les deux sociétés savantes « American Society for Radiation Oncology » (ASTRO) et « European Society for Therapeutic Radiology and Oncology », (GEC-ESTRO) pour sélectionner les études qui ont servi à établir les recommandations dans l'irradiation partielle accélérée du sein (75, 76). Cette évaluation a pris comme postulat que la survenue de récurrences ou de décès après RTPO obéissait à la même cinétique.

2.5 Présentation des études

La recherche bibliographique présentée ci-dessus a permis d'identifier 349 documents, qu'ils proviennent de la recherche bibliographique sur bases de données (n=300) ou qu'ils soient issus de la recherche sur des sites internet (n=49).

Sur la base des critères énoncés, cette recherche a permis de retrouver 56 publications (51 études) portant sur la RTPO dans le cancer du sein et correspondant aux schémas d'étude retenus.

Ces publications ont été évaluées par objectif selon la répartition suivante :

▶ Question 1 : Conditions de réalisation de la RTPO

Treize (13) publications ont été analysées pour répondre à cette question :

- dix études cliniques originales de faisabilité de la RTPO ;
- une recommandation de pratiques relative à l'organisation multidisciplinaire de la RTPO ;
- deux publications de méthode d'apprentissage.

▶ Question 2 : Évaluation de l'efficacité et de la sécurité de la RTPO

- Sur cette question, 28 études cliniques originales (32 publications) retenues ont été analysées. Les études ont été catégorisées sur l'objectif principal revendiqué par les auteurs ou à défaut par l'existence de données de cette nature dans la publication :

- ▶ les études cliniques d'évaluation de l'efficacité clinique sont présentées dans une première partie ;
- ▶ les études cliniques d'évaluation de la sécurité sont présentées dans une seconde partie.

À partir de cette distinction et dans un but de clarification, les études sont classées par modalité d'utilisation de la RTPO :

- utilisation comme radiothérapie exclusive et adjuvante de la chirurgie conservatrice (tumorectomie) ;
- utilisation pour la surimpression (*boost*) du lit tumoral en association avec une RTEC adjuvante de la chirurgie conservatrice (tumorectomie).

À noter que 10 études (2 pour la surimpression et 8 en traitement exclusif) ont été analysées pour les 2 valences, efficacité et sécurité.

Efficacité clinique de la RTPO

- en schéma de traitement exclusif : 9 études (11 publications) ;
- en surimpression du lit tumoral : 3 études.

Sécurité de la RTPO

- en schéma de traitement exclusif : 21 études (23 publications) ;
- en surimpression du lit tumoral : 3 études (4 publications).

Trois (3) rapports d'évaluation technologique (HTA) ont également été pris en compte pour répondre à cette question.

► Question 3 : Évaluation relative à la détermination de la population cible de la RTPO dans le cancer du sein

Onze (11) publications ont été analysées pour répondre à cette question :

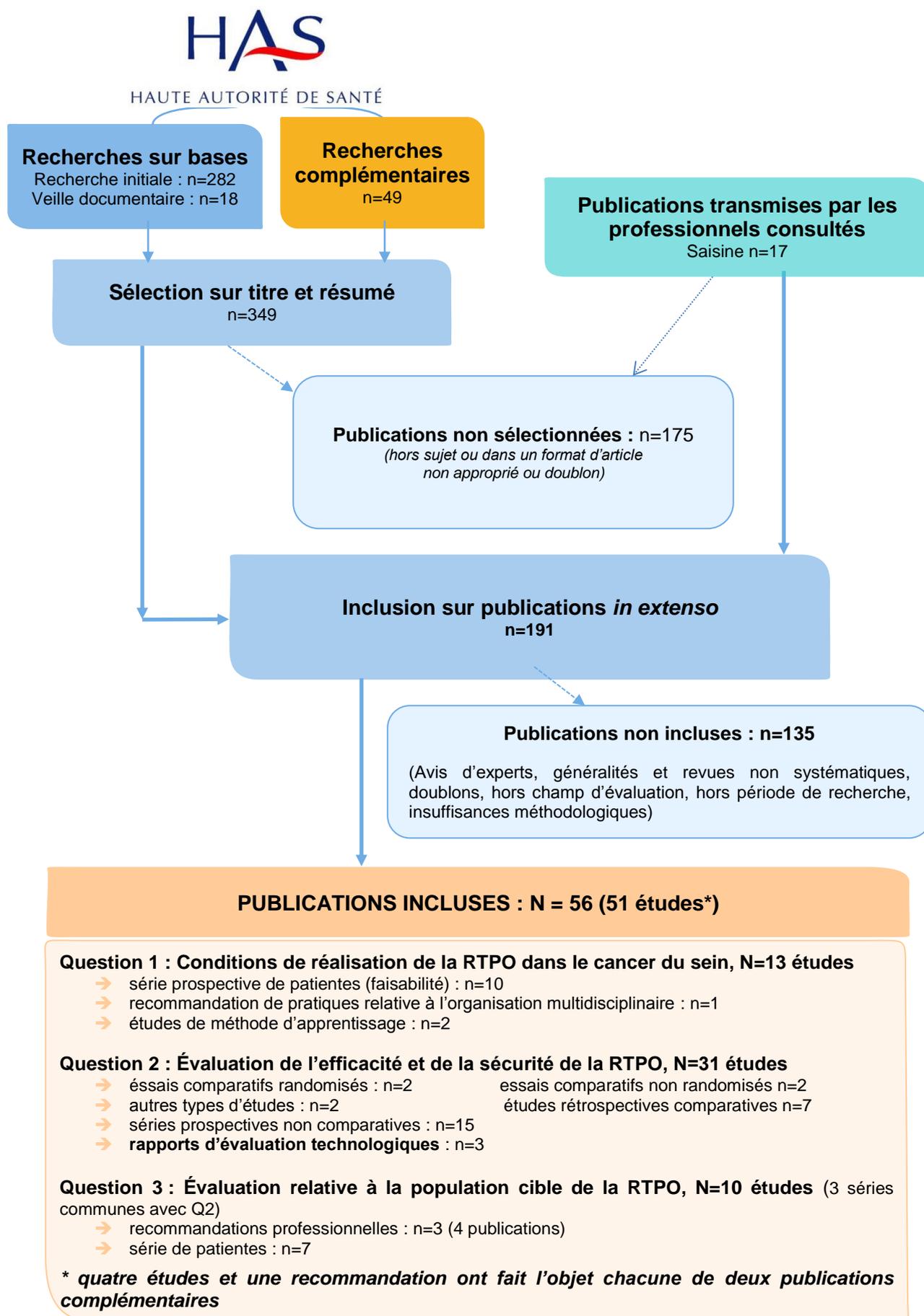
- trois recommandations de pratiques (4 publications) ;
- sept études cliniques originales (dont 3 évaluées également dans la question 2).

2.5.1 Diagramme de sélection bibliographique

L'ensemble du processus de sélection est résumé dans le schéma ci-dessous, conformément aux recommandations du groupe PRISMA.

L'ensemble du processus de sélection est résumé dans la figure 1 ci-dessous.

Figure 1. Flow chart résumant le processus de sélection des références bibliographiques



2.6 Consultation des parties prenantes

2.6.1 Constitution

La HAS recueille par principe l'avis des professionnels et des patients concernés par les techniques qu'elle évalue. Dans le cadre de ce rapport, l'importance d'une telle consultation est amplifiée par le bas niveau de preuve attendu dans la littérature et l'existence décelée d'une controverse médico-scientifique sur l'usage de la RTPO (42, 77).

Les organismes professionnels ont été sollicités en tant que parties prenantes au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013, comme groupes ou personnes concernés ou susceptibles de l'être, directement ou indirectement, par les conséquences de ce rapport d'évaluation (proposition ou non d'inscription de la RTPO à la liste des actes et prestations remboursables par l'Assurance maladie). Ils devaient à ce titre représenter et exprimer l'intérêt général de leurs membres. Des associations de patientes touchées par cette pathologie ont également été consultées.

La HAS a jugé nécessaire d'obtenir les différents arguments des organismes directement concernés et d'appréhender également avec eux les conditions de réalisation de l'acte et la courbe d'apprentissage. Ces consultations ont permis d'obtenir des informations médicotecniques précises sur l'acte étudié dans le traitement du cancer du sein et dans l'encadrement réglementaire français. Les aspects organisationnels et ceux relatifs aux appareillages et à la radioprotection au sein de l'établissement de santé, peu abordés dans la littérature disponible, ont nécessité de solliciter les organisations représentatives des personnels responsables de la gestion des risques / qualitatifs / ingénieurs biomédicaux. Cette préoccupation est appelée par le Plan cancer 2014-2019 (64) qui pointe la nécessaire évaluation de la démarche qualité et l'analyse du risque pour la radiothérapie soutenues dans le Plan cancer précédent.

La sollicitation d'associations de patients était importante compte tenu du retentissement potentiel de la radiothérapie sur la vie quotidienne. Ont été contactées les associations de patientes spécialisées dans les cancers de la femme, plus particulièrement le cancer du sein, plus à même d'appréhender tous les aspects de la problématique. Leur point de vue a fourni un autre éclairage sur les modalités d'information relatives aux diverses techniques de radiothérapie dont la technique évaluée, en particulier pour les critères liés à la qualité de vie relative aux événements de santé.

Les organismes contactés pour les consultations des parties prenantes appartenaient au final à trois catégories :

- les professionnels de santé : ont été contactés les conseils nationaux, ou à défaut les sociétés savantes, listés ci-dessous (Tableau 3) :

Tableau 3. Organismes professionnels contactés pour les consultations de parties prenantes

| Disciplines | Organismes |
|-------------------------|--|
| Anatomopathologie | Conseil National Professionnel des Pathologistes (CNPP) |
| Anesthésiologie | Conseil National Professionnel d'Anesthésie-Réanimation (CNPAR) |
| Chirurgie gynécologique | Conseil National Professionnel de Gynécologie et Obstétrique (CNPGO) |
| Chirurgie Oncologique | Société Française de Chirurgie Oncologique (SFCO) |
| Génie biomédical | Association Française des Ingénieurs Biomédicaux (AFIB) |
| Oncologie | Conseil national professionnel d'oncologie médicale (CNPOM) |

| | |
|---------------------------------------|--|
| Physique médicale | Société française de physique médicale (SFPM) |
| Radiologie | Conseil Professionnel de la Radiologie française (CNRF) |
| Radioprotection | Société française de radioprotection (SFRP) |
| Radiothérapie Oncologique | Conseil National Professionnel de Radiothérapie Oncologique (CNPRO) |
| Soins infirmiers (bloc opératoire) | Union Nationale des Associations d'Infirmiers(ères) de Bloc Opératoire Diplômé(e)s d'Etat (UNAIBODE) |

- les associations de patientes pour les cancers féminins : ont été sollicitées, « Vivre comme avant », « Essentielles », « Europa Donna (Forum France) » ;
- des organismes référents, qualifiés pour les domaines considérés dans l'évaluation : la Fédération nationale des 18 centres de lutte contre le cancer (Unicancer) ; l'Autorité de sûreté nucléaire (ASN) et l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN).

2.6.2 Modalités de consultation des parties prenantes

En pratique, le président de chaque organisme concerné a été directement sollicité soit pour désigner un ou deux représentants devant participer aux auditions orales, soit pour exprimer par écrit le (ou les) point(s) de vue argumenté(s) de l'instance qu'il représente.

- Cinq parties prenantes ont été sollicitées par audition orale : l'AFIB, le CNPAR, le CNPRO, la SFCO et l'UNAIBODE. Parmi les radiothérapeutes du CNPRO, un professionnel qui pratique la RTPO depuis plusieurs années et un autre représentant de la société savante ont été auditionnés conjointement.
- Les autres parties prenantes (douze) ont été interrogées par un questionnaire écrit rédigé par la HAS, ouvert et spécifique de leur périmètre de compétence.

Un rapport provisoire évaluant les données publiées conformément à la méthode décrite ci-avant a été transmis en décembre 2015 aux parties prenantes sollicitées.

Chacune des auditions a fait l'objet d'un compte rendu rédigé par le Service évaluation des actes professionnels de la HAS, validé ensuite par chaque participant ;

Les comptes rendus *in extenso* des auditions et les copies des réponses aux consultations écrites sont disponibles en annexes du rapport d'évaluation. Le Conseil National Professionnel de Gynécologie et Obstétrique (CNPGO) a indiqué qu'il se considérait incompétent sur le sujet et n'a pas complété le questionnaire qui lui avait été adressé.

Une synthèse des éléments de réponse apportés sur un sujet par les parties prenantes est intégrée dans les chapitres correspondants du rapport d'évaluation.

3. Conditions de réalisation de la RTPO

Afin de collecter des informations sur les conditions de réalisation à mettre en place dans le cas d'une généralisation de la pratique de la RTPO dans le cancer du sein, l'évaluation collige dans un premier temps les données de la littérature, avec la sélection :

- d'études cliniques prospectives ou rétrospectives relatives à la mise en place de cette technologie dans de nouveaux centres ;
- de contributions axées sur l'assurance de la qualité et la multidisciplinarité liées à cet acte.

Dans un second temps, les informations relatives à cette problématique sont recueillies auprès des professionnels français concernés par cet acte par intermédiaire des parties prenantes.

3.1 Etudes cliniques évaluant les conditions de réalisation de la RTPO

La recherche d'études sur la RTPO et sa faisabilité initiale ont conduit à retenir six études rapportant des éléments de pratiques de la RTPO avec Intrabeam[®] et quatre avec un accélérateur à électrons. Il s'agit de 6 études prospectives et de 4 rétrospectives, ayant inclus de 44 (78) à 1246 patientes (45) réalisées par des équipes situées en Europe (n=6), aux Etats-Unis (n=3) et en Australie (n=1), décrivant pour certaines une pratique de plus de 10 ans.

La méthodologie rétrospective de quatre des études ou l'absence de garantie sur le caractère consécutif des inclusions dans les cohortes prospectives²³ font craindre des biais de sélection ou d'information sur les données rapportées.

Trois de ces publications avaient comme objectif principal de rapporter de façon détaillée et de souligner l'organisation précise et séquentielle qu'implique la mise en route de la RTPO dans un établissement hospitalier (79, 81, 82).

Les données détaillées sont colligées dans les tableaux en fin de chapitre (Tableau 4 et Tableau 5).

3.1.1 Conditions organisationnelles et multidisciplinarité

L'expérience de l'équipe de Mannheim (81) a pointé que la réalisation d'une RTPO par Intrabeam[®] impliquait :

- la planification des activités de maintenance et de contrôle qualité de l'équipement dédié en avance ;
- une coordination précoce des plannings des intervenants principaux (radiophysicien, chirurgien, radiothérapeute).

Trois publications ont expliqué les raisons ayant conduit à renoncer à la RTPO planifiée pour des patientes alors que les critères de sélection précis établis (âge, taille et type de carcinome, état ganglionnaire) avaient été validés au plan individuel. Ces raisons étaient de plusieurs ordres :

- de nature logistique et organisationnelle (81, 83) :
 - indisponibilité de l'accélérateur pour problème technique ;
 - organisation multidisciplinaire imparfaite avec indisponibilité de la salle d'opération ;
- de nature médicale, liée à l'imprécision des données de l'imagerie (84).

Ces causes ne semblent pas dépendantes de l'appareillage utilisé, mais mettent en exergue l'organisation et la préparation collective inhérente à cette technique réalisée au bloc opératoire par des professionnels de la radiologie.

²³ À titre d'exemple, Guenzi *et al.* présentent des nombres de patientes non strictement identiques dans deux publications contemporaines (2012) qui portent probablement sur la même cohorte (79, 80).

Guenzi *et al.*, concluaient que la réalisation d'une RTPO exclusive pour les patientes nécessite finalement une démarche par d'étapes multiples avec prise en compte de facteurs pronostiques biologiques et moléculaires, et non uniquement chirurgicaux, impliquant une équipe pluridisciplinaire (79).

Les étapes de réalisation de la technique ont été explicitées au chapitre 1.3 et toutes les informations disponibles dans les études sélectionnées ne sont pas répertoriées à ce stade (contrôle ganglionnaire, chirurgie de tumorectomie,...). La RTPO étant effectuée directement sur le lit tumoral, la garantie du maintien des conditions de stérilité et la nécessité de l'anesthésie générale sont évoquées, sans information particulière dans les articles. La suture provisoire de la plaie avant la RTPO est à effectuer de telle sorte qu'aucun lambeau cutané ne soit à proximité de l'applicateur (1 cm au minimum). L'hémostase doit être acquise avant la mise en position de l'applicateur de RTPO afin d'éviter que la masse sanguine ne constitue un frein à la répartition homogène et complète de la dose d'irradiation (84). Certaines publications précisent qu'une antibiothérapie intraveineuse peropératoire a été administrée à toutes les patientes (78). Certains réalisent une échographie peropératoire pour évaluer la distance de sécurité entre le tissu et l'applicateur et disposent une éponge avec solution saline sur l'applicateur pour limiter ses déplacements pendant le traitement sur l'espace ciblé. Une enveloppe de polyuréthane imprégnée de tungstène (78) peut être ajoutée pour protéger la patiente.

Par ailleurs, a été retrouvée dans la littérature, une étude de la *Johns Hopkins University School of Medicine* de Baltimore (USA) (85). Cet article décrivait la mise en place en 2006 d'un processus préalable de préparation multidisciplinaire à la RTPO, comprenant des scénarii de situations extrêmes et de simulations sur le modèle de pratiques militaires ou aérospatiales de minimisation des risques. Des *check-lists* ont ainsi été élaborées puis validées. En analysant ce modèle de processus, les auteurs en soulignaient l'efficacité dans l'acquisition des pratiques, le gain dans l'amélioration de la qualité mais aussi les freins : coût financier qui pourrait être considéré comme excessif par certains, mobilisation de nombreux professionnels rendus alors indisponibles pour d'autres tâches.

3.1.2 Durée de la procédure

Avec le système Intrabeam® la prolongation du temps au bloc opératoire causée par une RTPO a été mesurée en moyenne entre 25 (78) et 35 minutes (48) et un maximum de 60 minutes supplémentaires (51). La durée d'irradiation avec ce système dépend du diamètre de l'applicateur sphérique rigide, avec une augmentation proportionnelle, sans linéarité toutefois. Deux auteurs ont indiqué de façon convergente des durées de 17 min avec un diamètre de 25 mm et de 36 à 49 min avec un diamètre de 50 mm (48, 51) ; la durée d'irradiation rapportée était en majorité de 25 min car les diamètres les plus usités étaient de 40 mm (3 études) pour des tumeurs ne dépassant pas 35 mm. Ce temps a été ramené à 30 min lorsque la taille médiane de la tumeur était de 10 mm traitée par un applicateur plus petit (1 étude (78)).

La durée médiane totale de la procédure au bloc opératoire était décrite de 119 minutes (90-153) (78) à 132 minutes (79-243) (82). Ces informations mettent en exergue des variations importantes d'une patiente à une autre, susceptibles d'avoir un impact sur la planification au bloc opératoire, rendant le respect des créneaux prévisionnels plus difficile. De surcroît, un auteur a signalé que l'évaluation préopératoire échographique de la taille de la tumeur était souvent en dessous des constats intra-opératoires (81), ce qui allonge la durée opératoire par rapport aux prévisions de planification.

Etant données les caractéristiques du système, les facteurs exogènes ne semblent pas influencer sur le temps d'irradiation par accélérateur à électrons, toujours court, de 2-3 min. De ce fait, la durée n'a pas été reportée dans les études sélectionnées avec ce type d'accélérateurs.

3.1.3 Contexte chirurgical d'exérèse et limitations

Quatre publications ont fourni les données relatives à des renoncements à l'irradiation peropératoire au cours de l'intervention chirurgicale.

Dans l'analyse du centre de Mannheim (81) concernant le système Intrabeam[®], les causes retrouvées au bloc opératoire après l'exérèse ont été majoritairement des incompatibilités avec la conformation anatomique du lit tumoral (cf. Tableau 4) :

- la tumeur était localisée trop près de la peau (n=20, 35,1 %) ;
- la taille de la cavité d'exérèse était trop importante vis-à-vis du diamètre des applicateurs du système Intrabeam[®] (n=14, 24,6 %) ;
- l'association de ces deux éléments (n=8, 14,0 %).

Le fabricant recommande qu'afin d'éviter une toxicité cutanée chronique, une distance supérieure à 5 mm soit respectée entre la cavité à irradier et la peau. De ce fait, lorsque la tumeur est très proche de la peau ou infiltrante au niveau du muscle grand pectoral, une irradiation totale et externe du sein est préconisée. Ces auteurs soulignent que c'est plutôt la conjonction d'une trop petite quantité de tissu mou entourant le lit de tumorectomie que la taille de la tumeur en elle-même qui est décisif. Ils ont préconisé la réalisation systématique et procédurée d'une échographie préopératoire afin de mesurer avec précision la distance peau / tumeur. Pour éviter les divergences de taille et de localisation entre l'estimation par échographie et la vision *in situ*, ils indiquaient que l'échographie devait être effectuée en décubitus dorsal, les bras relevés et croisés derrière la tête au niveau de la nuque, ce qui correspond également à la position pour l'irradiation. La mesure faite avec la sonde tenue et dirigée perpendiculairement à la surface du sein fournit selon ces auteurs, des données confirmées dans 90 % des cas lors de la mesure peropératoire de la cavité. Des réinterventions intraopératoires sur la cavité initiale ont également rendue impossible la RTPO par le système Intrabeam[®]. Globalement, cette étape représentait dans cette étude 76,4 % des problèmes d'applicabilité de la RTPO (81). Un autre auteur a signalé, sans plus de détails, une impossibilité technique sur le système Intrabeam[®] (84).

La taille de l'applicateur la plus grande étant de 5 cm, la faisabilité est d'emblée limitée aux tumeurs de stade pT2 pour le système Intrabeam[®].

La problématique de la taille de l'applicateur ne semble pas exister pour les systèmes à électrons puisque les diamètres disponibles s'échelonnent jusqu'à 12 cm. Pour les accélérateurs à électrons, dans les 4 études sélectionnées, les diamètres d'applicateurs utilisés étaient de 40 à 60 mm, ceux de 50 mm étant les plus fréquemment choisis (79, 86) (Cf. Tableau 5). Avec ce système d'irradiation, l'épaisseur du tissu à irradier est déterminante pour définir l'énergie à délivrer. Des auteurs (79) ont précisé qu'elle était de 9 à 17 mm sur 315 patientes, limitant l'irradiation maximum utilisée à 10 MeV, mais 12 MeV sont nécessaires si l'épaisseur des tissus est supérieure à 29 mm (86).

Les raisons limitatives à la réalisation de la RTPO évoquées pour les systèmes à électrons étaient essentiellement de nature médicale / oncologique :

- l'équipe de Montpellier (83) a rapporté des décisions de renoncement à la RTPO faites *de visu* en salle d'opération, de l'ordre de 28,7 %, à cause de la taille plus grosse de la tumeur, de son type et/ou d'une atteinte ganglionnaire, considérées trop à risque pour limiter la radiothérapie à la RTPO ; cette fréquence est proche, de 25,2 % pour Guenzi *et al.* (79) ;
- d'autres interactions de nature médicale sont survenues : problèmes d'anesthésie (n=2), d'hématomes causés par une hémostase difficile, abrégeant la procédure interventionnelle (83).

Une modification de la stratégie thérapeutique est aussi survenue sur les éléments d'analyses histopathologiques fournis après la réalisation de la RTPO (cf. Tableau 4 et Tableau 5) :

- avec décision d'ajout d'un schéma de RTEC, la RPTO étant alors considérée comme une surimpression du lit tumoral (*boost*). Ce changement de stratégie d'irradiation a été présenté dans 4 études, pour 15 % (48, 79) à 19 % des effectifs (78, 82) ;
- une réexcision pratiquée à distance sur le lit de tumorectomie pour 6,7 % (84), 10,3 (82) à 24 % (78) des patientes lorsque les marges ont été considérées trop étroites ;
- en cas d'impossibilité d'obtenir des marges de sécurité suffisantes, les équipes américaines ou australiennes ont réalisé une mastectomie dans 3,3 % (84), 5,1 % (82) à 6 % des cas (48).

Ainsi, ces changements de stratégie sont liés - en dehors du type d'irradiation utilisé - aux modalités de la RTPO elle-même :

- elle est réalisée avant les analyses anatomopathologiques complètes sur les tissus opératoires (tumeur, ganglions) ;
- elle est utilisée en fraction unique avec une dose totale de radiothérapie de 20-21 Gy.

Enfin, la capacité de pénétration limitée des rayons X à faible énergie du système Intrabeam[®] fait craindre une inefficacité de l'irradiation si les tissus mammaires cibles ont été mal délimités lors de l'exérèse ou mal positionnés autour de l'applicateur.

3.1.4 Conditions de formation, courbe d'apprentissage

Aucune étude ne s'est intéressée directement à l'existence d'une courbe d'apprentissage pour la pratique de la RTPO ou aux conséquences d'une éventuelle courbe d'apprentissage sur le taux final de réalisation de la RTPO dans une population cible définie. Seuls les auteurs français (83) ont évoqué avoir maîtrisé la technique après 10 procédures. Une équipe brésilienne indique, sans précision complémentaire, qu'une formation spécifique à la technique a été faite auprès du personnel infirmier (87).

3.2 Recommandations

En Italie, où 17 centres pratiquaient la RTPO au début des années 2000 - très majoritairement par électrons, des recommandations dénommées « *Guidelines for quality assurance in intra-operative radiation therapy* » ont été élaborées et publiées en 2003 (88), au niveau national sous l'égide de l'Institut supérieur de la santé (*Istituto superiore di sanità*).

Il est précisé que ce document se rajoute aux textes législatifs nationaux et aux guides d'assurance qualité existants, applicables plus largement à la radiothérapie. Il aborde succinctement l'analyse des coûts.

Son élaboration a été menée par une méthode faisant appel à un groupe de travail puis à un groupe de consensus pluridisciplinaire constitués des professionnels suivants :

- les radiothérapeutes oncologiques ;
- les techniciens en radiologie ;
- les radiophysiciens ;
- les anesthésistes-réanimateurs ;
- les chirurgiens oncologues ;
- les ingénieurs biomédicaux / qualitatifs ;
- les infirmiers de bloc opératoire ;
- les directeurs d'hôpital.

Il insiste sur la multidisciplinarité indispensable à la réalisation de la RTPO. De ce fait, le guide recommande que lorsqu'un établissement décide de se doter de la RTPO, il mette auparavant en place deux groupes de professionnels dédiés avec des représentants identifiés de chaque profession qui sera impliquée dans sa mise en œuvre thérapeutique :

- un groupe intitulé Assurance qualité incluant des ingénieurs biomédicaux / qualitatifs et des représentants de la direction générale et de la direction de l'assurance qualité de

l'établissement. Il est chargé de rédiger des procédures spécifiques sur le déroulement de la technique, de les actualiser et préparer un programme dédié de formation continue du personnel ;

- un groupe intitulé Opérationnel qui a pour tâches la mise en place de la technique. Sont impliqués : un radiothérapeute oncologue, un chirurgien, un anesthésiste, un radiophysicien médical, un technicien de radiologie et du personnel infirmier.

Le texte final de la recommandation s'articule autour des thématiques portant sur :

- les rôles respectifs et les responsabilités de chaque professionnel tout au long du processus interventionnel ;
- les appareils, matériel et accessoires nécessaires, y compris pour les anesthésistes ;
- les locaux dédiés ;
- les données physiques (dosimétriques) de la technique, y compris l'assurance de qualité et la dosimétrie *in vivo* ;
- l'organisation générale et la réalisation du traitement par RTPO en y intégrant la gestion des situations d'urgence, la formation du personnel et le suivi des patients avec le recueil et la gradation systématique des événements indésirables et la surveillance de la survenue de récurrences ;
- la nécessité d'informer clairement les patients et d'obtenir leur consentement écrit.

Les auteurs pointent que la technique est basée sur une seule irradiation qui doit être calculée au plus juste dans des conditions reproductibles garanties par une procédure de contrôle de qualité. Ce guide décline pour chaque système d'irradiation (rayons X ou électrons) une fiche descriptive. Les tâches de chaque professionnel y sont récapitulées de façon détaillée et par thématique (aspects cliniques ou radiophysiques). Le guide précise la documentation écrite à établir pour permettre de tracer les actions menées et en assurer leur contrôle : les professions sont le garant de la bonne exécution de la technique auprès des patients, la responsabilité générale de l'acte de RTPO incombant au radiothérapeute en concertation étroite avec le chirurgien oncologue pour les aspects cliniques et le radiophysicien pour les caractéristiques techniques et dosimétriques.

Ce guide a été rapidement relayé en 2005 par les équipes milanaises en pointe dans la pratique de la RTPO dans le cancer du sein qui ont appliqué ce programme d'assurance de qualité multidisciplinaire dans leur hôpital (54).

Analyse critique de ces recommandations

Ce guide italien de recommandations constitue un document de référence par sa précision dans l'étendue des actions à mettre en place et la description du rôle de chaque professionnel concerné dans une optique de coordination multidisciplinaire et de traçabilité. Toutefois, ce texte date de 2003, son contenu est essentiellement concentré sur les systèmes accélérateurs à électrons et il envisage l'utilisation d'accélérateurs non dédiés à ce seul acte. Mais la limite la plus importante est qu'il met en situation les cas où les patients sont transportés entre la salle d'intervention chirurgicale et la salle d'irradiation. Selon la littérature, cette façon de faire n'est plus utilisée car facteur de risque sur le plan de l'hygiène pour la garantie des conditions de stérilité et sur la précision du positionnement de l'irradiation sur la zone cible. Il ne semble pas que le document ait fait l'objet d'une actualisation à la date de rédaction de ce rapport.

Tableau 4. Etudes de faisabilité de la RTPO dans le cancer du sein avec les systèmes par Intrabeam®

| Auteur, année de publication, pays (réf) type et date de l'étude | Caractéristiques patients Nombre (N=) Age (an) Taille ou type /tumeur | Procédure Diamètre (Ø) applicateur | Environnement Durée de la procédure (mm) | Difficultés techniques Raisons de non réalisation Ré-interventions postopératoires | Effets secondaires peropératoires / postopératoires aigus |
|---|---|---|--|---|--|
| Kraus-Tiefenbacher <i>et al.</i> 2005, Allemagne (51) étude rétrospective monocentrique 02/2002-06/2003 | N= 57 63 ans (43-83) Tumeur ≤30 mm | 24 RTPO exclusive 33 RTPO <i>boost</i> 20 Gy, Ø médian 40 mm (30-50 mm) Cavité de taille maximum 45 mm Temps de positionnement de l'applicateur : 5-10 min | Durée moyenne : Ø 25 mm : 17,4 min Ø 40 mm : 26,8 min Ø 50 mm : 48,9 min Prolongation bloc opératoire : 60 min maximum | Non réalisation : ND Réinterventions : ND | Effets secondaires évalués par échelle CTC/EORTC : - retard de cicatrisation n=3 (5 %) - hématomes avec ponction n=2 - érythème grade 2 n=1 |
| Elliott <i>et al.</i> 2011, USA (48) série prospective monocentrique 10/2004-07/2008 | N=67 ; âge médian : 60, ménopausées Tumeur ≤ 35 mm, taille médiane 12 mm Carcinome canalaire invasif | 20 Gy, Ø médian 40 mm (25-50 mm) | Durée moyenne : Ø 25 mm : 17,7 min Ø 40 mm : 24,3 min Ø 50 mm : 36,5 min Prolongation de 35 min en moyenne | RTPO insuffisante seule, pour raison médicale N=15 (22,4 %) : • après bloc opératoire (BO) et RTPO, avec données anatomopa- thologiques : - mastectomies n=4 (6,0 %) - RTEC non programmée N=11 (16,4 %) sur ganglions, extension canaulaire, carcinome lobulaire | Séromes symptomatiques : n=17 (25,4 %) nécessitant 3 aspirations Lymphangite suivie de mastectomie : n=1 |
| Chua <i>et al.</i> 2011, Australie (84) série prospective monocentrique 02/2003-05/2005 | N=60 ; 57 ans (39-83) Tumeur ≤ 30 mm taille médiane tumeur : 13 mm (4-62) Sans atteinte cutanée ou envahissement de la paroi thoracique ou distance ≤ 5 mm de la peau | 20 Gy RTPO (<i>boost</i>) + RTEC (50 Gy/2Gy) | Faisabilité RTPO : 97 % [IC95 % : 89- 99 %] Durée : 10- 30 mm selon Ø | • raisons de non réalisation avant BO : - médicale : tumeur non localisable par imagerie n=1 - logistique : panne technique sur Intrabeam® n=1 • au BO, non réalisation RTPO : - raison technique/Intrabeam n=1 | • Complications pos- topératoires : Cellulites traitées / antibiothérapie n=6 • Complications évaluées par échelle NCI / CTC v2.0 |

| Auteur, année de publication, pays (réf) type et date de l'étude | Caractéristiques patients Nombre (N=) Age (an) Taille ou type /tumeur | Procédure Diamètre (Ø) applicateur | Environnement Durée de la procédure (mm) | Difficultés techniques Raisons de non réalisation Ré-interventions postopératoires | Effets secondaires peropératoires / postopératoires aigus |
|--|---|--|---|---|---|
| | | | | <ul style="list-style-type: none"> Après BO et RTPO, avec données anatomopathologiques finales : <ul style="list-style-type: none"> - re-excisions du sein, n=4 (6,7 %) - mastectomies n=2 (3,3 %) | sévères n=6 (10,3 %) : <ul style="list-style-type: none"> - chirurgicales : n=2 drainages (1 après hématome et 1 après abcès) - radiologiques G 3-4 : dermatite : n=4 ; (1 avec douleur grade 3) |
| Deneve <i>et al.</i> , 2012, USA (78) série prospective monocentrique 01/2011-07/2011 | N=44 âge médian : 71 (54-88), ménopausées Tumeur ≤ 35 mm, taille médiane : 10 mm (0,2-35) Carcinome canalaire invasif | 20 Gy, Ø 30 mm N=34 (81 %) Ø 35 mm N=8 (19 %) Durée d'irradiation : 25 min (15-30) | Durée médiane de la chirurgie complète : 119 min (90-153) | Après BO et RTPO, avec données anatomopathologiques finales : <ul style="list-style-type: none"> - RTEC ajoutées N=8 (non programmées) pour raisons médicales (19,2 %) : <ul style="list-style-type: none"> - marges n=3 - ganglions n=3 - histologie lobulaire n=1 - nouveau cancer n=1 10 (24 %) ré-exérèses du lit tumoral (pour marges ≤ 2mm) | <ul style="list-style-type: none"> Complications aiguës n=5 : <ul style="list-style-type: none"> - cellulite n=2 - hématome n=1 - abcès n=1 - sérome infecté avec aspirations n=1 Effets secondaires : <ul style="list-style-type: none"> - séromes palpables n=14 (34 %) - érythèmes n=15 (36 %) |
| Grobmyer <i>et al.</i> , 2013, USA (82) série rétrospective monocentrique 11/2010-10/2012 | N=78 ; 58 pats ≤ 60 ans tumeur ≤ 20 mm T1 (90 %) | 20 Gy, Ø 35-50 mm Ø 40 mm N=30 (37,5 %) Ø 45 mm N=25 (31,3 %) Durée d'irradiation : 20 à 53 min | Durée médiane de la chirurgie complète : 132 min (79-243) | Après BO et RTPO avec données anatomopathologiques finales : <ul style="list-style-type: none"> - RTEC non programmée n=15 (19,2 %) Réinterventions : <ul style="list-style-type: none"> - mastectomies n=4 (5,1 %) ré-excisions du lit tumoral n=8 (10,3 %) | <ul style="list-style-type: none"> Complications aiguës : <ul style="list-style-type: none"> cellulites traitées / antibiothérapie n=3 Effets secondaires (échelle RTOG) : <ul style="list-style-type: none"> dermatite G4 n=1 séromes G2 n=6 (7,5 %) |

| Auteur, année de publication, pays (réf) type et date de l'étude | Caractéristiques patients Nombre (N=) Age (an) Taille ou type /tumeur | Procédure Diamètre (Ø) applicateur | Environnement Durée de la procédure (mm) | Difficultés techniques Raisons de non réalisation Ré-interventions postopératoires | Effets secondaires peropératoires / postopératoires aigus |
|--|--|--|--|---|---|
| Tuschy <i>et al</i> 2013, Allemagne (81) étude rétrospective monocentrique 02/2002-02/2009 | Population éligible : N=297 Carcinome canalaire invasif unifocal N=55 : cas de non réalisation RTPO (18,5 %) | Système Intrabeam® (non réalisation) | ND | Non réalisation de la RTPO : <ul style="list-style-type: none"> • <u>Raison logistique avant BO</u> : <ul style="list-style-type: none"> - problème technique / appareil n=1 - planification n=1 - retrait de consentement n=1 • <u>Raison logistique au BO</u> : taille lit tumoral > applicateur 5 cm : N=14 (24,6 %) • <u>Raison médicale au BO (ND n=3)</u> <ul style="list-style-type: none"> - localisation/peau N=20 (35,1 %), distance peau/taille n=8 - taille tumeur ≥35 mm n=3, multifocalité n=1 - histologie n=1 - aggravation état général n=1, saignement peropératoire n=1 | ND |

Tableau 5. Etudes de faisabilité de la RTPO dans le cancer du sein avec les systèmes par électrons

| Auteur, année de publication, pays (réf) type et date de l'étude | Nb de patients (N=) Age (an) Taille tumeur | Environnement Procédures Diamètre (Ø) collimateur | Environnement Durée de la procédure (mm) | Difficultés techniques Echec de procédure RTPO Réinterventions | Effets secondaires peropératoires / postopératoires aigus (30 jours) |
|--|---|---|---|---|--|
| Veronesi <i>et al.</i> 2008, Italie (45) étude rétrospective monocentrique 10/1999-12/2006 | N=1246 ; patientes n'ayant pas pu ou voulu être incluses dans l'essai ELIOT âge : 303 < 50 ; 70 > 132 Carcinomes invasifs et autres Tumeur ≤ 25 mm | Liac ou Novac 7 10 à 10 Gy N=33 21 Gy N= 1213 Ø 40-120 mm | ND | ND | Complications postopératoires aiguës : - Hématomes n=44 (3,6 %) - Infections n=15 (1,2 %) - Liponécroses liquides n=58 (4,7 %) - Fibrose n=46 (3,7 %) - Atteinte cutanée n=15 |
| Lemanski <i>et al.</i> , 2010, France (83) série prospective monocentrique 2004-2007 | <u>Critères d'inclusion</u> : femmes ménopausées Age ≥ 65 ans, T1N0M0 Carcinome canalaire invasif unifocal <u>Population incluse</u> : 94 patientes Age moyen : 72 [66-80] taille médiane tumeur : 10 mm (3-19) avec récepteurs oestrogéniques | Système Saturne 43 à électrons (Varian) Dose : 21 Gy (6-9 MeV) Analyse du ganglion sentinelle Patientes traitées n=53 Non réalisation de la RTPO : n=41/94 (43,6 %) | Durée moyenne d'hospitalisation : 3,3 jours (1-5) | <ul style="list-style-type: none"> raison logistique de non réalisation (N=9) avant bloc opératoire (BO) : <ul style="list-style-type: none"> - problèmes techniques sur l'appareil n=3 - indisponibilité de la salle d'opération n=6 - retrait de consentement n=1 raison médicale de non réalisation au BO (N=29) : <ul style="list-style-type: none"> - sur taille de la tumeur et/ou atteinte ganglionnaire, n= 27 - problèmes anesthésiques, n=2 après BO et RTPO, données anatomopathologiques finales : n=11 d'inclus à tort (11,7 % de la cohorte initiale) | Sur 42/53 traitées (79,2 %) : - pas de complications peropératoires, Complications postopératoires aiguës : N=15 (37,7 %) - complication sur plaie n=3, - infection n=1, - hématomes n=5, - douleurs locales modérées n=6 |

| Auteur, année de publication, pays (réf) type et date de l'étude | Nb de patients (N=) Age (an) Taille tumeur | Environnement Procédures Diamètre (Ø) collimateur | Environnement Durée de la procédure (mm) | Difficultés techniques Echec de procédure RTPO Réinterventions | Effets secondaires peropératoires / postopératoires aigus (30 jours) |
|--|--|---|--|--|---|
| Guenzi <i>et al.</i> 2012, Italie (79, 80) série prospective monocentrique 09/2009-12/2011 | <u>Critères d'inclusion :</u> Age > 45 ans, T1cN0M0 Carcinome canalaire invasif unifocal ≤ 25 mm Extension intracanalair ≤ 25 % <u>Population incluse :</u> N= 464 ; 63 ans (45-89) Considérées d'emblée en RTPO seule N=131 (contre-indication à RTEC, atteinte à mamelon,...) Restent éligibles N=333 | Système LIAC 18 ou 21 Gy 4-10 MeV (N=315) : Ø 50 mm N=158 (50 %) Ø 60 mm N=113 (36 %) Ø 40 mm N=44 (14 %) Epaisseur à irradier : 9-17 mm | | Non réalisation de RTPO selon protocole : N=134/333 (40,2 %) <u>Raisons de nature médicale</u> - au BO, avant RTPO, n=84 (25,2 %) non réalisation par décision sur élément chirurgical ou histologique - après BO et RTPO, avec données anatomopathologiques finales, décision d'ajout RTEC : N=50 (15,0 %) et RPTO en <i>boost</i> | |
| Philippon <i>et al.</i> , 2014 Belgique (86) série prospective monocentrique 02/2010-02/2012 | N=200 ; 51 ans (40-85) Tumeur ≤30 mm N0 Carcinome canalaire invasif unifocal | Mobetron® 21 Gy (6-12 MeV) 9 Mev (48 %) Ø 35-65 mm Ø 50 mm (36,8 %) 12 Mev si épaisseur tissue > 29 mm | ND | ND | Complications postopératoires aiguës) (échelle CTCAE v3.0) - Hématomes n=3 (1,5 %) G1 - Infections n=3 (1,5 %) G1 - Retard de cicatrisation : n=2 (1,0 %) G1 et 2 (1,0 %) G2 - Inflammation locale : n=1 (0,5 %) |

3.3 Auditions des parties prenantes sur les conditions de réalisation de la RTPO

La consultation des parties prenantes (PP) concernant les conditions de réalisation de la RTPO avait comme objectifs de :

- confirmer et d'approfondir les données issues de la littérature ;
- définir les divers paramètres encadrant et sécurisant la pratique des actes de RTPO réalisés en France.

Les principaux axes développés dans ce questionnaire étaient :

- La mise en place de la radiothérapie peropératoire dans l'organisation hospitalière :
 - l'environnement optimal de prise en charge notamment en termes de plateau technique (équipement requis, dispositif médicaux, bloc opératoire, modalités de désinfection et d'asepsie) ;
 - les modalités d'information des patientes ;
 - les gestes techniques (préparation du patient), la coordination des différentes séquences thérapeutiques (anesthésie, chirurgie, anatomopathologie, radiologie) et pour chaque étape opératoire, la durée, le nombre d'intervenants et leur rôle (anesthésiste, chirurgien, radiothérapeute, radio physicien médical, infirmière...) ;
 - les conditions postopératoires immédiates (surveillance) et la durée d'hospitalisation ;
 - la faisabilité sous l'angle de la pluridisciplinarité avec les critères et les étapes à respecter pour l'éligibilité des patientes ;
 - les modalités de gestion du risque (précautions à satisfaire pour prévenir et gérer les risques inhérents à cette pratique) ;
- le besoin en formations initiales pour toute ou partie des actes pratiqués, leurs modalités, la courbe d'apprentissage et les paramètres concernés (impact de la courbe d'apprentissage sur les complications, les résultats carcinologiques ou les critères de qualité de vie et esthétiques).

Les modalités de recueil des données auprès des PP sont les suivantes :

Les PP représentant les professionnels les plus directement impliqués dans la réalisation de l'acte de radiothérapie peropératoire ont été entendues lors d'une audition de la société savante représentative en décembre 2015 et janvier 2016. D'autres sociétés savantes ou organismes ont répondu à un questionnaire écrit, adressé en décembre 2015. Face à la somme conséquente d'informations rapportées lors des interrogations orales et écrites au nombre total de 16, dont l'intégralité est consultable dans les annexes de ce rapport (Annexes 7 à 22), les informations recueillies sont regroupées par axes thématiques et font alors l'objet d'une synthèse.

3.3.1 Données pratiques de diffusion de la technique en France

Dans le cancer du sein, la RTPO est une technique actuellement pratiquée en France dans 10 centres avec le système à rayons X Intrabeam[®]. Il s'agit de 3 CHU : Brest, Saint-Louis à Paris (AP-HP) et l'hôpital Nord Marseille (AP-HM), et de 7 centres de lutte contre le cancer (CLCC) à Bordeaux, Dijon, Lyon, Marseille, Montpellier et Nantes, ainsi qu'un récemment équipé, l'Oncopole-IUCT de Toulouse. Tous ces centres sauf le CHU de Marseille (AP-HM) et l'IUCT ont bénéficié d'un soutien financier par l'appel à projet de l'INCa en 2011. Selon les renseignements collectés par l'AFIB, le parc actuel est composé de douze appareils car 2 sont en cours d'installation : un à Clermont Ferrand dans la Clinique du sein du Pôle Santé - République (structure privée) en attente de l'autorisation ASN et un au CLCC de Caen pour une installation prévue en mars 2016. La technique n'est pas diffusée dans le nord de la France, avec un seul centre à Paris, aucun en région Centre, Nord Picardie ou Alsace-Lorraine. Selon les PP, deux autres établissements devaient installer un système d'accélérateur à électrons (Novac 11), mais le projet n'a pu être mené à son terme, en particulier pour les contraintes en radioprotection des locaux très lourdes et onéreuses.

3.3.2 Environnement de prise en charge en France

Dans l'organisation sanitaire française, une unité de lieux est nécessaire pour autoriser la réalisation de la RTPO. Celle-ci ne peut être pratiquée que dans un établissement de santé titulaire d'une autorisation à exercer le traitement du cancer par chirurgie du sein et par radiothérapie (ou centre libéral autorisé à la radiothérapie implanté sur le même site). Ces équipements d'irradiation nécessitent d'obtenir une autorisation de détention et d'utilisation des sources de rayonnements ionisants à des fins de radiothérapie externe²⁴ auprès de l'ASN sur la base d'un dossier de conformité.

► Mesures réglementaires de radioprotection en France

La mise à disposition d'un dispositif médical d'irradiation pour RTPO est conditionnée à la mise en conformité des locaux aux normes édictées par l'ASN, notamment les dispositions de l'arrêté du 15 mai 2006²⁵.

Les parties prenantes (ASN, AFIB) indiquent que le document le plus complet en France à ce jour sur les prérequis obligatoires de l'environnement d'une RTPO demeure le cahier des charges de l'Appel à projet INCa de 2011 « Soutien à l'installation d'équipements de radiothérapie peropératoire dans les cancers du sein ».

Les PP ont fait apparaître que les deux systèmes utilisés en radiothérapie peropératoire dans le cancer du sein procèdent de mécanismes et de caractéristiques différents qui ont conduit à les considérer à des niveaux distincts en termes d'exigences de radioprotection à mettre en place pour leur installation dans les établissements de santé.

L'ASN rappelle les exigences réglementaires :

- « Les appareils de radiothérapie peropératoire par photons seront installés de façon permanente dans un (ou plusieurs) bloc(s) opératoire(s) respectant les exigences en termes de radioprotection définies par la Décision n° 2013-DC-0349 de l'Autorité de Sûreté Nucléaire du 4 juin 2013²⁶ et la norme NFC 15-160 dans sa version en vigueur (mars 2011)²⁷... ;
- Les appareils de radiothérapie peropératoire par électrons seront installés de façon permanente dans un (ou plusieurs) bloc(s) opératoire(s) aménagé(s) pour prendre en compte les spécificités de ces équipements. En l'absence actuelle de règle d'installation précise et définie pour ces équipements par la réglementation, l'examen de la conformité des installations proposées pourra faire, de la part de l'ASN, l'objet d'une demande d'avis de l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire ».

L'IRSM explicite qu'il convient à ce niveau de distinguer les risques par rapport aux gammes d'énergie émises :

- « Les gammes d'énergie sont très différentes : plusieurs MeV pour les systèmes par électrons et moins de 100 keV pour les systèmes par rayons X. En conséquence, le pouvoir de pénétration des rayonnements n'est pas le même, ce qui conduit à des risques d'exposition et à des dispositions de radioprotection différentes, en particulier pour le personnel. Concernant les systèmes par électrons, il faut noter que même si une épaisseur donnée d'un matériau peut stopper tous les électrons, ceux-ci produisent du rayonnement X de freinage dans les protections (et dans le patient), qui sont eux-mêmes une source d'exposition de haute énergie.

²⁴ Systèmes dédiés, identifiés dans le dossier de demande sous le terme : « radiothérapie externe basse énergie ou irradiation per-opératoire ».

²⁵ Arrêté relatif aux conditions de délimitation et de signalisation des zones surveillées et contrôlées et des zones spécialement réglementées ou interdites compte tenu de l'exposition aux rayonnements ionisants.

²⁶ Fixant les règles techniques minimales de conception auxquelles doivent répondre les installations dans lesquelles sont présents des rayonnements X produits par des appareils fonctionnant sous une haute tension inférieure ou égale à 600 kV.

²⁷ S'appliquant aux appareils électriques fonctionnant sous une haute tension inférieure ou égale à 600 kV et destinés à émettre des rayonnements X, mobiles ou non.

- *Les gammes de débit de dose nominaux sont différentes : plusieurs grays voire plusieurs dizaines de grays par minute pour les systèmes par électrons (jusqu'à 39 Gy/min pour le Novac 11) et environ 1 Gy/min pour les systèmes par rayons X. Cela conduit à des risques plus importants tant pour le personnel (débits de dose pouvant être supérieurs à 10 mSv/h dans des pièces adjacentes au bloc opératoire) que pour les patients (question de la sécurité des traitements lors de leur délivrance) ».*

Les conséquences directes sont que le renforcement des parois des salles d'intervention avec les appareils à électrons doit être très important « type bunker radiothérapie » pour assurer la radioprotection du personnel dans les locaux adjacents.

En pratique pour la RTPO avec un système d'irradiation de 50 kV tel Intrabeam[®], le bloc opératoire doit être configuré avec les éléments suivants :

- salle plombée y compris les portes par un blindage équivalent à 2 mm de plomb. La contrainte est identique si elle est équipée de vitres permettant de surveiller la salle et le patient ;
- signalétique lumineuse pour notifier les irradiations en cours dans la salle (un signal lumineux commandé par la mise sous tension de l'appareil et un 2^e signal lumineux asservi à l'émission des rayons X) et contacteurs de portes pour identifier une intrusion ;
- absence de toute personne hormis le patient dans la salle pendant l'irradiation ;
- procédure de coupure du faisceau d'irradiation sur intrusion par inadvertance ou volontaire par nécessité d'une intervention médicale immédiate ;
- console externe de commandes de l'appareil de radiothérapie, y compris d'arrêt à distance, report de caméra pilotable et report du monitoring des paramètres d'anesthésie réanimation.

En complément, le personnel intervenant au bloc opératoire lors des RTPO doit être formé aux règles de radioprotection.

► **Gestion de maintenance et des vigilances**

La représentante de l'AFIB relate que la répartition des responsabilités entre radiophysiciens ou personne spécialisée en radiophysique médicale (PSRPM) et ingénieurs biomédicaux est claire. Les radiophysiciens sont responsables du contrôle qualité interne de la RTPO et de l'utilisation de radiations ionisantes et l'ingénieur biomédical est responsable de la bonne exécution de la maintenance du dispositif médical (DM de classe IIb / obligation de maintenance préventive). La traçabilité de la maintenance préventive et curative des appareils de RTPO est effectuée dans les établissements hospitaliers sous la responsabilité des ingénieurs biomédicaux et est tracée sur un logiciel de gestion de maintenance assistée par ordinateur (GMAO). Le plus souvent, l'hôpital choisit un contrat de maintenance « tous risques » pour ce type d'équipement. Le contrat de ce type avec le constructeur du système Intrabeam[®] comprend la calibration des systèmes de contrôle utilisés par le physicien.

La matériovigilance sur les dispositifs médicaux est conduite localement par le correspondant de matériovigilance en lien avec l'ANSM, le plus souvent un ingénieur biomédical ou, dans les grands centres, une structure des vigilances intégrant la matériovigilance. Les déclarations des événements significatifs de radioprotection (ESR) auprès de l'ASN et de l'ARS compétente sont de la responsabilité des professionnels de la radiothérapie.

L'ASN a indiqué qu'aucune déclaration d'un ESR n'avait été faite pour un dispositif de RTPO (date de réponse le 18 janvier 2016).

► Contrôles qualité et dosimétrie en RTPO

L'ASN stipule que les obligations réglementaires des décisions de l'ANSM (juillet 2007²⁸) relatives aux contrôles de qualité ne s'appliquent pas aux dispositifs de RTPO utilisant des rayons X de basse énergie. Pour les DM utilisant des électrons, les contrôles sont à adapter.

Les paramètres dosimétriques à définir pour chaque patient sont le volume cible (taille et épaisseur / profondeur de prescription) pour déterminer dans un cas (électrons) l'énergie du faisceau et dans l'autre cas le temps de traitement. La dose de 20 Gy en une séance se traduit dans la conception du système Intrabeam[®] par 20 Gy à la surface de l'applicateur ou 5 à 7 Gy à 10 mm de l'applicateur.

L'IRSN explicite la problématique : « *Les protocoles et les techniques habituelles de dosimétrie en radiothérapie externe ne s'appliquent pas en RTPO. La dosimétrie en RTPO est plus grossière qu'en RTEC et doit être réalisée en temps réel au cours de l'intervention. Pour les systèmes à rayons X, compte tenu de la très faible distance entre le point d'émission des rayonnements et la zone à traiter, le positionnement et la fixation du dispositif de traitement sont cruciaux pour garantir la précision de la délivrance de la dose (l'effet « distance » est très important pour les faibles distances à la source). Pour les systèmes à électrons, il n'y a pas de protocole de dosimétrie adapté et la géométrie d'irradiation ne correspond pas aux conditions de référence données dans les protocoles de RTEC* ».

Considérant les systèmes par électrons, l'IRSN précise : « *Concernant les patients, la mesure de la dose dans les faisceaux de traitement de très hauts débits (jusqu'à 10 cGy par pulse pour le Novac 11) pose des problèmes techniques particuliers et il n'existe pas à ce jour de protocole national ou international permettant de cadrer l'étalonnage de ces faisceaux* ». Cette PP rajoute que des publications décrivant une technique de dosimétrie *in vivo* ont été récemment publiées (en 2012 et 2015) avec chaque type d'irradiation.

Certaines PP expriment des réserves ou soulignent des manquements dans la mise en œuvre de la technique de RTPO vis-à-vis des garanties de limite de toxicité pour les patients :

- l'IRSN et la SFRP considèrent qu'au vu des fortes doses unitaires administrées l'impact radiobiologique pour le patient serait à étudier car le risque n'est pas négligeable et une éventuelle radio-susceptibilité individuelle devrait être recherchée et prise en compte préalablement à une irradiation massive de l'ordre de 20 Gy en une séance grâce à des méthodes mises au point dernièrement ;
- Les PP (SFPM, IRSN, ASN) indiquent que les outils de contrôle sont fournis par le fabricant de l'Intrabeam[®], mais la SFPM ajoute : « *il serait souhaitable de pouvoir proposer aux professionnels des recommandations en matière de contrôle de qualité, de dosimétrie (faisceau étalon de calibration pour les détecteurs utilisés dans la mesure de la dose) et « des outils » de contrôle de la dose prescrite, de distribution de dose indépendants de l'industriel mériteraient d'être développés* ».

3.3.3 Planification, organisation au bloc opératoire d'un acte de RTPO

Les modalités décisionnelles de réalisation de RTPO à une patiente atteinte d'un cancer du sein de stade précoce sont variables en France, en l'absence de RCP préopératoire dans certains centres. Mais l'indication est toujours portée par le radiothérapeute en concertation avec le chirurgien. Classiquement avant l'intervention, en plus de la consultation avec le radiothérapeute qui confirme *in fine* l'indication de RTPO, la patiente a une consultation avec le chirurgien et une avec un anesthésiste.

²⁸ Décision du 27 juillet 2007 fixant les modalités du contrôle de qualité externe des installations de radiothérapie externe et informations complémentaires (89) « Audit du contrôle de qualité interne et externe des installations de radiothérapie externe » disponibles sur :

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2282a60c01e2dcf1f972a2e9682848cf.pdf.

L'ensemble des PP sollicitées sur ce point (CNAR, SFCO, SFRO, UNAIBODE, AFIB, UNICANCER) expliquent que la mise en œuvre de la RTPO nécessite une planification spécifique permettant de coordonner l'ensemble des acteurs sur des créneaux hebdomadaires dédiés. En pratique, des plages horaires le plus souvent par demi-journée sont prévues dans le planning de la ou des salles d'intervention équipées, généralement utilisées également en radiologie interventionnelle. La nécessité d'une organisation multidisciplinaire efficiente est soulignée.

Les représentantes de l'UNAIBODE notamment explicitent que l'exigence première de la RTPO est une coordination optimale pour un enchaînement des étapes successives de l'intervention sans temps mort. Ce n'est toutefois pas une spécificité de la RTPO, puisque d'autres interventions effectuées avec des techniques récentes ont les mêmes contraintes. Le bénéfice d'une anticipation est grand pour le patient (durée de l'intervention et risque de complications), l'équipe chirurgicale et les intervenants extérieurs au bloc. Ces séquences avec interactions de plusieurs services sont coordonnées par l'infirmier(ère).

Le radiophysicien est responsable de l'appareil et de la source radioactive : il a obligation d'effectuer, avant chaque irradiation de personne, un contrôle qualité de l'appareil de délivrance des rayons ionisants (mécanique, électronique) puis un contrôle du débit de dose (vérification du débit et de l'isotropie de la dose) avec les outils livrés dans l'équipement, qui reste valide s'il est réalisé dans les 36 heures précédentes. Le physicien en charge de ces contrôles doit intervenir suffisamment tôt, pour permettre un éventuel remplacement du mini-accélérateur et éviter d'annuler les séances de RTPO.

La complexité de la planification est encore accrue, lorsque des repérages radiologiques de la zone à opérer sont nécessaires, si la recherche isotopique et/ou colorimétrique du ganglion sentinelle est effectuée ou si des analyses macroscopiques sont faites en extemporané par le pathologiste sur la pièce opératoire (histologie, berges de sécurité). S'agissant de cas particuliers ces éléments sont dans le compte-rendu en annexe.

Selon les centres, l'organisation en salle est soit basée sur l'ancienneté de la pratique locale et une documentation limitée à des aides mémoires, des répertoires écrits, soit repose sur des protocoles écrits (dont un spécifique à la RTPO) élaborés dans un système d'assurance qualité global.

En cas de RTPO, l'IBODE doit prévoir une organisation de travail autour de la table d'intervention différente de celle d'une tumorectomie simple, du fait de l'occupation d'espace par l'appareil. Ces changements sont facilités par du matériel mobile de bloc. Du matériel supplémentaire, comme des écarteurs de Beckmann pour protéger la peau de l'irradiation, est nécessaire.

L'acte de RTPO est réalisé sous anesthésie générale (AG). Une bonne entente et coordination radiothérapeute / chirurgien sont essentielles. En cas de RTPO, la SFCO indique que l'incision de tumorectomie peut être modifiée par la contrainte de positionnement du bras de l'accélérateur et de l'applicateur rigide : elle est faite le plus souvent à l'aplomb du site opératoire. Les PP (SFRO) ont expliqué que le geste présente des spécificités selon l'applicateur utilisé et le type de rayonnement par électrons ou rayons X. Pour les PP pratiquant l'acte, le risque hémorragique avec formation d'hématomes qui obèrent la pénétration donc l'efficacité des rayons X dans les tissus mammaires doit être maîtrisé par une hémostase très soignée de la part du chirurgien.

Le radiothérapeute intervient au bloc après l'exérèse pour procéder avec le chirurgien à la détermination de la taille de l'applicateur, dictant avec le système Intrabeam® la durée d'irradiation. La mesure du lit tumoral (plus grand diamètre de la loge de tumorectomie), la connaissance du diamètre tumoral (idéalement en extemporané ou sur le bilan d'imagerie préopératoire selon un représentant de la SFRO) permettent de guider le choix du diamètre de l'applicateur.

La dose de 20 Gy utilisée maintenant systématiquement avec le système Intrabeam® est issue des premiers essais dans le sein avec ce système et n'a pas fait l'objet de recherches complémentaires.

Les PP (SFRO et SRCO) exposent que les difficultés de nature chirurgicale rencontrées pour réaliser une RTPO sont rares : en présence de petit volume mammaire ne permettant pas d'englober la sphère de l'applicateur, de tumeur dans le quadrant supéro-interne ou le sillon sous mammaire. La représentante de la SFCO rapporte que chez les patientes plus âgées, il existe un risque plus élevé de complications (cystostéatonecrose) car les glandes mammaires sont en involution adipeuse : il est préférable de limiter la chirurgie et de faire un décollement cutané plus limité.

L'introduction [et le retrait] de l'applicateur sphérique du corps de la patiente est fait par le chirurgien en conditions stériles. Une à trois bourses chirurgicales sont effectuées afin que les parois tissulaires enserrant parfaitement l'applicateur, mis en place de façon stérile par le chirurgien. La peau est écartée par un écarteur de Beckman (ou des points) et positionnée par le chirurgien à 1 cm minimum du manche de l'applicateur. La représentante de la SFCO conseille de placer une compresse humide autour du manche de l'applicateur en superficie entre les berges cutanées et l'applicateur pour utiliser la fonction isolante de l'eau vis-à-vis des rayons d'irradiation et se prémunir ainsi d'une proximité trop grande de la peau en cas de mobilisation inopportune du dispositif (par exemple, si l'anesthésie s'avérait insuffisante pendant l'irradiation, avec réveil de la patiente). La pose d'un drain n'est pas systématique lors de la fermeture de la plaie après RTPO.

L'ensemble des professionnels doit sortir de la salle avant la mise sous tension de l'appareil d'irradiation. Suivent les vérifications par le physicien que la salle d'intervention est vide et par l'anesthésiste que le report des constantes sur les écrans extérieurs est effectif. Pendant l'irradiation, quatre professionnels sont obligatoirement présents dans la zone extérieure proche : le chirurgien, l'anesthésiste, le radiothérapeute responsable de la prescription de dose et le physicien.

► Mobilisation du bloc opératoire et des personnels

Pour un acte de RTPO : les PP pratiquant l'acte rapportent que :

- la RTPO mobilise de 1 h 30 à 3 heures d'occupation du bloc opératoire suivant que des examens anatomopathologiques de la pièce d'exérèse et des ganglions sentinelles sont pratiqués ou pas ;
- la durée d'irradiation par le système Intrabeam® - de 20 à 45 minutes - dépend du choix de l'applicateur et se situe en moyenne autour de 30 min pour les tailles d'applicateurs utilisées le plus fréquemment. Par rapport à une tumorectomie simple, elle allonge la procédure d'une heure supplémentaire mais ce temps peut être réduit à 45 voire 30 minutes dans un centre pratiquant cet acte depuis de nombreuses années avec de très bonnes coordinations et collaborations multidisciplinaires. Ainsi, la réalisation d'une RTPO requiert :
 - pour l'anesthésiste, une présence supplémentaire de 1 à 1 heure 15 par intervention ;
 - pour l'équipe chirurgicale, un temps additionnel au bloc de 45 min environ ;
 - pour le radiophysicien, 2 heures de présence en moyenne au bloc ;
 - pour le radiothérapeute, 45 min de présence en moyenne au bloc ;
- pour le pathologiste, les PP répondent : « *si l'examen extemporané macroscopique est pratiqué de manière systématique dans cette indication, une disponibilité accrue des pathologistes sera nécessaire. Le temps passé en examen extemporané retentit inévitablement sur le temps qu'il est possible de consacrer à l'examen définitif* ».

Toutes les PP ont un point de vue similaire indiquant que la RTPO n'engendre pas d'allongement de la durée d'hospitalisation (2 nuits au maximum). Si les locaux (salle équipée et agréée en secteur ambulatoire), et l'organisation le permettent (intervention réalisée le matin ou en tout début d'après-midi), la tumorectomie associée à la RTPO peut être réalisée en ambulatoire lorsque tous les critères de la chirurgie ambulatoire sont réunis. Dans ce cas, la patiente recevra un appel téléphonique par un cadre le lendemain. La visite postopératoire est planifiée à 10 jours avec le chirurgien et le radiothérapeute. Le suivi postopératoire au long cours auprès du radiothérapeute est d'une visite une fois par an pendant 5 ans.

► Gestion des risques peropératoires

Risque anesthésique

Pour le CNAR, le protocole anesthésique est inchangé dans la nature des produits pour l'AG. L'allongement de la durée d'anesthésie par la RTPO et les modalités d'administration, qu'il faut prévoir dans le protocole, n'entraînent pas pour la patiente de changement de risque anesthésique. Il est à noter que le positionnement de l'accélérateur Intrabeam[®] ne permet pas une surveillance visuelle optimale (au niveau de la tête). Ce point est pris en considération par les médecins et infirmiers anesthésistes et n'entraîne pas de risque additionnel pour la patiente. Deux risques nécessitent une attention particulière dans le contexte de surveillance à distance de la RTPO :

- si la technique de détection du ganglion sentinelle par administration de bleu patenté est pratiquée, elle peut provoquer la survenue d'une réaction d'hypersensibilité immédiate, pouvant mettre en jeu le pronostic vital par choc anaphylactique. L'intolérance au bleu patente se déclare avec notamment des manifestations cutanées spécifiques 30 à 60 min après l'injection, au moment où la patiente est irradiée et la surveillance faite à l'extérieur ;
- le bleu peut perturber le monitoring de l'oxymétrie de pouls : l'anesthésiste doit tenir compte de ce phénomène dans l'interprétation des chiffres de la saturation artérielle de l'hémoglobine (SpO₂), ce qui est plus délicat dans cette configuration à distance.

Il convient donc d'être en mesure d'agir immédiatement auprès de la patiente avec activation de la procédure d'arrêt de l'accélérateur de particules. La procédure interrompue peut être reprise et menée à son terme, avec un décalage correspondant.

Risques liés à l'équipement (logistique, irradiation)

Outre les contrôles avant l'entrée en salle d'opération, le physicien valide le plan de traitement (taille de l'applicateur, dose prescrite et cohérence) établi par le radiothérapeute.

La représentante de l'AFIB indique que l'appareil Intrabeam[®] est de manipulation facile, disposant d'un nombre peu élevé de boutons de commande. Les éléments suivants participent à la prévention des risques pendant l'acte :

- verrouillage optique de l'appareil si le bras d'irradiation est mal enclenché dans l'appareil ;
- système de démarrage qui nécessite de confirmer 2 fois l'initiation de l'irradiation ;
- mesure en continu de la dose par comptabilisation des rayonnements diffusés (monitoring de dose).

La SFRO rapporte que les pannes sont exceptionnelles avec l'Intrabeam[®], si les règles d'utilisation et de maintenance sont respectées. L'UNAIBODE souligne que l'appareil d'irradiation est mobile, mais qu'il est relativement encombrant et fragile : une manipulation non minutieuse près de la table d'intervention pendant la préparation de la patiente peut provoquer un dérèglement des paramètres établis par le radiophysicien pour la séance d'irradiation. Elle ajoute que pour maîtriser le risque lié à la détérioration éventuelle d'un applicateur, les centres se dotent de deux (ou plusieurs) exemplaires d'applicateurs pour les tailles les plus fréquemment utilisées (de 3 à 4 cm notamment), et les IBODE veillent à la disponibilité d'applicateurs stérilisés avant les actes programmés.

Le physicien est présent pendant toute l'irradiation afin de répondre à toute interruption du traitement qu'elle soit volontaire (besoin de l'anesthésiste d'aller auprès du patient) ou involontaire (ouverture non voulue de la porte, panne,...).

Selon les radiothérapeutes interrogés, l'utilisation de plaques de radioprotection profonde des organes ou cutanée ne serait pas nécessaire. La rapide décroissance de dose fait que les organes à risque - le cœur ou les poumons - ne sont que peu exposés. Le fabricant Zeiss ne fournit plus de cupule de radioprotection profonde en tungstène depuis plus d'un an. Une telle cupule a été utilisée ponctuellement chez des patientes très minces pour irradiation dans le cadran inféro-externe

où l'épaisseur de la paroi est très limitée. Son installation est contraignante sur le plan chirurgical car elle nécessite découpage et positionnement laborieux.

Les parties prenantes représentatives rapportent que les professionnels du bloc ne portent que des dosimètres passifs car il n'y a pas d'irradiation rémanente dans l'espace après une RTPO.

Risque infectieux

Le représentant du CNAR explique que l'antibioprophylaxie a été généralisée essentiellement pour la lutte contre les staphylocoques par voie injectable 30 minutes avant l'intervention et si nécessaire avec une nouvelle administration après 2 heures. Le document de référence est celui de la SFAR « Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle (patients adultes). Actualisation 2010 », en considérant que la RTPO ne constitue pas un acte de tumorectomie simple, mais qu'il est assimilable à une mastectomie. La SFRO et la SFCO affirment qu'il n'y a pas de surrisque infectieux associé à la RTPO faite avec antibioprophylaxie par rapport à une tumorectomie simple. Cette antibiothérapie est indiquée de fait lorsqu'un repérage radiologique préalable est effectué chez les patientes porteuses de lésions infra-cliniques. Cependant, cette préconisation d'antibioprophylaxie concernant la RTPO n'a été ni validée ni diffusée par l'organisme professionnel. La représentante de la SFCO considère que ce point pourrait faire l'objet d'une recommandation professionnelle.

L'acte de RTPO est réalisé selon les règles des procédures d'hygiène conformes aux recommandations en vigueur dans un bloc opératoire, avec utilisation d'un applicateur d'irradiation stérilisé après chaque usage (dans la limite de 100 utilisations) et le bras de l'accélérateur recouvert d'un manchon/ housse stérile à usage unique. L'UNAIBODE a précisé que cette housse d'une grande envergure est déployée en plusieurs phases et nécessite une vigilance particulière au regard d'une faute d'asepsie toujours possible. Ces représentantes soulignent que le risque global d'asepsie est lié à la multiplication des étapes et des intervenants et de la présence du matériel volumineux : cette situation doit être anticipée dans la planification et la coordination d'ensemble. ce risque est également plus élevé à cause des flux de particules augmentés par les ouvertures et les fermetures de portes des divers intervenants et l'IBODE doit assurer la vigilance sur le respect des règles de bonne pratique d'hygiène par tous les nombreux intervenants de différentes spécialités présentes au bloc pour les besoins de la RTPO. La consommation de matériel stérile, casaques et gants, est très augmentée par la RTPO notamment parce que le radiophysicien et le radiothérapeute s'habillent stérilement, sauf selon les établissements, s'ils n'entrent pas dans le champ opératoire.

Selon les parties prenantes, en fonction des établissements, la stérilisation des applicateurs peut se faire sur site ou être externalisée. L'applicateur de l'Intrabeam® est classé comme dispositif fragile et conditionné de façon individuelle. Les précautions à prendre dans le nettoyage et la stérilisation de cet instrument, sa manipulation ainsi que la gestion des procédures d'hygiène se rapprochent de celles réalisées pour le matériel d'endoscopie.

3.3.4 Recommandations

Les PP ont confirmé qu'il n'existait en France aucune recommandation sur la RTPO :

- ni sur les conditions de réalisation (radioprotection, procédure chirurgicale ou de radiothérapie) ;
- ni pour l'utilisation en termes d'indication.

Dans la mesure où il s'agit de nouvelles techniques et/ou pratiques, l'ASN et l'IRSN considèrent que les recommandations du rapport du GPMED de novembre 2014 « avis sur les conditions de mise en œuvre des nouvelles techniques et pratiques en radiothérapie » sont applicables pour tout type de dispositif de RTPO même si ce rapport ne mentionne pas ces dispositifs.

L'IRSN indique qu'en plus des recommandations italiennes de 2003 (88) il existe des recommandations américaines de l'American Association of Physicists in Medicine (AAPM) relatives à la radioprotection à mettre en place pour chaque type d'appareils (90).

La SFPM répond : « *Il n'existe pas de telles recommandations au niveau français à ce stade, comme cela est rappelé dans le pré-rapport de la HAS. Une tentative (non fructueuse) avait été initiée (pas par la SFPM, mais par certains des physiciens médicaux impliqués dans les résultats de l'AAP INCa) lors de l'AAP INCa* ».

Un Guide des procédures de radiothérapie externe et de curiethérapie a été établi en 2007 sous l'égide de la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Ses objectifs étaient de produire des recommandations visant à optimiser, harmoniser et homogénéiser les pratiques. La seconde édition en attente de publication est réalisée en collaboration avec la Société française de physique médicale (SFPM), va inclure la curiethérapie. Bien qu'elle traite du cancer du sein, il a été confirmé qu'elle n'abordera pas la radiothérapie peropératoire.

Unicancer rappelle que pour l'essai RIOP « dans le cadre de l'accompagnement prévu par l'INCa, des sessions de formation inter-sites concernés ont été réalisées, avec l'élaboration de bonnes pratiques et visites de "validation de l'expertise" sur site de la part du promoteur, l'Institut du cancer de l'Ouest (ICO) ». La SFRO explique que l'audit mis en place consistait en la présence d'un chirurgien, d'un radiothérapeute et d'un physicien qui ont vérifié les règles d'assurance qualité de chaque centre pendant 1 ou 2 procédures, au démarrage des inclusions.

La représentante de la SFCO déplore l'absence de document transversal sur les pratiques de bases et d'une organisation consensuelle de la RTPO sur le plan national. Elle expose que si la technique devait se généraliser, des documents de référence, notamment en termes de bonnes pratiques, devraient être rédigés par les organismes professionnels pour garantir la reproductibilité de la pratique. Ils devraient logiquement être conçus par les sociétés des spécialistes des pathologies mammaires : en première ligne les radiothérapeutes, avec l'appui des chirurgiens.

3.3.5 Formation à l'acte, courbe d'apprentissage de la RTPO

L'IRSN indique que : « La formation initiale des physiciens médicaux (Diplôme de Qualification en Physique Radiologique et Médicale, INSTN, Saclay) comprend un cours dédié à la radiothérapie per-opératoire ».

Des PP (SFRO, SFCO et UNAIBODE) ont relaté que la technique avec le système Intrabeam[®] est simple et que la courbe d'apprentissage est courte (autonomie possible après 5 à 10 patientes). Elle se fait par compagnonnage et les premiers actes sur patients sont souvent réalisés en présence de représentants de la firme. La formation des infirmiers au bloc porte sur la prise en charge des applicateurs (mise en place de la housse stérile, nettoyage, manipulation) et l'agencement de la salle.

La SFRO souligne néanmoins que l'expérience acquise au fil du temps est importante. Si cette technique impose peu de contraintes apparentes sur le plan chirurgical, elle exige une méticulosité dans la préparation chirurgicale (positionnement homogène des tissus autour de l'applicateur, hémostase parfaite, ...). Les patientes à traiter sont plutôt âgées, avec des glandes mammaires en involution adipeuse et d'éventuelles comorbidités, rendant la procédure plus délicate. Cette question est primordiale car la qualité du geste chirurgical, ainsi que l'interaction avec le radiothérapeute, sont le garant d'une irradiation conforme aux performances attendues. Une mauvaise pratique - qui ne peut être perçue à court terme - pourrait conduire à une augmentation du risque de récurrence locale. En cas de problème, la vérification judiciaire d'un référentiel de formation et d'une attestation de formation pourrait être déterminante, alors que pour la RTPO ces conditions ne sont pas actuellement réunies. Elle considère que les modalités d'une formalisation de l'expérience acquise par compagnonnage sont à déterminer et que si une prise en charge de la technique de RTPO était envisagée en France, il conviendrait d'exiger un encadrement de la pratique qu'il serait pertinent de restreindre à des praticiens expérimentés.

Selon les PP, en France, seul l'industriel de l'Intrabeam® propose une formation à ce dispositif :

- une sur site pendant 3 jours, par un ingénieur de la firme pour le personnel du bloc opératoire et de physique médicale ;
- une formation intitulée « *Targit Academy* » réalisée sur 2 jours pour un chirurgien, un radiothérapeute et un radiophysicien, dans un des 2 centres hospitaliers spécialisés dans le système (UCL à Londres et CU à Mannheim). Les premiers centres équipés en France l'ont suivie.

Le représentant du CNPAR rapporte qu'une formation à la RTPO n'est pas indispensable pour les professionnels de l'anesthésie, en dehors de la formation à la radioprotection et à la surveillance à distance qui sont des notions plus générales dans la pratique professionnelle.

Selon l'UNAIBODE, il serait intéressant de réfléchir sur l'opportunité d'ajouter un module sur les radiothérapies pratiquées au bloc (curiethérapie, RTPO, ...) dans la formation professionnelle initiale des IBODE. De façon plus générale, la répartition des fonctions de chaque profession entre le personnel infirmier de bloc et le personnel de radiologie / radiothérapie lors d'interventions faisant appel aux techniques radiologiques, demande à être clarifiée sur le plan national.

3.4 Conclusions sur les conditions de réalisation de la technique de RTPO dans le cancer du sein

Des études pilotes monocentriques (n=10), non comparatives, publiées entre 2005 et 2013 ont relaté la mise en place de la technique chez les femmes atteintes de cancer du sein. Ces études attestent de la faisabilité de la RTPO dans le cancer du sein. Elles informent sur les exigences au plan technique, chirurgical et organisationnel dans l'enceinte du bloc opératoire ainsi que sur les complications et effets indésirables survenant au décours de la procédure. Il ressort de la littérature, dont une recommandation en 2003, qu'une planification, des contrôles de qualité et des coordinations multidisciplinaires sont indispensables pour garantir la réalisation de la RTPO au bloc opératoire.

Elles mettent également en évidence plusieurs types de limitations pour cette technique :

- liées au contexte anatomique individuel, mais pour une proportion faible de femmes ;
- liées à son positionnement en amont des analyses histopathologiques déterminantes dans le processus décisionnel de la prise en charge adjuvante d'un cancer du sein de stade précoce ;
- liées aux mécanismes physiques associés à ce type d'irradiation.

Ainsi, certains des auteurs pointent des changements dans la stratégie thérapeutique ultérieure obérant la pertinence de cet acte pour une partie de la population initialement sélectionnée et traitée.

L'examen de la littérature n'a pas fourni d'information spécifique sur les besoins de formation à la RTPO.

Les parties prenantes indiquent que la technique RTPO est pratiquée dans une dizaine de centres en France dans le cancer du sein, avec un seul système, l'Intrabeam®, à rayons X de faible énergie. La durée moyenne d'irradiation est de 25-30 minutes et le temps d'occupation supplémentaire du bloc opératoire de 45 à 60 minutes. Elles confirment qu'elle nécessite des conditions environnementales respectant d'une part les règles de radioprotection et d'autre part de bonnes pratiques d'hygiène en vigueur au bloc opératoire ainsi qu'une mobilisation spécifique et conjointe des professionnels tant du bloc opératoire que de la radiothérapie. L'investissement de l'établissement de santé se situe au niveau financier et organisationnel.

Le constat d'absence de recommandations professionnelles dans le domaine a été unanimement rapporté par les différentes parties prenantes.

Certaines PP comme les pathologistes soulignent que l'élargissement de sa pratique, si elle nécessitait une mobilisation spécifique de leur spécialité, pourrait représenter une contrainte qui impacterait les capacités à absorber l'activité habituelle.

L'intérêt de la RTPO réside dans sa réalisation en fraction unique au cours d'une procédure commune avec la tumorectomie au bloc opératoire, évitant le schéma thérapeutique contraignant de la radiothérapie externe conventionnelle et présentant des atouts pour la qualité de vie globale des femmes concernées. Elle permet une prise en charge ambulatoire.

Les PP compétentes dans le domaine de la radioprotection (SFRP, ASN, IRSN) s'interrogent sur l'absence de données relatives à l'innocuité de la technique quel que soit le procédé d'irradiation utilisé (impact radiobiologique de dose unitaire élevée et radio-susceptibilité individuelle), et sur la dépendance en France aux outils fournis par l'industriel.

La technique présente peu de difficultés mais certaines contraintes et inconvénients esthétiques selon l'anatomie du sein et la localisation tumorale qui sont maintenant connues et dont il convient d'informer les patientes. Ainsi, l'acte de RTPO paraît simple au premier abord sur le plan chirurgical mais la SFRO et la SFCO soulignent qu'une grande méticulosité doit être portée à la mise en place de l'applicateur chez la patiente car le procédé d'irradiation du système Intrabeam[®] exige une maîtrise totale afin d'atteindre la cible tissulaire escomptée. Ces PP préconisent un encadrement de la pratique à réserver à des praticiens expérimentés et formés.

4. Efficacité clinique et sécurité de la RTPO

4.1 Etudes sur l'évaluation de l'efficacité clinique de la RTPO

Pour rappel, l'efficacité clinique a été évaluée dans les études à partir des paramètres cliniques suivants :

- un changement de stratégie d'irradiation après décision de RTPO exclusive ;
- la récurrence ipsilatérale (locale) ;
- un autre évènement oncologique (nouveau cancer ipsilatéral, cancer controlatéral, métastases, autre cancer) ;
- la survie sans maladie (invasive) ;
- la survie globale.

Les critères de définition de ces paramètres n'ont pas été précisés dans toutes les études (cf. Tableau 6), de même qu'ils n'ont pas tous été évalués dans chaque étude²⁹.

Les résultats sont décrits dans ce chapitre pour chacune des deux modalités d'utilisation de la RTPO par type d'études puis par critère d'efficacité clinique. Ils sont également présentés de façon détaillée en fin de chaque partie de ce chapitre sous forme de tableaux (Tableau 8 et Tableau 10).

4.1.1 Etudes sur l'évaluation de l'efficacité de la RTPO comme radiothérapie exclusive, adjuvante de la chirurgie conservatrice

► Présentation des études

Neuf (9) études identifiées par les critères de cette évaluation avaient pour objectif d'évaluer l'efficacité (et la sécurité) de la RTPO dans le cancer du sein. Parmi ces 9 études, 3 - dont 2 randomisées - ont rapporté des données comparatives avec la RTEC et les 6 autres études ont suivi pendant au moins 4 ans une série de patientes sélectionnées, ayant reçu la RTPO comme radiothérapie adjuvante exclusive d'une tumorectomie. Les études non retenues après lecture *in extenso* sont colligées en Annexe 4, page 140.

Critères d'évaluation de l'efficacité

Le tableau ci-dessous (Tableau 6) permet de constater que sur les 9 études entrant dans l'évaluation, 4 n'ont pas défini les critères de jugement usités. Pour les autres, la définition de la récurrence locale n'est pas homogène : elle se confond avec celle de récurrence ipsilatérale portant sur le sein entier avec histologie identique (43, 55, 91) alors que pour d'autres auteurs, elle est spécifique du site (quadrant) de la tumeur initiale (92). Ces derniers auteurs, Veronesi *et al.* (92) dissocient la notion de vraie récurrence locale dans le même quadrant, de la récurrence ipsilatérale qui est constituée pour eux par la récurrence vraie et la survenue d'un second cancer primaire dans le même sein. A l'inverse, pour Lemanski *et al.* (93) le terme ipsilatéral est associé au quadrant du cancer initial, s'agissant de récurrence.

Il est à noter que le même flou existe dans les recommandations : les recommandations de l'ASTRO (75) mentionnent le terme « récurrence ipsilatérale de tumeur du sein » alors que celle de l'ESTRO (76) utilisent le terme de « récurrence locale, proche du lit tumoral initial » sans définition plus précise.

Ce constat rend d'emblée les comparaisons de données difficiles.

²⁹ N'est pas considéré dans ce propos le paramètre intitulé pour les besoins de l'évaluation « changement de stratégie d'irradiation ».

Tableau 6. 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 |
|---|--|
| Lemanski <i>et al.</i> , 2013 (93) | <ul style="list-style-type: none"> • Récidive ipsilatérale : (ou récidive vraie) définie comme tumeur dans le même quadrant que la tumeur initiale, de même type histologique, et de grade identique ou supérieur ; • Survie sans maladie (DFS) : évènements définis comme récidive locorégionale, récidive à distance ou le décès, calculés à partir de la date de la chirurgie et RTPO jusqu'au décès ou autre événement ; • Survie globale (OS) : calculés à partir de la date de la chirurgie / RTPO jusqu'au décès |
| Bromberg <i>et al.</i> , 2013 (87) | <ul style="list-style-type: none"> • Absence de définition des critères d'évaluation et de date de début de prise en compte dans les calculs |
| Barros <i>et al.</i> , 2014 (43) Hanna <i>et al.</i> , 2014 (94) 2 articles sur la même étude | <ul style="list-style-type: none"> • Récidive locale : définie comme vraie si tumeur dans le même quadrant que la tumeur initiale, ou seconde tumeur primaire, si tumeur dans un autre quadrant que la tumeur initiale ; • Autres termes usités non précisés : survie globale et survie sans cancer du sein et date de début de prise en compte dans les calculs non fournies |
| VanderWalde <i>et al.</i> , 2013 (46) | <ul style="list-style-type: none"> • Absence de définition des critères d'évaluation et des termes usités : récidive ipsilatérale, survie globale, survie spécifique sans cancer du sein |
| Vaidya <i>et al.</i> , (55, 95) | <ul style="list-style-type: none"> • Récidive locale : définie comme une maladie récidivante ou nouvelle tumeur au niveau du site tumoral primaire et du sein ipsilatéral, prouvée par cytologie ou biopsie ; • Toxicité locale ou morbidité avec décès par cancer du sein et décès pour causes cardiovasculaire, décès d'un autre cancer (défini en 2013) ; • Survie globale comprenant la survie sans maladie et la survie sans récidive loco-régionale : calculées de la date de randomisation jusqu'à la date de récidive, de décès ou de dernières nouvelles du patient ; • Ajout de critères exploratoires, en 2014 : <u>récidive régionale</u> : axillaire et sus-claviculaire ; <u>récidive locorégionale</u> : locale et régionale ; <u>récidive à distance</u> : récidive régionale, du sein controlatéral et à distance ; <u>toute récidive</u> : récidive ipsilatérale et toute autre récidive |
| Veronesi <i>et al.</i> 2013 (92) | <ul style="list-style-type: none"> • Récidive ipsilatérale : définie comme tumeur dans le même quadrant que la tumeur initiale (récidive vraie), et second cancer dans le sein ipsilatéral ; • Récidive locale est définie comme une maladie récidivante au niveau du site tumoral primaire et de même type histologique ; • Tumeur secondaire ipsilatérale : nouveau carcinome dans un autre quadrant que la tumeur initiale ; • Métastase distale : toute rechute à distance dans d'autres organes ; • Survie globale : calculée de la date du diagnostic à la date des dernières nouvelles (dernier suivi) ou du décès |
| Cedolini <i>et al.</i> , 2014 (57) | <ul style="list-style-type: none"> • Absence de définition des critères d'évaluation et des termes usités : récidive locale et survie globale et date de début de prise en compte dans les calculs non fournies |
| Kawamura <i>et al.</i> , | <ul style="list-style-type: none"> • Récidive locale : définie comme une maladie récidivante du sein ipsilatéral |

| | |
|--------------------------------|---|
| 2015 (91) | confirmée histologiquement ; <ul style="list-style-type: none"> • Décès associé au cancer du sein |
| Wang <i>et al.</i> , 2015 (96) | <ul style="list-style-type: none"> • Absence de définition des critères d'évaluation (récidive locale), et de date de début de prise en compte dans les calculs |

► Essais cliniques comparatifs randomisés

Deux essais cliniques randomisés ont été retrouvés par la recherche documentaire, qui comparent de façon prospective la RTPO avec la RTEC dans le cancer du sein de stade précoce en traitement adjuvant de la tumorectomie.

Ces 2 essais ont débuté en 2000 avec des effectifs de patientes randomisées conséquents :

- 1305 patientes dans l'essai ELIOT (*ELectroIntraOperative radio-Therapy*), monocentrique et institutionnel mené à Milan (Italie) (92) ;
- 3451 patientes dans l'essai TARGIT (*TARGeted Intraoperative radioTherapy versus postoperative radiotherapy*), multicentrique, qui s'est déroulé dans 33 centres de 11 pays, et dont le promoteur institutionnel est à Londres (Royaume-Uni) (55, 95).

L'objectif d'ELIOT était de démontrer l'équivalence de la RTPO avec la RTEC sur le risque de récurrence locale chez des patientes opérables, par chirurgie conservatrice en partant de l'hypothèse d'un taux de récurrence locale de 3 % à 5 ans pour la RTEC et d'un taux maximum de 7,5 % pour la RTPO permettant de valider l'équivalence, en test unilatéral.

TARGIT-A³⁰ cherche à démontrer la non-infériorité de la RTPO vis-à-vis de la RTEC en termes de récurrences locales basée sur l'hypothèse d'un taux de récurrence à 5 ans de 6 % avec la RTEC et une marge de non-infériorité de 2,5 % pour la RTPO (différence absolue maximum entre les taux des 2 groupes) en situation bilatérale. Des modifications importantes au protocole ont été introduites par amendement en septembre 2004 avec la possibilité de réaliser la RTPO à distance de la tumorectomie, par une réouverture chirurgicale, une fois connus les résultats de l'analyse anatomopathologique. La randomisation a été stratifiée sur la modalité de réalisation : strate prépathologique³¹ (n=2298), strate post-pathologique (n=1153) et troisième strate spécifique pour les patientes avec antécédent de cancer controlatéral. En 2010, une analyse (intermédiaire ?) a calculé un taux de récurrence de 0,3 % [IC95 % : 0,08-1,2] à 2 ans dans le groupe RTEC, beaucoup plus faible qu'escompté, et le nombre de patientes à inclure a été porté à 3432 pour maintenir la puissance statistique de l'essai.

Il est constaté que les hypothèses de base de taux de récurrence à 5 ans avec la RTEC sont différentes entre les 2 essais (taux de récurrence ipsilatérale à 6 % dans le groupe RTEC, double de celui envisagé dans ELIOT), ainsi que la perte acceptée sur le plan clinique (augmentation du taux de récurrences locales par rapport à la RTEC) dans chaque hypothèse d'essai. Pour rappel, la méta-analyse EBCTCG a confirmé en 2005, pour des patientes atteintes de cancer précoce de profil de risque assez similaire, l'effet important de réduction de la survenue de récurrences locales : avec un risque absolu de récurrence locale à 5 ans de 7,2 % avec la radiothérapie et de 25,6 % après chirurgie conservatrice du sein seule (réductions, absolue de 18 %, proportionnelle de 70 %).

- Dans TARGIT, les auteurs acceptent une différence en valeur absolue de 2,5 %, soit une augmentation du risque de 14 % par rapport à l'apport reconnu de la RTEC de 18 %. Ils se ba-

³⁰ Titre complet : "a randomised controlled trial to compare targeted intra-operative radiotherapy with conventional post-operative radiotherapy after conservative breast surgery for women with early stage breast cancer" réalisé en Australie, Canada, Danemark, France, Allemagne, Italie, Norvège, Pologne, Suisse, Royaume-Uni et USA. En France il s'agit des CLCC de Nantes (ICO) et de Bordeaux (Institut Bergonié).

³¹ Strate prépathologique : patientes incluses et randomisées avant la chirurgie d'exérèse, strate post pathologique : patientes incluses et randomisées dans les 30 jours après l'exérèse (amendement au protocole du 27/09/2004).

sent sur des données d'essais débutés vers 1985 avec 5,5 % de récidives à 3,5 ans ou de 5,9 % à 10 ans et pointent que les traitements ne cessent d'améliorer les taux observés ;

- dans ELIOT, sur la base de leurs essais précédents, les auteurs optent pour une différence maximum de 4,5 % (sur la base d'une limite supposée à 7,5 %) en acceptant de fait une augmentation de 25 % du risque de base, ce qui est très important comme concession clinique en termes de récidives locales.

La présentation plus complète de ces essais est disponible dans le Tableau 7 ci-dessous :

Tableau 7. Présentation des essais ELIOT et TARGIT-A

| Essai : Patients critères de sélection | ELIOT Essai clinique monocentrique (Milan, It) (NCT01849133) (92) | TARGIT Essai clinique multicentrique, International (UK+10 pays) 03/2000-06/2012 (NCT00983684) (55, 95) |
|--|--|---|
| Critère d'âge Population incluse | 48-75 ans N= 640 (49 %) < 60 ans ≤ 665 (51 %) | ≥ 45 ans N=1347 (39 %) ≤ 60 ans < 2104 (61 %) |
| Type de tumeur | Carcinome ≤ 25 mm canalaire invasif (80 %) ou lobulaire invasif (8,5 %) ou mixte 3 % autres cancers ER+ : 90,5 %, PgR+ : 78 % | Carcinome ≤ 35 mm canalaire invasif unifocal ER+ : 93 %, PgR+ : 81,5 % |
| Intervention | NOVAC 7 ou LIAC (6-9 MeV) à électrons : 21 Gy (90 % de l'isodose) Collimateur : 4-8 cm Analyse du ganglion sentinelle ± exérèse Quadrantectomie | INTRABEAM® à rayons X 20 Gy (~5-7 Gy à 1 cm) Applicateur : 0,5 - 5 cm ± surimpression du lit tumoral (<i>boost</i>) Analyse du ganglion sentinelle ± exérèse Tumorectomie (marges finales ≥ 1mm) |
| Autre thérapie | Hormonothérapie 74,5 % | Hormonothérapie 66,0 % |
| Comparateur | RTEC de 50 Gy en 25 fractions + surimpression 10 Gy en 5 fractions | RTEC de 40 à 56 Gy ± surimpression de 10 à 16 Gy en plusieurs fractions |
| Critères de jugement principaux | - récidive ipsilatérale : vraie récidive locale (quadrant index) + second cancer (autre quadrant) - survie globale | - récidive dans le même sein (confirmée par anatomopathologie) - survie globale - décès par cancer du sein et autres décès - décès d'origine cardiovasculaire toxicité locale / échelle RTOG) |
| Hypothèse statistique | Essai d'équivalence Taux de récidive locale à 5 ans pour la RTEC : 3 % Equivalence de la RTPO si taux ≤ 7,5 % | Essai de non-infériorité Taux de récidive locale à 5 ans pour la RTEC : 6 % Non-infériorité de la RTPO si différence absolue de 2,5 % maximum entre les taux de récidive locale |
| Tests statistiques planifiés | Estimation des taux de récidives et de survie : méthode de Kaplan – Meier comparaison des taux : test du log-rank analyse par régression logistique | Estimation des taux de récidives et de survie : méthode de Kaplan–Meier comparaison des taux : test du log-rank risque annuel de survenue de récidive |

| Essai : Patients critères de sélection | ELIOT Essai clinique monocentrique (Milan, It) (NCT01849133) (92) | TARGIT Essai clinique multicentrique, International (UK+10 pays) 03/2000-06/2012 (NCT00983684) (55, 95) |
|--|--|--|
| | univariée de rapport des risques instantanés (HR) (modèle de Cox) récidive ipsilatérale et décès régression logistique en analyse multivariée de rapport des risques instantanés (HR) (modèle de Cox) pour facteurs de risque de récidive (groupe RTPO) | locale |
| Modalités de randomisation | randomisation 1 : 1 stratification sur taille de la tumeur : < 1 cm, 1,0-1,4, ≥ 1,5 cm (3 strates) | randomisation 1 : 1 3 strates : réalisation RTPO pendant / après tumorectomie / cancer controlatéral antérieur |
| Période d'inclusion Répartition par randomisation | Inclusions : 11/2000-12/2007 N=1305 RTPO n=651 ; RTEC n=654 Inclus à tort : 66 RTPO / 53 RTEC | Inclusions : 03/2000-06/2012 N=3451 RTPO n=1721 ; RTEC n=1730 RTPO transformé en <i>boost</i> + RTEC n=239 (13,9 % ou 21 %) strate pré-pathologique : n=2298 : RTPO n=1140 ; RTEC n=1158 strate post-pathologique : n=1153 : RTPO n=581 ; RTEC n=572 |
| Modalités de suivi Délai de suivi | Suivi clinique tous les 3 mois, échographie tous les 6 mois, mammographie annuelle Suivi médian = 5,8 ans (4,1-7,7) | Suivi clinique à 3 mois, puis tous les 6 mois, mammographie annuelle A la date du 01/06/2012 : suivi médian = 28 mois (12-52) et, suivi de 44 mois n=2232 (64,7 %) suivi de 5 ans n=1222 (35,4 %) |

ER+ : récepteurs oestrogéniques , PgR+ : récepteur à la progestérone ; RTOG Late Radiation Morbidity Scoring Schema

Résultats des essais cliniques randomisés

- Des résultats d'ELIOT ont été publiés en 2013 après un suivi médian de plus de 5 ans ;
- TARGIT a fait l'objet de 2 publications : les résultats de la première analyse intermédiaire ont été publiés en 2010 et une seconde analyse effectuée en juin 2012 a été publiée en 2014 ;
- Le suivi des patientes était toujours en cours dans les 2 essais au jour de ce rapport, pour l'évaluation de la survenue de récurrences et des données de survie.

Ont été relevés en premier lieu les écarts relatifs au schéma du protocole et à la randomisation rapportés par les auteurs des 2 essais :

Veronesi *et al.* (92) ont rapporté dans leur schéma CONSORT d'ELIOT que sur les 651 patientes randomisées dans le groupe RTPO, 66 n'avaient pas été prises en charge conformément au protocole (par conséquent, l'analyse « *per protocol* » correspondait à n=585 dans le groupe RTPO avec également 53 patientes inclus à tort, soit n=601 dans le groupe RTEC).

- 17 retraits de consentement (1 dans le groupe RTPO et 16 dans le groupe RTEC) relevés dans ELIOT. Dans TARGIT-A, 21 (RTPO) et 53 (RTEC) patientes n'ont eu aucun traitement de radiothérapie et respectivement 9 et 27 patientes de chaque groupe ont retiré leur consentement de participation après la randomisation et avant le traitement ;

- Dans l'essai ELIOT, 48 des 66 patientes considérées comme incluses à tort dans le groupe RTPO l'étaient pour raisons médicales identifiées *a posteriori* (7,4 %) : 15 cas de tumeurs bénignes ou de carcinomes *in situ*, 10 tumeurs de taille supérieure à 25 mm, 4 pathologies métastatiques, 17 tumeurs multifocales et 2 cas de cancer antérieur. Toutefois selon le protocole de l'essai clinique, ces éléments n'ont pas donné lieu à un changement de stratégie thérapeutique.

Changement de stratégie d'irradiation après décision de RTPO exclusive

- Impossibilité logistique : 14 dysfonctionnements de l'appareil à électrons ont été rapportés dans ELIOT ;
- Le protocole TARGIT-A prévoyait une adaptation posologique selon le niveau de risque prévisionnel à l'issue de la procédure notamment avec les résultats d'anatomopathologie. L'ajout d'un schéma de RTEC à la RTPO (mais sans surimpression externe) était conseillé si les données anatomopathologiques indiquaient des marges de sécurité insuffisantes, un carcinome lobulaire, une composante canalaire extensive et une atteinte ganglionnaire : **239 sur les 1571 patientes (15,2 %) réellement traitées par RTPO ont reçu en complément une irradiation par RTEC**. De plus, après randomisation, 42 patientes ont eu finalement une mastectomie dans le groupe RTPO et 34 dans le groupe RTEC, induisant une analyse de la récurrence locale basée sur n=1679 (RTPO) et n=1696 (RTEC).

Récidive ipsilatérale (locorégionale)

- Dans l'essai ELIOT, la survenue de 35 événements dans le groupe traité par RTPO contre 4 dans le groupe traité par RTEC a été observée donnant des taux cumulés de récurrence locale à 5 ans respectifs de 4,4 % [IC95 % : 2,7-6,1] vs 0,4 % [IC95 % : 0,0-1,0] (p=0,0001). Parmi ces récurrences, 21 dans le groupe RTPO contre les 4 survenues dans le groupe RTEC ont été classées comme « vraie récurrence locale », donnant des taux cumulés à 5 ans de 2,5 % [IC95 % : 1,2-3,8] pour le groupe RTPO et de 0,4 % pour le groupe RTEC. Les 14 autres récurrences du groupe RTPO ont été classées en nouveau cancer ipsilatéral avec un taux cumulé de 1,9 % [IC95 % : 0,8-3,1] et de 0 % dans le groupe comparateur (p=0,0001). Le rapport des risques instantanés (HR) de récurrence ipsilatérale était de 9,3 [IC95 % : 3,3-26,3] pour les femmes du groupe RTPO au regard de celles de l'autre groupe. Le taux de récurrences avec la RTPO en fraction unique est toutefois resté inférieur à 7,5 %, borne supérieure de l'hypothèse de l'essai.

L'analyse multivariée par le modèle de régression à risques proportionnels de Cox a identifié comme facteurs doublant le risque de récurrence ipsilatérale à 5 ans avec la RTPO : une tumeur de taille supérieure à 20 mm, pauvrement différenciée, de type triple négatif pour les récepteurs moléculaires et la présence de quatre ou plus ganglions positifs. Finalement, les auteurs ont analysé que ce risque s'établissait à 11,5 % chez les patientes présentant au moins un de ces facteurs de risque soit 199 patientes, alors qu'il n'était que de 1,5 % pour les 452 autres patientes également traitées avec RTPO. Par contre les auteurs n'ont donné aucune information au sujet des marges de sécurité, ni comme critère d'inclusion (y compris les données de l'ensemble de l'effectif traité), ni comme risque de récurrence. Veronesi *et al.* (92) ont pointé le taux très faible de récurrences dans le groupe traité par RTEC (0,4 %) par rapport aux taux précédemment rapportés dans la littérature comme facteur déterminant dans les différences statistiquement significatives entre les groupes : ils ont attribué le succès dans la prévention des récurrences du groupe RTEC à la grande compétence de leur centre en matière de prise en charge des cancers du sein.

- Dans l'essai TARGIT-A, l'analyse intermédiaire de 2010 a fourni les taux de récurrence ipsilatérale calculés à 4 ans par la méthode de Kaplan-Meier de 1,2 % [IC95 % : 0,53-2,71] dans le groupe RTPO vs 0,95 % [IC95 % : 0,39-2,31] avec une différence absolue entre les groupes de 0,25 % calculée par le test du log-rank et un IC95 % [IC95 % : 1,04-1,54], (p=0,41). En 2014, le calcul du taux de récurrence locale à 5 ans donnait l'estimation de 3,3 % [IC95 % : 2,1-5,1] dans le groupe traité par RTPO contre 1,3 % [IC95 % : 0,7-2,5] dans le groupe traité par RTEC (différence de 2 %, p=0,042 ; 23 événements contre 11) alors que le suivi médian dans

l'essai était de 2 ans et 5 mois (12-52 mois). Les différences absolues entre les 2 groupes ont été présentées en proportion binomiale³² avec pour l'ensemble des patientes le calcul d'une différence de 0,72 % [IC90 % : 0,2-1,3].

De plus, cette analyse révèle que dans la strate des patientes ayant reçu la RTPO dans un second temps, à distance de la tumorectomie, l'hypothèse de non-infériorité a été réfutée avec un taux de récurrence à 5 ans de 5,4 % [IC95 % : 3,0-9,7] dans le groupe RTPO et de 1,7 % [IC95 % : 0,6-4,9] dans l'autre groupe, soit une différence absolue (3,7 %) supérieure au 2,5 % de l'hypothèse nulle. De ce fait, dans cette modalité particulière de réalisation de la RTPO, la perte d'efficacité paraît avérée au regard d'un traitement conventionnel de radiothérapie externe.

Autre évènement oncologique

- Dans ELIOT, sont rapportés :
 - ▶ 9 cas de métastases ganglionnaires chez les patientes traitées par RTPO (taux à 5 ans : 1,0 % [IC95 % : 0,2-1,9]) et 2 cas chez celles traitées par RTEC (0,3 % [IC95 % : 0,0-0,8]) (p=0,03) ;
 - ▶ 8 cas de cancer controlatéral chez les patientes traitées par RTPO (taux à 5 ans : 1,1 % [IC95 % : 0,2-2,1]) et 13 chez celles traitées par RTEC (1,7 % [IC95 % : 0,6-2,7]) ;
 - ▶ des taux de métastases à distance proches dans les 2 groupes, 5,1 % vs 4,8 % ;
 - ▶ les autres cancers primaires, avec la survenue de 20 cas dans le groupe RTPO (2,5 % [IC95 % : 1,2-3,8]) et 22 dans le groupe traité par RTEC (3,2 % [IC95 % : 1,8-4,7]) (ns).
- Dans TARGIT-A, le taux de récurrence toutes localisations confondues (critère exploratoire ajouté en 2013), calculé à 5 ans, était de 4,9 % [IC95 % : 3,5-6,9] dans le groupe RTPO (n récurrences = 46) et de 4,4 % [IC95 % : 3,0-6,4] dans le groupe RTEC (n=37).

Survie sans maladie (invasive)

- Dans l'essai TARGIT-A, les décès attribuables en 2014 au cancer du sein ont été estimés (par un expert en insu du traitement) à 36 cas, répartis en 20 dans le groupe RTPO vs 16 dans le groupe comparateur ; les taux à 5 ans de décès par cancer du sein s'établissaient respectivement à 2,6 % [IC95 % : 1,5-4,3] et 1,9 % [IC95 % : 1,1-3,2] (ns).
- Dans ELIOT, 23 décès (RTPO) vs 20 (RTEC) (2,1 % vs 2,0 %, p=0,56) étaient attribuables au cancer du sein (ns).

Survie globale

- Dans l'essai ELIOT, aucune différence significative en termes de survie globale n'a été observée entre les patientes traitées par RTPO (n=34 décès) et les patientes traitées par RTEC (n=31 décès), soit des taux respectifs de survie globale à 5 ans de 96,8 % [IC95 % : 95,3-98,3] et 96,9 % [IC95 % : 95,5-98,3].
- Dans TARGIT, le taux cumulé de mortalité globale à 5 ans était de 3,9 % chez les patientes traitées par RTPO [IC95 % : 2,7-5,8] et de 5,3 % [IC95 % : 3,9-7,3] chez celles traitées par RTEC avec 37 vs 51 décès (p=0,099). Les décès non liés au cancer du sein étaient significativement plus nombreux dans le groupe RTEC (n=35), que dans le groupe RTPO (n=17) correspondant à un taux de 1,4 % [IC95 % : 0,8-2,5] vs 3,5 % [IC95 % : 2,3-5,2] (p=0,0086). Vaidya *et al.* (55, 95) ont avancé l'affirmation d'un plus grand nombre de décès de cause cardiovasculaire imputables à la toxicité cardiaque de la RTEC, 11 décès vs 2 dans le groupe RTPO. Ces auteurs ont également fourni des valeurs de survie par sous-groupes qui ne sont pas rapportées dans le présent rapport car considérées comme exploratoires.

Observations sur les résultats de l'essai ELIOT

Pour l'essai ELIOT, les résultats présentés dans la publication de Veronesi *et al.* (92) sont ceux de l'analyse en intention de traiter qui comprend toutes les patientes randomisées, qu'elles aient été

³² Proportion binomiale : correspond au rapport du nombre de récurrences sur le nombre de patients.

traitées ou pas. De plus, aucun traitement de radiothérapie externe complémentaire (ou de rattrapage au vu des données anatomopathologiques finales) n'a été effectué chez les patientes randomisées dans le groupe RTPO. A l'opposé, il convient de noter que les patientes du groupe RTEC ont eu en complément une surimpression externe du lit tumoral, qui ajoute son effet protecteur spécifique vis-à-vis de la récurrence locale. Les auteurs indiquent que l'analyse suivant le protocole (*per protocol*) conduit à des résultats similaires sur le plan statistique. Ainsi, les auteurs se sont mis en situation de rigueur maximale, avec une attitude médicale radicale vis-à-vis de la RTPO dont l'utilisation exclusive a été maintenue chez toutes les patientes éligibles selon les critères préopératoires définis dans le protocole.

Discussions autour de la présentation des résultats de l'essai TARGIT-A

Les questions soulevées par les résultats de TARGIT-A tels qu'ils sont présentés par leurs auteurs dans la publication de 2014 sont nombreuses et une véritable polémique a agité la communauté médicale sur le plan international à travers des échanges dans les revues médicales³³ (97-99). Comme l'a rappelé un éditorialiste (100), les principales critiques à l'encontre de l'analyse et des interprétations des résultats de l'essai TARGIT sont de plusieurs ordres :

- **Au plan de la gestion d'un essai clinique international**

L'essai TARGIT-A est présenté comme un essai pragmatique selon le protocole disponible sur le web (site : http://www.nets.nihr.ac.uk/data/assets/pdf_file/0007/51892/PRO-07-60-49.pdf), ce qui permettait aux centres de définir des critères de sélection plus restrictifs que le protocole global. Les centres participants devaient obtenir une confirmation du centre opérationnel après vérification du contrôle qualité de l'appareil après installation. De plus, un traitement par le système Intrabeam[®] devait être réalisé sur cinq patientes avant le début des randomisations, suivi d'un audit sur site par un représentant du comité de pilotage. Sur d'autres plans par contre, les centres avaient la liberté de procéder suivant les modalités locales. Des détracteurs relèvent la grande complexité de l'essai avec des modalités très différentes de prise en charge (101). Ils soulignent que du fait de l'absence de procédures de qualité communes, chaque centre appliquait ses propres référentiels pour la planification et le traitement par RTEC, ainsi que pour la décision du schéma de RTPO (exclusif ou en surimpression). Nonobstant, des déviations au protocole³⁴ nombreuses (non-respect du traitement alloué, absence de traitement, ...) ont été rapportées : ainsi, 78 patientes ont reçu le schéma posologique de RTEC (4,5 %), alors qu'elles avaient été randomisées dans le groupe RTPO et inversement 12 randomisées en RTEC (0,7 %) ont reçu une irradiation par RTPO. *In fine*, respectivement 1571 (91,3 %) et 1590 (91,9 %) patientes ont reçu le traitement alloué par la randomisation. Ainsi, ces écarts conduisent à une hétérogénéité non négligeable des conditions étudiées.

- **Au plan méthodologique et statistique**

- ▶ plusieurs auteurs ont objecté que le suivi médian dans l'essai n'était que de 2 ans et 5 mois (12-52 mois) pour l'effectif total et que la projection à 5 ans des estimations de récurrence ne pouvait être que peu précise et peu robuste ;
- ▶ un auteur souligne que sont principalement présentés les résultats d'un sous-groupe qui sont plus favorables que les données de l'ensemble de l'effectif, ce qui statistiquement n'est pas correct (97). Un autre ajoute que ces analyses en sous-groupes conduisent à ce que les données de certaines patientes soient utilisées plusieurs fois, remettant en cause la validité des analyses (102) ;
- ▶ le choix du test d'analyse de la différence absolue entre les 2 groupes par les proportions binomiales pour infirmer ou confirmer la non-infériorité de la RTPO est critiqué, sur sa validité au vu de la durée médiane de suivi (102) et sa fiabilité dans le contexte de l'essai, car seulement 35 % des patientes ont atteint un suivi de 5 ans. Ainsi, ils expliquent que dans cette méthode les patientes ayant

³³ Il s'agit de « *The Lancet* » 383, 17 May 2014 et « *International Journal of Radiation Oncology* », éditorial des numéros 91(2) et 92 (3).

³⁴ http://www.nets.nihr.ac.uk/data/assets/pdf_file/0007/51892/PRO-07-60-49.pdf : protocole de l'essai clinique version 5.1 July 2010.

un suivi très court (dont avec un risque plus faible de récurrence) ont le même poids que celles suivies plus de 5 ans (103). L'actualisation en août 2015 du rapport d'HTA effectué par l'Université McGill de Montréal (Québec, Canada) soutient que la présentation des résultats de 2014 n'est pas conforme à ce qui est attendu selon les standards statistiques et les tests qui étaient définis dans le protocole de l'essai et appliqués en 2010 : taux de récurrence ipsilatérale calculés par la méthode de Kaplan-Meier avec une différence entre les groupes calculée par le test du log-rank avec un IC95 %. Dans la deuxième analyse, en 2014, si le calcul par le test du log-rank est présenté avec le seuil de significativité $p=0,42$, son intervalle de confiance n'est pas fourni. *A contrario*, le calcul de la différence absolue du risque de récurrence entre les groupes est réalisé en proportion binomiale et avec un intervalle de confiance à 90 %. Les statisticiens de l'Université McGill indiquent avoir refait le test du log-rank et son IC 95 %, qui donne la valeur de 2 % [IC95 % : 0,21-3,8], avec un intervalle de confiance qui franchit la limite fixée de 2,5 %.

- **Au plan de l'interprétation des résultats (99, 104)**

- en 2010, des auteurs considéraient prématuré de tirer des conclusions sur l'intérêt de la RTPO, en particulier en termes de survenue de récurrences, au vu des données de la représentation de l'analyse en Kaplan-Meier, puisque seulement 19 % de l'effectif total ($n=420$) avaient atteint un suivi de 4 ans, dont 86 % dans le groupe RTPO avaient été traitées par la RTPO seule (105) ;
- le fait d'avoir initié une strate de patientes ayant reçu la RTPO à distance de la tumorectomie était aussi critiqué par ces auteurs. D'autres auteurs s'interrogent sur la dose réellement délivrée sur le site de tumorectomie, en particulier pour la strate traitée en médiane 37 jours après la chirurgie et suggèrent que cette dose est 2 fois plus faible que la dose standard (17), alors que les promoteurs du registre américain TARGIT-US répondent que cette technique possède une efficacité biologique relative meilleure (106) ;
- certains professionnels (101, 107) contestent que l'on puisse avec un recul médian de 3 ans mettre en avant une toxicité cardiovasculaire plus grande de la RTEC car selon la littérature, elle n'apparaît que dans un délai de 15 à 20 ans. Or les antécédents cardiovasculaires n'ont pas été collectés à l'inclusion alors qu'ils pourraient expliquer la survenue de ces événements cardiovasculaires. De plus, non intégrés dans la randomisation, leur répartition pourrait ne pas être équilibrée entre les deux groupes. Les universitaires canadiens de McGill critiquent également l'assertion d'une toxicité cardiovasculaire plus grande de la RTEC sur la base d'un calcul de l'IC95 % de la différence des décès non reliés au cancer du sein qui est proche de 0 ;
- des auteurs pointent que le risque de récurrence ipsilatérale apparaît 3 fois plus élevé avec la RTPO exclusive qu'en surimpression du lit tumoral suivie d'un schéma de RTEC (2,7 % vs 0,9 %) selon les analyses de données issues des sous-groupes constitués par les auteurs.

Toutefois, les investigateurs de TARGIT réfutent toutes les critiques de façon très virulente (108) s'en référant à la littérature romanesque³⁵, mais n'argumentent pas sur la base des bonnes pratiques statistiques des essais de non-infériorité (109). Il est à noter que parmi les 29 signataires de la publication de 2014 sur TARGIT-A, trois déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt avec l'industrie du secteur (55).

A ce stade de la polémique, des associations de patientes en Grande Bretagne, s'offusquent d'une telle attitude qui ne leur paraît pas respecter les intérêts des patients alors que restaurer leur confiance est indispensable (110).

Des auteurs plaident que dans un contexte de facteurs de risques multiples en cours d'identification pour le cancer du sein, la recherche de la population cible de la RTPO ne peut être abordée de façon simplifiée en édictant qu'une technique puisse apporter toutes les réponses par une stratégie d'adaptation du risque (104). Ils insistent sur le besoin d'essais de qualité irréprochable pour faire avancer les connaissances (99, 111). Des professionnels américains arguant de la difficulté de réalisation des analyses et des interprétations de données dans un schéma de non-infériorité ont proposé en août 2015 qu'un audit statistique indépendant soit réalisé sur les données de l'essai (104).

³⁵ Ils utilisent dans leur réponse de 2015 le titre d'un roman célèbre de Jane Austen « *Pride and Prejudice* (Orgueil et préjugés) », référence de la littérature anglaise de 1813 pour fustiger leurs détracteurs.

Les organismes décisionnels britanniques sursoient à l'actualisation de leur rapport d'évaluation technologique basé sur le système Intrabeam® depuis novembre 2014 (cf. chapitre 4.3).

En conclusion, le traitement des données de TARGIT, publiées en 2014, présentait les limites majeures suivantes :

- les auteurs ont pratiqué des tests statistiques avec un suivi médian de 2 ans et 5 mois avec des durées de suivi très hétérogènes entre patientes (dont un risque de récurrences différent et un nombre d'événements observés vraisemblablement inférieur à celui qui sera observé à 5 ans), alors que l'hypothèse initiale et le calcul du nombre de sujets nécessaire reposait sur un délai de 5 ans [taux de base de 6 % de récurrences locales à 5 ans autorisant une augmentation ou une baisse absolue de 2,5 % (IC95 0,035-0,085) en borne de non-infériorité avec une puissance β de 80 % et 1116 patients par groupe] ;
- les auteurs ont utilisé une présentation des résultats et un test statistique différents de ceux prévus dans le protocole : au lieu d'un intervalle de confiance bilatéral à 95 % associé à un test de log-rank, ils ont présenté la différence absolue des taux de récurrences calculée en proportion binomiale en utilisant un IC à 90 %, qui, plus étroit, diminue la probabilité de franchir la limite de non-infériorité établie initialement dans l'hypothèse. De plus, ils concluent à la non-infériorité de la RTPO, alors que les standards en analyse de non-infériorité, établis notamment par le groupe CONSORT (112) indiquent qu'avec les résultats tels qu'obtenus par l'analyse statistique, il n'est pas possible de conclure que la non-infériorité est maintenue ;
- ils ont réalisé des analyses intermédiaires apparemment non prévues dans le plan statistique et sans ajuster le risque de première espèce α , contrairement aux préconisations en la matière ;
- ils ont mis en avant des analyses en sous-groupes, qui ne peuvent être qu'exploratoires.

Les auteurs de l'essai TARGIT-A ont apporté des modifications dans les analyses des données au regard du protocole initial qu'ils n'ont ni expliquées ni justifiées, ce qui induit une suspicion sur leurs intentions et ne permet pas d'accepter leurs affirmations et leurs résultats.

► Essais comparatifs non randomisés

Un seul essai prospectif, comparatif mais non randomisé, a exposé des résultats d'efficacité de la RTPO comparés à ceux de la RTEC (57). L'étude portait sur un groupe de 77 patientes traitées par RTPO (21 Gy par accélérateur à électrons) et 152 traitées par RTEC, suivies en moyenne pendant 71,6 mois \pm 16. Il est à noter qu'un traitement hormonal a été administré au moins à 85 % de ces patientes qui étaient quasiment toutes ménopausées (âge moyen de 62 ans (\pm 7,4)).

Présentation de l'étude et limites méthodologiques

Dans l'étude de Cedolini *et al.* (57) les patientes ont été réparties selon qu'elles ont ou non choisi le traitement par RTPO ou que l'appareil d'irradiation peropératoire était opérationnel ou pas. Cette étude est sujette à un risque élevé de biais de sélection, puisque la répartition n'a pas été faite de façon aléatoire.

En complément, les auteurs ont constitué un groupe contrôle de 18 patientes qui ont refusé ou qui présentaient une contre-indication à la radiothérapie peropératoire. Selon les données démographiques fournies, elles n'étaient pas comparables aux patientes traitées par radiothérapie externe sur plusieurs facteurs (grade, antécédent familial) ; pour 13 d'entre elles, une mastectomie a été finalement pratiquée. Les résultats concernant ces 18 patientes ne sont pas présentés dans le présent rapport à cause de ces faiblesses méthodologiques. Les auteurs ont également procédé à une analyse en 2 sous-groupes selon l'âge des patientes, inférieur ou supérieur et égal à 48 ans, qui n'ont pas suivi le même schéma radiothérapeutique mais sans stratification initiale. Les résultats portant sur les patientes de moins de 48 ans ne sont pas non plus présentés car il a été considéré que le déséquilibre entre les effectifs faibles des 2 groupes, 27 et 4 patientes, ne permettait pas d'établir de comparaison statistique.

Résultats de l'étude

La série initiale portait sur 247 patientes éligibles à la RTPO selon les critères choisis (cf. Tableau 8), en particulier affectées par un carcinome canalaire invasif unifocal de taille inférieure à 30 mm. Les auteurs ont relaté que 111 patientes éligibles (44,9 %) n'avaient pu bénéficier de la RTPO par indisponibilité de l'accélérateur (problèmes logistiques). Sur les 81 patientes ayant accepté la RTPO (parmi 153 à qui elle avait été proposée), 4 n'ont pas reçu l'irradiation au bloc opératoire après la quadrantectomie, car il ne restait pas suffisamment de tissu mammaire après tumorectomie sur des poitrines de faible volume et des tumeurs mal localisées (faisabilité de 95,1 %). De plus, il est rapporté qu'après administration de la RTPO et, au vu des données anatomopathologiques, 2 patientes (2,6 %) ont subi une mastectomie et 3 une reprise de l'exérèse pour marges de sécurité trop étroites.

Les taux d'incidence cumulée (méthode de Kaplan-Meier) de récurrence locale à 6 ans étaient similaires dans les 2 groupes, de 2,0 % [IC95 % : 0,0-6,2] pour le groupe RTPO et de 2,0 % [IC95 % 0,0-4,6] pour le groupe RTEC.

Le taux brut de survie globale à 6 ans était de 98,7 % dans le groupe RTPO. Les données chiffrées de survie du groupe avec RTEC n'ont pas été fournies, mais les auteurs ont indiqué qu'il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes ($p=0,293$).

Du fait de la méthodologie de faible niveau de preuve de cette étude, ses résultats sont à observer avec une grande réserve.

► Séries prospectives monocentriques utilisant la RTPO exclusive (à des fins de radiothérapie adjuvante)

Présentation des études de série de cas

Six (6) publications ont relaté l'expérience monocentrique de mise en œuvre de la RTPO dans le cancer du sein par des équipes en Europe (dont une en France (93)) aux Etats-Unis d'Amérique (46), au Brésil (43, 87), au Japon (91) et en Chine (96). Il s'agissait pour les six d'essais cliniques protocolisés de phase II, avec avis favorable d'un comité d'éthique et consentement écrit des patientes (cf. Tableau 8).

Ces séries ont porté sur des effectifs comprenant de 38 à 187 patientes dont l'âge moyen variait de 47 à 72 ans. En effet le critère d'âge a été envisagé différemment selon les centres avec la sélection de femmes plus âgées que 64 ans (93), 50 ans (91) et 48 ans (46) ou au contraire traitement par RTPO de femmes jeunes à partir de 26 ans (96), 40 ans (43) ou de 45 ans (87). Elles souffraient toutes d'adénocarcinome canalaire invasif unifocal de petite taille, le critère étant soit moins de 20 mm (93), de 25 mm (87, 91) ou 30 mm maximum (43, 46, 96).

La technique de RTPO usitée est une technique d'irradiation par accélérateur linéaire à électrons à la dose de 21 Gy (6-12 MeV) dans tous les cas, sauf dans une étude lorsque la dose de 15 Gy a été appliquée directement sur la tumeur avant résection (46) (aucune autre étude ayant testé ces modalités thérapeutiques n'a été retrouvée par la recherche bibliographique). Ces études ont été initiées sur des périodes assez proches, de 2003 à 2007, ce qui est important au regard de l'évolution des préconisations de prises en charge et des mesures d'assurance qualité appliquées à la radiothérapie.

Les durées de suivi et de recueil de données se situent en moyenne entre 72 et 50,7 mois.

Principales limites méthodologiques identifiées dans les études analysées (séries de cas)

Ces 6 études exposent les résultats de séries longitudinales de patientes traitées par une RTPO. Du fait de ce plan expérimental de méthodologie non comparative et non randomisée, avec un risque élevé de biais de confusion sur l'étiologie des effets analysés, elles sont à faible niveau de preuve ; leurs résultats sont considérés comme exploratoires.

De plus les faiblesses suivantes sont apparues au cours d'un examen plus approfondi :

- ces 6 études sont monocentriques ;
- les effectifs sont faibles (152 à 32 patientes finalement traitées par RTPO) limitant la puissance des résultats ;
- les populations évaluées ne sont pas superposables notamment en termes d'âge qui est un facteur pronostic important dans la survenue de récidives tant locale que par métastases ;
- des patientes ont été exclues de l'analyse dans certaines études (46, 93) et l'analyse des données a été faite « selon le protocole » et non « en intention de traiter ». Sur le plan méthodologique, cela conduit à des résultats moins robustes et plus favorables à la technique évaluée ;
- les notions de « perdues de vue » ou « d'inclusions consécutives » ne sont pas formulées dans toutes les études ne permettant pas d'apprécier le risque de biais d'attrition (46, 87, 96) ;
- un risque de biais d'évaluation est possible dans les évaluations réalisées en ouvert ;
- bien que le suivi moyen ou médian des 5 études soit supérieur à 48 mois, ces cohortes présentent des durées de suivi des patientes assez ou très hétérogènes, hormis l'étude française de Lemanski *et al.* Ainsi, dans 3 études, il est indiqué comme borne inférieure de suivi des patientes, 3 mois (46), 12 mois (43) et 14 mois (87), ce qui a un effet sur la robustesse de l'analyse ;
- les définitions des événements classant les critères de jugement sont variables d'une publication à une autre, surtout pour la définition de récidive dans le sein traité, ou sont absentes (Cf. Tableau 6 page 60), ce qui limite les possibilités de comparaison entre elles et de méta-analyses des données.

Résultats des études de séries de patientes

Changement de stratégie d'irradiation après décision de RTPO exclusive

- Deux auteurs ont décrit des impossibilités de réalisation de la RTPO pour des raisons logistiques : 1 sur 38 traitements pour Kawamura *et al.* (91) et 4 pour la série brésilienne constituée initialement de 194 patientes (94) ;
- Au bloc opératoire, des équipes ont décidé de ne pas effectuer la RTPO chez certaines patientes pour les raisons médicales suivantes :
 - devant des marges d'exérèse positives pour 4 patientes dans une série de 38 (10,5 %) (91) et 11 patientes sur 187 (5,9 %) dans une autre série (43) ;
 - chez des patientes présentant des tumeurs, multifocales (n=3), de plus de 3 cm (n=1), extensives (n=1) ou des ganglions envahis (n=19), soit 12,8 % de la cohorte initiale (43) ainsi que sur l'histologie de la tumeur (n=1) (91). Barros *et al.* (43) ont pointé qu'au total dans leur cohorte, la RTPO planifiée n'avait pas été faite dans 18,7 % des cas ;
- Le traitement radiothérapeutique par RTPO seule a été ultérieurement considéré inapproprié par l'analyse anatomopathologique finale qui a indiqué la présence de facteurs de risque élevé de récidive :
 - pour 25,4 % des patientes (dont 11 ont été traitées par RTEC et 7 par mastectomie) dans une étude américaine (46). L'équipe française a indiqué dans la publication de 2010 des données de faisabilité de leur série présentée au chapitre 3.1, que 20,7 % des patientes traitées par RTPO exclusive (11/53) n'entraient plus dans les critères d'éligibilité après examen histopathologique complet de la tumeur (83) ;
 - Barros *et al.* ont signalé que des réinterventions avaient été faites pour 9 des 152 patientes traitées par RTPO de leur série (4 pour ganglions positifs et 5 pour marges étroites ou positives).

Deux publications n'ont fourni aucune information sur les conditions de réalisation et les difficultés éventuelles propres à cet acte (87, 96).

Récidive ipsilatérale (locorégionale)

Les taux de récidives locales reportés sont les suivants :

- un taux brut de 4 % à 51,8 mois (96), de 6 % à 54 mois (87) et de 9,5 % à 72 mois (4/42 patientes) dans la plus longue étude dont les auteurs distinguent la récurrence vraie pour 3 patientes (7,1 %) et pour une autre patiente, une tumeur d'un autre type, non détectée auparavant (93) ;
- un taux cumulé de récurrence locale de 3,7 % (méthode de Kaplan Meier) à 5 ans (57 patientes) dans la cohorte de Barros *et al.* (43) avec un taux cumulé de récurrence locale comme premier événement de 3,2 % [IC95 % : 0,8-8,1] (Hanna *et al.* (94)).

Enfin, dans l'essai testant l'irradiation de la masse tumorale avant exérèse les taux actuariels cumulés de récurrence locale étaient élevés : de 13 % [IC95 % : 6-26] à 5 ans, ils ont augmenté à 15 % [IC95 % : 7-29] à 6 ans (46) avec une incertitude élevée au vu de la largeur des intervalles de confiance (nombreuses perdues de vue). Les auteurs en ont déduit que le choix de la population traitée n'était pas concluant, sans mettre en cause le choix de la dose de 15 Gy et les modalités d'administration avant exérèse de la tumeur.

Autre évènement oncologique

Les publications étaient peu informatives pour les autres événements ayant pu survenir pendant le suivi d'au moins 4 ans des patientes, probablement en lien avec les petits effectifs de ces séries. Dans la plus grande cohorte de 152 patientes, au Brésil, Barros *et al.* (43, 94) ont observé la survenue de 2 métastases à distance, de 3 rechutes axillaires et d'un cancer controlatéral.

Survie sans maladie (invasive)

Les résultats rapportés pour les taux de survie sans maladie (cumulés par méthode de Kaplan-Meier) étaient de façon très similaire à 5 ans de 92,7 % (71,1-97,6 %) dans la cohorte française (93) et de 92,5 % dans une des séries brésiliennes (94). Après en moyenne 52 mois de suivi, il était de 100 % pour les 50 patientes dans l'autre série brésilienne, celle de Bromberg *et al.* (87).

Survie globale

Une survie globale de 100 % est rapportée à 4 ans (52 mois) (87) et à 6 ans (93) dans deux études dans lesquelles les patientes avaient un âge supérieur ou un âge moyen de 65 ans et de 96,9 % (taux brut) à 6 ans (91) dans la troisième (1 seul décès sur un effectif de 32). Elle était de 100 % (96) après 52 mois et de 97,8 % en taux cumulé à 5 ans (43, 94) dans la dernière série, apparemment sans que l'âge moyen plus bas n'influe très fortement sur ce critère.

Par contre, le taux de survie globale n'était que de 94,3 % à 69 mois (proche de 6 ans) par la technique d'irradiation de la tumeur entière bien que les auteurs (46) revendiquent un taux de survie spécifique sans cancer du sein de 100 % (*disease-specific survival rate* : définition du NCI, calcul qui ne prend pas en compte les autres causes de décès).

Conclusions sur l'évaluation de l'efficacité de la RTPO exclusive dans les études cliniques

Le protocole de l'évaluation de la RTPO exclusive en situation adjuvante dans le cancer du sein a retenu 9 études, dans lesquelles environ 2400 patientes au total ont été traitées par RTPO exclusive.

Ces études indiquent que les modalités de réalisation de la RTPO doivent être très contrôlées dans une temporalité précise par rapport à la chirurgie de tumorectomie. En effet, deux études qui ont testé des modalités différentes de réalisation, ont conclu à un échec, avec des taux de récurrence ipsilatérale plus élevés qu'avec la RTEC.

Plus globalement, les études rapportent des limitations à la réalisation de la RTPO exclusive, ayant plusieurs origines, nécessitant une modification de stratégie d'irradiation afin de conserver aux patientes concernées l'efficacité vis-à-vis des récurrences locales. Ce changement est intervenu pendant la procédure au bloc opératoire dans un nombre de cas allant de 4,9 % à 18,7 % selon les études. Le constat d'insuffisance de la RTPO exclusive peut également être établi après l'irradiation peropératoire pour un pourcentage non négligeable d'autres patientes, de 7,4 % dans l'essai ELIOT, 15,2 % dans l'essai TARGIT, à plus de 20 % dans 2 autres études.

Sur le risque carcinogène, les études présentent des méthodes diverses de prise en compte des événements (récurrences, décès) dont l'hétérogénéité ne permet pas de comparer pleinement les résultats entre eux.

Il n'existe que 2 essais cliniques comparatifs et randomisés (études de non infériorité) sur l'efficacité de la RTPO qui aient fourni des résultats à ce jour. Les conclusions des auteurs sont divergentes quant à la comparaison d'efficacité de la RTPO vis-à-vis du schéma standard de radiothérapie externe, les uns la jugeant moins efficace dans la prévention des récurrences ipsilatérales (essai ELIOT) et les autres non-inférieure sur ce critère et moins toxique, notamment sur le plan cardiovasculaire (essai TARGIT-A) ; les informations sur la survie sont prématurées dans le contexte de la pathologie. Cette différence de conclusion peut avoir sa source dans l'attitude divergente vis-à-vis d'un schéma exclusif par RTPO - maintenu dans ELIOT, complété dans 15,2 % des cas dans TARGIT par de la radiothérapie externe - et dans les modalités de traitement des données. Toutefois, le suivi des patientes de ces essais qui n'avait pas atteint les 5 ou 10 ans des hypothèses au moment des publications, se poursuit et les données finales sont attendues afin de statuer sur l'efficacité de la RTPO qui à ce jour ne repose pas sur des données probantes.

Les séries prospectives de faible niveau de preuve présentent une hétérogénéité importante dans les résultats, amplifiée par leurs petits effectifs ; ainsi, à titre d'exemple, avec un recul de 6 ans les taux de récurrences ipsilatérales vont de 0 à 9,5 %, pour des patientes dont les caractéristiques d'âge, ainsi que le type et la taille de tumeur semblent proches (Lemanski *et al.* (93) et Kurawara *et al.* (91)). Elles n'apportent pas d'informations validées supplémentaires.

Tableau 8. Etudes prospectives d'efficacité de la RTPO exclusive dans le cancer du sein

| Étude Auteurs Type d'étude | Caractéristiques des patientes | Caractéristiques de la procédure | Durée de suivi (mois) [extrêmes] | Critères analysés | Résultats |
|--|---|--|-------------------------------------|---|---|
| <p><i>Cedolini et al.</i>, 2014 (57) Italie (Udine/ Pérouse) Étude prospective, comparative contrôlée non randomisée, Monocentrique 2005-2009</p> | <p>247 patientes éligibles en RTPO : 18 ≤ âge ≤ 80 Carcinome canalaire invasif <30 mm, unifocal N0 ou N1mi, M0 marges > 5 mm 81 patientes acceptant la RTPO dont 77 traitées (ménopausées=100 %), âge moyen 63,3 ans ± 7,4) 152 patientes traitées par RTEC, ménopausées à 85,4 % âge moyen 61,4 ans ± 8,1) 18 non traitées par radiothérapie (RT) âge moyen : 63,7 ans ± 9</p> | <p>accélérateur linéaire LIAC à électrons (6-10 MeV) <u>216 patientes ≥ 48 ans :</u> RTPO (21 Gy) : N=73 RTEC 46 à 50 Gy (23 à 25 séances 6-10 MV) : N=125 non traitées par RT : N=18 (13 mastectomies de secours) <u>31 patientes < 48 ans</u> RTPO (boost) 10 Gy + RTEC 50 Gy : N=4 RTEC 46 à 50 Gy 23 à 25 séances : N=27 Quadrantectomie Analyse du ganglion sentinelle Mammographies et échographies annuelles</p> | <p>Suivi moyen : 71,6 ± 16,0</p> | <p>Faisabilité de la technique Récidive locale, survie globale</p> | <p>RTPO : 4 échecs d'irradiation au bloc opératoire pour conformation (4,9 %) ; 2 mastectomies <u>Age ≥ 48 ans taux cumulé de récurrence locale à 6 ans :</u> - RTPO 2,0 % [IC 95 % 0,0-6,2] - RTEC 2,0 % [IC 95 % 0,0-4,6] - sans RT 6,2 % [IC 95 % 0,0-17,4] RTPO : 1 décès par métastases, taux de survie brute : 98,7 % <u>Age < 48 ans récurrence locale à 6 ans :</u> Boost RTPO : 0/4 RTEC (27 pats) : 8,3 % [IC 95 % 0-22,7] <i>analyse en sous groupes non stratifiée</i></p> |
| <p><i>Lemanski et al.</i>, 2013 (93) France Voir aussi <i>Lemanski et al.</i>, 2010 (83) Étude prospective, non comparative monocentrique 2004- 2007</p> | <p>94 patientes ménopausées RTPO n=53 Age ≥ 65 ans, moyen : 72 ans [66-80] T1N0M0 Carcinome canalaire invasif unifocal, taille médiane : 10 mm (3-19), avec récepteurs oestrogéniques</p> | <p>Varian Saturne 43 à électrons Dose : 21 Gy (6-9 MeV) Analyse du ganglion sentinelle</p> | <p>Suivi moyen : 72 (66-74)</p> | <p>Reproductibilité (dose) Survie sans maladie Survie globale</p> | <p>53/94 traitées (56,4 %) - 11/53 exclues de l'analyse après RTPO sur données anatomopathologiques (20,7 %) Sur 42 patientes : - 4 récurrences ipsilatérales ; taux de survie sans maladie à 5 ans : 92,7 % (71,1-97,6) Survie globale : 100 % (- 2 perdues de vue)</p> |
| <p><i>Bromberg et al.</i>, 2013 (87)</p> | <p>50 patientes ménopausées Age moyen : 65 ans [45-</p> | <p>LINAC à électrons Dose : 21 Gy (6 -9 MeV)</p> | <p>Suivi médian :</p> | <p>Non définis</p> | <p>Récurrence locale 3/50 (taux brut 6 %) Survie globale 100 %</p> |

| Étude Auteurs Type d'étude | Caractéristiques des patientes | Caractéristiques de la procédure | Durée de suivi (mois) [extrêmes] | Critères analysés | Résultats |
|---|--|--|-------------------------------------|--|--|
| Brésil Étude prospective, non comparative monocentrique 2004-2010 | 84] Carcinome canalaire, tubulaire, médullaire, mucineux invasif ≤ 25 mm non extensif, unifocal Grosseur moyenne : 14 mm | Transfert des patients entre BO et salle d'irradiation Analyse du ganglion sentinelle ou exérèse standard Hormonothérapie systématique | 54,2 (14,2-88,2) | | |
| <i>Barros et al.</i> , 2014 (43) <i>Hanna et al.</i> , 2014 (94) Brésil Étude prospective, non comparative Monocentrique 2004-2012 | 187 patientes consécutives RTPO n=152 Carcinome canalaire invasif <30 mm ménopausées : 116 (76,4 %) Age moyen : 58,3 ans (40-85) | LINAC à électrons Dose : 21 Gy (6 -12 MeV) Transfert des patientes vers radiothérapie sauf 35 exclues pendant la chirurgie (18,7 %) Analyse du ganglion sentinelle ou exérèse | Suivi moyen : 50,7 (12-110,5) | Récidive locale comprenant la récurrence vraie ou la seconde tumeur (autre quadrant) toxicité avec CTCAE v 4.0 qualité esthétique : Radiation Therapy Oncology Group (RTOG à 4 classes) | Non réalisation de la RTPO au bloc opératoire après la chirurgie pour raison médicale : 35 exclues (18,7 %) sur : tumeurs multifocales (n=3), de plus de 3 cm (n=1) extensive (n=1), sur marges de sécurité (n=11) ou ganglions envahis (n=19) 9 réinterventions ultérieures (5,9 %) 5 récurrences locales/152 à 50 mois : taux cumulé de récurrence comme premier événement 3,2 % [95 % CI 0,8-8,1] Taux cumulé de récurrence locale à 36 mois 4,6 % (109 patientes) et à 5 ans de 3,7 % (57 patientes) (Kaplan-Meier) 2 métastases à distance, 3 rechutes axillaires, 1 cancer controlatéral : taux de survie sans maladie (92,5 %) à 5 ans 3 décès, taux survie globale (97,8 %) à 5 ans |
| <i>Kawamura et al.</i> , 2015 (91) Japon Étude prospective, non comparative monocentrique 2007-2010 | 38 patientes RTPO exclusive n=32 Age ≥ 50ans, médian : 65 ans (51-80) Carcinome unifocal ≤ 25 mm (médiane 11 mm) N0 (88 %) | Mobetron® à électrons Dose 19-21 Gy (6 -12 MeV) Analyse du ganglion sentinelle ou exérèse Suivi par mammographie et échographie annuelles | Suivi médian : 72 (30-84) | Taux de récurrence locale (ipsilatérale) Survie globale Effets indésirables : (CTCAE) v 3.0 | Non réalisation de la RTPO : • Raison logistique avant BO : - problème technique / appareil n=1 • Raison médicale au BO : marges positives n=4, métastase d'autre cancer à histologie n=1, soit 13, 2% 2 perdues de vue (5,3 %) 0 récurrence locale |

| Étude Auteurs Type d'étude | Caractéristiques des patientes | Caractéristiques de la procédure | Durée de suivi (mois) [extrêmes] | Critères analysés | Résultats |
|---|--|---|---------------------------------------|---|---|
| | Marges > 10 mm traitement hormonal : n=24 (75 %) ER+et/ou PR+ n=29 (91 %) | | | Evaluation de l'aspect esthétique de la cicatrice | Pas de métastases détectées 1 décès non imputé au cancer ; taux brut de survie globale à 6 ans : 96,9 % |
| Wang <i>et al.</i> , 2015 (96) Chine Étude prospective, non comparative monocentrique 2008-2012 | 50 patientes traitées - RTPO exclusive : n=36 (72 %) - RTPO en <i>boost</i> : n=14 Age médian : 47 ans (26-70) Carcinome unifocal tumeur ≤ 30 mm (80 % ≤ 20 mm) (86 % canalaire invasif, 8 % <i>in situ</i>) N0 (84 %) ou N1 récepteurs hormonaux (ER+ et/ou PR+) n=33 66 %) | Mobetron® à électrons Dose 20 Gy (6 -12 MeV) ou 9 Gy+ RTEC 50 Gy Recherche ganglion sentinelle / Technétium ⁹⁹ Suivi par mammographie Evaluation esthétique par plusieurs médecins et moyenne des scores | Suivi médian : 51,8 (22,6-75,7) | Taux de récurrence locale (non précisé) Survie globale Effets indésirables Evaluation de l'aspect esthétique du sein (échelle à 4 classes) | Non réalisation de la RTPO : ND Récurrence locale n=2 (taux brut : 4 %) Survie globale 100 % |
| VanderWalde <i>et al.</i> , 2013 (46) USA Étude prospective, non comparative Monocentrique 2003-2007 | 71 patientes dont 53 traitées en RTPO seule Age ≥ 48 ans, moyen : 63 ans (48-84) Carcinome canalaire ou <u>lobulaire</u> invasif unifocal ≤ 30 mm (médiane 11 mm) N0 | Mobetron® à électrons Dose 15 Gy directement sur la tumeur avant résection Analyse du ganglion sentinelle | Suivi moyen : 69 (3-98) | Taux de récurrence ipsilatérale | 18 changements de stratégie thérapeutique après BO et RTPO, avec données anatomopathologiques finales : 11 RTEC, 7 mastectomies (25,3 %) 8 récurrences ipsilatérales Taux cumulé de récurrence locale à 5 ans : 13 % [95 % CI 6-26] Taux cumulé de récurrence locale à 6 ans : 15 % [95 % CI 7-29] 3 décès (taux brut de survie globale 94,3 %) Taux de survie spécifique sans cancer du sein : 100 % |

* RTPO radiothérapie peropératoire ; ** RTEC radiothérapie externe conventionnelle

4.1.2 Etudes sur l'évaluation de l'efficacité de la RTPO comme surimpression du lit tumoral préalable à la radiothérapie externe adjuvante de la chirurgie conservatrice

Comme détaillé dans le chapitre 1.2.4, les recommandations préconisent d'intégrer une surimpression du lit tumoral (ou « boost ») par irradiation spécifique de la zone de tumorectomie dans le schéma radiothérapeutique, et ce, pour la majorité des situations cliniques (hormis pour les patientes de plus de 70 ans).

La surimpression du lit tumoral - non plus en irradiation externe, mais par RTPO - a été proposée dans le but d'accroître l'efficacité de cette surimpression. En effet, le lit tumoral serait mieux appréhendé en vision directe lors d'une RTPO que par les calculs de volume en situation d'irradiation externe, qui se sont parfois avérés trop restrictifs en termes de volume à irradier (113).

Aucun essai clinique contrôlé et randomisé évaluant l'effet de la surimpression en RTPO comparé à celui d'une surimpression n'a été retrouvé dans la littérature. Selon le registre des essais cliniques étasunien *Clinicaltrials.gov*, un essai randomisé international, avec la participation de 4 centres français, est en cours à la dose de 20 Gy par le système Intrabeam® (*ClinicalTrials.gov* : TARGIT-B n°NCT01792726). Le recrutement des 1796 patientes ne semblant toujours pas être terminé, aucun résultat ne sera disponible avant 2022. Deux autres essais de phase III enregistrés sur ce registre sont aussi en cours de recrutement avec un schéma associant pour l'un une surimpression en RTPO par électrons (10 Gy) à une radiothérapie externe en schéma d'hypofractionnement en première intention (*ClinicalTrials.gov* n° NCT01295723), et pour l'autre, après première récurrence locale (essai HIOB, n°NCT01343459).

► Présentation des études

Ce schéma d'utilisation additionnelle à une irradiation par RTEC correspond aux études les plus anciennes ayant évalué l'intérêt thérapeutique de la RTPO. L'examen des études évaluant l'efficacité de la RTPO en tant que surimpression du lit tumoral montre que la dose de cette surimpression n'est pas standardisée, avec des études ayant testé 9 Gy (105), 10 Gy (58, 114), 10 Gy en dose médiane (6-15) (115) et jusqu'à 20 Gy³⁶ (84, 116). Parmi ces études, 3 correspondaient aux critères de l'évaluation ; le critère d'exclusion des autres étant la durée du suivi post-thérapeutique trop courte pour avoir une pertinence clinique.

Schéma et effectifs des études

Les 3 études examinées sont des études prospectives non comparatives avec des effectifs de 299 patientes en recrutement multicentrique (116), ou de 52 (114) et 50 patientes (58) en monocentrique. La première étude a été réalisée avec le système Intrabeam® avec une surimpression en RTPO à la dose de 18-20 Gy et les deux autres avec un accélérateur à électrons à la dose de 10 Gy, suivie dans ces 3 études d'une radiothérapie externe à la dose totale de 45 Gy à 50 Gy, en fractions de 2 Gy. Une étude indique que la surface moyenne irradiée était de 9,8 cm² [2,2-17,8] (58), l'information n'est pas reportée dans les 2 autres.

Les données complètes sont disponibles dans le Tableau 10 en fin de chapitre.

Critères d'éligibilité et choix de la population cible

Dans 2 études, les patientes étaient âgées en moyenne de 57 (116) et 59 ans (58), mais des patientes jeunes, de 28 ans dans l'une ou de 37 ans dans l'autre ont été incluses. Pour la troisième (114), l'information fournie est que 90,4 % des patientes avaient plus de 50 ans.

Elles étaient porteuses de petites tumeurs de carcinomes invasifs :

³⁶ 20 Gy à la surface de l'applicateur ou 5 Gy à 10 mm de l'applicateur comme intitulé dans la publication de Chua *et al.* (84).

- de moins de 20 mm (T1) pour 80 % des patientes de la cohorte française de Lemanski et al. (58), 84,6 % de la cohorte étasunienne et 78,9 % de la cohorte internationale (116) ;
- entre 21 mm et 30 mm (T2) pour 12 % de la cohorte française (58) et 17,4 % dans l'étude de Vaidya *et al.* (116) ;
- ou jusqu'à 30 mm pour 3 % de cette dernière cohorte voire 50 mm pour 15 % de la cohorte étasunienne de Wong *et al.* (114) ;
- la taille n'a pas été recueillie pour 4 patientes dans 2 études, respectivement sur 50 et 299.

Ces tumeurs avaient pour la plupart des récepteurs hormonaux : 81 % (114), 84 % (58) et 69 % (116).

Les patientes ont reçu un traitement hormonal dans la proportion de 70,0 % (58), 69,0 % (114) et au moins 65 % (sur la base d'information partielle sur 242 patientes) (116), mais très peu une chimiothérapie.

Dans ces cohortes, la totalité (114) ou la grande majorité des patientes n'avait pas d'envahissement ganglionnaire, à 82 % (58) et 68,2 % (116). Wong *et al.* ont signalé que 13 % des tumeurs surexprimaient le récepteur HER-2 et que 21 % avaient des extensions intracanalaires, deux éléments considérés comme facteurs de mauvais pronostic. Ces deux facteurs ne sont pas cités dans les 2 autres études plus anciennes.

Pour ces études, le suivi des patientes se situait en valeur médiane ou moyenne entre 60 mois et 109 mois.

Critères d'évaluation

Les critères d'évaluation adoptés dans les études sont reportés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 9. Critères d'évaluation de l'efficacité dans les études sélectionnées

| Auteur, année de publication, pays (réf) | Critères d'évaluation de l'efficacité et leur définition dans les études |
|--|---|
| Lemanski <i>et al.</i> , 2006 (58) France | <ul style="list-style-type: none"> • Survie sans maladie (DFS) : événements définis comme récurrence locorégionale, récurrence à distance ou le décès, calculés à partir de la date de la chirurgie et RTPO jusqu'au décès ou autre événement ; • Récurrence locale : non définie ; • Survie globale (OS) : l'événement est le décès, calculée à partir de la date de la chirurgie / RTPO jusqu'au décès ou la date de point (juin 2005) |
| Vaidya <i>et al.</i> , (116) UK | <ul style="list-style-type: none"> • Récurrence locale et récurrence ipsilatérale ne sont pas définies |
| Wong <i>et al.</i> , 2014 (114) USA | <ul style="list-style-type: none"> • Contrôle local tumoral, survie globale (OS) et contrôle à distance : absence de définition des critères d'évaluation et des termes usités |

► Analyse méthodologique et limites des études analysées

Les 3 études retenues après sélection correspondent à un suivi longitudinal d'une série de patientes traitées par une surimpression en RTPO, et qui du fait de leur méthodologie non comparative et non randomisée, ne peuvent être considérées que comme exploratoires, en particulier pour l'efficacité. Leur niveau de preuve est jugé faible (cf. Annexe 25), car leur schéma expérimental n'écarte pas les facteurs de confusion constituant les biais suivants :

- l'exhaustivité des données n'est garantie dans aucune des trois études. Ainsi, pour l'étude de Wong *et al.* (114), les auteurs fournissent le numéro d'enregistrement dans le registre étasunien (NCT01215162) qui confirme à la date du 2 octobre 2015 que 65 patientes ont été in-

cluses, alors que l'article ne rapporte que les données de 52 patientes (celles-ci constituant donc 80 % de l'effectif initial), sans aucune explication de la part des auteurs (hormis 5 réexérèses). Vaidya *et al.* (116) rapportent que les inclusions ont été chronologiques, mais ensuite que le nombre de patientes prises en compte dans l'analyse, en dehors des 20 patientes exclues sur un critère histologique, a été diminué de 2 patientes après une première analyse, ce qui pointe que l'analyse présentée n'est pas en intention de traiter et que la qualité du recueil des données dans cet essai international n'était pas de qualité satisfaisante. L'étude de Lemanski *et al.* (58) ne paraît pas basée sur un protocole d'étude clinique validé notamment par un comité d'éthique, mais sur la mise en place d'une nouvelle technique avec ajustement progressif en fonction des événements intercurrents. Le biais de sélection dans ce contexte est probable ;

- le nombre de patientes perdues de vue n'était relaté dans aucune étude (risque de biais d'attrition) ;
- la longueur du suivi des patientes au sein de chaque étude était variable au moment de l'analyse : en moyenne de 109 mois, elle varie du simple au triple entre 60 et 180 mois dans l'étude française (58), le suivi médian de 79 mois fluctue dans le même ordre de grandeur (29-103) pour l'étude américaine, et cette hétérogénéité est très grande dans l'étude multicentrique, dans laquelle le suivi, en médiane de 5 ans, peut n'être que de 10 mois ou à l'inverse de plus de 8 ans. Ceci ne garantit pas la robustesse des données, ce qui s'ajoute au risque de biais de suivi et d'évaluation, fréquent lorsque les données sont collectées en ouvert (connaissance de la nature du traitement) et en dehors d'un suivi protocolisé avec contrôle de qualité prospectif sur les données. En corollaire, les étendues des intervalles de confiance à 95 ou 99 % présentées pour les analyses de survie sont grandes, témoins d'une grande fluctuation autour de la valeur et d'une faible précision de cette estimation. Les effectifs faibles des 2 études concernées est aussi un facteur explicatif de cette insuffisance de puissance ;
- les résultats sont reportés pour des critères d'évaluation qui n'ont pas été clairement définis, notamment la récurrence locale dans les 3 études et les autres critères dans 2 études (Cf. Tableau 9). La probabilité d'erreurs dans la détection ou la qualification des événements est alors importante (biais de classement ou d'évaluation). Dans une publication (116), les données de survie ne sont pas rapportées, alors qu'il s'agit de critères habituels dans la pathologie.

L'étude de Vaidya *et al.* (116) comportait en outre des insuffisances spécifiques sur le plan méthodologique : alors que des récurrences sont décrites, le devenir des patientes n'a pas été rapporté et les données de survie ne sont pas fournies (biais de consignation). Le taux cumulé de récurrences est calculé par la méthode de Kaplan-Meier (1,73 % SE 0,77), mais son intervalle de confiance à 95 % n'est pas fourni. Ces auteurs ne rapportent aucune donnée concernant la toxicité de l'acte et la sécurité des patientes de leur cohorte. Ils procèdent par contre à une analyse comparative des taux de récurrence ipsilatérale avec des essais cliniques randomisés, dans lesquelles la surimpression du lit tumoral a été effectuée en RTEC (30), pour affirmer la supériorité de leur technique, sans que l'on ait la garantie de la comparabilité des populations incluses. Ce type de comparaison historique est assujéti à de nombreux biais de confusion. Enfin, ils utilisent une méthode d'analyse par appariement en créant une population théorique à partir du nomogramme IBTR! publié en 2010, disponible sur Internet, destiné à prédire le risque de récurrence locale à 10 ans à partir de 7 facteurs considérés comme prédictifs. Toutefois, cette analyse - dont les auteurs reconnaissent qu'il s'agit d'un modèle non validé - n'est appliquée qu'à 242 patientes de la cohorte, soit 75,9 % de l'effectif initial. L'exposé de ces données totalement exploratoires n'est donc pas fait dans ce rapport.

► Résultats des études

Changements de stratégie de réalisation de la technique

Une des publications (116) relate 20 exclusions de l'étude sur les 319 patientes sélectionnées (6,3 %) pour reprise chirurgicale (14 mastectomies et 5 reprises d'exérèse), la deuxième (114) rapporte qu'il a été procédé à 5 reprises d'exérèse (9,6 %) entre la RTPO et la radiothérapie ex-

terne pour marges positives ou trop étroites (< 2 mm). La troisième publication indique l'estimation des marges comme critère sélectif lors de l'analyse extemporanée de la pièce opératoire mais ne précise pas le nombre de patientes exclues pour marges insuffisantes (58).

Récidive ipsilatérale (locorégionale)

Concernant les récurrences survenant dans le même sein que la tumeur d'origine, il est rapporté 2 récurrences locales pour les cohortes de 50 (taux brut de 4 %) (58) et 52 patientes, soit un taux actuariel de contrôle local à 7 ans de 98 % [IC95 % : 85-99] (114). Les auteurs ont noté qu'elles étaient survenues chez des patientes avec extension intracanalair (114) ou très tardivement, 8 et 14 ans après le traitement (58). Dans la série de Vaidya *et al.* (116), le taux cumulé de récurrence ipsilatérale à 5 ans était de 1,73 % ± 0,77 et celui de récurrence locale de 1,04 % ± 0,59 après la survenue de 8 récurrences.

Autre évènement oncologique

Dans l'étude française de Lemanski *et al.* (58), 6 cas de métastases à distance étaient survenus, entraînant 5 décès durant le suivi moyen de 9 ans. Après l'apparition de métastases à distance chez 2 patientes, le taux actuariel de contrôle à distance rapporté par Wong *et al.* était de 96 % [IC95 % : 85-98] à 6 ans. Sur 299 patientes, Vaidya *et al.* (116) ont rapporté la survenue de 7 cancers controlatéraux (taux brut de 2,3 %) dont le devenir n'est pas relaté.

Survie sans maladie (invasive)

Le taux cumulé de survie sans maladie à 10 ans était de 83,0 % [IC95 % : 63-92] (58) dans l'étude française présentant le suivi le plus long (8 récurrences au total) ; à 6 ans, 4 récurrences au total étaient survenues dans la cohorte américaine de Wong *et al.* (114), soit un taux brut de survie sans maladie de 92,3 %.

Survie globale

Dans la cohorte française, le taux cumulé de survie globale à 10 ans était de 94,0 % [IC95 % : 82-98] (58), alors que dans l'étude de Wong *et al.* à 6 ans, le taux de survie actuariel était moindre, de 89 % [IC95 % : 74-95], avec 6 décès rapportés.

► Conclusion sur l'efficacité de la RTPO en schéma de surimpression du lit tumoral

Les résultats d'évaluation de l'efficacité de la RTPO en situation de surimpression du lit tumoral ont été recueillis dans trois études présentant une méthodologie de faible niveau de preuve. Elles fournissent des données hétérogènes. Ainsi, Lemanski *et al.* concluaient qu'avec 12 % de métastases, la RTPO n'avait pas freiné la survenue de métastases à distance comme escompté par l'hypothèse physiopathologique (58).

Les études disponibles dans la littérature n'apportent pas de données conclusives sur l'efficacité de la RTPO en surimpression associée à un schéma de RTEC adjuvant en termes de récurrences et de survie dans le cancer du sein après tumorectomie.

Tableau 10. Etudes expérimentant le schéma de surimpression du lit tumoral en RTPO suivie de RTEC (efficacité)

| Étude / Auteurs Type d'étude | Caractéristiques des patients | Caractéristiques de la procédure | Durée de suivi (mois) (extrêmes) | Critères d'efficacité principaux | Résultats |
|--|---|---|--|---|--|
| <p>Lemanski <i>et al.</i>, 2006 (58)</p> <p>Dubois <i>et al.</i>, 1997 (58)</p> <p>France</p> <p>étude prospective, non comparative, monocentrique 1989-1999</p> | <p>50 patientes</p> <p>Age médian : 59 ans (37-76)</p> <p>86 % ménopausées</p> <p>Carcinome</p> <ul style="list-style-type: none"> - canalaire : 23/50 - lobulaire : 10/50 - les 2 : 4/50 - de type inconnu 13/50 <p>adénocarcinome de stade I/II ≤ 30 mm</p> <p>42/50 avec récepteurs hormonaux</p> <p>9 (18 %) avec envahissement ganglionnaire</p> <p>70 % d'hormonothérapie</p> | <p>Varian Saturne 20 à électrons</p> <p>Boost* RTPO** : 10 Gy (dose médiane) 6-13 MeV</p> <p>Sur volume moyen 9,8 cm² (2,2-17,8)</p> <p>RTEC*** pratiquée en médiane 29 jours après (15-175)</p> <p>RTEC : 50 Gy en fractions de 2 Gy avec Co60</p> <p>Exérèse des ganglions axillaires</p> <p>suivi tous les 6 mois (5 ans) puis tous les ans</p> | <p>Suivi moyen : 109,2 (60-180) (perdues de vue)</p> | <p>Survie sans maladie</p> <p>Survie globale</p> <p>Sécurité : CTC v3.0</p> <p>Qualité de vie : QLQ-C30 v2.0 QLQ-BR23</p> | <p>Total des récurrences n=8</p> <p>récurrences locales (à 8 et 14 ans) traitées par mastectomie n=2</p> <p>métastases à distance n=6</p> <p>taux cumulé de survie sans maladie à 10 ans : 83,0 % [IC95 % : 63-92]</p> <p>Décès n=5 :</p> <p>Taux cumulé de survie globale à 10 ans : 94,0 % [IC95 % : 82-98 %]</p> |
| <p>Vaidya <i>et al.</i>, 2011 (116)</p> <p>Royaume uni</p> <p>Étude prospective multicentrique (comparative avec comparaison historique) 1998-2005</p> | <p>319 patientes incluses et 299 analysées</p> <p>Age moyen : 57 ans (28-83)</p> <p>218 ≤ 65 ans > 81 et 96 < 51 ans</p> <p>Carcinome canalaire invasif ≤ 40 mm</p> <p>Atteinte ganglionnaire chez 29,1 % (87/299)</p> <p>81 % d'hormonothérapie (195/242)</p> | <p>Intrabeam® à rayons X</p> <p>Boost RTPO : 18-20 Gy 6-12 MeV</p> <p>RTEC : 45-50 Gy en fractions de 2 Gy</p> <p>9 pats avec RTPO faite 5 semaines après tumorectomie</p> <p>Analyse du ganglion sentinelle ou exérèse</p> <p>suivi clinique tous les 6 mois</p> | <p>Suivi médian : 60,5 (10,0-122)</p> | <p>Non définis</p> | <p>20 exclues de l'analyse pour reprise chirurgicale (14 mastectomies et 5 reprises d'exérèse) (à considérer comme échec de la RTPO)</p> <p>8 Récurrences locales : taux cumulé de récurrence ipsilatérale à 5 ans : 1,73 ± 0,77 %</p> <p>7 cancers controlatéraux</p> <p>Nombre de décès et survie globale : ND</p> |

| Étude / Auteurs Type d'étude | Caractéristiques des patients | Caractéristiques de la procédure | Durée de suivi (mois) (extrêmes) | Critères d'efficacité principaux | Résultats |
|---|---|--|-------------------------------------|---|--|
| Wong <i>et al.</i> , 2014 (114) USA Étude prospective 2003-2005 | 52 patientes analysées Age : 5 ≤ 50 ans > 47 Carcinome invasif taille médiane tumeur : 12 mm (2-26) sans atteinte ganglionnaire (n0) T1/T2N0M0 81 % de récepteurs oestrogéniques 69 % d'hormonothérapie | Mobetron® à électrons 6-13 MeV Boost RTPO : 10 Gy sur volume moyen 9,8 cm ² (2,2- 17,8) RTEC : 48 Gy en fractions de 2 Gy Analyse du ganglion sentinelle ou exérèse suivi à 3 mois puis tous les 6 mois (5 ans), puis tous les ans | Suivi médian : 79 (29-103) | Toxicité aiguë et tardive échelle RTOG Contrôle de la récidive locale Survie globale | 5 reprises d'exérèse après <i>boost</i> (à <i>considérer comme échec de la RTPO</i>) 2 récurrences locales : taux actuariel de contrôle local à 7 ans : 98 % [IC95 % : 85- 99 %] 6 décès dont 2 par métastases ; taux actuariel de contrôle à distance à 6 ans : 96 % [IC95 % : 85-98%] taux actuariel de survie globale à 6 ans : 89 % [IC95 % : 74-95 %] |

*« boost » anglicisme pour surimpression du lit tumoral ; ** RTPO radiothérapie peropératoire ; *** RTEC radiothérapie externe conventionnelle ; QLQ-C30 : Quality of Life Questionnaire core 30 ; QLQ-BR23 : Quality of Life Questionnaire Breast Cancer 23.

4.2 Etudes sur l'évaluation de la sécurité clinique de la RTPO

La sécurité clinique de la RTPO a été évaluée dans les études sélectionnées avec répartition des données sur les critères d'intérêt suivants :

- les complications périopératoires, postopératoires précoces / aiguës (1 mois) et tardives ;
- l'impact de l'acte sur la surveillance clinique et par imagerie (anomalies radiologiques et échographiques) ;
- les conséquences de l'acte sur la qualité de vie liée aux événements de santé et sur l'aspect esthétique du sein.

La dichotomie dans l'analyse entre études axées sur la modalité de radiothérapie exclusive et celles axées sur la surimpression du lit tumoral par RTPO a été maintenue, comme pour l'efficacité.

Les données décrivant des complications aiguës des publications relatives aux conditions de réalisation de la RTPO analysées pour la question 1 de l'évaluation sont présentées en premier lieu, ci-dessous.

4.2.1 Complications peropératoires ou postopératoires aiguës de l'acte de RTPO dans les études de faisabilité

Huit des publications d'expérience précoce de la RTPO présentées au chapitre 3.1 décrivaient les complications relevées au décours et dans les semaines suivant la RTPO :

- des retards de cicatrisations touchant jusqu'à 5 % des patientes (51) ;
- des infections (45, 83) à type de cellulite (82, 84) ou d'abcès, sur lesquels un drainage a été pratiqué (84) ;
- des hématomes (45, 51, 83, 86) ou des séromes palpables (48, 78, 82) pouvant être détectés pour un quart des patientes, chez qui en moyenne 3 aspirations ont été effectuées (45) ;
- des érythèmes (51, 78) pouvant être sévères (grades 3 à 4) dans 1 % des cas (82) mais pour 6,9 % lorsque la RTPO (*en boost*) est suivie de RTEC (84) ;
- des douleurs, modérées pour plus de 11 % des patientes (83), plus rarement sévères (84) ;
- des lymphangites (45, 83), pouvant conduire à une mastectomie (48).

Il est noté que ces complications sont décrites avec l'un ou l'autre des systèmes d'irradiation, sans distinction. Pour certains, la fréquence et le type de ces complications ne présentaient pas de caractère spécifique par rapport à d'autres modalités de radiothérapie.

A contrario, l'équipe de Milan, Veronesi *et al.*, a signalé la première, avec un système d'irradiation par électrons, l'apparition de liponécroses liquides dans le lit tumoral des patientes, associées à un érythème, pour environ 5 % de leurs patientes. Ces symptômes seraient plus souvent associés pour ces auteurs à des masses mammaires contenant des proportions importantes de graisse.

Ces données sur la sécurité de la RTPO collectées lors d'études non comparatives de faisabilité sont soumises à plusieurs limitations, mais elles ont révélé des complications, possiblement caractéristiques de cette modalité d'irradiation.

4.2.2 Evaluation de la sécurité de la RTPO comme radiothérapie exclusive adjuvante de la chirurgie conservatrice

► Présentation des études de sécurité

La recherche bibliographique a retrouvé 21 études entrant dans les critères de l'évaluation de la sécurité de la RTPO exclusive dans le cancer du sein (23 publications). Les études rejetées après lecture *in extenso* sont colligées en annexe.

Toxicité peropératoire, postopératoire aiguë et tardive

Dix-sept (17) publications ont été prises en considération, notamment les études examinées dans l'évaluation de l'efficacité et rapportant des données de sécurité du suivi post-interventionnel (n=8). Au total, ont été retenus (cf. Tableau 11) :

- 2 essais cliniques randomisés - TARGIT-A et ELIOT ;
- 2 essais comparatifs non randomisés (57, 117) ;
- 8 séries prospectives, dont pour une, les auteurs, Mussari *et al.* (118) revendiquaient la sécurité comme objectif principal ;
- 1 étude prospective de sécurité construite par échantillonnage tiré au sort (10 % de représentativité) (119) ;
- 1 registre prospectif (120) ;
- 3 études rétrospectives identifiées comme des sous-études des essais TARGIT-A (34, 121) ou ELIOT (122), ayant chacune un objectif spécifique de sécurité.

Tableau 11. Etudes évaluant la toxicité postopératoire générale aiguë et tardive de la RTPO

| Toxicité postopératoire aiguë et tardive | | | |
|--|---|--|--|
| Auteurs | Schéma d'étude | Effectifs N (RTPO* et RTEC**) | Critères examinés |
| Vaidya <i>et al.</i> , 2010 et 2014 (55, 95) | Essai clinique randomisé | N=1113 RTPO N=1119 RTEC puis en 2014 : N=1721 RTPO N=1730 RTEC | Toxicité générale |
| Veronesi <i>et al.</i> , 2013 (92) | Essai clinique randomisé | N=464 RTPO N=412 RTEC | Toxicité générale |
| Cedolini <i>et al.</i> , (57) | étude prospective, comparative, non randomisée | N=77 RTPO N=152 RTEC | Toxicité générale |
| Zhou <i>et al.</i> , 2012 (117) | étude prospective, comparative, non randomisée | N=72 RTPO N=71 RTEC | Toxicité générale |
| Sperk <i>et al.</i> , 2012 (121) | étude rétrospective, comparative ; sous étude d'un essai randomisé (TARGIT-A) | N=54 RTPO (dont 20 par RTPO + RTEC 46-50 Gy) N=55 RTEC | Toxicité générale |
| Rampinelli <i>et al.</i> , 2011 (122) | étude rétrospective, comparative ; sous étude d'un essai randomisé (ELIOT) | N=95 RTPO N=83 RTEC | Evaluation de la fibrose pulmonaire post-radiothérapie |
| Andersen <i>et al.</i> , 2012 (34) | étude rétrospective, comparative ; sous étude d'un essai randomisé (TARGIT-A) | N=112 RTPO N=126 RTEC | Evaluation de la douleur post-radiothérapie |
| Mussari <i>et al.</i> , 2006 (118) | série prospective de patientes (non comparative) | N=47 RTPO | Toxicité générale |
| Maluta <i>et al.</i> , 2012 (123) | série prospective de patientes | N=226 RTPO | Toxicité générale |

| | | | |
|------------------------------------|--|---|---------------------------|
| Hershko <i>et al.</i> , 2012 (124) | série prospective de patientes | N=31 RTPO | Toxicité générale |
| Bromberg <i>et al.</i> , 2013 (87) | série prospective de patientes | N=50 RTPO | Toxicité générale |
| Lemanski <i>et al.</i> , 2013 (93) | série prospective de patientes | N=50 RTPO | Toxicité générale |
| Hanna <i>et al.</i> , 2014 (94) | série prospective de patientes | N=152 RTPO | Toxicité générale |
| Kawamura <i>et al.</i> , 2015 (91) | série prospective de patientes | N=32 RTPO | Toxicité générale |
| Wang <i>et al.</i> , 2015 (96) | série prospective de patientes | N=50 RTPO (dont 14 par RTPO + RTEC 50 Gy) | Toxicité générale |
| Leonardi <i>et al.</i> 2012 (119) | Etude prospective, cohorte tirée au sort dans une série de patientes | N=119 RTPO (parmi 1200 patientes) | Toxicité générale tardive |
| Zur <i>et al.</i> , 2016 (120) | recueil sur registre d'une série prospective de patientes | N=395 | Toxicité générale |

Impact de la RTPO sur la surveillance clinique et par imagerie

Quatre (4) études ont été identifiées sur cette problématique selon les critères de sélection de l'évaluation. Trois étaient comparatives, mais rétrospectives, et constituaient des sous-études monocentriques de TARGIT-A, réalisées en Grande Bretagne (125), en Allemagne (126) ou aux Etats-Unis (127).

Ces études comprenaient des effectifs de 30 à 141 patientes (Tableau 12).

Tableau 12. Etudes évaluant par radiologie et/ou échographie la toxicité postopératoire de la RTPO

| Toxicité postopératoire : évaluation radiologique et échographique | | | |
|--|--|---|--|
| <i>Auteurs</i> | <i>Schéma d'étude</i> | <i>Effectifs N (RTPO* et RTEC**)</i> | <i>Critères examinés</i> |
| Mussari <i>et al.</i> , 2006 (118) | série prospective, non comparative de patientes | N=47 RTPO | évaluation radiologique et échographique de 6 à 36 mois |
| Rivera <i>et al.</i> , 2012 (127) | étude rétrospective ; comparative sous étude d'un essai randomisé (TARGIT-A) | N=14 RTPO N=16 RTEC | évaluation radiologique annuelles jusqu'à 48 mois (3 points) |
| Engel <i>et al.</i> , 2013 (126) | étude rétrospective ; comparative sous étude d'un essai randomisé (TARGIT-A) | N=27 RTPO (avec 10 traitées RTPO boost + RTEC) N=21 RTEC | évaluation radiologique jusqu'à 51 mois (5 à 6 points) |
| Elsberger <i>et al.</i> , 2014 (125) | étude rétrospective ; comparative sous étude d'un essai randomisé (TARGIT-A) | N=61 RTPO N=80 RTEC | évaluation radiologique jusqu'à 51 mois (2 points) |

Etudes évaluant l'aspect esthétique du sein et/ou d'autres critères de qualité de vie

Huit (8) études ont procédé - parmi leurs critères d'évaluation de la RTPO - à une évaluation du résultat esthétique sur le sein opéré par tumorectomie et irradié par RTPO (Tableau 13). Cette analyse a été faite après des délais plus ou moins longs, de façon prospective (n=7) ou rétrospective (n=1). L'étude la plus large, rétrospective et comparative, a porté sur un effectif bicentrique de 342 patientes incluses dans TARGIT-A (128).

Il est à noter que sur le critère de la qualité de vie des patientes, qui paraît très important dans la justification de la RTPO, il n'existe que très peu de données. Une étude issue de TARGIT-A, publiée en 2013 de Welzel *et al.* (129), a été rejetée pour faiblesses méthodologiques et données manquantes excessives (cf. Annexe 4). La seule étude retenue, évaluant des éléments de la qualité de vie des patientes au moyen d'auto-questionnaires, émane de l'équipe française de Montpellier (93).

Tableau 13. Etudes évaluant l'aspect esthétique du sein et/ou d'autres critères de qualité de vie

| Toxicité postopératoire tardive : aspect esthétique du sein et autres critères de qualité de vie | | | |
|---|--|---|--|
| <i>Auteurs</i> | <i>Schéma d'étude</i> | <i>Effectifs N (RTPO* et RTEC**)</i> | <i>Critères examinés</i> |
| Zhou <i>et al.</i> , 2012 (117) | étude prospective, comparative, non randomisée | N=72 RTPO N=71 RTEC | aspect esthétique du sein évalué à 12 mois par médecins |
| Keshtgar <i>et al.</i> , 2013 (128) | étude rétrospective; comparative, sous étude d'un essai randomisé (TARGIT-A) | N=178 RTPO (dont 8 en <i>boost</i> RTPO + RTEC) N=164 RTEC | aspect esthétique du sein par évaluation numérisée jusqu'à 24 mois |
| Mussari <i>et al.</i> , 2006 (118) | série prospective de patientes | N=47 RTPO | aspect esthétique du sein à 36 mois évalué par médecin et par patiente |
| Leonardi <i>et al.</i> , 2012 (119) | Etude prospective, cohorte tirée au sort dans une série de patientes | N=19 RTPO (parmi 1200 représentativité 10 %) | aspect esthétique du sein à 71 mois évalué par médecin et par patiente |
| Maluta <i>et al.</i> , 2012 (123) | série prospective de patientes | N=226 RTPO | aspect esthétique du sein évalué jusqu' à 24 mois par médecin |
| Lemanski <i>et al.</i> , 2013 (93) (83) | série prospective de patientes | N=50 RTPO | aspect esthétique du sein à 60 mois évalué par médecin et par patiente Qualité de vie à 30 mois (EORTC QLQ-C30 et QLQ-BR23) |
| Kawamura <i>et al.</i> , 2015 (91) | série prospective de patientes | N=32 RTPO | aspect esthétique de la cicatrice à 36 mois (n=29) évalué par médecin |
| Wang <i>et al.</i> , 2015 (96) | série prospective de patientes | N=50 RTPO (dont 14 par RTPO + RTEC 50 Gy) | aspect esthétique du sein à 12 mois évalué par médecins (consensus) |

► Principales limites méthodologiques identifiées dans les études de sécurité analysées

L'examen des données fait apparaître que, dans les 2 essais cliniques prospectifs et randomisés, l'exhaustivité du recueil des données de sécurité n'a pas été assurée, problématique récurrente lorsqu'il s'agit des données de sécurité :

- Dans l'essai ELIOT, les auteurs, Veronesi *et al.* (92), conviennent que le recueil des données de sécurité n'a concerné que 71,3°% des patientes dans le groupe RTPO et 63 % dans le groupe RTEC, engendrant un constat de données manquantes globalement de 33 %, ce qui est excessif ;
Dans TARGIT-A, les effets secondaires étaient recueillis à partir d'une liste d'effets secondaires sélectionnés comme attendus selon le protocole de l'essai disponible sur Internet (*version 5.1, July 2010*) : fibrose, hématome, sérome, infection de la plaie, retard de cicatrisation, déhiscence de la plaie, télangiectasie, et gradés selon la grille RTOG ainsi que les douleurs associées aux radiations estimées par la grille CTC. Ce parti pris a limité la possibilité pour les investigateurs de rapporter (sans considération des obligations relatives aux événements indésirables graves) des événements autres qui sont très importants dans les essais cliniques pour affiner le profil de sécurité d'un produit ou d'un acte. Des données de sécurité figurent dans les 2 publications de données intermédiaires de l'essai en 2010 (n=2232), puis en 2014 (n=3451). Dans la publication de 2010, les temporalités de recueil au cours du suivi n'ont pas été précisées. En 2014, les données présentées sont celles du suivi à 6 mois de la randomisation. Mais au vu des chiffres présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 14), l'information sur la sécurité dans l'essai, déjà limitée à certaines complications attendues, n'apparaît que parcellaire, omettant des données des patientes incluses après 2010 jusqu'en juin 2012. Ainsi, des symptômes importants, comme la fibrose sous-cutanée, n'ont pas été individualisés dans les résultats présentés, sans que l'on sache, s'ils ont été intégrés dans la rubrique « toxicité RTOG ». Surtout, toutes les valeurs de données chiffrées en 2014 relatives aux mêmes symptômes sont inférieures à celles de 2010, alors que le nombre de patientes a parallèlement augmenté, comme suit :

Tableau 14. Evaluation de la toxicité dans l'essai TARGIT-A

| Evénements / effets indésirables | In Vaidya, 2010 (95) Table 5 : complications cliniquement significatives 2010 (n=2232) | In Vaidya, 2014 (55) e-table 3 : complications à 6 mois 2014 (n=3451) |
|--|--|---|
| Hématomes/séromes nécessitant plus de 3 aspirations | RTPO n=34 RTEC n=16 | RTPO n=4 RTEC n=2 |
| Infections nécessitant des antibiotiques en intraveineux ou la chirurgie | RTPO n= 20 RTEC n= 14 | RTPO n= 12 RTEC n= 9 |
| Retard de cicatrisation ou atteinte cutanée | RTPO n=31 RTEC n=21 | RTPO n=3 RTEC n=5 |
| Toxicité RTOG (reliée à la radiothérapie) de grade 3 ou 4 | RTPO n=6 RTEC n=23 | RTPO n=4 RTEC n=13 |

- De plus, les comparaisons à 6 mois ne prenaient pas en compte le délai entre la fin de la radiothérapie et l'évaluation, qui est décalée de plusieurs mois entre les 2 groupes comparés, le schéma des séances de RTEC ne débutant que plusieurs semaines après la tumorectomie et s'étalant jusqu'à 8 semaines. Ainsi, c'est la toxicité tardive qui est rapportée pour la RTPO, alors qu'il pourrait s'agir de toxicité aiguë pour les patientes traitées par RTEC, constituant un biais d'évaluation de la sécurité.

La garantie de la représentativité des données au regard de la population réellement traitée par RTPO n'est pas non plus assurée dans les autres publications :

- le caractère consécutif des inclusions dans la série n'a pas été précisé dans certaines d'entre elles (96, 123) ;
- seules les patientes qui l'ont accepté - et non la totalité des patientes incluses dans l'essai clinique ELIOT, - ont fait l'objet de l'étude sur la fibrose pulmonaire, ce qui constitue un biais de sélection, d'autant plus à craindre que cette proportion n'est pas fournie dans la publication (122). Il en est de même pour une sous-étude de l'essai TARGIT-A sur l'esthétique du sein (128), où seules les patientes de l'essai clinique acceptant ce jugement esthétique ont participé à cette étude ancillaire, sans que l'effectif initial ne soit fourni. Si les résultats à 12 mois sont recevables, ceux présentés à 24 mois ne concernaient de fait que 60,5 % des patientes participantes, ce qui réduit encore la représentativité réelle. Dans une étude américaine, seules 61 % des patientes incluses localement dans TARGIT-A ont fait l'objet de l'analyse, présentée à 4 ans de l'irradiation (127) ;
- dans une étude prospective provenant de l'équipe milanaise, menée par Leonardi *et al.*, une sélection par tirage au sort a été faite avec inclusion de 10 % de l'effectif de patientes traitées dans le cadre du soin (119) ;
- dans d'autres études, rétrospectives (121, 128), les données étant issues de dossiers ou de fichiers dont l'objectif n'était pas celui de la sécurité, le risque que ces données ne soient pas exhaustives, est élevé. Le taux de pertes de vue et de données manquantes n'est pas toujours précisé (125).

D'autres risques de biais sont identifiés au vu de la méthodologie choisie :

- dans 2 études, la comparaison a été réalisée sans randomisation, par des procédés mettant en doute la comparabilité effectuée (57), ou sans aucune justification (117) ;
- des évaluations basées sur des données subjectives comme l'étude de la douleur (34) ou des lectures non automatisées de critère de jugement (échographie, radiologie) ont été conduites en ouvert avec connaissance du traitement (118, 119), ce qui constitue un biais d'évaluation avéré ;
- certaines études rétrospectives n'ont pas pour des critères comme la douleur les données de base avant l'intervention (34), ce qui relativise les résultats rapportés ;
- 2 études rétrospectives comparatives concernent des effectifs très faibles (n=27 vs n=21) (126) et (n=14 vs n=16) (127), qui donnent une valeur surestimée aux pourcentages établis ;
- la méthodologie d'évaluation des critères de toxicité n'est pas toujours précisée par une échelle d'évaluation validée en cancérologie/radiothérapie avec gradation de sévérité des symptômes (87, 96, 117). Il en est de même pour l'évaluation esthétique du sein dans 2 articles (93, 124) ;
- les 5 autres publications relatives à l'esthétique fournissent la référence d'une méthode publiée, avec comparaison avec le sein controlatéral (96, 117-119, 123), mais la réalisation de l'évaluation en aveugle de la modalité de radiothérapie n'est pas assurée, faisant suspecter un probable biais d'évaluation ;
- dans une étude, de multiples analyses sur des critères nombreux ont été faites, de surcroît entre groupes de petits effectifs, entraînant par voie de conséquence de cette multiplicité, la possibilité de résultats significatifs dus au hasard (121).

Les comparaisons des résultats entre études sont rendues difficiles par cette hétérogénéité dans les méthodes d'évaluation d'un critère de jugement identique, ou par la diversité des critères choisis, comme détaillé ci-après pour le suivi carcinologique par imagerie.

► Résultats des études de sécurité

Données sur la toxicité postopératoire aiguë d'une irradiation par RTPO

Onze (11) publications parmi les 21 analysées relataient les complications et les effets secondaires aigus (dans les 30 jours) observés par l'examen clinique après irradiation par RTPO (cf. Tableau 15).

- Que ce soit avec le système Intrabeam[®] à rayons X (120) ou avec un système à électrons, dans les 7 séries non comparatives, les événements suivants ont été décrits au décours de l'intervention :
 - des infections postopératoires (2,5 à 10,8 %) (93, 96, 118, 120, 124) ou des déhiscences de plaie (1,3 % à 8,1 %) (93, 94, 120) ;
 - des œdèmes de la plaie pour 1,3 % (123) 4,0 % à 22,2 % de l'effectif (117) ou des retards de cicatrisation (10 %) (96) ;
 - des fibroses à des taux très variables selon les séries, de 9,4 % (91) à 70 % (87) ;
 - des érythèmes (3,9 %) (94) ;
 - des séromes : peu fréquents, autour de 2% (94, 119) à 10,1 % (120, 124) ;
 - des hématomes : de 3,1 % (123) à 11,9 % (93, 94) pouvant être sévères (n=1/226) (123) ou des saignements (2,8 %) (120) ;
 - des douleurs locales, faibles (123) à modérées (93, 124).
- Dans les deux essais qui comparaient les effets précoces de la RTPO avec ceux engendrés par la RTEC,
 - Zhou *et al.* (117) ont observé après RTPO des œdèmes cicatriciels non retrouvés après RTEC ;
 - dans ELIOT, les atteintes cutanées étaient statistiquement plus fréquentes après RTEC en termes d'érythème, de sécheresse, d'hyperpigmentation et de prurit (p=0,0002) (92).

Données sur la toxicité postopératoire tardive d'une irradiation par RTPO

Quinze (15) des 21 études sélectionnées ont fourni des données de toxicité tardive de la RTPO, pour des recueils effectués jusqu'à 6 ans dans 2 publications (93, 119). Les effets délétères le plus souvent rapportés dans les études étaient la douleur, la fibrose, la cytotéatonecrose, les séromes ainsi que les atteintes cutanées :

- Concernant la fibrose sous-cutanée, elle est décrite dans 11 des 21 études :
 - Sperk *et al.* relataient dans leur étude rétrospective monocentrique, issue de TARGIT-A, que son incidence cumulée à 3 ans, sévérité modérée et élevée confondues, n'était pas différente entre RTPO par Intrabeam[®] (17,0 %) et RTEC (18,4 %) à partir des items de l'échelle RTOG (121). Il est à noter que dans l'essai princeps TARGIT-A, les données sur la fibrose n'ont pas été individualisées ;
 - suite à des irradiations par accélérateurs à électrons, la fibrose a été évaluée comme rare (0,8 %) et faible (123) ou modérée dans les proportions allant de 6,3 % (91, 94) autour de 10 % (93, 124), à 30 % (118), voire 38 % (119). Elle était sévère chez 5 à 6 % des patientes dans 4 études (87, 94, 118, 119) et elle s'est accompagnée dans certains cas de nécrose graisseuse. Dans deux séries prospectives, elle régressait en fréquence avec le temps (91) passant dans l'une de 70 % à 6 %, mais devenant alors sévère avec rétraction cutanée (87). Dans l'essai ELIOT, la survenue de fibrose est rapportée de fréquence similaire entre les 2 groupes, mais non chiffrée, probablement du fait de l'incomplétude des données de sécurité (92) ;
- un autre symptôme consécutif à l'utilisation de la RTPO est la collection graisseuse ou cytotéatonecrose palpable dans environ 10 % (87, 94) à 40 % des cas (93) et certaines, persistantes, ont nécessité des interventions à l'aiguille ou chirurgicales pour respectivement 8,5 % (118) et 9,2 % (94) des cas. Pour certaines patientes (n=2/17), une biopsie de contrôle a été effectuée (93) ;

- des séromes survenus dans 2,1 % (95), 7,8 % (57) ou 10,1 % (120) jusqu'à 22,2 % (117) des cas ont exigé des drainages successifs (95), plus fréquemment après RTPO qu'après RTEC dans les 2 études comparatives ;
- des atteintes de la peau ont été retrouvées par certains auteurs - malgré la technique d'irradiation interne propre à la RTPO avec écartement de la peau hors de la zone irradiée :
 - dans TARGIT-A, 6 mois après la randomisation, le taux de complications cutanées sévères (classées grade 3 ou 4 par l'échelle RTOG) était moins élevé dans le groupe RTPO que dans le groupe RTEC, mais peu fréquentes, respectivement à 0,2 % et 0,8 % ($p=0,029$) (55). Des rétractions de la peau (121) ou du mamelon (94) ont été décrites. Sperek *et al.* ont rapporté une ulcération de grade 3, due à une infection avec fistule chez une patiente traitée par Intrabeam[®] ayant nécessité une antibiothérapie de 2 mois (121). Avec le même système, Zur *et al.* (120) rapportaient également des nécroses sévères (0,5 %) et des déhiscences de plaie ($n=2$) de grade 3 se prolongeant plusieurs mois ;
 - en comparaison rétrospective, il y avait cependant significativement moins de télangectasie après RTPO (5,8 % vs 17,7 %) (121) ;
 - des colorations de la peau ont été rapportées (118), à type d'hyperpigmentation (121), survenues dans une étude uniquement lors de surimpression en RTPO suivie de RTEC (96) ;
- Hershko *et al.* ont observé 4 cas de fracture de côte pour des patientes irradiées par un accélérateur à électrons sans ajout de protection plombée, d'origine certainement radique selon eux car aucune fracture n'a été détectée chez les patientes suivantes protégées par des plaques pectorales (124) ;
- des douleurs persistantes sont rapportées dans 4 études (118, 119) ; elles touchaient plus de 20 % des patientes dans 2 (93, 121).

Dans leur série de traitement par le système à électron Mobetron[®], Matula *et al.* argumentent qu'ils ont utilisé une énergie (6 MeV maximum à 95,6 %) et une dose 16,8 Gy (80 % de l'isodose) plus faibles que la pratique habituelle et qu'ainsi ils n'ont pas observé de liponécrose ni de toxicité cutanée (123).

Dans leur registre prospectif des données de 395 patientes traitées par Intrabeam[®], Zur *et al.* ont pointé que si le taux de complications sévères (grade 3-4 de l'échelle CTCAE) n'était pas très élevé (inférieur à 5 %), le suivi devait être néanmoins rigoureux, au moins pendant un an, car le taux global de complications sur 12 mois était de 27,3 %. La survenue d'infection, de saignements et de déhiscence se situait à 25-28 jours en médiane de l'intervention et de l'irradiation. Parmi ces complications, les séromes présents chez 10,1 % des patientes ont duré le plus longtemps, environ 8 mois (241 jours [7-1519]), et ont nécessité une ponction dans plus de la moitié des cas. Les auteurs ont ajouté que les comorbidités comme le diabète de type II ou la prise d'anticoagulants étaient susceptibles d'influer respectivement l'apparition d'infections et d'hématomes.

Les données de toxicité générale après RTPO exclusive sont reportées de façon détaillée dans le Tableau 15 ci-dessous :

Tableau 15. Résultats des études évaluant la toxicité postopératoire aiguë et tardive de la RTPO

| Auteurs | Effectifs (RTPO et RTEC) | Toxicité |
|--|--|--|
| Vaidya <i>et al.</i> , 2010 et 2014 (55, 95) | N=1113 RTPO N=1119 RTEC TARGIT-A Intrabeam [®] | <u>Toxicité tardive (2010) globale</u> : effets de grade G3 ou G4 : - RTPO $n=37$ (3,3 %) vs RTEC $n=44$ (3,9 %) (ns) <u>Toxicité à 6 mois (2014)</u> : - complications de cicatrisation : RTPO 1,1 % ($n=19$) vs 0,9 % ($n=16$) (ns) - effets cutanés évalués par RTOG (G3 ou 4) : RTPO $n=4$ (0,2 %) vs RTEC $n=13$ (0,8 %) ($p=0,03$) |
| Veronesi <i>et al.</i> , 2013 (92) | N=464 RTPO N=412 RTEC | Toxicité cutanée (échelle LENT SOMA (130)) : <u>Toxicité aiguë</u> : plus fréquente avec RTEC pour érythème, |

| | | |
|------------------------------------|--|--|
| | ELIOT 33 % de données manquantes | sécheresse, hyperpigmentation, prurit (p=0,0002) fréquences similaires (non précisées) : fibrose, rétraction mammaire, douleur ou brûlure <u>mammographie</u> : cytotéatonécrose : RTPO n=22/151 (1,5 %) vs RTEC n=10/146 (0,7 %) p=0,04 |
| Cedolini <i>et al.</i> , 2014 (57) | N=77 RTPO N=152 RTEC | <u>Effets indésirables (confondus) :</u> Groupe RTPO (N=22/77, 28,6 %) : - sérome nécessitant un drainage : n=6 (7,8 %) - cytotéatonécrose ou ouverture de plaie (déhiscence) n=12 (15,6 %) dont 1 réopérée Groupe sans RTPO (N = 24/170) : cytotéatonécroses / déhiscence : n=24 (14,1 %) et différence entre groupes (p<0,05) |
| Sperk <i>et al.</i> , 2012 (121) | N=54 RTPO (A) N=55 RTEC (B) dans TARGIT-A Intrabeam® | <u>Toxicité tardive / échelle LENT SOMA (à 36 mois) :</u> - fibrose modérée (II) à sévère (III) : 17,0 % RTPO vs 18,4 % RTEC (ns) - télangectasie : 5,8 % RTPO vs 17,7 % RTEC p= 0,049 - rétraction : 40,9 % RTPO vs 25,5 % RTEC (ns) - hyperpigmentation : 5,6 % RTPO vs 7,7 % RTEC (ns) - douleurs (II-IV) : 20,6 % RTPO vs 15,7 % RTEC (ns) |
| Mussari <i>et al.</i> , 2006 (118) | N=47 | <u>Complications postopératoires aiguës :</u> - infections : n=4 <u>Effets secondaires tardifs (24 à 36 mois) N=20 (42,6 %) :</u> - fibrose G3 (n=1) avec nécrose graisseuse et rétraction cutanée (suivie de curetage), fibrose G2 : N=14 (30 %) dont 7 à 24 Gy, 6 à 22 Gy, 1 à 20 Gy - atteintes / coloration de la peau G3 : n=2 - douleur : n=1, œdème pulmonaire : n=1 - nécrose graisseuse : n=1 |
| Hershko <i>et al.</i> , 2012 (124) | N= 31 | <u>Complications postopératoires aiguës (CTCAE 3.0) :</u> - infections n=3 (9,7 %), douleur G1 n= 6 (19,4 %), G2 n = 2 <u>Effets secondaires tardifs (10 à 56 mois) :</u> - à 3 mois : fibrose (22,6 %), G1 n=4, G2 n=3 - à 1 an : fracture de côtes = 4 (12,9 %) |
| Maluta <i>et al.</i> 2012 (123) | N=226 | <u>Complications postopératoires aiguës (CTCAE 3.0) :</u> infections n=1 ; œdème G1 n=3 <u>Complications postopératoires tardives (CTCAE 3.0) :</u> hématome (3,1 %), G1 n=6, G3 n=1 ; fibrose G1 n=2 ; douleur G1 n=3 |
| Leonardi <i>et al.</i> 2012 (119) | N=119 | <u>Effets secondaires tardifs (71 mois) / LENT-SOMA</u> <u>Symptômes de grade 3 :</u> - Fibrose : n=7 (5,9 %) - Douleur : n=2 (1,7 %) - Rétraction tissulaire : n=1 (0,8 %) <u>Symptômes de grade 2 :</u> - Fibrose : n=38 (31,9 %) - Douleur : n=9 (7,6 %) - Rétraction tissulaire : n=12 (10,1 %) - Atrophie : n=11 (9,2 %) - Œdème : n=2 (1,7 %) |
| Zhou <i>et al.</i> , 2012 (117) | N=72 RTPO N=71 RTEC | <u>Effets secondaires aigus :</u> œdèmes cicatriciels : RTPO n=16 vs n=0 RTEC, collection graisseuse : RTPO n=2 vs 0 après RTEC |

| | | |
|------------------------------------|-------------------------------------|---|
| Bromberg <i>et al.</i> , 2013 (87) | N = 50 RTPO | <p><u>Effets secondaires aigus</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - fibrose : n=35 (70 %) <p><u>Effets secondaires tardifs (18 mois)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - cytotéatonécrose palpable : n=5 (10 %) - fibrose n=15 (30 %), sévère / rétraction cutanée : n =3 (6 %) |
| Lemanski <i>et al.</i> , 2013 (93) | N=50 RTPO (42 évaluables) | <p><u>Complications postopératoires aiguës</u> : 15 (35,7 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> - infection : n=1, complication sur la plaie : n=3 (7,1 %) - hématome : n=5 (11,9 %), douleur modérée : n=6 (14,3 %) <p><u>Effets secondaires tardifs</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - cytotéatonécrose palpable n=17/42 (40,4 %) - douleur (grade 1) n=10 (24 %), fracture de côte n=1 - fibrose sous-cutanée grade 2 : 4 (9,5 %) |
| Hanna <i>et al.</i> , 2014 (94) | N=152 RTPO | <p><u>Complications postopératoires aiguës</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> érythèmes n=6 (3,9 %), sérome n=3 (1,9 %), déhiscence de plaie n=2, (1,3 %), hématome n=1 <p><u>Toxicité tardive N=45 (29,6 %)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> Fibrose modérée : n=13 (7,8 %), sévère n=8 (5,2 %) cytotéatonécrose : n=15 (9,9 %) intervention de chirurgie ou à aiguille : n=14 (9,2 %) lymphœdème : n=3, rétraction mamelon : n=2 |
| Kawamura <i>et al.</i> , 2015 (91) | N=32 RTPO | <p><u>Effets indésirables</u> : (échelle CTCAE) v3.0</p> <p><u>Effets secondaires aigus</u> : fibroses G2 : n=3 (9,4 %)</p> <p><u>Toxicité tardive</u> : fibroses G2 : n=2 (6,3 %)</p> <p>pas de douleur, d'hématome, d'infection, de dermatite > G2</p> |
| Wang <i>et al.</i> , 2015 (96) | N=50 RTPO (dont 14 en boost + RTEC) | <p><u>Complications postopératoires aiguës</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> Infection : n=3 (6,0 %), retard de cicatrisation : n=5 (10,0 %), œdème de la plaie : n=2 (4,0 %), <p><u>Toxicité tardive</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> Hyperpigmentation : n=3 (6,0 %) avec boost + RTEC pas d'hématome, de liquide graisseux |
| Zur <i>et al.</i> , 2016 (120) | N=395 RTPO Intrabeam® | <p><u>Complications postopératoires (échelle CTCAE) v4.0 sur 12 mois</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> Complication N=108 (27,3 %) de G3-4 n=20 (5,0 %) <u>Aiguës</u> : infections n=48 (10,8 %) G3-4 n=13 (3,3 %) sérome n=40 (10,1 %) G 2 <u>Toxicité tardive (1 an)</u> : déhiscence de plaie n=32, (8,1 %), G3-4 n=2 (0,5 %) saignements / hématome =11 (2,8 %), G3-4 n=3 (0,7 %) avec intervention chirurgicale nécrose cutanée n=2 (0,5 %) G3-4 |

De façon spécifique, l'équipe de Milan (Rampinelli *et al.*) a étudié la survenue de fibrose pulmonaire dans une étude ancillaire de l'essai clinique randomisé ELIOT (122). Elle a été recherchée en tomodensitométrie chez 178 patientes volontaires (95 traitées par RTPO et 83 par RTEC), environ 3 ans après le traitement de radiothérapie. Une fibrose a été détectée chez 23,6 % des patientes (n=42), mais avec une répartition inégale : 45,8 % parmi les patientes du groupe RTEC et 4,2 % parmi celles traitées par RTPO (p<0,0001). Pour la majorité des cas (62,2 %), cette fibrose n'était que de grade 1 (épaississement pleural) et de grade 2 pour 15 patientes (épaississement pleural associé à une opacité réticulée du parenchyme ou une atélectasie). Une seule patiente, du groupe RTPO, souffrait d'une fibrose de grade 3. Les auteurs, Rampinelli *et al.*, ont

calculé que le risque de survenue d'une fibrose de grade 1 était 19 fois plus grand après RTEC qu'après RTPO (rapport des cotes ou *odds ratio*) et 6 fois plus élevé pour un grade 2. Toutefois, les auteurs ont indiqué qu'aucun test pulmonaire n'avait été réalisé afin de confirmer une éventuelle atteinte fonctionnelle, également non détectée par l'examen clinique au cours du suivi des patientes. Par conséquent, il convient de considérer les résultats comme exploratoires.

Une autre étude rétrospective sur les patientes, inclus dans TARGIT-A par Andersen *et al.* à Copenhague, avait comme objectif principal d'évaluer la douleur après radiothérapie. Les patientes devaient compléter un auto-questionnaire : 84,7 % de représentativité de l'effectif total a été obtenu 17 mois après la randomisation. Ainsi, 33,9 % des patientes randomisées dans le groupe RTEC se sont plaintes de douleurs (modérées) contre 24,6 % dans le groupe RTPO (différence non statistiquement significative), et le seul élément présentant une différence significative a été la fréquence de douleurs en dehors de la zone traitée, plus importante après RTPO qu'après la radiothérapie externe, respectivement de 48 % et 28 % ($p=0,02$). Aucune explication n'a pu être retrouvée par les auteurs qui ont pointé les insuffisances de cette étude, essentiellement son caractère rétrospectif et la subjectivité des critères recueillis en ouvert et sans données de base antérieures au traitement.

Impact de la RTPO sur la surveillance radiologique et clinique

Les effets de l'irradiation directe du lit tumoral sur les tissus environnants et l'estimation d'un éventuel impact sur la surveillance des récidives ont été suivis par imagerie, à court et moyen termes. Dans les 4 études poursuivant cet objectif, des récidives locorégionales ont été identifiées, principalement les distorsions architecturales, fibroses, œdèmes, calcifications et cytotéatonécroses.

Au cours du suivi prospectif de patientes traitées par système à électrons à des doses de 20 à 24 Gy, Mussari *et al.* (118) ont constaté des interférences dans la lecture des mammographies ou des échographies de contrôle, révélées à 12 mois, atteignant un pic à 24 mois et persistantes à 36 mois de l'intervention. Sur les mammographies, des distorsions architecturales de faible amplitude étaient observées pour la moitié des patientes (55,5 %), mais plus importantes pour plus d'un quart de l'effectif (29,5 %), souvent accompagnées de nécrose graisseuse (25,5 %). A l'échographie, des collections de liquide (34 %) ou des zones hypoéchogènes (21,5 %) étaient visibles. Des opacités aux contours spiculés³⁷ ou des micro-calcifications suspectes avec morphologie irrégulière, laissant craindre une récidive, ont conduit à pratiquer une biopsie chez 8,5 % des patientes (118).

A titre complémentaire, dans l'essai ELIOT, Veronesi *et al.* (92) ont retrouvé sur les mammographies des patientes évaluées, soit 23 % de l'effectif total, significativement plus de cytotéatonécrose après RTPO qu'après RTEC [$n=22/151$ (1,5 %) vs $n=10/146$ (0,7 %) $p=0,04$].

Concernant les études dérivées de l'essai randomisé TARGIT-A, une équipe américaine (127) et l'équipe allemande de Mannheim ont trouvé en 2012 sur les mammographies que les modifications localisées dans le lit tumoral à type de cytotéatonécrose étaient significativement plus fréquentes ($p=0,03$ et $p=0,05$) après RTPO, et de plus gros volume, même après 4 ans (126), délai auquel des macrocalcifications sont visibles (127). L'existence dans l'essai TARGIT-A de patientes ayant reçu la RTPO de façon exclusive ou en *boost* permet à certains de constater, bien que les effectifs soient faibles, que cet effet secondaire est relié à l'acte peropératoire *per se* (126). Alors que l'étude allemande retrouvait plus de séromes / hématomes, calcifications cicatricielles dystrophiques ou de calcifications graisseuses ($p=0,002$), l'équipe américaine ne constatait pas de différence significative sur la fréquence de distorsions architecturales, de calcifications, sur la densité tissulaire et l'épaisseur ou la rétraction de la peau (127). Enfin, en 2013, des auteurs écossais, sur un effectif local 3 à 4 fois plus élevé ($n=61$ vs $n=80$), ont conclu qu'il n'y avait pas de différences en termes de cicatrices et de calcifications et moins d'épaississement de la peau ou d'augmentation de la densité visibles après RTPO qu'après RTEC ($n=141$ patients) (125). Ils n'ont pas rapporté la

³⁷ Se dit des contours d'une opacité visibles en disposition radiale (3).

présence de cytotéatonécrose ou de sérome, mais ces critères ne sont pas cités comme recherchés. Cependant, sur constat clinique ou à cause d'éléments suspects avec morphologie irrégulière laissant craindre une récurrence, ils ont pratiqué plus d'échographies du sein (24,6 % vs 13,8 %) et de biopsies (11,5 % vs 6,3 %) après RTPO, sans que les différences soient significatives. La biopsie a permis de détecter des cytotéatonécroses dans quelques cas (1,6 %) (125). Nonobstant, cette expérience n'a pas été partagée par l'équipe américaine qui a estimé qu'il n'y avait pas d'impact des modifications apparues sur la qualité du suivi mammographique durant 4 ans de suivi, et que l'évolution des nécroses vers des macrocalcifications n'avait pas nécessité de biopsie pour confirmer leur caractère bénin (127).

De façon assez problématique, alors que les patientes - randomisées dans le même essai clinique - avaient des profils et des modalités de traitement *a priori* similaires, les auteurs de ces trois études n'ont pas fait les mêmes constatations sur l'imagerie de surveillance et ne sont pas arrivés aux mêmes conclusions quant au suivi supplémentaire à réaliser sur ces patientes. De surcroît, alors que ces 3 auteurs indiquaient que leurs évaluations avaient été faites selon les catégorisations du BI-RADS de l'ACR, aucun des critères rapportés n'est superposable dans les 3 articles pour permettre réellement de comparer les chiffres. Aussi, un effet lié aux particularités des pratiques locales (effet centre) doit être suspecté pour la qualité de ces évaluations basées sur des critères subjectifs de lecture.

Evaluation de la RTPO sur la qualité de vie liée aux évènements de santé et aspect esthétique du sein

Huit (8) études, dont une présentant l'évaluation esthétique du sein en critère principal (128), ont examiné le résultat sur l'esthétique du sein d'une RTPO associée à la tumorectomie. A un an de l'irradiation, soit avec un décalage de plusieurs semaines entre les 2 groupes non pris en considération par les auteurs, les résultats esthétiques étaient jugés meilleurs avec la RTPO qu'avec la RTEC par les médecins d'une étude chinoise (117). Une sous-étude bicentrique faite dans TARGIT-A parvenait sur un effectif plus large de 322 patientes aux mêmes conclusions par analyse numérisée des données radiographiques (BCCT.core)³⁸. Cette différence s'accroissait à 2 ans selon les auteurs (128), mais ces résultats sont à examiner avec une grande réserve car cette dernière estimation ne concernait que 60,5 % de l'effectif.

Sur une série prospective tirée au sort (10 %) dans le panel des patientes traitées à Milan (119), Leonardi *et al.* ont souligné le peu de concordance entre l'évaluation des médecins et celle des patientes (de l'ordre de 72,6 %), les patientes cotant plus négativement que les médecins le résultat esthétique obtenu après RTPO (cotation par médecin excellent/bon : 85,5 % et par patientes : 78,6 %). Le niveau de satisfaction globale des patientes était élevé, mais plus faible lorsque les patientes avaient souffert d'un effet secondaire ($p=0,03$). Lemanski *et al.* parvenaient à des conclusions similaires sur, d'une part des résultats esthétiques jugés majoritairement « excellent/bon », et d'autre part sur les divergences d'appréciation esthétique entre patientes et médecins, avec respectivement 21,4 % de résultats excellents contre 48,2 %. Ces différences n'ont pas été rapportées par Mussari *et al.* (118) dans leur étude, où les patientes étaient satisfaites à 94 % et les médecins à 92 %. Wang *et al.* (96) ont indiqué une appréciation médicale « excellente ou bonne » pour 88 % des patientes de leur série à 1 an.

Il est à noter toutefois que dans l'étude française présentant la plus longue durée de suivi le pourcentage d'appréciation d'« excellent résultat » chutait entre 48 et 60 mois, que ce soit par les patientes (42,9 %, puis 21,4 %) que par les médecins (57,7 %, puis 48,2 %) pour devenir alors simplement « bon » (93).

Peu d'effets délétères étaient visibles sur l'esthétique du sein. Néanmoins, dans la petite série japonaise (91), la formation de cicatrice hypertrophique après RTPO était confirmée jusqu'à 3 ans de suivi, et les auteurs relataient une plus grande fréquence de survenue que chez les patientes

³⁸ Breast Cancer Conservative Treatment cosmetic results.

ayant subi une RTEC (24,1% versus 6,0 %, mais résultats obtenus par comparaison externe). Ils ont attribué cette complication, d'une part à la population japonaise, plus sujette selon eux comme toute la population asiatique à des problèmes de cicatrisation, et d'autre part, à la nécessité d'une incision plus large de tumorectomie dans la RTPO pour permettre le passage des disques radio-protecteurs. Une fréquence plus élevée de dystrophie calcifiée de la cicatrice a aussi été pointée avec un recul de 4 ans par l'équipe allemande de TARGIT-A (126). Dans la série chinoise (96), cet effet marqué sur la cicatrice n'a pas été retrouvé, des œdèmes initiaux et des retards de cicatrisation s'étant apparemment résolus rapidement. Dans une série italienne de 226 patientes, ayant utilisé une échelle esthétique publiée particulière, les auteurs rapportent qu'à 24 mois, seule la dissymétrie entre les 2 seins est visible : légère pour 6,6 % modérée pour 25,7 % et sévère pour 7,2 % des patientes, en l'absence d'oncoplastie associée à la chirurgie de tumorectomie (123). Par contre, ils n'ont observé à cette date aucun œdème du sein, atteinte colorée ou de la cicatrice, après une irradiation à 16,8 Gy.

Seule une étude ayant évalué la qualité de vie répondait aux critères de qualité du protocole (93). L'équipe française de Montpellier l'a évaluée à 2,5 ans de la radiothérapie par électrons. L'évaluation a principalement été réalisée en utilisant le questionnaire de qualité de vie de l'EORTC (QLQ-C30³⁹, v3.0) et son module plus spécifique au cancer du sein (QLQ-BR23⁴⁰).

- Le questionnaire générique QLQ-C30 comporte 30 questions organisées en 5 échelles fonctionnelles (physique, activités quotidiennes, fonctions cognitives, domaine émotionnel, domaine social), 3 échelles de symptômes (fatigue, nausée / vomissement, douleur), et des questions sur l'état de santé global (portant sur la dyspnée, le sommeil, les troubles digestifs) et les problèmes financiers ;
- Le questionnaire spécifique QLQ-BR23 comporte 23 questions réparties en 4 échelles fonctionnelles (image du corps, vie sexuelle, plaisir sexuel, vision du futur) et 4 échelles de symptômes (effets secondaires, symptôme au niveau du sein, au niveau du bras, perte des cheveux).

Lemanski *et al.* (93) ont relaté que les scores recueillis à ces questionnaires étaient peu différents de ceux, élevés, rapportés lors de la période précédant le traitement, indiquant une bonne qualité de vie (cf Tableau 17). Cette étude non comparative, sur un petit effectif, ne présente pas un fort niveau de preuve.

³⁹ Quality of Life Questionnaire- Core (1988).

⁴⁰ Quality of Life Questionnaire- Breast cancer module (1996).

Tableau 16. Etudes évaluant un critère spécifique de toxicité de la RTPO

| Étude Auteurs Type d'étude | Caractéristiques des patientes | Caractéristiques de la procédure | Durée de suivi (mois) [extrêmes] | Critères d'évaluation de sécurité | Résultats |
|--|--|--|---|---|--|
| Andersen <i>et al.</i> , 2012 (34) Danemark Étude rétrospective comparative bicentrique 2007-2010 | 281 patientes randomisées dans l'essai TARGIT-A : 244 sollicitées : RTPO N=126 RTEC N=112 (21 exclues dans groupe RTEC et 18 dans groupe RTPO soit 13,2 %) Age moyen : 65,2 ans ± 6,3 | Intrabeam® rayons X 50 KeV Questionnaire rétrospectif mené par médecin en aveugle du groupe de traitement 238/244 résultats exploitables (84,7 % de représentativité de l'effectif total) | Suivi moyen : 17,22 mois ±10,5 | Evaluation de la douleur post-radiothérapie : Présence de douleur du côté traité ou dans le bras Fréquence et intensité des épisodes douloureux | Présence de douleur : 33,9 % après RTPO vs 24,5 % après RTEC (ns) Fréquence de douleur localisée hors de la zone traitée : 40,7 % après RTPO vs 26,4 % après RTEC (p=0,027) |
| Rampinelli <i>et al.</i> , 2011 (122) Italie, Milan 2008-2009 Étude rétrospective, comparative, monocentrique | 178 patientes randomisées dans l'essai ELIOT entre 2005-2006 : RTPO N=95 RTEC N=83 Age moyen : 62,8 ans ± 7 Grosseur tumeur ≤ 25 mm <i>nombre de patientes contactées et représentativité des patientes volontaires non fournie</i> | Liac à électrons RTPO RTPO : 21 Gy RTEC : 50 Gy et <i>boost</i> 10 Gy Imagerie pulmonaire en tomodensitométrie : lecture par 2 radiologues, en insu de la modalité de radiothérapie, puis consensus (96 %, k=0,9) | Suivi moyen : RTEC : 33,6 ± 7,2 mois RTPO : 36 ± 7,2 mois | Recherche visuelle de modification du tissu pulmonaire Sévérité de la fibrose évaluée échelle de cotation en 4 classes (G0-G3) | Fibrose pulmonaire N=42 (23,6 %) dont RTEC n=38 (45,8 %) vs RTPO n=4 (4,2 %) sévérité : G1 n=26 (1 RTPO) ; G2 n=15 (3 RTPO) ; G3 n=1 RTPO Le risque de fibrose pulmonaire après RTEC calculé par rapport des risques Odds ratio est de 19,20 (IC95 % : 6,46-54,14) vis-à-vis de la RTPO et pour une fibrose de grade 2 OR : 5,7 (IC95 % : 1,56-20,76) Pour les patientes avec RTPO aucun facteur pronostique n'a été mis en évidence : déplacement de la protection avec mouvements respiratoires ? Pas de répercussion identifiée au niveau clinique : pas de tests sur la fonction respiratoire réalisés |

Tableau 17. Etudes évaluant la toxicité générale de la RTPO

| Étude Auteurs Type d'étude | Caractéristiques des patientes | Caractéristiques de la procédure | Durée de suivi (mois) [extrêmes] | Critères d'évaluation de sécurité | Résultats |
|--|---|---|-------------------------------------|--|--|
| Mussari et al., 2006 (118) Italie Etude prospective, non comparative, monocentrique 2000-2002 | N=47 Âge > 45 ans Age médian : 63 (46-79) Carcinome invasif T1N0M0 Tumeur ≤ 20 mm Récepteurs hormonaux ER+/PE + | Système LINAC à électrons (non dédié) : 8-12 MeV 20 Gy (n=7) 22 Gy (n=20) 24 Gy (n=20) Quadrantectomie avec marges ≥ 10 mm Evaluations cliniques à 1, 3, 6, 12 puis tous les 6 mois Mammographies et échographies à 6 mois de l'intervention, puis tous les ans Evaluation cosmétique à 36 mois par médecin et par la patiente | Suivi médian : 48 (36-63) | Echelle de toxicité aiguë et tardive RTOG/EORTC (Radiation Therapy Oncology Group) à 4 classes Evaluation cosmétique par médecin selon la classification de Dubois JB 1997 (à 4 classes) Par patiente sur question unique (4 réponses possibles) | <u>Complications postopératoires aiguës</u> : cicatrisation en 8 jours (6-14) ; 4 infections 1 fibrose G3 (après 24 Gy) associée à 1 nécrose graisseuse et rétraction cutanée (suivie de curetage) fibroses G2 : N=14 (30 %) dont 7 à 24 Gy, 6 à 22 Gy, 1 à 20 Gy avec pic à 24 mois <u>Effets secondaires à 36 mois</u> N=20 (42,6 %) : - Atteintes / coloration de la peau G3 n=2 - Fibrose : G2 n=14, G3 n=1 - Douleur : n=1 - Œdème pulmonaire : n=1 - Nécrose graisseuse : n=1 <u>Evaluation échographique à 36 mois</u> : Zone hypoéchogène n=10 (21,5 %) Collections de liquide : n=16 (34 %) <u>Evaluation esthétique à 36 mois</u> : Par médecin : excellent / bon n=42 (92 %), correct : n=3 (6 %), mauvais n=1 (2 %) Par la patiente : excellent / bon n=44 (94 %), correct : n=2 (4 %), mauvais n=1 (2 %) |

| Étude Auteurs Type d'étude | Caractéristiques des patientes | Caractéristiques de la procédure | Durée de suivi (mois) [extrêmes] | Critères d'évaluation de sécurité | Résultats |
|---|--|---|-------------------------------------|---|---|
| Rivera <i>et al.</i> , 2012 (127) USA Étude comparative rétrospective monocentrique 2005-2010 | 30 patientes (parmi 49) randomisées dans TARGIT-A : 14 traitées par RTPO, 16 par RTEC 19 exclues : 4 pour mastectomie, 12 avec recul < 4 ans, 3 pour données manquantes (9 %) Age moyen : 58 ans [40-81] | Intrabeam® rayons X 50 KeV Lecture des mammographies, en aveugle du type de radiothérapie par 1 seul radiologue sénior | Suivi minimum : 48 mois | Radiographique par score BI-RADS de l'ACR* 6 critères structuraux Analyse univariée par ANOVA en mesures répétées | Nombre de cytotéatonécroses significativement plus élevé avec RTPO 13 vs 3 (p=0,05) Autres critères : distorsion architecturale, épaisseur peau, rétraction, calcifications, densité : pas de différence significative entre les 2 groupes Durant le suivi, évolution des nécroses vers des macrocalcifications Pas d'impact sur la surveillance des récurrences (décision de biopsie) |
| Maluta <i>et al.</i> , 2012 (123) Italie Étude, prospective non comparative monocentrique 2006-2009 | N=226 Age ≥ 50 ans, médian : 63 ans (50-87) Carcinome canalaire unifocal ≤30 mm ER + : 91,6 % N0 : 77,9 % | Mobetron® à électrons Dose 16,8 Gy - 4 -9 MeV | Suivi médian : 46 (28-63) | Effets indésirables : (CTCAE) v3.0 Evaluation esthétique par échelle à 3 grades (Beil)e | <u>Complications postopératoires aiguës</u> : infections n=1 ; œdème G1 n=3 <u>Complications postopératoires tardives</u> hématome (3,1 %), G1 n=6, G3 n=1 ; fibrose G1 n=2 ; douleur G1 n=3 <u>Evaluation esthétique jusqu'à 24 mois</u> : n=226 (100 %) dissymétrie légère n=15 (6,6 %), modérée n=58 (25,7 %), sévère n=17 (7,2 %) pas de décoloration, pas d'hypertrophie de cicatrice, d'œdème du sein |

| Étude Auteurs Type d'étude | Caractéristiques des patientes | Caractéristiques de la procédure | Durée de suivi (mois) [extrêmes] | Critères d'évaluation de sécurité | Résultats |
|---|---|---|---|---|---|
| Engel <i>et al.</i> , 2013 (126) Allemagne Étude comparative rétrospective monocentrique 2002-2006 | 48 patientes randomisées dans TARGIT-A : - 27 traitées par RTPO (avec 10/27 traitées RTPO + RTEC) - 21 par RTEC seule - 3 patientes exclues pour DM 3/51 (6 %) Age moyen : 64 ans [47-81] | Intrabeam® rayons X 50 KeV Lecture en aveugle des mammographies par 2 radiologues et consensus | Suivi médian : 51,6 mois [36-96] | Radiographique : Score BI-RADS* de l'ACR modifié : Cicatrisation du parenchyme, éléments circonscrits distorsion structurelle, sérome, cytotéatonecrose calcification cicatricielle | Modifications localisées dans le lit tumoral plus fréquentes après RTPO (avec ou sans RTEC) : - cytotéatonecrose RTPO n=15 (56 %) vs n=5 (24 %) RTEC (p=0,03) et volume de 8,7 cm ² vs 1,6 cm ² - calcification cicatricielle dystrophiques ou calcification graisseuse : RTPO n=17 (63 %) vs n=4 (19 %) RTEC (p=0,002) - formation de sérome accrue lors de l'association RTPO+ RTEC 4/10 contre 1/17 avec RTPO seul et 0/21 avec RTEC seule |
| Elsberger <i>et al.</i> , 2014 (125) Ecosse, UK Étude comparative rétrospective monocentrique 2002-2008 | 141 patientes randomisées dans TARGIT-A : 61 traitées par RTPO, 80 par RTEC 11 exclues car traitées RTPO + RTEC Age moyen : 65 ans [58-70] Carcinome invasif : 14 mm [9-18] <i>Nombre patientes exclues pour DM non fourni</i> | Intrabeam® rayons X 50 keV Lecture en insu des mammographies par 2 radiologues et consensus | Suivi moyen : 69,5 mois ±19,2 RTPO : 61,2 RTEC : 51,6 | Radiographique Score BI-RADS* de l'ACR : calcification, aspect cicatrice, densité du sein, épaisseur de la peau | <u>Sur mammographies :</u> - distorsion visible de cicatrice : RTPO n=28 (45,9 %) vs n=26 (32,5 %) RTEC (ns) Pas de différences pour l'aspect des cicatrices et les calcifications entre les 2 groupes 2 symptômes moins fréquents avec RTPO vs RTEC : - densité mammaire : RTEC n=25 (31,3 %) vs n=6 (9,8 %) RTPO (p=0,002) - épaissement de la peau : RTEC n=26 (32,5 %) vs n=10 (16,4 %) RTPO (p=0,03) Plus d'échographies du sein (24,6 % vs 13,8 %) et de biopsies (11,5 % vs 6,3 %) effectuées au cours du suivi après RTPO mais différence non significative - Sur la biopsie : cytotéatonecrose (1,6 %) RTPO vs 0 % RTEC |

| Étude Auteurs Type d'étude | Caractéristiques des patientes | Caractéristiques de la procédure | Durée de suivi (mois) [extrêmes] | Critères d'évaluation de sécurité | Résultats |
|---|--|---|--|--|---|
| Sperk <i>et al.</i> , 2012 (121) Allemagne Étude rétrospective comparative, monocentrique 2002-2008 | 305 patientes : - 109 randomisées dans TARGIT-A Bras A : N=54 RTPO avec n1=34 RTPO 20 Gy, n2=20 RTPO boost + RTEC (46-50 Gy), Bras B : N=55 RTEC (56 Gy) - Contrôle hors TARGIT : 196 traitées par boost RTPO 20 Gy + RTEC 46-50 Gy Age médian ≥ 61,8 ans | Intrabeam® rayons X 50 KeV Suivi clinique tous les 6 mois pendant 2 ans, puis 1 fois / an, débuté le dernier jour de la radiothérapie <i>les patients du groupe contrôle boost présentaient des critères de non inclusion à TARGIT-A (refus, tumeur < 3,5 cm, autre critère de non-inclusion non décrit)</i> <i>- des analyses en sous-groupes sont réalisées</i> | Analyse faite à date de point : 36 mois durée médiane de suivi TARGIT-A : 40 mois (A) et 42 mois (B) patients servant de contrôle : 52 mois | Toxicité évaluée par l'échelle LENT SOMA Analyses entre groupes de TARGIT-A à 36 mois incidence cumulée (Kaplan-Meier) | <u>Complications tardives :</u> Fibrose modérée à sévère (incidence cumulée) : RTPO : 17,0 % [6,8-27,2 %] vs RTEC : 18,4 % [7,4-29,4 %] ; HR : 0,32 % [0,1-1,5] Douleurs modérées à très sévères : RTPO : 20,6 % [10,0-31,2 %] vs RTEC : 15,7 % [3,7-27,7 %] Rétractions de tout type RTPO : 40,9 % [27,2-54,6 %] vs RTEC : 25,5 % [13,4-37,7 %] <u>LENT SOMA à 3 ans :</u> télangiectasie RTPO 5,8 % vs 17,7 % RTEC (p=0,049) Pas de différence sur l'hyperpigmentation, le lymphœdème, la douleur, la fibrose, la rétraction, œdème, l'ulcération RTPO : 1 ulcération de grade 3 par infection avec fistule (antibiothérapie de 2 mois) |
| Lemanski <i>et al.</i> , 2013 (93) France étude prospective non comparative monocentrique 2004- 2007 | 94 patientes dont 42 traitées, 53/94 traitées (56,4 %) 11/94 exclues après RTPO sur anatomopathologie (11,7 %) ménopausées Age ≥ 65 ans, moyen : 72 ans [66-80] T1N0M0 Carcinome canalaire invasif unifocal taille médiane : 10 mm (3-19) | Varian Saturne 43 à électron Dose : 21 Gy 6-9 MeV Analyse du ganglion sentinelle Lecture en aveugle des mammographies par 2 radiologues et consensus, Evaluation cosmétique sur questionnaire (non fourni ni référencé) finale à 5 ans | Suivi moyen : 72 mois [66-74] (2 perdues de vue) | Evaluation radiographique sur mammographies Evaluation des effets secondaires CTC v3.0 Auto-questionnaires de qualité de vie EORTC QLQ-C30 QLQ-BR23 | <u>Effets postopératoires aigus</u> N=15 (35,7 %) : complications de la plaie n=3, infection n=1, hématomes n=5 (11,9 %), douleurs modérées n=6 (14,3 %) <u>Effets long terme :</u> cytostéatonécrose palpable 17/42 (40,4 %), douleur (grade 1) n=10 (24 %), fracture de côte : n=1, fibrose (grade 2) : n=4 (9,5 %) <u>Evaluation radiographique sur mammographies à 24 mois :</u> cytostéatonécrose 30/42 (71 %) et nécessité de biopsie : 2 (4,8 %) |

| Étude Auteurs Type d'étude | Caractéristiques des patientes | Caractéristiques de la procédure | Durée de suivi (mois) [extrêmes] | Critères d'évaluation de sécurité | Résultats |
|--|---|---|--------------------------------------|---|---|
| | avec récepteurs oestrogéniques | | | | <p>satisfaction des patientes 41 / 42</p> <p><u>Qualité de vie à 30 mois :</u></p> <p>100 % de réponse (n=40 car perdues de vue n=2) :</p> <p>pas de différence significative avec les données de base (post chirurgie) :</p> <p>QLQ-C30, état de santé global : score moyen : 81,4 (42-100)</p> <p>QLQ-23, image corporelle : score moyen 88,5 (42-100)</p> <p><u>Evaluation esthétique à 60 mois :</u></p> <p>Par patiente : excellent : 6 pats (21,4 %) / bon 18 pats (64,3 %), correct : 2 (7,1 %), mauvais 1 (3,6 %)</p> <p>Par médecins : excellent : 13 pats (48,2 %) / bon 12 pats (44,4 %), correct : 1 (3,7 %), mauvais 1 (3,7 %)</p> |
| <p>Hanna <i>et al.</i>, 2014 (94)</p> <p>Barros <i>et al.</i>, 2014 (43)</p> <p>Brésil</p> <p>Prospective, non comparative monocentrique 2004-2012</p> | <p>187 patientes consécutives dont 152 traitées</p> <p>Carcinome canalaire invasif < 30 mm</p> <p>Age moyen : 58,3 ans (40-85)</p> | <p>LINAC à électron</p> <p>Dose : 21 Gy 6 -12 MeV</p> <p>Transfert des patientes vers radiothérapie</p> <p>35 exclues pendant la chirurgie (18,7 %)</p> | <p>Suivi moyen : 50,7 (12-110,5)</p> | <p>toxicité locale : CTCAE V4.0</p> <p>qualité esthétique : Radiation Therapy Oncology Group / Harvard (RTOG à 4 classes) (évaluée par le médecin à 1 an) [non évalués n=13, 8,5 %]</p> | <p><u>Complications postopératoires aiguës :</u></p> <p>érythèmes n=6 (3,9 %) sérome n=3 (1,9 %) déhiscence de plaie n=2 (1,3 %), hématome n=1</p> <p><u>Toxicité tardive :</u></p> <p>Fibrose cutanée faible à modérée n=13 (7,8 %), sévère n=8 (5,2 %)</p> <p>Cytostéatonecrose n=15 (9,9 %)</p> <p>Intervention de chirurgie ou à aiguille n=14 (9,2 %)</p> <p>lymphœdème n=3, rétraction mamelon n=2</p> <p><u>Qualité esthétique à 1 an :</u></p> <p>- Excellente : 107 (70,3) ; bonne : 22 (14,4 %)</p> <p>- correcte : 6 ; mauvaise : 4 (2,6 %)</p> |

| Étude Auteurs Type d'étude | Caractéristiques des patientes | Caractéristiques de la procédure | Durée de suivi (mois) [extrêmes] | Critères d'évaluation de sécurité | Résultats |
|---|---|--|--------------------------------------|--|--|
| Keshtgar <i>et al.</i> , 2013 (128) DK, Australie Étude retrospective, comparative, bicentrique 2004-2010 | Patientes randomisées dans TARGIT-A : - 178 traitées par RTPO (dont 8 avec RTPO + RTEC) - 164 par RTEC Age moyen : 63,4 ans [\pm 6,5] Grosseur moyenne de tumeur : 10 mm Sur effectif total, 35 exclusions médicales (10 %) : 1 décès, 2 récurrences, 2 mastectomies, 3 gangliopathies, 2 reconstructions, 25 antécédents de cancer contralatéral | Intrabeam [®] rayons X 50 keV (20 Gy) Lecture photographique 4 classes pour estimation regroupées 2 par 2 dans l'analyse L'effectif initial de patientes randomisées n'est pas fourni, l'effectif de l'étude est de 342 Exclusions pour photographies manquantes : 20 patientes ? (9,4 %) | Suivi médian : 24,0 mois [13,2-32,4] | Qualité esthétique du sein Lecture photographique automatisée par logiciel (BCCT.com) Critères : asymétrie des seins, modification de coloration, cicatrice Estimation avec échelle à 4 classes | A 1 an, estimation <u>qualité esthétique</u> : excellente ou bonne est significativement plus élevée avec RTPO vs RTEC (Odds Ratio = 2,07 [IC95 % : 1,12-3,85] (p=0,021) (résultats sur 300 pats soit 88 % de l'effectif) A 2 ans, Odds Ratio de l'estimation RTPO vs RTEC (qualité excellente ou bonne) présentée de 2,11 [IC95 % : 1,0-4,45] (p=0,05) (résultats sur 207 pats, soit 60,5 % de l'effectif) |
| Zhou <i>et al.</i> , 2012 (117) Chine Etude prospective, comparative, non randomisée, monocentrique 2007-2011 | 143 patientes : 72 traitées par RTPO, 71 traitées par RTEC Age \geq 40 ans La raison du choix de traitement par radiothérapie RTPO ou RTEC n'est pas connue Diamètre de tumeur \leq 10 mm | Système par électrons (Varian Clinac 23EX) 19 à 21 Gy évaluation esthétique faite par les médecins Evaluation des effets secondaires : modalités non précisées | Suivi médian : 32,0 mois [13,2-32,4] | Evaluation des effets secondaires à 1 mois Evaluation esthétique par méthode de Dubois 1997 (JCRT) catégorisation en 4 classes : Excellent, bon, acceptable, correct, mauvais | <u>Effets secondaires à 1 mois</u> : 16 œdèmes cicatriciels après RTPO vs 0 après RTEC, 2 cystostéatonecroses après RTPO vs 0 après RTEC <u>Evaluation esthétique à 1 an</u> : 53/59 scorées « excellent ou bon » après RTPO vs 42/56 après RTEC 6/59 scorées « correct ou mauvais » vs 14/56 (p=0,032) Représentativité : 59/72 (83 %) et 56/71 (79 %) |

| Étude Auteurs Type d'étude | Caractéristiques des patientes | Caractéristiques de la procédure | Durée de suivi (mois) [extrêmes] | Critères d'évaluation de sécurité | Résultats |
|---|--|--|-------------------------------------|---|--|
| Leonardi <i>et al.</i> , 2012 (119) Italie Étude prospective (évaluation cosmétique) et rétrospective (toxicité générale) monocentrique 2000-2006 | 119 patientes tirées au sort parmi 1200 traitées par RTPO Age médian : 56 ans [34-79] Taille médiane tumeur : 12 mm [1-32] | LIAC ou Novac 7 à électrons Dose 21 Gy (116 pats) 18 Gy (3 pats) Evaluation esthétique faite d'une part par le médecin et d'autre part par le patient +Données numérisées <i>Evaluation niveau de satisfaction : questionnaire non validé ⇔ résultats non reportés dans le rapport</i> | Suivi médian : 71 mois [28-115] | Toxicité tardive évaluée par l'échelle LENT SOMA Qualité esthétique : Radiation Therapy Oncology Group / Harvard (RTOG à 4 classes) Intensité symptômes évalués par NRA (numeric rating score (0-10)) | <u>Effets postopératoires</u> : N=15 (12,6 %) : Liponécroses n=3, hématomes n=4, oedèmes n=2, séromes n=6 <u>LENT-SOMA Symptômes de grade 3</u> : - Fibrose avec cicatrice rétractée : n=7 (5,9 %) - Douleur: n=2 (1,7 %) - Rétraction tissulaire : n=1 <u>Symptômes de grade 2</u> : - Fibrose : n=38 (31,9 %) - Douleur : n=9 (7,6 %) - Rétraction tissulaire : n=12 (0,1 %) - Atrophie : n=11 (9,2 %), - Œdème : n=2 <u>Effets long terme</u> : risque plus grand de toxicité retardée si tumeur >15 mm : 21/34 (61,8 %) vs 35/85 (41,2 %) p=0,044 <u>Qualité esthétique</u> (117/119 patients) : Peu de concordance entre évaluation par médecins et patientes 85 / 117 (72,6 %), Médecins : cotation excellent/bon = 84 % (n=100) ; patients : 77,3 % (n=92) |
| Hershko <i>et al.</i> , 2012 (124) Étude prospective, non comparative, monocentrique 2006-2010 Israël | 31 patientes dont 27 traitées en RTPO seule Age > 50 ans, médian : 68 ans (50-83) Carcinome canalaire invasif ≤ 25 mm unifocal Grosseur moyenne 12 mm N0 | Elektra Precise à électrons Dose 21 Gy à isodose 90 %, 6 -12 MeV 4 RTPO en <i>boost</i> et RTEC 40-50 Gy Analyses extemporanée ganglions sentinelles Marges négatives > 2mm | Suivi médian : 36 (10-56) | Effets indésirables : (CTCAE) v3.0 Evaluation esthétique par patiente (modalité non définie) | <u>Complications postopératoires aiguës</u> : - infections n=3 (9,7 %), douleur G1 n=6 (19,4 %), G2 n=2, séromes > 5 cm n=2 ; infections de la plaie n=3 <u>Effets secondaires tardifs (10 à 56 mois)</u> : - à 3 mois : fibrose (22,6 %) G2 n=3 - à 1 an : fracture de côtes = 4 (19 %) en l'absence de pose d'une protection <u>Esthétique</u> (en fin de suivi) : bonne n=10 (32,2 %), excellente n=21 (67,7 %) |

| Étude Auteurs Type d'étude | Caractéristiques des patientes | Caractéristiques de la procédure | Durée de suivi (mois) [extrêmes] | Critères d'évaluation de sécurité | Résultats |
|---|--|---|--------------------------------------|--|---|
| Bromberg <i>et al.</i> , 2013 (87) Brésil Étude prospective non comparative monocentrique 2004-2010 | 50 patientes ménopausées Age moyen : 65 ans [45-84] Carcinome canalaire invasif ≤ 25 mm unifocal Grosseur moyenne 14 mm | LINAC à électron Dose : 21 Gy, 6 -12 MeV Transfert des patientes Analyse du ganglion sentinelle ou exérèse Marges négatives > 2mm | Suivi médian : 54,2 mois [14,2-88,2] | Effets secondaires mais méthode et gradation non fournies | <u>Effets secondaires aigus</u> : - fibrose : n=35 (70 %) avec régression en 1 an : 57,1 % <u>Effets secondaires tardifs</u> (18 mois) : - cytotéatonecrose palpable : n=5 (10 %) - fibrose n=15 (30 %), sévère / rétraction cutanée : n=3 (6 %) |
| Kawamura <i>et al.</i> , 2015 (91) Japon Étude prospective, non comparative monocentrique 2007-2010 | 38 patientes dont 32 traitées en RTPO seule Age ≥ 50 ans, médian : 65 ans (51-80) Carcinome unifocal ≤ 25 mm (médiane 11 mm) N0 | Mobetron® à électrons Dose 19-21 Gy 6 -12 MeV | Suivi médian : 72 (30-84) | Effets indésirables : (CTCAE) v3.0 Evaluation esthétique par photographies du radiothérapeute | <u>Effets secondaires aigus</u> : fibroses G 2 n=3 <u>Toxicité tardive</u> : fibroses G2 n=2 pas de douleur, d'hématome, d'infection, de dermatite G> 2 <u>Evaluation esthétique</u> : n=29 (90,6 %) cicatrice hypertrophique : 10/29 à 1 an, 7/29 à 3 ans |
| Zur <i>et al.</i> , 2016 (120) Registre de recueil protocolisé des données prospectives Israël monocentrique 2006-2013 | N=395 RTPO Age ≥ 50 ans 52,5 % < 70 ans Carcinome canalaire invasif unifocal ≤ 30 mm N0M0 Perdus de vue (n=3) | Intrabeam® rayons X 50 KeV (20 Gy) | (Non précisé) | Effets indésirables : (CTCAE) v4.0 suivi semaine 1 et 2, puis tous les mois après la RTPO pendant les 12 premiers mois | <u>Complications postopératoires aiguës</u> : (échelle CTCAE) v4.0 : Complication N=108 (27,3 %) G3-4 n=20 (5,0 %) infections n=48 (10,8 %), G3-4 n=13 (3,3 %) sérome n=40 (10,1 %), déhiscence de plaie n=32, (8,1 %), G3-4 n=2 (0,5 %) saignements/hématome n=11 (2,8 %), G 3-4 n=3 (0,7 %) avec intervention chirurgicale nécrose cutanée n=2 (0,5 %) G3-4 médiane / survenue d'infection, saignements, déhiscence : 25- 28 jours, ponction de sérome dans 23/40 cas, persistance / sérome : 241 jours (7-1519) |

4.2.3 Evaluation de la sécurité de la RTPO comme surimpression du lit tumoral préalable à une radiothérapie externe adjuvante de la chirurgie conservatrice

► Présentation des études de sécurité

Seules trois études prospectives de séries de patientes ont été retenues sur la base des critères de sélection choisis rapportant pour 2 des données de sécurité (58, 114) avec un système à électrons et une (2 publications complémentaires) avec Intrabeam® (131, 132). Des études rétrospectives non randomisées, notamment celles émanant de l'hôpital universitaire de Mannheim en Allemagne, ont été écartées après lecture *in extenso* pour faiblesses méthodologiques et risque élevé de biais multiples. Ces études exclues de l'évaluation sont présentées en Annexe 5.

Les études retenues sont présentées dans le Tableau 18 ci-dessous.

Tableau 18. Études cliniques de toxicité de la RTPO en surimpression du lit tumoral

| Schéma d'étude | Effectifs N (RTPO*) | Critères examinés |
|---|---|--|
| série prospective de patientes Lemanski <i>et al.</i> (58) | N=50 RTPO <i>boost</i> (électrons) | - toxicité postopératoire aiguë et tardive (échelle CTCAE c3.0) - qualité de vie à long terme (EORTC QLQ) et esthétique du sein |
| série prospective de patientes Wong <i>et al.</i> (114) | N=52 RTPO <i>boost</i> Mobetron® (électrons) | - toxicité postopératoire aiguë et tardive (RTOG) - aspect esthétique du sein (4-6 mois) |
| série prospective de patientes Chang <i>et al.</i> , 2014 (132) Senthi <i>et al.</i> , 2012 (131) | N=55 RTPO <i>boost</i> Intrabeam® (rayons X) | - toxicité postopératoire aiguë et tardive (échelle CTCAE c3.0) - aspect esthétique du sein (30 mois) |

► Principales limites méthodologiques identifiées dans les études de sécurité analysées

Les principales limites méthodologiques détectées sont les suivantes :

- ces études sont monocentriques ;
- leurs effectifs sont faibles (50, 52, 55) ;
- s'agissant d'études non comparatives, les risques de biais de confusion sur l'étiologie des effets analysés sont importants ;
- le risque de biais d'évaluation est fort, notamment pour la toxicité issue de la consultation clinique et pour les évaluations esthétiques si elles ont été réalisées par des évaluateurs non en *insu* de la radiothérapie reçue (élément non précisé dans les 3 publications).

Les résultats présentés sont par conséquent de faible niveau de preuve.

► Résultats des études de sécurité

Les données complètes sont disponibles en fin de chapitre (Tableau 19).

Données sur la toxicité périopératoire d'une surimpression par RTPO

Aucune étude ayant publié des données sur la surimpression du lit tumoral par RTPO n'a fourni d'éléments concernant les effets secondaires peropératoires - en dehors de celles portant sur sa faisabilité qui ont été examinées dans un chapitre précédent (chapitre 3) (84).

Données sur la toxicité postopératoire aiguë d'une surimpression par RTPO

Deux études analysées ont été conduites avec surimpression par des systèmes à irradiation à électrons. Lemanski *et al.* (58) ont relaté l'absence de symptômes postopératoires précoces chez leurs 50 patientes après surimpression de 9-20 Gy (dose médiane 10 Gy) à type d'infection ou retard de cicatrisation. Une patiente traitée par 20 Gy avait développé une lymphangite de grade 2. À une dose de 10 Gy, Wong *et al.* ont rapporté qu'en toxicité aiguë, les atteintes cutanées ont été quasi systématiques : 40 % étaient classées en grade 2 (modérée), alors que 58 % étaient faibles, de grade 1 (58 %), tout comme les autres complications, sur le sein (26 % d'œdèmes), le tissu sous-cutané (12 %) et le poumon (2 %) (114).

Senthi *et al.* ont utilisé l'Intrabeam® à 20 Gy à la surface de l'opérateur (5 Gy à 1 cm de profondeur) suivi d'un schéma standard de RTEC de 50 Gy. Ils ont noté l'apparition de séromes palpables chez la moitié des femmes [n=28 (50,9 %)], confirmés par imagerie. Ces auteurs ont observé que cette complication était très fréquente (10/11), lorsque la tumeur était localisée dans le quadrant supéro-interne de la glande mammaire (131).

Données sur la toxicité tardive d'une surimpression par RTPO

Dans les 3 séries, les auteurs ont rapporté :

- des atteintes cutanées à type de télangectasie après la radiothérapie conjuguant la RTPO puis la RTEC : l'équipe australienne a décrit 22,6 % d'atrophies cutanées avec télangectasie après 39 mois de suivi (132) ; Wong *et al.* ont observé au cours des 79 mois médians de suivi, (soit 6,6 ans) que les atteintes cutanées avaient régressé avec le temps au grade 1 de l'échelle RTOG, présentes chez 46 % des patientes, puis en fin de suivi chez 6 % (114), et l'équipe de Montpellier a relaté, après 9,1 ans de suivi, la persistance de 2 télangiectasies (4,8 %) de grade 1 (58) ;
- l'apparition de fibrose sous-cutanée qui constituait l'atteinte la plus fréquente de la série de Wong *et al.*, sévère (grade 3) chez 1 patiente, modérée (grade 2) pour 6 % et de grade 1 chez 23 % des patientes, ou qui affectait de façon modérée plus de la moitié des patientes de la série australienne [n=29 (54,7 %)], sévère et indurée chez 8. De la fibrose de grade 2 persistait à 9 ans chez 6 patientes de la série montpelliéraine, associée à des douleurs dans le bras et à la poitrine dans 4 cas.

Des atteintes pulmonaires ont été relatées dans 2 études : elles ont affecté plusieurs patientes pour ne plus toucher qu'une seule en fin de suivi (114), ou dans l'autre étude, elles étaient modérées (14,5 %) voire sévères (n=1) (132).

Des collections liquidiennes de nature différente ont été identifiées dans 2 articles :

- des cytotéatonécroses étaient encore présentes chez 10 % de la série de Wong *et al.*, à plus de 6 ans de l'irradiation, et une a entraîné une biopsie de contrôle ;
- pour cette équipe, des aspirations de séromes ont été nécessaires chez 8 % des patientes, avec évolution péjorative chez deux, résultant en une fibrose déformante du sein de grade 3, et en une nouvelle intervention sur le lit tumoral.

Alors qu'ils ont réalisé des interventions secondaires chez 17,3 % de leurs patientes, ces auteurs considèrent que la prudence s'impose sur les interventions du lit tumoral après RTPO, étant donné que sur 9 patientes concernées, 2 ont ensuite développé une complication sévère (114). Dans l'autre étude, la persistance de séromes a nécessité une à plusieurs aspirations (32,7 %) et/ou une biopsie de contrôle pour 4 patientes. Ces séromes ont mis en médiane un peu plus de 1 an (370 jours) à se résorber (131).

Evaluation de la qualité esthétique du sein et de la qualité de vie

L'étude de Montpellier, de Lemanski *et al.* comportait un volet d'évaluation esthétique faite par deux médecins et une évaluation de la qualité de vie à partir des auto-questionnaires QOL de l'EORTC. Les auteurs ont relaté que chez la plupart des patientes évaluées (42, soit 93,3 % de

l'effectif vivant à 9,1 ans), les résultats esthétiques étaient excellents ou bons, sans précision supplémentaire (58). Concernant la qualité de vie, seule l'adhésion de 26 patientes sur les 45 vivantes (57,8 %) a été obtenue : en conséquence, les données publiées souffraient d'un biais d'attrition trop grand et ne sont pas présentées dans ce rapport.

Dans leur série traitée par le système Mobetron[®], Wong *et al.* (114) ont estimé l'esthétique du sein à long terme (valeur médiane de 79 mois). L'esthétique, comparée à celle du sein controlatéral, a été cotée par le médecin « excellente » dans 56,0 % et « bonne » dans 30 % ; les appréciations « mauvaises » ne concernaient que 4 % des patientes. Pour l'équipe australienne ayant utilisé l'Intrabeam[®] (131), les résultats esthétiques à 3 ans sont excellents pour 22 %, bons pour 46 % et mauvais pour 10 % des patientes examinées.

Si ces appréciations esthétiques sont majoritairement favorables (excellentes ou bonnes) après RTPO, l'incertitude sur les modalités de réalisation, à savoir en aveugle de la technique d'irradiation ou pas, rend la fiabilité de ces résultats moins importante.

Tableau 19. Etudes expérimentant le schéma de surimpression du lit tumoral en RTPO suivie de RTEC (sécurité)

| Étude Auteurs Type d'étude | Caractéristiques des patientes | Caractéristiques de la procédure | Durée de suivi (mois) [extrêmes] | Critères d'évaluation de sécurité | Résultats |
|---|--|--|----------------------------------|---|---|
| Lemanski <i>et al.</i> , 2006 (58) France cohorte prospective non comparative monocentrique 1989-1999 | 50 patientes dont, 86 % ménopausées Age médian : 59 ans (37-76) adénocarcinome de stade I/II ≤ 30 mm | Varian Saturne 20 à électrons <i>Boost*</i> RTPO** : 10 Gy (9-20 Gy) (6-12 MeV) sur volume moyen 9,8 cm ² (2,2-17,8) 1 patiente avec 20 Gy + RTEC*** : 50 Gy en fractions de 2 Gy avec Co 60 Exérèse des ganglions axillaires suivi tous les 6 mois (5 ans), puis tous les ans | Suivi moyen : 109,2 (60-180) | Effets secondaires évalués par CTC v3.0 | Aucun effet secondaire immédiat après RTPO <u>Effets secondaires tardifs</u> à 109 mois (60-180) N=42 : - fibrose sous-cutanée de grade 2 : n=6 14,3 % - télangiectasies G1 n=2 - lymphocèle G2 à 20 Gy n=1 <u>Aspect esthétique</u> à 109 mois : 100 % bon ou excellent |
| Wong <i>et al.</i> , 2014 (114) USA Cohorte prospective non comparative monocentrique | 52 patientes analysées Age : 5 ≤ 50 ans > 47 Carcinome invasif taille médiane tumeur : 12 mm (2-26) 88 % sans atteinte ganglionnaire | Mobetron® à électrons <i>Boost</i> RTPO : 10 Gy (6-12 MeV) + RTEC : 48 Gy en fractions de 2 Gy Suivi à 3 mois, puis tous les 6 mois (5 ans), puis tous les ans mammographies tous les 6 mois | Suivi médian : 79 (29-103) | Evaluation par médecin - toxicités aiguë et tardive / RTOG - cosmétique échelle en 4 classes en comparaison du sein controlatéral | <u>Effets secondaires aigus</u> : - atteintes cutanées : G1 n=30 (58 %), G2 n=21 (40 %) - effets secondaires G1 : tissu sous-cutané n=6 (12 %), poumon n=1 (2 %), œdèmes du sein n=24 (26 %) <u>Effets secondaires tardifs</u> : - atteintes cutanées de grade 1 n=3 (6 %) - œdèmes du sein n=2 (4 %) G 2 n=1 - atteintes du poumon G1 n=5 puis n=1 en fin de suivi - atteintes sous-cutanées (fibrose) : G1 n=12 (23 %), G2 n=3 (6 %), G3 n=1 (2 %) - œdème du bras G1 n=3 (6 %), G2 n=2 - aspirations de sérome n=4 dont 1 suivie de mastectomie - cytotéatonécroses n=5 (10 %) <u>Qualité esthétique de fin de suivi (médiane 79 mois)</u> : Excellente : n=29 (56,0 %), bonne : n=16 (30,0 %), correcte : n=5 (10,0%), mauvaise : n=2 |

| Étude Auteurs Type d'étude | Caractéristiques des patientes | Caractéristiques de la procédure | Durée de suivi (mois) [extrêmes] | Critères d'évaluation de sécurité | Résultats |
|---|---|---|----------------------------------|---|--|
| Senthil <i>et al.</i> , 2012 (131) Chang <i>et al.</i> , 2014 (132) Australie Cohorte prospective non comparative monocentrique 02/2003-05/2005 | 55 patientes avec RTPO en <i>boost</i> analysées 57 ans (39-83) Tumeur ≤ 30 mm Sans atteinte cutanée ou envahissement de la paroi thoracique ou distance ≤ 5 mm de la peau Même cohorte de patientes que (84) | Intrabeam® à rayons X (50 KeV) 5 Gy à 10 mm de profondeur (20 Gy à la surface) + RTEC : 50 Gy en fractions de 2 Gy | suivi médian : 39 mois (17-50) | Evaluation par médecin : toxicités aiguë et tardive / RTOG (à 2, 4, 8 semaines, 4 s après RTEC, puis tous les 6 mois) Esthétique à 30 mois (cosmetic EORTC rating) | <u>Effets secondaires aigus (N=55) :</u> Sérome n=28 (50,9 %) palpables et visibles sur imagerie en médiane 370 jours (21-1106) : - avec aspiration n=18 (32,7 %) - biopsie de contrôle n=4 (7,3 %) n=10/11 si tumeur du quadrant supéro-interne <u>Evaluation esthétique à 30 mois (N=50) :</u> - excellente n=11 (22,0 %), bonne n=23 (46,0 %) - moyenne n= 11, mauvaise n=5 (10,0 %) Télangectasie n=3 (6,0 %), cicatrice rétractée n=3 <u>Effets secondaires tardifs (N= 53 à 36 mois)</u> - Atrophie cutanée avec télangectasie G2 n=12 (22,6 %), G3 n=1 - Fibrose G2 n=29 (54,7 %), G3 n=8, avec induration tissu sous-cutané n=8 - Toxicité pulmonaire G1 (toux sèche) n=8 ; G2 n=1 (fibrose pulmonaire et toux sévère) |

*« boost » anglicisme pour surimpression du lit tumoral ; ** RTPO radiothérapie peropératoire ; *** RTEC radiothérapie externe conventionnelle ; G pour grade

4.2.4 Conclusion sur la sécurité d'une irradiation par RTPO issue des données de la littérature

Les modalités de recueil des deux essais cliniques randomisés d'effectif important disponibles pour l'utilisation de la RTPO dans le cancer du sein n'ont pas permis de garantir l'exhaustivité, donc la qualité des données de sécurité rapportées. Les autres études de toxicité, bien que nombreuses (n=19), ne possèdent pas un schéma expérimental à fort niveau de preuve (majoritairement non comparatif ou bien rétrospectif).

Des complications postopératoires aiguës sont décrites après réalisation d'une RTPO dans la même procédure opératoire que la tumorectomie : infections, difficulté de cicatrisation, déhiscence de plaie, hématomes. Des études comparatives relatent moins d'atteintes cutanées (1,2 % contre 6,9 %), notamment de télangectasie (5,8 vs 17,7 %), qu'après irradiation externe du sein.

La fibrose sous-cutanée du tissu mammaire retrouvée par la majorité des auteurs, serait présente selon deux études comparatives à une fréquence comparable à celle résultant d'une RTEC. L'atteinte d'organe à risque, comme le poumon, semble moins grande selon une étude comparative sur la fibrose pulmonaire.

Des séromes ou des cystostéatonécroses d'apparition précoce et touchant une proportion décrite jusqu'à 70 % des patientes, semblent persister à long terme, bien que leur fréquence diminue. Ils peuvent alors présenter des critères de sévérité importante, que l'irradiation ait été réalisée avec système à électrons ou à rayons X, et nécessiter dans une proportion notable (environ 9 %) des interventions à type de ponction. L'impact de ces altérations de la structure tissulaire sur le suivi carcinologique par imagerie n'est pas rapporté de façon consensuelle dans les 4 publications sélectionnées, mais elles peuvent entraîner la réalisation de biopsie pour vérifier leur caractère bénin dans 4,8 %, 8,5 % et 11,5 % des cas selon les études.

Les études évaluant la sécurité d'une surimpression par RTPO du lit tumoral suivie d'un schéma de radiothérapie externe du sein entier retenues n'étaient qu'au nombre de 4.

Elles décrivent également la formation de collections liquidiennes (séromes ou cystostéatoses), des fibroses sous-cutanées et des atteintes du parenchyme mammaire. Leur présence détectée par palpation et par l'imagerie a induit la réalisation d'un geste supplémentaire invasif pour la surveillance carcinogénique des récidives (7,3 % de biopsie dans une série).

Les appréciations esthétiques réalisées après radiothérapie par RTPO, tant en traitement irradiant unique qu'en surimpression ajoutée au schéma conventionnel, semblent indiquer que cette forme de radiothérapie affecte peu l'aspect du sein préservé par la chirurgie conservatrice. Seuls des cas rares d'hypertrophie sur la cicatrice ont affecté l'esthétique du sein.

Ceci étant, les données de sécurité analysées issues d'études souvent de faibles effectifs et niveaux de preuve, ne permettent pas d'établir correctement le profil de sécurité de la RTPO chez des patientes traitées pour un cancer du sein avec chirurgie conservatrice, notamment les taux des effets secondaires après RTPO.

4.3 Rapports d'Agences d'évaluations des technologies de santé (HTA)

La recherche bibliographique a permis d'identifier 6 rapports d'agences étrangères disponibles sur les sites Internet des agences, relatifs à l'efficacité et la sécurité de la RTPO dans le cancer du sein et aux aspects économiques liés à son implantation. Il s'agit des documents suivants :

- en Australie, un rapport synthétique élaboré par l'ASERNIPs (*Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures-Surgical*) en 2004 (133), sur la base d'une revue systématique de 2002 (134). Cette évaluation datant de 2004 a été considérée comme obsolète ne pouvant faire l'analyse des 2 essais cliniques randomisés alors récemment débutés ; elle indiquait que l'absence de données ne permettait pas de conclure ;
- en Nouvelle Zélande, une consultation initiée par le *National Health Committee* (NHC) (135) a été clôturée en avril 2015 sur la base d'un rapport d'évaluation datant de mars 2015 (dernière consultation sur le site internet le 17 novembre 2015). La version finale est attendue pour avril 2016 suivant le planning disponible. Ce document préliminaire non conclusif n'a pas été inclus dans l'évaluation ;
- au Canada, deux documents ont été publiés au Québec en 2015, un rapport du centre universitaire de santé McGill avec réactualisation de leur rapport de 2012 (136) et une note informative de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) ;
- au Royaume-Uni, un rapport publié en août 2015 par le « *Southampton Health Technology Assessments Centre* » (pour le compte du *National Institute for Health Research, NIHR*) en 2015 (50) et un rapport préliminaire d'évaluation du *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* (137) datant d'avril 2014. La communication faite par le Directeur de l'Evaluation des technologies de santé du NICE⁴¹ préconisait alors l'utilisation du système Intrabeam® dans le cancer du sein sous réserve d'une information éclairée des patientes, la mise en place d'un registre national de toutes les interventions dans un nombre restreint de centres hospitaliers. Le rapport définitif était planifié pour novembre 2014 après consultation publique. Pour rappel, l'essai TARGIT a été financé par les organismes publics britanniques.

Les informations disponibles sur le site du NICE ont ensuite indiqué que les travaux du Comité d'évaluation se poursuivaient, suite à la consultation publique, ayant donné lieu à des débats vigoureux (139, 140). La société savante des radiologues, le « *Royal College of Radiologists* » en particulier, a émis des critiques sur la qualité méthodologique de l'évaluation faite en 2014 et soumise à la consultation. Ces professionnels considèrent que les données de TARGIT-A à l'état actuel de l'avancement dans le suivi des patientes ne peuvent permettre de conclure. Ils revendiquent également l'évaluation des autres systèmes d'irradiation intra-opératoire en dehors de l'Intrabeam®. Le NICE a adressé en octobre 2014 une liste de questions précises aux investigateurs de l'essai TARGIT-A notamment sur l'analyse statistique de non-infériorité. Cette demande intégrait les critiques émises par certains sur l'analyse statistique, en requérant les données brutes de l'essai et exigeant les résultats des tests de Kaplan-Meier et du log-rank avec les IC95 %. Un rapport actualisé était attendu en novembre 2015. Au 6 novembre 2015, une information a été affichée sur le site internet du NICE indiquant un nouveau report de publication (cf. Tableau 20).

Au final, 3 rapports terminés ont été analysés : les deux rapports québécois et le rapport britannique pour le compte du NHS. L'analyse par la grille INAHTA a permis de conclure que ces rapports d'évaluation technologique sont de bonne qualité méthodologique (cf. Annexe 24, p 207). Deux rapports n'ont analysé que le système Intrabeam® d'irradiation par rayons X, le troisième a aussi pris en considération les systèmes par électrons et l'essai ELIOT.

⁴¹ *Nice, 2014 (138)* (<https://www.nice.org.uk/news/press-and-media/nice-to-recommend-new-breast-cancer-radiotherapy-treatment-alongside-further-research>).

Tableau 20. Publications des agences HTA

| Auteurs Année Pays | Études incluses pour évaluer la RTPO dans le cancer du sein | Remarques | Conclusion dans le document |
|---|---|---|---|
| INESSS Note informative (141) Québec, Canada | Publications jusqu'en août 2014 : - 2 essais cliniques randomisés (TARGIT-A, ELIOT) - 13 études reliées aux 2 essais dont : 3 sur impact sur le lit tumoral 2 sur la toxicité et l'aspect esthétique du sein 1 sur la qualité de vie - 2 rapports technologiques d'agences MUHC, NICE | Il est précisé qu'il s'agit d'une note informative non détaillée sans analyse approfondie | « Des critiques approfondies des protocoles de ces essais et des résultats obtenus soulignent toutefois la nécessité d'un suivi à plus long terme, à tous égards, de même que d'une définition plus précise des critères de sélection des candidates à la RTPO. Les données existantes permettent de conclure que la RTPO ne devrait pas devenir une pratique courante dans les conditions actuelles, car elle nécessite encore un encadrement rigoureux dans le contexte de protocoles institutionnels couplés à des registres de suivi bien structurés » |
| MUHC Rapport d'évaluation technologique (136), Québec, Canada | Publications jusqu'en mai 2015 - 1 essai clinique randomisé (TARGIT-A) | Seul le système Intrabeam® est évalué dans ce rapport L'expérience de l'hôpital local (sur 16 patientes) est aussi évaluée Le coût au niveau local est évalué Les calculs statistiques de l'essai TARGIT ont été refaits | « En se basant sur les résultats antérieurs de 4 ans de l'étude TARGIT-A qui laissaient entrevoir une non-infériorité de la technologie Intrabeam®, le TAU avait recommandé que l'Intrabeam® soit approuvée temporairement au CUSM (Centre hospitalier de santé McGill), à la condition de participer à des recherches cliniques avec le consentement éclairé de toutes les participantes. Les résultats les plus récents de l'étude TARGIT-A, qui ne sont pas concluants en regard de la non-infériorité de la technique Intrabeam® lorsque comparée à la radiothérapie externe, ne nous permettent pas de recommander cette technologie sur une base permanente. Par conséquent, la recommandation précédente du TAU à l'effet que l'Intrabeam® ne soit utilisée que dans le contexte d'une étude de recherche comportant des critères de sélection très stricts et des protocoles de recherche rigoureux, est maintenue » |
| SHTA (50) Rapport d'évaluation technologique Royaume-Uni | Publications jusqu'en mai 2015 - 1 essai clinique randomisé (TARGIT-A) - 13 études reliées à l'essai dont : 1 étude de qualité de vie | Seul le système Intrabeam® est évalué dans ce rapport Une analyse économique détaillée est présentée (2 études analysées) | <i>"A significant investment in INTRABEAM® equipment and staff training (clinical and non-clinical) would be required to make this technology available across the NHS. Longer-term follow-up data from the TARGIT-A trial and analysis of registry data are required as results are currently based on a small number of events and economic modelling results are uncertain."</i> |

| Auteurs Année Pays | Etudes incluses pour évaluer la RTPO dans le cancer du sein | Remarques | Conclusion dans le document |
|---|--|--|--|
| <p>NICE (140) Multiple Technology Appraisal (MTA) 2014 soumis à consultation Royaume-Uni</p> | <p>Multiple Technology Appraisal (MTA) Publications prises en compte jusqu'en décembre 2013</p> | <p>Seul le système Intrabeam[®] est évalué dans ce rapport Les résultats sont présentés pour la RTPO : - en situation de surimpression - en utilisation exclusive Une analyse économique détaillée est présente</p> | <p><i>“The Committee decided that further work by the Institute would be required before it could issue a recommendation to the NHS. The Committee appreciated the advantages of Intrabeam[®], especially for people who are keen to avoid having external beam radiotherapy, but was also concerned about the remaining uncertainties in the evidence, and the difficulties these present for both patients and clinicians in making an informed choice about the best treatment. The technology appraisals team is exploring options for evidence development that could be used to support the use of Intrabeam[®] intraoperative radiotherapy in the NHS. Consequently the timeline for the development of the provisional guidance has been extended”</i></p> |

Les résultats des rapports d'évaluation technologique sont convergents et les conclusions principales sont rapportées dans le Tableau 20. La littérature publiée est considérée comme insuffisante pour permettre de statuer sur le rapport bénéfice-risque de la RTPO. Les auteurs déclarent attendre pour modifier leur avis :

- les données de suivi (récidives, survie) à plus long terme (5 et 10 ans) des 2 essais cliniques en cours ;
- les données d'essais dans des populations plus spécifiques (femmes âgées) ou en utilisation sous forme de surimpression du lit tumoral.

De plus, l'instauration d'essais cliniques de bonne qualité et de registres nationaux est préconisée.

4.4 Point de vue des parties prenantes sur les données sur l'efficacité et la sécurité de la RTPO et sur l'analyse de la HAS

Les représentants des PP sollicités sur ce point (SFCO, SFRO, CNAR, CNPOM) n'ont pas d'observation sur la pertinence des critères de jugement sélectionnés (comparateur, durée de suivi, effectif minimum) ou sur l'analyse faite dans le rapport sur les résultats des études sélectionnées.

Selon les représentants de la SFRO, les deux études de phase III TARGIT-A et ELIOT ne présentent pas les critères d'inclusion consensuels actuels de l'IPAS et ne fourniront pas de résultats validant la technique. Ils partagent les critiques méthodologiques rapportées dans le rapport préliminaire de la HAS sur l'essai TARGIT-A : il s'agit d'une « mauvaise étude » sur le plan méthodologique. La population a été sélectionnée de façon non-adéquate, la pratique est trop hétérogène avec, par exemple, la mise en place d'une strate postopératoire qui comporte des risques propres⁴² et une analyse statistique faite trop précocement. Dans l'essai ELIOT, les patientes n'ont pas été sélectionnées sur les critères de gravité (présence de 8 % de carcinome lobulaire et 3-4 % de carcinome mixte, de diamètre tumoral de 35 mm, d'embolie, d'atteinte ganglionnaire N2, de récepteurs hormonaux négatifs).

Les PP ont souligné qu'il ne fallait pas attendre de résultats de bon niveau de preuve pour la RTPO dans un proche avenir. Elles confirment que les recommandations européennes de St. Gallen n'ont pas inclus la RTPO dans le document de consensus de 2013 et 2015 que les recommandations de l'ASTRO sur l'IPAS datant de 2009 ne sont pas actualisées dans l'attente des résultats de l'essai de F. Vicini prévus pour 2017 (NSABP-B-39 sur plus de 4000 patientes RTEC versus plusieurs techniques d'IPAS). Aucun travail sur la RTPO n'est en cours à la SFRO qui considère que le niveau de preuve n'est pas suffisant pour valider cette technique comme traitement adjuvant dans le cancer du sein. Refaire un essai randomisé correct en France avec 3 à 4 000 patientes est infaisable en termes de recrutement, de durée et de moyens.

Pour les aspects concernant la sécurité de la technique, la SFRO et la SFCO confirment que :

- l'absence de complications périopératoires notée dans le rapport correspond à la pratique clinique ;
- les complications observées en postopératoire, dans la pratique française sont celles décrites dans la littérature et rapportées dans le rapport d'évaluation. A noter (SFCO) de rares cas de cicatrisations retardées avec des écoulements prolongés, plus longues à se résoudre (2 à 5 mois) que dans la pratique usuelle de tumorectomie. Des lymphocèles volumineux (5 cm) et durablement persistants ou de gros hématomes induisant plus de ponctions peuvent survenir. Le taux d'épisode avec collection inflammatoire nécessitant une ponction est d'environ 8 % dans l'expérience locale de la représentante de la SFCO, avec très peu de risque d'infection. Des téléangiectasies retardées peuvent apparaître du fait de l'irradiation, mais les complications à type de nécrose cutanée restent rares.

⁴² L'ouverture d'une cavité opératoire quelques semaines après l'irradiation est délétère.

Toutefois, selon un représentant de la SFRO ayant utilisé dans sa pratique les 2 systèmes de RTPO, les effets indésirables sont liés au système d'irradiation : les électrons provoquaient des effets durables sur les tissus, non retrouvés pour l'Intrabeam[®]. En effet, si une cytotéatonecrose, est présente dans 50 % au moins des cas, visible à la mammographie et sous forme de nodule induré, parfois calcifié, à la palpation (SFCO), elle est assez rapidement réversible engendrant moins de résection glandulaire que les systèmes par électrons, et l'acte n'a pas de conséquence sur la surveillance carcinogénique et sur le remodelage (SFRO). Les résultats cosmétiques sont selon cette PP, excellents, en partie par l'absence de toute irradiation cutanée, permettant un respect plus homogène du galbe mammaire. Un apport incontestable mais non évalué par des études en France est le confort procuré aux patientes par cette irradiation peropératoire, offrant un traitement local en un jour qui évite les déplacements répétés imposés par l'irradiation externe, pour toutes les patientes mais ce bénéfice est encore plus grand pour les patientes vivant dans des zones rurales éloignées des centres spécialisés et des CHU.

De façon consensuelle, en réponse à la question de savoir si l'utilisation de la RTPO a un impact sur les examens réalisés dans le cadre de la surveillance par imagerie, le Conseil professionnel de la radiologie française, à travers la SIFEM (Société d'Imagerie de la Femme) et la SFR (Société Française de Radiologie) se prononce comme suit : *« Il n'y a pas de modification ni sur la périodicité de la surveillance (annuelle) ni sur les modalités (mammographie/échographie), suivant les référentiels établis. Les séquelles postopératoires sont souvent plus marquées (cytotéatonecrose calcifiée, distorsion architecturale) mais ne justifient pas une IRM systématique ».*

Certaines PP sont plus réservées dans leurs conclusions sur les données de tolérance disponibles, ainsi l'IRSN a fourni la réponse suivante :

« Quelques études cliniques sont disponibles pour objectiver la toxicité aux tissus sains de ces 2 systèmes de traitement par RTPO (RX et électrons) en surimpression ou non. Si elles semblent montrer un moindre score de toxicité des organes à risque de proximité et plus profonds (fibrose pulmonaire, cytotéatonecrose, fibrose cutanée, douleur) en comparaison à la RT externe, ces études sont mono-centriques, trop peu nombreuses (une petite dizaine). Les effectifs de patientes inclus dans ces études sont faibles (quelque dizaines à quelques centaines de patientes). Par ailleurs, ces études n'explorent pas de façon détaillée la toxicité des organes à risque en fonction de la dose ; la durée du suivi des patientes post-traitement doit être augmentée (au moins jusqu'à 5 ans). Des études multicentriques incluant un nombre significatif de patients et s'appuyant sur un suivi de la toxicité à minima sur 5 ans devra permettre de caractériser rigoureusement le gain de toxicité à l'utilisation de ces 2 systèmes au regard de pratiques de référence (RT externe). Par ailleurs, les efficacités biologiques relatives des RX de faibles énergies (E=50 kV) et des électrons (3 à 10 MeV) ou pour les différents types cellulaires des tissus sains et organes à risque concernés sont très mal décrites. Elles sont des éléments importants de l'évaluation de toxicité. Les données relatives à la relation toxicité/dose ne sont pas encore suffisantes pour conclure définitivement sur les risques liées à ces nouvelles pratiques dans le traitement du cancer du sein ».

4.5 Conclusions sur l'efficacité et la sécurité de la RTPO

Deux procédés d'irradiations différents (à rayons X de faible énergie ou à électrons de haute énergie) ont été évalués en recherche clinique, sans qu'aucune étude ne les ait comparés. Aussi seuls 2 essais cliniques d'envergure, chacun avec une technique, ont été conduits en situation de non-infériorité par rapport au schéma radiothérapeutique externe standard. Ces deux essais présentent chacun des limites méthodologiques qui ont été développées. Les données disponibles à ce jour, trop précoces par rapport aux critères de récurrences et de survie dans le contexte d'un cancer du sein de stade précoce ne permettent pas de valider l'hypothèse de non-infériorité et la pertinence de la RTPO dans cette indication.

Les parties prenantes sollicitées dans le cadre de cette évaluation ont adhéré à cette analyse des 2 essais cliniques et insisté sur une sélection des patientes réalisée sur des critères non satisfaisants au regard des connaissances physiopathologiques et carcinologiques actuelles.

La dose utilisée dans le cancer du sein avec le système Intrabeam[®] ne semble pas avoir fait l'objet de recherches qui témoignent qu'elle ait été déterminée sur les preuves d'un rapport optimal des valences efficacité et sécurité. Les parties prenantes spécialisées dans le domaine de la radioprotection s'interrogent sur les effets de fraction unique élevée sur l'organisme humain.

Pour les aspects relatifs à la sécurité de la technique, les 2 essais cliniques n'ont pas permis de les recueillir de façon exhaustive et les effets colligés dans des séries prospectives non comparatives et des études rétrospectives ne garantissent pas l'exactitude, en particulier en fréquence, des effets relatés. Les PP pratiquant la RTPO indiquent des fréquences d'effets cutanés faibles explicables par le procédé intracorporel utilisé et des complications postopératoires peu nombreuses.

Selon les PP, les survenues de cytotéatonecrose assez caractéristique de l'irradiation locale du lit tumoral réalisée en RTPO présentent une fréquence non négligeable mais elles seraient réversibles dans le temps et ne gêneraient pas de façon délétère la surveillance par imagerie des récurrences locales.

En définitive, les données de la littérature ne sont pas suffisamment matures pour valider l'efficacité de la RTPO dans la prévention des récurrences locales (ou ipsilatérales), en termes de survie au regard de la pratique actuelle en situation adjuvante de la tumorectomie et son innocuité au long court.

5. Détermination de la population cible de la RTPO dans le cancer du sein

La littérature a mis en exergue que lorsqu'une patiente est traitée par RTPO, la stratégie de traitement doit être vérifiée voire corrigée lors d'étapes successives fournissant des données complémentaires afin de préserver toutes les chances de la patiente vis-à-vis du risque de récurrence ipsilatérale. Les données montrent que les résultats anatomopathologiques définitifs qui suivent l'exérèse de la tumeur, sont la dernière étape importante pour procéder, le cas échéant, à un changement de stratégie radiothérapeutique. La question se pose donc de savoir, à la date de cette évaluation, s'il est possible de mieux déterminer les critères d'éligibilité à la RTPO dans le cancer du sein.

5.1 Recommandations sur l'irradiation partielle accélérée du sein après tumorectomie

5.1.1 Présentation des recommandations pour la pratique médicale

Aucune recommandation de société savante qui concerne spécifiquement la radiothérapie peropératoire n'a été retrouvée.

Par contre, trois recommandations portant globalement sur l'irradiation partielle accélérée du sein (IPAS) ont été publiées. Il s'agit de celles de la société américaine « *American Society for Radiation Oncology* » (ASTRO) datant de 2009 (75), des recommandations du Groupe Européen de Curiethérapie I (*European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*) (GEC-ESTRO) de 2010 (76), ainsi que de la recommandation pour la pratique médicale de la société allemande de radiothérapie oncologique (*Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie* - DEGRO), actualisée en 2013 (142).

- Pour la société américaine ASTRO, un consensus formalisé a été établi en 2009 concernant l'irradiation partielle accélérée du sein. Le texte final repose sur une recherche systématique et une analyse des données de la littérature puis sur un groupe de travail d'experts de plusieurs disciplines dans le traitement du cancer du sein (chirurgiens, radiothérapeutes, radiophysicien), visant à établir un consensus sur la base des recherches sélectionnées sur critères méthodologiques et des débats en réunions aboutissant à un texte, revu par des experts extérieurs et avec soumission publique. Quatre (4) essais cliniques randomisés (dont TARGIT) ont été retenus ainsi que 32 séries prospectives non comparatives, publiées avec un suivi d'au moins 4 ans (à la date du 30 mai 2008). La qualité de ce document a été jugée de niveau acceptable (malgré l'absence de gradation de ce consensus) selon les recommandations de bonne pratique de la grille AGREE II (version française de mai 2009 et grille HAS 2011).
- Le second document de recommandations émane de la société européenne GEC-ESTRO. Trois (3) essais cliniques randomisés, ainsi que 19 séries prospectives non comparatives (à noter qu'aucune n'utilise la RTPO comme technique d'IPAS), publiées avec un suivi d'au moins 4 ans (à la date du 31 juillet 2009), servent de fondement à l'argumentaire du groupe de travail (Breast Cancer Working Group) de spécialistes du cancer du sein de la société savante. La méthodologie d'élaboration de ces recommandations (non gradées) est plus éloignée des critères de qualité en termes de transparence (rôle de chacun, éventuels liens d'intérêt, relecture et consultations externes, modalités d'obtention du consensus). Il est pointé que parmi les signataires ne figure aucun anglais, français ou italien.
- Les premières recommandations sur les méthodes d'irradiation partielle accélérée du sein, issues du consensus de 3 sociétés savantes allemandes, avaient été publiées en 2007 (143). Dans une actualisation de 2013, la société des radiothérapeutes oncologues DEGRO (142) a établi des « recommandations pour la pratique clinique dans le traitement du cancer du sein de forme invasive par radiothérapie adjuvante d'une chirurgie conservatrice ». Sur le plan métho-

dologique, bien que le texte publié soit clairement construit sous forme de déclaration inventoriée en questions/réponses successives gradées avec un niveau de preuve, les modalités d'établissement des recommandations par un comité (*panel*) ne sont pas précisées : ni les critères d'inclusion et d'exclusion des études sélectionnées, ni les méthodes utilisées pour l'analyse critique des données et pour la recherche du consensus. Ce texte présente une insuffisance de transparence sur la méthode d'élaboration.

5.1.2 Conclusions des recommandations pour la pratique clinique

► ASTRO et GEC-ESTRO

Dans les textes pour la pratique clinique de l'ASTRO et du GEC-ESTRO, une approche pragmatique a permis la catégorisation des patientes en trois classes d'éligibilité prenant en compte plusieurs facteurs de risques de récurrence tumorale (âge, taille de la tumeur, marges saines, récepteurs hormonaux, forme extensive canalaire, envahissement ganglionnaire, etc.).

Chaque société a considéré comme « **appropriées** » ou à « **faible risque de récurrence** » les patientes qui pourraient être traitées par IPAS, en dehors d'essais randomisés prospectifs, mais avec une surveillance étroite et prolongée, sur la base des facteurs pronostiques suivants (Tableau 21) :

Tableau 21. Présentation des caractéristiques de la population éligible « appropriée » à l'IPAS selon les recommandations ASTRO et GEC-ESTRO

| Recommandations | ASTRO (USA) 2009 (75) | ESTRO (EU) 2010 (76) |
|-------------------------------|--|---|
| Age Patientes | ≥ 60 ans | > 50 ans |
| Type cancer du sein | adénocarcinome canalaire invasif ou autre type de bon pronostic (mucineux, colloïde, tubulaire), sans composante intracanaulaire extensive Tout grade | adénocarcinome canalaire invasif, mucineux, médullaire, colloïde, tubulaire association avec carcinome lobulaire in situ possible sans composante intracanaulaire extensive Tout grade |
| Taille de la tumeur | T1 ≤ 20 mm, unicentrique, unifocale (cliniquement) | T1-T2 ≤ 30 mm, unicentrique, unifocale |
| Marges chirurgicales | négative et ≥ 2 mm | négative et ≥ 2 mm |
| Envahissement ganglionnaire | absence, pN 0(i+, i-) par technique GS ou dissection ganglions axillaires de lignes I et II | absence |
| Statut / récepteurs hormonaux | récepteurs aux œstrogènes positifs (ER+) | indifférent |
| Métastases | absence | absence |
| Chimiothérapie | néoadjuvante non autorisée | néoadjuvante non autorisée |

Elles considèrent toutes les deux que l'utilisation d'une des techniques innovantes est possible en dehors d'un essai clinique, pour les patientes remplissant les critères d'un très faible risque de récurrence.

Les **groupes à risque intermédiaire**, qui dans ces recommandations correspondent à un profil candidat pour participer à des essais cliniques prospectifs, présentent respectivement dans ces deux recommandations les caractéristiques suivantes (Tableau 22) :

Tableau 22. Présentation des caractéristiques de la population « intermédiaire » éventuellement éligible à l'IPAS selon les recommandations ASTRO et GEC-ESTRO

| Recommandations | ASTRO (USA) 2009 (75) | ESTRO (EU) 2010 (76) |
|--------------------------------------|---|--|
| Age Patientes | 50-59 ans | >40-50 ans |
| Type cancer du sein | adénocarcinome lobulaire invasif carcinome canalaire <i>in situ</i> ≤ 30 mm envahissement de l'espace lymphovasculaire limité, focalisé envahissement intracanaulaire extensif ≤ 30 mm | adénocarcinome canalaire ou lobulaire invasif, mucineux, médullaire, colloïde, tubulaire association avec carcinome lobulaire ou canalaire <i>in situ</i> possible sans envahissement intracanaulaire extensif Tout grade |
| Taille de la tumeur | T0-T2 unifocale (cliniquement) 2,1 - 30 mm | T1-T2 ≤ 30 mm, unicentrique, multifocale si à - de 20 mm de la lésion principale |
| Marges chirurgicales | négative mais < 2 mm | négative mais < 2 mm |
| Envahissement ganglionnaire | NR* | pN1mi, pN1a (< 4 ganglions envahis) |
| Statut / récepteurs hormonaux | récepteurs œstrogènes négatifs (ER-) | indifférent |
| Métastases | absence | absence |
| Chimiothérapie | NR* | néoadjuvante non autorisée |

*NR : non renseigné

La recommandation de l'ASTRO indique que le deuxième profil « *cautionary* » définit les patientes pour lesquelles la prudence s'impose dans le choix des modalités dans un contexte d'allègement de traitement radiothérapeutique.

Pour les femmes plus jeunes ou porteuses de tumeurs plus grosses, d'un envahissement ganglionnaire ou d'autres facteurs de risque, une radiothérapie par IPAS est contre-indiquée dans les deux recommandations.

Il est à noter que les positions exposées sont assez éloignées concernant les tranches d'âge avec un décalage de 9 ans, les femmes de 60 ans et plus entrant dans la classe à faible risque pour l'ASTRO contre 51 ans pour l'ESTRO, puis celles de 50 ans contre 41 dans la classe à risque intermédiaire. Les deux documents font le constat de données controversées et peu nombreuses sur plusieurs aspects. De ce fait, l'ESTRO préconise que, lors d'une sélection selon ces critères, un système d'assurance qualité rigoureux soit mis en place pour le traitement et le suivi des patientes - tant celles à faible risque traitées en pratique courante que celles incluses en essai clinique - afin de prévenir les risques des récives.

Les auteurs de la recommandation de l'ASTRO précisent que « les éléments de niveau de preuve élevé pour l'efficacité de l'irradiation partielle accélérée sont rares en quantité et qualité » et que « les résultats d'essais cliniques randomisés sont nécessaires pour fournir une comparaison exhaustive de la toxicité respective de l'IPAS et de la RTEC ». Ils concluent que le rôle optimum de l'IPAS doit être recherché par d'autres essais cliniques utilisant les critères de cette recommandation (75) et que les patientes doivent être informées du fait que les données sur l'efficacité et la sécurité de la RTEC sont plus étayées.

L'ASTRO souligne l'absence de données de suivi à long terme qui motive sa position et indique que ce consensus devra être révisé rapidement à la lumière de nouvelles données. Cette actuali-

sation n'était pas disponible à la date de la dernière interrogation sur le site Internet de la société au 25/02/2016.

Les auteurs des recommandations de l'ESTRO indiquent qu'au vu des sources bibliographiques qui traitent essentiellement de la curiethérapie interstitielle, les recommandations pour la pratique clinique seraient à limiter à l'emploi de cette technique, dans l'attente de données de grands essais cliniques pour les autres IPAS. Ils ajoutent « qu'elles ont un intérêt pour promouvoir la recherche clinique autour des aspects controversés dans le traitement du cancer du sein de stade précoce » (traduction libre). L'ESTRO pointe en 2009 qu'aucun résultat à 4 ans d'essai clinique comparatif n'était disponible pour la RTPO et que l'application de ces recommandations à la RTPO est une extrapolation non validée.

► Société savante allemande DEGRO

Sur le plan méthodologique, ce texte comporte des insuffisances comme indiqué plus haut. Néanmoins, ces recommandations présentent un intérêt certain car ce sont les premières qui aient intégré les résultats intermédiaires des essais ELIOT et TARGIT (2010). La recommandation DEGRO a maintenu la position de 2007 qui statuait que l'IPAS devait être réservée aux essais cliniques randomisés, en ajoutant que les critères de sélection individuels n'étaient pas encore parfaitement définis : les recherches sur le profilage moléculaire et génétique doivent être entreprises afin de trouver de nouveaux facteurs pronostiques d'aide à la décision. La seule possibilité de traiter par une méthode d'IPAS en dehors d'essais cliniques randomisés a été très débattue au sein du DEGRO : elle est limitée à la sous population de femmes âgées - sous réserve d'adhésion après délivrance d'information éclairée sur un risque légèrement supérieur de récurrence - et d'un traitement et d'un suivi rigoureux dans un centre spécialisé.

Selon les critères de DEGRO, la population cible à un traitement par une technique IPAS exclusive présente le profil carcinogénique suivant (Tableau 23) :

Tableau 23. Population éligible à la RTPO selon les recommandations allemandes (DEGRO)

| Recommandation | <i>DEGRO (Allemagne) 2013 (142)</i> |
|--------------------------------------|---|
| Age Patientes | > 70 ans |
| Type cancer du sein | adénocarcinome canalaire invasif (non extensif) |
| Taille de la tumeur | T1 < 20 mm |
| Tumorectomie | marges chirurgicales saines |
| Envahissement ganglionnaire | absence |
| Statut / récepteurs hormonaux | positif pour récepteurs ER+, Pr +, pas de surexpression HER2 sans composante intracanaulaire extensive, pas de type luminal A |
| Métastases | absence |

5.2 Etudes cliniques relatives à la population cible de la RTPO dans le cancer du sein

5.2.1 Application des recommandations de l'ASTRO et de l'ESTRO à des patientes traitées par RTPO

Des investigateurs milanais promoteurs de la technique par électrons ELIOT, Leonardi *et al.* (44), ont appliqué rétrospectivement en 2012 les recommandations de l'ASTRO à leurs patientes traitées par quadrantectomie et RTPO (21 Gy) entre 2000 et 2008 pour un cancer du sein au stade précoce. Les patientes incluses dans l'essai ELIOT n'ont pas fait l'objet de cette analyse. Vingt-cinq des 1822 patientes (1,4 %) de cette cohorte n'ont pu être catégorisées selon ces recommandations américaines. Le seul point de divergence en pratique clinique était une évaluation de marge d'exérèse négative établie à 1 mm dans les pratiques locales au lieu des 2 mm préconisés par le consensus. La répartition des patientes dans les 3 classes de risque a conduit au classement suivant :

- 16,4 % dans le groupe « approprié / admissible / *suitable* » à risque faible ;
- 38,5 % dans le groupe à risque intermédiaire « avec précaution / *cautionary* » ;
- et 45,2 % dans la troisième classe des patientes « inappropriée / non admissible ».

Dans les éléments déterminatifs d'un traitement par RTPO, le critère de l'âge fixé à 60 ans minimum par l'ASTRO était le facteur le plus discriminant : 60 % des patientes de la cohorte milanaise étant âgées de 50 à 59 ans. Les analyses rétrospectives prenant en compte les critères d'efficacité du suivi des patientes (récidive ipsilatérale, métastases, survie sans maladie, survie globale) ont conduit à des différences statistiquement significatives entre le sous-groupe des patientes à faible risque et les deux autres groupes (pour la récidive ipsilatérale : taux d'incidence estimé à 5 ans de 1,5 % contre 4,4 et 8,8 % ; $p=0,0003$). L'analyse du rapport des risques instantanés (HR) exprimait l'augmentation proportionnelle de ce risque de récidive à 5,84 [1,82-18,70] pour le groupe « inapproprié », significative vis-à-vis du groupe « approprié » au traitement par RTPO. Ce rapport HR était de 2,89 [0,78-8,69] pour le groupe « avec précaution » vis-à-vis du groupe « approprié » (différence non significative).

De manière similaire, ces auteurs (144) ont appliqué les recommandations du GEC-ESTRO à la même cohorte de patientes milanaises. Seules 7 des 1822 patientes n'ont pu être catégorisées selon ces recommandations. La divergence sur l'estimation de marge négative est la même que précédemment entre 1 mm pour la pratique du centre et 2 mm préconisées par le consensus européen. La répartition dans les 3 catégories de risque a classé 31,5 % des patientes dans le groupe à risque faible et 25,7 % dans le groupe à risque intermédiaire, l'âge entre 41 et 50 ans étant le facteur le plus discriminant (pour 22,9 % des patientes, $n=418$). Il est à noter que le groupe à haut risque englobait le plus de patientes de cette cohorte, soit 42,2 %. Les analyses sur les critères de récidive locale et ipsilatérale, métastases, survie sans maladie et survie globale ont estimé des différences comme statistiquement significatives entre les patientes à faibles risque et les 2 autres groupes [pour la récidive ipsilatérale : taux d'incidence à 5 ans de 1,9 % contre 7,4 % et 7,7 % ; $p=0,001$; HR 3,89 (IC95 % : 1,66-9,11)]. L'analyse univariée a identifié un âge inférieur à 50 ans, une tumeur de plus de 20 mm et un envahissement ganglionnaire comme facteurs de risque significatifs de récidive locorégionale ainsi que de survenue de métastases pour le dernier élément. Mais les auteurs ont considéré que les données examinées ne permettaient pas de valider les critères de sélection de la catégorie à risque intermédiaire de l'ESTRO vis-à-vis de celle à risque élevé, car ils n'ont pas pu clairement en départager leurs patientes.

De façon similaire, en 2014, des auteurs de l'équipe allemande de Mannheim, Sperk *et al.* (145) ont examiné les données collectées dans leur base portant sur les patientes atteintes de cancer du sein potentiellement concernées par la RTPO et présentant l'ensemble des facteurs requis. Ils ont trouvé que seulement 34,2 % de ces patientes (379 sur 1108) étaient éligibles (groupe « approprié ») selon les critères de l'ESTRO et 15,8 % selon ceux de l'ASTRO. Ils soulignent par contre

que les critères de l'ASTRO étaient moins restrictifs pour le choix d'une surimpression du lit tumoral par RTPO, car seule la taille (qui doit être ≤ 35 mm) est vraiment discriminante, ce qui permet de l'envisager pour 60,6 % des patientes de leur cohorte.

Ainsi, l'analyse des pratiques et des données cliniques obtenues avec la RTPO, met en exergue que :

- les recommandations actuellement applicables sont plus restrictives dans la sélection des patientes que ce qui a été fait précédemment et ce, quelle que ce soit la technique d'irradiation peropératoire - rayons X ou électrons – choisie ;
- les proportions de répartition par classe sont proches pour les 2 cohortes présentées ci-dessus dans les centres référents pour la RTPO en Italie et en Allemagne (cf. Tableau 24).

Toutefois, selon Leonardi *et al.*, les recommandations européennes ne permettraient pas la distinction entre des « bonnes candidates à faible risque de récurrence » et des « candidates à risque élevé », chez qui l'intervention serait contre-indiquée. Si ce constat était confirmé, en absence d'actualisation, il acterait une faiblesse majeure en termes d'utilité clinique de ces recommandations de l'ESTRO.

Kawamura *et al.* ont rapporté que 50,0 % des patientes incluses dans leur cohorte de 32 patientes entraient dans la catégorie « appropriée » définie par l'ASTRO, 12 (37,5 %) dans la catégorie « à inclure avec précaution » (91). Seules 4 patientes se classaient dans la catégorie « non appropriée ». Ces auteurs ont souligné que ces 4 patientes, avec envahissement ganglionnaire, avaient aussi reçu une chimiothérapie adjuvante.

VanderWalde *et al.* ont également classé *a posteriori* les patientes de leur étude débutée en 2003, mais terminée en 2012, selon les critères de l'ASTRO (46). Ils indiquaient que 22 patientes (41,5 %) pouvaient être classées dans le groupe approprié, 26 dans le groupe à risque intermédiaire de récurrence « cautionary » et que 5 n'auraient pas dû être traitées par RTPO (46).

Le Tableau 24 collige la répartition catégorielle des patientes de ces différentes études, selon les recommandations de l'ASTRO, et de l'ESTRO le cas échéant. Il montre une disparité importante de répartition dans les 3 catégories, la proportion des patientes dans la catégorie « appropriée » variant de 50 à 15,8 % entre les 4 études. Cette hétérogénéité dans les caractéristiques des patientes, à qui la RTPO a été historiquement proposée, éclaire la variabilité des résultats disponibles sur l'efficacité de la RTPO et souligne la nécessité d'harmonisation des critères de sélection afin de concourir à une utilisation optimisée de cette technique qui puisse conduire à des données fiables sur sa balance bénéfique/risque dans le cancer du sein.

Tableau 24. Évaluation des populations incluses dans des études selon les critères ASTRO et GEC-ESTRO relatifs à l'IPAS

| Auteurs, année référence | ASTRO Catégorie (C) « appropriée » | ASTRO C « intermédiaire » | ASTRO C « inappropriée » | ESTRO Catégorie « appropriée » | ESTRO C « intermédiaire » | ESTRO C « inappropriée » |
|--|---|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Leonardi <i>et al.</i> , 2012 et 2013 (44, 144) (ELIOT), | 16,4 % (n=294) Récidive locale (RL) : 1,5 % | 38,5 % (n=691) RL : 4,4 % | 45,2 % (n=812) RL : 8,8 % | 31,3 % (n=573) RL : 1,9 % | 22,9 % (n=418) RL : 7,4 % | 42,2 % (n=767) RL : 7,7 % |
| Sperk <i>et al.</i> , 2014 (145) Intrabeam® | 15,8 % (n=175) | ND* | ND | 34,2 % (n=379) | ND | ND |

| Auteurs, année référence | ASTRO Catégorie (C) « appropriée » | ASTRO C « intermédiaire » | ASTRO C « inappropriée » | ESTRO Catégorie « appropriée » | ESTRO C « intermédiaire » | ESTRO C « inappropriée » |
|---------------------------------------|------------------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Kawamura <i>et al.</i> 2015, (91) | 50,0 % n=16 | 37,5 % n=12 | 12,5 % n=4 | ND | ND | ND |
| VanderWalde <i>et al.</i> , 2013 (46) | 41,5 % n=22 | 49,0 % n=26 | 9,4 % n=5 | ND | ND | ND |

* ND : non déterminée

5.2.2 Autres études sur la population cible de la RTPO

- Veronesi *et al.* ont procédé au cours de l'analyse des résultats de l'essai ELIOT à une analyse multivariée (modèle de régression à risques proportionnels de Cox). Ils ont identifié comme facteurs doublant le risque de récurrence ipsilatérale à 5 ans avec la RTPO : une tumeur de taille supérieure à 20 mm, pauvrement différenciée, de type triple négatif pour les récepteurs moléculaires, ainsi que la présence d'au moins quatre ganglions positifs. Finalement, les auteurs ont conclu que le risque de récurrence ipsilatérale à 5 ans s'établissait à 11,5 % chez les patientes présentant au moins un de ces facteurs de risque (n=199, 30,6 %), alors qu'il n'était que de 1,5 % pour les autres patientes traitées avec RTPO (n=452).
- Une équipe américaine Abbott *et al.* (146) a analysé rétrospectivement les données d'une série de 100 patientes sélectionnées sur les facteurs de pronostic (âge supérieur à 50 ans, cancer canalaire invasif, T1N0M0, ER+). Elle a pris comme critère discriminant l'âge des patientes traitées par RTPO : entre 70 ans et plus (n=57) ou de moins de 70 ans (n=43). Les auteurs concluaient que ce critère n'est pas statistiquement discriminant ni sur les taux de survie de récurrence, ni sur la fréquence de survenue des complications postopératoires aiguës et tardives (délai de cicatrisation, infection, biopsies ou mammographies additionnelles). Ces résultats ont toutefois été obtenus avec un recul court de 24 mois, peu probant pour ces critères.

Certains auteurs avancent que la RTPO ou toute autre radiothérapie adjuvante de la tumorectomie serait superflue dans la population qui présente un risque très faible de récurrence, notamment lorsqu'un traitement hormonal est ajouté après la chirurgie ou à un âge avancé, auquel la récurrence ne présente plus de risque léthal avéré (147).

5.3 Position des parties prenantes sur la population cible de la RTPO dans le cancer du sein

L'évaluation a pris en considération la position et les réflexions des parties prenantes au sujet du questionnement suivant : quel est l'état des connaissances (publiées ou en cours d'acquisition) sur les paramètres permettant d'identifier la population cible de la RTPO ?

Il ressort de cette consultation des parties prenantes que le concept général de désescalade de dose en radiothérapie est une question fondamentale très débattue en oncologie. Cette désescalade est recherchée de plusieurs manières en sénologie, en volume, entre autres par irradiation partielle accélérée du sein (IPAS), ou en durée (hypofractionnement). A ce jour, la non-infériorité de l'IPAS, qui réduit l'irradiation au seul volume du lit opératoire, comparée à la RTE standard de l'ensemble du sein n'est pas considérée comme acquise scientifiquement. Dans ce contexte, un des représentants de la SFRO explique que la question posée dans la demande d'évaluation est problématique. En effet, elle porte sur une technique précise, la RTPO, alors même que cette

dernière est basée sur le concept d'IPAS lui-même en cours de validation. De plus, il existe plusieurs autres modalités envisageables pour l'irradiation partielle du sein. Il n'existe pas aujourd'hui de validation fondamentale des stratégies d'IPAS ni d'argument scientifique conduisant à privilégier une technique d'IPAS plutôt qu'une autre. Le seul élément dont il est possible de faire état aujourd'hui est l'étude du GEC-ESTRO publiée en octobre 2015 pour la curiethérapie interstitielle (148) qui, selon cette PP, a montré que la curiethérapie interstitielle multicathéters n'était pas inférieure à la RTEC avec surimpression du lit tumoral (dose totale de 60 Gy) en termes de taux à 5 ans de récurrences locales, de métastases et de survie globale.

Selon ce représentant de la SFRO, ne pas proposer en France actuellement une technique d'IPAS à une femme ne constitue pas une perte de chance, car la RTEC a fait la preuve de son efficacité. Il s'agit d'un débat sur les modalités acceptables en validation clinique dans une population fortement sélectionnée (T1, N0, ...) ayant un taux de rechute locale très faible. Une étude pragmatique serait de comparer une stratégie de traitement avec l'IPAS *versus* une stratégie sans radiothérapie en prenant les mastectomies de rattrapage comme critère. Mais en France, contrairement aux pays anglo-saxons, l'abstention de toute radiothérapie adjuvante serait difficilement acceptable sur le plan éthique. Dans ce contexte, un essai plus recevable serait, selon les PP, une comparaison de la RTEC avec les principales techniques d'IPAS disponibles (essai en cluster) pour avoir un essai assez puissant, mais la faisabilité d'un tel essai en France n'est pas assurée. En dehors de la difficulté liée au recrutement nécessairement multicentrique, cet essai demanderait également de gros moyens financiers et organisationnels.

La SFRO pointe des lacunes de la recherche clinique dans ce domaine :

- aucune étude n'a comparé la RTPO à d'autres méthodes d'IPAS comme la curiethérapie ;
- la RTPO peut être administrée par faisceau de photons ou d'électrons : ces deux techniques ne sont pas strictement superposables (il n'est pas possible d'inférer à partir des connaissances disponibles de l'identité de leurs effets radiobiologiques). Or, aucun essai randomisé n'a encore comparé les différents types d'irradiation peropératoire.

La SFRO poursuit le constat en expliquant que la raison pour laquelle aujourd'hui seule l'irradiation par photons est utilisée en France, ne procède pas d'une préférence scientifiquement fondée :

- il n'a pas été possible dans le cadre de l'appel à projet de 2011 sur la RTPO de s'équiper avec d'autres systèmes d'irradiation à photons avec de basse énergie ou à électrons, car les contraintes de l'ASN en termes de radioprotection étaient très élevées pour ces autres systèmes, ce qui conduit de fait à une situation de monopole industriel ;
- il existe une très forte visibilité sur le marché du fabricant du système Intrabeam[®], Carl Zeiss (bien que la technique n'ait pas de validation scientifique d'efficacité sur les récurrences locales). Deux équipes financées par cet industriel, une à Londres et l'autre à Mannheim, ont multiplié leurs publications à partir des données des mêmes patientes, et sans recul jugé suffisant pour la PP.

Dans sa réponse écrite au questionnaire, le CNPOM adopte une position similaire : « *Il y a certainement des avis divergents en raison du manque de recul de cette nouvelle technique qui reste à confronter aux techniques alternatives d'irradiation partielle accélérée en RTE ou en curiethérapie* ».

► Situation de la pratique actuelle de la technique en France

Selon la SFRO, la RTPO pose deux questions :

- la première, la plus importante, est celle de son efficacité en irradiation adjuvante post-tumorectomie exclusive ;
- la seconde est celle de l'intérêt de son utilisation comme surimpression anticipée du lit tumoral (*boost*), bien que cet usage soit intrinsèquement moins attractif que son utilisation en schéma exclusif.

La SFRO et la SFCO expliquent que :

- les patientes traitées dans le cadre d'essais cliniques sont incluses dans les études TARGIT-B (*Boost* en RTPO, mais essai souffrant d'un retard sur le rythme des inclusions) ou Re-IORT (PHRC 2013, RTPO + 2^e chirurgie conservatrice lors de rechute locale tardive peu agressive). Le suivi des patientes incluses dans l'essai RIOP se poursuit. Les résultats d'efficacité ne sont pas attendus dans un proche avenir ;
- certains centres équipés pratiquent des RTPO hors essais cliniques, c'est-à-dire hors du cadre des recommandations de l'INCa, en suivant les critères d'éligibilité de l'ASTRO ou de l'ESTRO sur l'IPAS, respectivement publiées en 2009 et 2010, ainsi que les recommandations de Saint-Gallen de 2011 proposant la RTPO (en tant que radiothérapie partielle exclusive) pour les patientes éligibles de plus de 70 ans. La SFRO explique que ces recommandations de l'ASTRO de 2009 ne sont pas actualisées dans l'attente de résultats prévus pour 2017 (essai NSABP-B-39 sur plus de 4000 patientes avec schéma de RTEC *versus* plusieurs techniques d'IPAS). Les variations entre centres français ne portent pas sur les critères tumoraux préopératoires (carcinome canalaire infiltrant, récepteurs hormonaux positifs,...), puisqu'il existe un consensus pour ne traiter que les tumeurs à bas risque, mais sur l'âge minimum des patientes qui s'échelonne de 55 à 70 ans. Pour un représentant de la SFRO, la sélection des patientes à traiter par RTPO doit être très stricte, conforme aux seuls critères de l'ASTRO pour la population éligible à l'IPAS hors essais cliniques.

L'avis des 2 représentants de la SFRO interrogés est divergent sur le principe de la RTPO :

- un déclare que l'absence des données anatomopathologiques complètes en peropératoire constitue un handicap fondamental pour poser définitivement l'indication de la technique de RTPO comme traitement exclusif (c'est-à-dire considérer que la patiente est une candidate pertinente pour l'irradiation partielle et accélérée du sein). Il ajoute que l'épaisseur des marges de sécurité après exérèse apparaît primordiale dans toutes les techniques d'IPAS (du fait de l'existence potentielle de *foci* au-delà de la tumeur macroscopique. Au cours des dernières années, les marges de sécurité ont été drastiquement réduites jusqu'à 2 mm, suivant les indications des consensus de l'ASTRO et du GEC-ESTRO sur l'IPAS. Les recommandations américaines de l'ASTRO/SSO (14) et de l'ASCO sur les marges ont validé en 2014 la notion de « no ink on tumor », suffisante pour prévenir les récurrences locales après tumorectomie (15). Ce représentant pointe que ces recommandations ont pris en considération la situation de RTE avec 50 Gy sur l'ensemble de la glande, condition très différente en termes de qualité d'irradiation à celle du système Intrabeam[®]. Il ajoute qu'en 2015, les recommandations européennes (GEC-ESTRO) sur l'épaisseur des marges de sécurité préconisées, ainsi que les modalités de détermination du volume cible dans le cadre d'un traitement d'IPAS exclusif ou en surimpression ont été publiées (16) : elles préconisent d'irradier un volume de parenchyme avec une marge de sécurité totale de 20 mm, en prenant en compte les mesures de marge dans 6 directions obtenues après tumorectomie. Au total, à ce jour, aucune recommandation ne spécifie de conduite à tenir sur les marges avec la RTPO ;
- pour le second représentant de la SFRO, cette absence de connaissance des données histologiques définitives, au moment de la réalisation de la RTPO n'est pas une limite, si la stratégie d'irradiation partielle par RTPO est envisagée dans une stratégie de désescalade raisonnée : il est acquis qu'en cas de facteurs histologiques défavorables, une RTEC sera réalisée en postopératoire (de 3 à 6 semaines après), conférant à cette RTPO un rôle de *boost* (situation représentant 15 % des patientes de Targit-A). Il considère néanmoins que les examens extemporanés des marges de résection sont souhaitables lorsqu'une RTPO est réalisée, car ils permettent une reprise immédiate des berges chirurgicales et évitent la RTE de la glande mammaire qui est systématiquement indiquée, par prudence, en cas de reprise chirurgicale différée. Devant des éléments histologiques extemporanés péjoratifs, d'autres équipes annulent au bloc opératoire la RTPO qui sera remplacée par la RTEC.

Plus généralement, la consultation des PP a mis au jour un point de vif débat dans la communauté oncologique en France : il concerne l'intérêt de l'analyse extemporanée des prélèvements ganglionnaires peropératoires et des indications de la chirurgie axillaire, après la publication en 2011 d'un grand essai randomisé américain (149) montrant qu'il n'y avait pas plus, à 5 ans,

d'événements carcinogènes sans curage axillaire qu'après curage axillaire lorsque les ganglions sentinelles étaient atteints. La même dichotomie d'opinions existe au sujet de l'analyse extemporanée de la pièce opératoire et de l'évaluation des berges de sécurité. Dans l'attente des résultats de l'essai national « SERC⁴³ » qui n'est pas terminé, aucune position consensuelle n'est établie.

La SFRO a complété en indiquant que certains centres français ne font plus d'examen anatomopathologiques en extemporanée, en raison d'une part, de ces données récentes de la littérature, et d'autre part, par manque de moyens humains. La RTPO est effectuée sur la base des données préopératoires, sans analyses extemporanées et la stratégie thérapeutique est revue dans sa globalité en RCP postopératoire (curage axillaire, radiothérapie externe complémentaire, thérapie médicamenteuse,...), avec les données anatomopathologiques finales.

Les PP de pathologistes (SFP, CNPP) interrogées exposent ainsi leur position sur la situation actuelle : « *Il ne doit pas y avoir de modification des procédures de l'examen anatomopathologique extemporané de la pièce d'exérèse de la tumeur proprement dite. Les dimensions des marges considérées comme « berges saines suffisantes » doivent être définies. Les conséquences éventuelles de l'examen extemporané sur la prise en charge définitive de la pièce de résection doivent être soulignées (difficultés d'examen des marges sur la pièce définitive après les recoupes initiales en extemporané, difficultés d'identification de composantes in situ...)* » et « *si l'examen extemporané macroscopique est pratiqué de manière systématique dans cette indication, une disponibilité accrue des pathologistes sera nécessaire. Le temps passé en examen extemporané retentit inévitablement sur le temps qu'il est possible de consacrer à l'examen définitif* ».

« *Les réserves portent non pas sur la nature de la technique (i.e la RTPO), mais sur les modalités d'intervention des anatomopathologistes,... sur les modifications éventuelles de pratiques professionnelles, qui doivent être évaluées, et sur la charge de travail supplémentaire qui pourrait être générée et qui doit être mesurée* ».

Concernant l'opinion d'autres PP sur l'intérêt de la technique :

- pour la SFCO, il n'existerait pas de réticences à la technique de RTPO au niveau chirurgical car la désescalade radiothérapeutique dans le cancer du sein est admise dans le domaine de la chirurgie. La société savante ne s'est toutefois pas positionnée en tant que promoteur de cette technique qui n'est pas de sa compétence directe ;
- le CNPOM se positionne comme suit : « *Enfin, les recommandations de l'ASTRO, mais surtout celles du GEC-ESTRO, constituent les référentiels pour notre CNP* ». Il recommande également de poursuivre les essais thérapeutiques avec cette nouvelle technique ;
- Unicancer pour sa part considère que :
 - ▶ concernant l'étude médico-économique réalisée dans le cadre de l'accompagnement de l'INCa (étude RIOP) : « *les éléments en termes de conséquences sur l'organisation du système de santé sont intéressants. En effet, il apparaît que compte tenu des indications limitées de la technique, il faille une file active suffisante de patientes pour que la technique s'avère coût/efficace* » ;
 - ▶ et : « *au regard du nombre de patientes concernées et de la technicité de la RTPO, celle-ci apparaît comme une technique de recours. Il conviendrait de positionner cette offre dans la gradation des soins souhaitée dans le cadre du plan cancer III et de prévoir d'éventuels critères pour une autorisation spécifique lors de la révision de celles-ci* ».

Le CNPOM encourage également « *l'élaboration d'une nouvelle nomenclature pour la tarification des actes de radiothérapie pour le cancer du sein, y compris pour cette nouvelle technique* ».

A la question portant sur les spécificités de l'information / consentement à délivrer aux patientes pour un traitement par RTPO dans le cancer du sein, le CNPOM répond :

⁴³ Essai de phase 3 multicentrique randomisé de non-infériorité de la réalisation ou non du curage axillaire en cas d'envahissement du (des) ganglion(s) sentinelle(s) dans le cancer du sein invasif. SERC / Promoteur IPC, PHRC national cancer 2012.

« En dehors d'une information sur les bénéfices/risques de cette technique, il convient de prévenir la patiente sur :

- l'allongement du temps opératoire ;
- la possibilité de changement d'orientation en cours de réalisation de la procédure ;
- le passage en RCP postopératoire pour révision éventuelle du plan d'irradiation en fonction des données anatomo-cytopathologiques ».

Selon les informations recueillies par la SFRO, les patientes traitées en pratique courante ne signent pas systématiquement de consentement. Toutefois, elles doivent être parfaitement informées sur la possibilité d'une éventuelle récurrence locale et de recourir si nécessaire après les résultats anatomopathologiques complets à une radiothérapie externe (RTE). De même, la représentante de la SFCO considère qu'elles doivent être informées qu'en position inféro-externe de la tumeur sur un petit sein le remodelage sera affecté par le choix d'incision à l'aplomb relié à la technique.

Un représentant de la SFRO pratiquant la RTPO relate que l'attractivité de la simplicité de la procédure est forte auprès des patientes : elle constitue la technique actuelle la plus courte et probablement la moins coûteuse si l'on prend en compte l'éloignement géographique et la situation sociale de certaines personnes. Mais ces critères n'ont pas fait l'objet d'évaluation.

Le point de vue des associations de malades sur la RTPO a été recueilli par questionnaire écrit dédié auprès de trois associations impliquées dans les cancers de la femme donc celui du sein (« Vivre comme avant », « Essentielles » et « Europa Donna (Forum France) »). Elles ont toutes trois répondu à cette sollicitation, en résumé comme suit.

La hiérarchisation des critères d'acceptabilité de cette nouvelle technique de radiothérapie est proche pour les 3 associations avec comme critère primordial l'efficacité clinique sur la prévention des récurrences, puis la garantie d'une technique maîtrisée, moins toxique / moins douloureuse, réalisée par des équipes formées et organisées. La facilité d'accès (« Vivre comme avant »), ainsi qu'une surveillance clinique et radiologique non complexifiée (« Europa Donna ») sont aussi des atouts. Elles considèrent que la qualité de vie serait améliorée par la qualité des résultats esthétiques (« Europa Donna »). En plus de supprimer les tatouages de repérage qui, indélébiles, marquent aussi psychologiquement les patientes (« Vivre comme avant ») car sont *un rappel permanent et à vie de la maladie* (« Vivre comme avant »), une moins grande toxicité cutanée à type de pigmentations, brûlures, sécheresse est aussi attendue, ainsi qu'une diminution des douleurs engendrées par des irradiations répétées.

L'information des associations et des patientes sur la RTPO est faible, car très peu ont déjà eu accès à cette technique qui n'est pratiquée que dans quelques grands centres ; pour l'association Europa Donna la population cible apparaît aussi limitée au regard des critères de sélection.

Les attentes des associations se rejoignent globalement avec le souhait d'éviter d'abord des déplacements fréquents, fatigants et coûteux (souvent mal pris en charge) pour les venues répétées à l'hôpital - parfois inutiles en cas d'indisponibilité des appareils (« Essentielles ») - qui ont un impact psychologique fort et négatif vis-à-vis de la maladie. Une technique peropératoire permettrait plus de recul et de sérénité envers le futur du fait d'une amélioration de la qualité de vie quotidienne qui constitue une préoccupation et un axe de travail essentiels des associations de patientes (« Europa Donna »). Toutefois, le constat d'une technique assez méconnue, relevant encore du domaine de la recherche par le manque de recul actuel, est porté. Elle ne pourrait être implantée dans tous les centres existants au vu des besoins nécessaires à sa mise en œuvre (« Europa Donna »), ce que déplore l'association « Vivre comme avant ».

5.4 Conclusion sur la population cible de la RTPO dans le cancer du sein

Les critères d'éligibilité spécifique des patientes à la RTPO dans le cancer du sein ne sont pas déterminés à ce jour et il n'existe aucune recommandation qui prenne en compte cette technique dans le domaine. Aucun rapport d'évaluation technologique basé sur la littérature n'a statué sur un rapport bénéfice-risque clinique favorable de la RTPO.

Les PP ont souligné que la RTPO s'inscrit dans une démarche de désescalade thérapeutique de radiothérapie et plus précisément dans l'axe d'irradiation partielle accélérée du sein (IPAS) qui est encore en phase de recherche clinique. Ce concept n'a pas été validé sur le principe de l'absence de perte de chance par rapport à la radiothérapie externe adjuvante conventionnelle qui a démontré son efficacité sur la diminution des récidives locales. De surcroît, l'IPAS est déclinée en plusieurs approches techniques de radiothérapie (curiethérapie, RCMI) qu'il conviendrait de comparer.

L'intérêt suscité par la pratique d'actes de RTPO en situation adjuvante dans le cancer du sein découle essentiellement d'un essai clinique randomisé international, TARGIT-A, qui fait maintenant l'objet de nombreuses critiques sur le plan méthodologique et statistique suite à deux publications en 2010 et 2014, alors que les résultats sur les critères de récurrence et de survie à 5 et 10 ans ne sont pas connus et que la preuve de non-infériorité de cette technique au regard de l'irradiation externe de la glande mammaire n'est pas acquise. L'interrogation des parties prenantes a mis en exergue la diversité actuelle des pratiques en France concernant les modalités d'analyse histopathologique des pièces opératoires de tumorectomie du sein (tumeur, ganglions sentinelles) : il existe un débat non tranché sur l'intérêt de l'analyse extemporanée de ces prélèvements. Il en découle des pratiques différentes selon le positionnement de l'équipe locale sur ces questions. Trois scénarii paraissent coexister après sélection pour une RTPO en RCP pré-opératoire dans les centres français équipés :

- réalisation de la RTPO sans prise en compte de critères histologiques peropératoires ;
- analyse extemporanée des prélèvements et sursoit à la RTPO en cas de critères péjoratifs de risque de récidives ;
- analyse en extemporanée avec reprise chirurgicale d'exérèse si nécessaire et réalisation de la RTPO.

Une nécessaire réévaluation de la stratégie thérapeutique complète en RCP postopératoire est acquise pour tous les praticiens auditionnés.

Ainsi, dans des centres français équipés du système Intrabeam[®] de RTPO, la pratique - en dehors d'essais cliniques dont les résultats ne seront pas disponibles avant plusieurs années - n'est pas consensuelle pour l'ensemble des critères d'éligibilité. En absence de données précises de la pratique de chaque centre, elle semble reposer sur des recommandations sur l'IPAS qui n'incluaient pas la RTPO et qui sont en attente d'actualisation depuis 2009. Ces constatations sont établies alors même que les connaissances sur les facteurs pronostics de sévérité et de rechute, ainsi que les traitements ciblés progressent très rapidement dans le cancer du sein.

6. Analyse critique de l'étude RIOP⁴⁴ (RIOP sein-INCA)

Dans le cadre de l'éventuelle inscription de la radiothérapie peropératoire (RTPO) à la classification commune des actes médicaux (CCAM), et à la demande (c.à.d. appel d'offre à projets) de l'Institut National du Cancer (INCa), l'Institution de Cancérologie de l'Ouest est le promoteur d'une étude médico-économique comparant la RTPO avec le traitement standard (c.à.d. la radiothérapie externe conventionnelle, RTEC) dans la prévention de récurrences après une tumorectomie chez la femme ménopausée et âgée d'au moins 55 ans atteinte de cancer du sein invasif à faible risque⁴⁵.

Du fait d'une séance unique de la RTPO avec une dose unitaire de 20 à 21 Gy (vs 50 Gy étalés sur 25 séances post-opératoires en moyenne pour la RTEC + surimpression du lit tumoral de 16 Gy), il est attendu par l'utilisation de cette technologie en remplacement du traitement standard, une amélioration de la qualité de vie de la patiente, ainsi qu'une réduction du coût global de la prise en charge. D'autres avantages cliniques peuvent être imputés à l'utilisation de la RTPO en remplacement de la RTEC, tels qu'une meilleure protection des organes à risque plus profonds (cœur, poumon), une diminution de la toxicité directe et tardive, et une non-irradiation de l'épiderme. En contrepartie, le traitement par RTPO peut générer des contraintes de gestion supplémentaires, comme par exemple la mise en conformité des blocs opératoires avec les normes de radioprotection, ou des contraintes de collaboration accrue entre les professionnels de santé lors de l'intervention (parex. chirurgiens, radiothérapeutes, pathologistes).

L'objectif de ce document est de fournir une analyse critique de l'approche et de la méthodologie utilisées dans le rapport d'activité n°3 « Radiothérapie per-opératoire – Cancer du sein » du 27 février 2015, dans le cadre du programme de soutien aux techniques innovantes et coûteuses (STIC)⁴⁶.

6.1 Analyse critique

6.1.1 Objectifs de l'étude

Une étude médico-économique prospective et randomisée a été mise en place dans 8 centres français afin de comparer la RTPO et la RTEC en termes de coûts réels.

Les objectifs secondaires de l'étude étaient de :

- comparer le taux de récurrences ;
- analyser le taux de complications précoces et tardives ;
- évaluer l'impact de la RTPO sur les résultats esthétiques et la qualité de vie des patientes.

6.1.2 Population de l'étude

L'étude pilote incluait 246 patientes atteintes de cancer du sein infiltrant au stade précoce :

- 122 patientes recevant une chirurgie avec irradiation per opératoire, avec une visite de suivi programmée 2 mois après l'intervention, puis tous les 6 mois pendant 10 ans (bras RTPO) ;
- 124 patientes recevant une chirurgie, suivie de 33 séances de RTEC, puis une visite tous les 6 mois pendant 10 ans (bras RTEC).

⁴⁴ Titre complet de la recherche biomédicale : « Étude médico-économique multicentrique, prospective, randomisée, ouverte, comparant la radiothérapie peropératoire avec le système Intrabeam[®] réalisée sur le lit d'exérèse chirurgicale (RIOP) versus chirurgie + radiothérapie externe conventionnelle (RTEC) chez les patientes ménopausées opérées par chirurgie conservatrice pour un cancer du sein à faible risque ».

⁴⁵ Cancer de bon pronostic, traité par ablation de la tumeur, avec une tumeur de taille clinique et échographique ≤ 20 mm, N0, Pev0, et avec la présence des critères suivants : Scarff, Bloom et Richardson (SBR) I (cancer bien différencié) ou II (cancer moyennement différencié) et absence d'embolie.

⁴⁶ Le Blanc-Onfroy N. Radiothérapie peropératoire – Cancer du sein. 2015 fév. Institut de Cancérologie de l'Ouest. Rapport d'activité n°3.

Parmi les 246 patientes incluses dans l'étude, les données de 171 patients ont été utilisées pour les analyses cliniques incluant les complications tardives, la qualité de vie, le taux de récurrence, la survie et les résultats esthétiques. Cependant, les données de seulement 63 patientes étaient évaluables selon la qualité de remplissage des CRF et ont pu être utilisées pour l'analyse économique (c.à.d. 30 patientes pour RTPO et 33 patientes pour RTEC).

Il peut être noté que le problème d'un éventuel biais d'hétérogénéité entre la population utilisée pour les analyses cliniques et celle qui a correctement rempli le CRF (c.à.d. 63 patientes sur 171), n'a pas été discuté par les auteurs.

Comme il est précisé dans le rapport d'activité : « Du fait de l'absence de toute référence antérieure, notamment sur la variance des coûts réels dans ce type de traitement, le calcul du nombre de sujets nécessaires n'est initialement pas possible ». Ainsi, les données exploitables pour au moins 60 patientes doivent servir de référence pour calculer le nombre définitif de patientes pour atteindre la puissance désirée pour l'analyse (c.à.d. le nombre de sujets nécessaire (NSN)). Dans le rapport, il est également précisé qu'une analyse intermédiaire sera effectuée en fonction du NSN, et que si le seuil « p observé est dès cette étape $\leq 0,001$, l'étude sera concluante et pourra être arrêtée [...], ce qui a été le cas », avec les 63 patientes issues de l'étude pilote. Cependant, les calculs effectués pour déterminer le seuil p ne sont pas précisés dans le rapport, et il est donc difficile d'évaluer d'un point de vue externe la puissance atteinte lors de l'analyse fondée sur les 63 premières patientes, pour lesquelles les données étaient exploitables.

Finalement, les auteurs rapportent que 26% des patientes traitées par RTPO dans la population clinique ont reçu une RTEC complémentaire suite à des critères histologiques péjoratifs identifiés secondairement. Ces patientes ne sont cependant pas représentées dans l'analyse économique, ce qui peut éventuellement entraîner une sous-estimation des coûts et des désutilités associées à la prise en charge globale de la RTPO par rapport à la population globale en vie réelle.

6.1.3 Evaluation des coûts

Afin d'évaluer les coûts réels de prise en charge associés aux traitements, l'analyse repose sur une approche de type « microcosting » et suit la perspective de l'Assurance maladie. Les données de coûts ont été collectées jusqu'à 2 mois suivant la chirurgie pour le bras RTPO (c.à.d. consultation de surveillance postopératoire spécifique à la technique), et jusqu'à 2 mois après la dernière séance de radiothérapie pour le bras RTEC (c.à.d. consultation de fin de période initiale). Le Tableau 25 présente les résultats de l'analyse par poste de coûts et au total.

Tableau 25. Résultats de l'analyse en coûts réels par poste de coûts et au total

| Coûts (euros 2014) | RTPO (n=30) | | | RTEC (n=33) | | | p |
|--------------------|----------------|----------------|--------------|----------------|---------------|--------------|----------------------------|
| | Moyenne | ET | % / Total | Moyenne | ET | % / Total | |
| Personnel | 888 € | ± 192,8 | 27 % | 928 € | ± 118,1 | 28 % | 0,411 |
| Petit matériel | 144 € | ± 29,9 | 4 % | - | - | - | - |
| IDE ville | 23 € | ± 45,5 | 1 % | 21 € | ± 43,8 | 1 % | 0,854 |
| Transport | 128 € | ± 82,2 | 4 % | 2 159 € | ± 1013,8 | 66 % | <10 ⁻⁶ |
| Machine | 2 077 € | NF | 64 % | 1 315 € | 71 | 40 % | <10 ⁻⁶ |
| Total | 3 260 € | ± 199,8 | 100 % | 4 423 € | ± 1028 | 100 % | <10⁻⁶ |

ET : Ecart type ; NF : Non fourni

Les principaux postes de coûts ont bien été valorisés, et la méthodologie utilisée pour estimer les ressources consommées dans les 2 bras comparateurs semble avoir été appliquée correctement.

Cependant, il peut être noté que le coût de la machine représente le poste de coût le plus important pour le bras RTPO (c.à.d. 64 % du coût total). Le coût de la machine est dérivé du coût de la séance associé à l'utilisation de la RTPO. Ce coût est calculé comme le ratio du coût équivalent annuel (c.à.d. en tenant compte du coût d'acquisition, de la durée de vie du dispositif, du coût de maintenance et d'un taux d'actualisation de 4 %), divisé par le nombre de séances prévisionnelles par an⁴⁷.

Ce nombre de séances annuelles pour un dispositif a été fixé à 52 par an (sur la base d'une séance par semaine) et testé en analyse de sensibilité. Ainsi, lorsque le nombre de séance était inférieur à 33,5, la RTPO devenait plus coûteuse que la RTEC, à la limite de la significativité pour 30 séances par an ($p=0,0571$) et de façon significative pour 25 séances par an ($p<0,0001$) (voir aussi tTableau 26 ci-dessous).

Ce nombre de traitement annuel a été choisi arbitrairement, et est supposé être représentatif de l'activité d'un centre de référence en France. Il peut être noté que dans l'analyse conduite par l'université de McGill au Canada (136), ce nombre avait été fixé aléatoirement à 15 et à 30 dans l'analyse de référence, ce qui avait un impact notable sur le coût estimé d'un traitement par RTPO (de 5 434 CAD à 3 668 CAD respectivement⁴⁸).

Bien que le rapport d'activité souligne l'important de ce paramètre, il ne précise pas les sources exactes et/ou le rationnel qui ont permis de formuler l'hypothèse d'une utilisation hebdomadaire d'un traitement RTPO pour un centre en France avec une « activité moyenne ».

Tableau 26. Analyse de sensibilité sur le paramètre « nombre annuel de séances RTPO du centre »

| Nombre de séances RTPO / an | Coût machine 1 séance RTPO (€) | Coût total RTPO (€) | Coût total RTEC (€) | Δ coûts RTPO - RTEC | p | Conclusion |
|-----------------------------|--------------------------------|---------------------|---------------------|----------------------------|------------------|-----------------------------|
| 25 | 4 319,25 € | 5 520,61 € | 4 423,09 € | 1 097,52 €* | 0,0000011 | RTPO est S plus cher |
| 30 | 3 599,38 € | 4 782,73 € | 4 423,09 € | 359,64 € | 0,0571 | RTPO est NS plus cher |
| 35 | 3 085,18 € | 4 268,53 € | 4 423,09 € | -154,56 € | 0,4035 | RTEC est NS plus cher |
| 52** | 2 076,56 € | 3 259,90 € | 4 423,09 € | -1 163,19 € | 0,0000003 | RTEC est S plus cher |
| 70 | 1 542,59 € | 2 725,94 € | 4 423,09 € | -1 697,15 € | <0,00000001 | RTEC est S plus cher |

S: significatif à 5% ?; NS: non significatif à 5% ;

*Il semble y avoir une erreur dans la table p. 28 du rapport ; le coût incrémental reporté était de 1 079,52€ au lieu de 1 097,52€ ; ** Analyse de référence

Il peut être noté que la distribution de l'estimation des coûts de transport associés à la RTEC est particulièrement « étalée » (c.à.d. avec un écart type de 1 014 € pour une moyenne de 2 159 €, voir figure 2 p.26 du rapport ICO). Cette variable n'a pas été testée en analyse de sensibilité alors qu'elle représente deux tiers du coût global associé au traitement par RTEC.

6.1.4 Critères secondaires

Les conclusions du rapport concernant les critères secondaires sont les suivantes :

⁴⁷ NB : plus le nombre arbitraire prévisionnel de séances annuelles est élevé, plus le coût associé au traitement par RTPO sera faible.

⁴⁸ A noter que l'équipe de l'université de McGill évaluait à 4 667 CAD (dollar canadien) le coût du traitement par RTEC. Il peut aussi être noté que ces données, que ce soit en termes de coût ou de nombre de séances de RTPO par an, ne peuvent être directement comparées entre la France et le Canada (p.ex. biais éventuel dû aux différences de pratiques cliniques, de populations, de devises, etc.) et sont fournies ici à titre indicatif.

- toxicité : les résultats de non infériorité de la RTPO par rapport à la RTEC en termes de toxicité sont à confirmer sur le long terme (les résultats de non-infériorité issus de l'essai TARGIT-A étant disponibles à 4 ans) ;
- qualité de vie : les résultats ne montrent pas de différence significative entre les 2 bras à 2 mois en termes de qualité de vie⁴⁹. L'évaluation doit être complétée avec des données à long terme ;
- données esthétiques : les résultats de l'étude montrent une amélioration significative en faveur de la RTOP sur les données esthétiques à court terme.

6.2 Conclusion sur l'étude RIOP

La méthodologie de microcosting, utilisée pour valoriser les ressources et les coûts unitaires des principaux postes de dépenses, est globalement bien appliquée. Cependant, compte tenu des incertitudes autour des paramètres ayant le plus d'impact dans l'analyse principale (c.à.d. le nombre prévisionnel annuel moyen de séances RTPO d'un centre, et les coûts de transport associés à la RTEC), d'un éventuel biais entre la population incluse dans l'étude et celle qui a finalisé correctement le remplissage du CRF (par ex. plus d'un quart des patientes ont reçu une RTEC complémentaire dans l'analyse clinique (n=171) et 0% dans l'analyse économique (n=63)), du manque d'informations sur le calcul du seuil p pour estimer le NSN, du manque de données à long terme, et considérant les critiques publiées au regard des résultats cliniques des essais comparatifs de RTPO vs RTEC (c.à.d. TARGIT-A), il est difficile de conclure sur la pertinence des résultats de l'analyse présentés dans le rapport d'activité. Bien qu'il soit attendu que la RTPO permette de diminuer nettement les coûts liés aux transports, des analyses complémentaires semblent nécessaires pour pouvoir mettre en évidence une éventuelle différence significative de coût global entre la RTPO et la RTEC. Malgré des premiers résultats en termes de qualité de vie ne présentant pas d'amélioration significative du bien-être de la patiente, il serait intéressant d'analyser l'efficacité de la RTPO par rapport à la RTEC sur le fondement de données d'utilité plus matures.

⁴⁹ Il peut être noté que ceci va à l'encontre des effets attendus sur la qualité de vie des patientes traitées par RTPO ; c.à.d. une amélioration de la qualité de vie du fait d'éviter la contrainte de retourner en centre 5 fois par semaine pendant 6 semaines pour subir une radiothérapie après la tumorectomie.

7. Synthèse et conclusions

La HAS a été sollicitée par la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) et l'Institut national du cancer (INCa) pour l'évaluation de la radiothérapie peropératoire (RTPO) dans la prise en charge du cancer du sein après tumorectomie, en vue de son inscription à la CCAM par l'Assurance maladie.

L'objectif de ce rapport était l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité de la RTPO dans le cadre de la prise en charge du cancer du sein de stade précoce tel que défini dans la note de cadrage. La radiothérapie externe du sein adjuvante standard a été considérée comme le traitement de référence en la matière.

Le cancer du sein est en France le premier cancer de la femme tant en incidence qu'en mortalité, bien que des progrès thérapeutiques considérables aient été apportés pour certaines formes de ce cancer, qui se classe dans la catégorie de bon pronostic, notamment pour les carcinomes infiltrants au stade précoce.

La HAS note l'absence de consensus des parties prenantes sur la place de la RTPO dans le processus actuel de désescalade thérapeutique de radiothérapie pour le cancer du sein traité par tumorectomie : pour certains c'est le concept d'irradiation partielle du cancer du sein, dont la RTPO est un élément parmi d'autres, qui doit être validé en premier lieu. D'autres parties prenantes mettent en avant l'absence d'éléments techniques sur la dosimétrie, l'effet radiobiologique et l'innocuité d'une fraction unique de dose élevée de l'ordre de 20 Gy. Sa réalisation au décours immédiat de la tumorectomie ne permet pas de maintenir, sur le constat histopathologique final, son utilisation en schéma exclusif de radiothérapie dans une proportion de cas dont l'estimation n'est pas précisément connue (au moins 15 %). Elle doit alors être complétée par des séances de radiothérapie externe qui obèrent l'intérêt pratique premier de la RTPO.

Les données de la littérature n'apportent pas de données fiables sur une efficacité de la RTPO comparable au schéma standardisé de radiothérapie externe du sein et décrivent des complications spécifiques engendrées par l'irradiation directe du lit tumoral, alors que la toxicité cutanée paraît être moindre. Dans la littérature disponible, il n'existe pas de données qui valident des avantages autres qu'apporterait cette technique aux patientes ainsi traitées, notamment pour la qualité de vie.

Les résultats des rapports d'évaluation technologique d'autres agences étrangères sont convergents : la littérature publiée est considérée comme insuffisante pour permettre de statuer sur le rapport bénéfice-risque de la RTPO. L'instauration d'essais cliniques de bonne qualité et de registres nationaux est également préconisée.

Des nouvelles données du suivi à plus long terme (récidives, survie à 5 et/ou 10 ans) sont attendues des 2 essais cliniques en cours, ainsi que les données d'essais dans des populations plus spécifiques (femmes âgées) ou en utilisation sous forme de surimpression du lit tumoral. De nouveaux systèmes par électrons ou photons sont également en cours d'évaluation.

En conclusion, les connaissances disponibles sont insuffisantes et ne permettent pas de démontrer l'intérêt de la RTPO, dans le traitement adjuvant du cancer du sein, par rapport à la technique standard de radiothérapie externe. Il n'est pas non plus actuellement possible de définir la population cible qui est la plus susceptible d'en bénéficier. En conséquence, les éléments ne sont pas, à ce stade, réunis pour proposer la prise en charge par l'assurance maladie de la RTPO. Il convient de poursuivre les études cliniques et médico-économiques pour disposer de données d'utilité clinique notamment à plus long terme.

A l'issue de cette évaluation, la HAS recommande que la RTPO soit utilisée dans le cadre de la recherche clinique.

Annexe 1. Recherche documentaire

Bases de données bibliographiques automatisées

- Medline (National Library of Medicine, Etats-Unis) ;
- The Cochrane Library (Wiley Interscience, Etats-Unis) ;
- BDSP Banque de Données en Santé Publique ;
- Science Direct (Elsevier) ;
- National Guideline Clearinghouse (Agency for Healthcare Research and Quality, Etats-Unis) ;
- HTA Database (International Network of Agencies for Health Technology Assessment).

Tableau 27. Stratégie de recherche documentaire

| Type d'étude / sujet / Termes utilisés | | Période de recherche | Nombre de références |
|--|---|----------------------|----------------------|
| Recommandations | | | |
| Etape 1 | "Intraoperative Period"[Mesh] Or "Intraoperative Care"[Mesh] Or intraoperative Or perioperative [title/abstract] AND [("Chemoradiotherapy"[Mesh] OR "Chemoradiotherapy, Adjuvant"[Mesh] OR "Radiotherapy, Adjuvant"[Mesh] OR "Radiotherapy"[Mesh] Or chemoradiat* Or radiother* Or radiation therapy Or Intrabeam® [title/abstract]) AND ("Breast Neoplasms"[Mesh] AND breast neoplasm* or breast cancer* [title/abstract] OR "Mastectomy, Segmental"[Mesh] Or lumpectomy [title/abstract]) OR "Breast Neoplasms/radiotherapy"[Mesh]] | 01/2000-05/2015 | |
| ET | | | |
| Etape 2 | Guidelines as Topic[Majr] OR Practice Guidelines as Topic[Majr] OR Guideline[Publication Type] OR "Standard of Care"[Mesh] OR "Consensus"[Majr] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Majr] OR "Consensus Development Conferences, NIH as Topic"[Majr] OR "Consensus Development Conference, NIH" [Publication Type] OR "Consensus Development Conference" [Publication Type] Or consensus OR guideline* OR recommend* Field: Title | | 303 |
| Méta-analyses, revues systématiques | | | |
| Etape 1 | | 01/2000-05/2015 | |
| ET | | | |
| Etape 3 | "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Review Literature as Topic"[Mesh] OR "Meta Analysis" OR "systematic Review" OR "Literature review" Or "Quantitative Review" OR "pooled analysis" Field: Title/Abstract | | 14 |

| Type d'étude / sujet / Termes utilisés | | Période de recherche | Nombre de références |
|--|---|---|----------------------|
| Essais contrôlés randomisés | | | |
| Etape 1 | | 01/2000-05/2015 | |
| ET | | | |
| Etape 4 | "Random Allocation"[Mesh] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Randomized Controlled Trial "[Publication Type | | 74 |
| Etudes prospectives | | | |
| Etape 1 | | 01/2000-05/2015 | |
| ET | | | |
| Etape 5 | "Prospective Studies"[Mesh] Or prospective stud* Filters: Abstract; Publication date from 2005/01/01; English; Field: Title/Abstract | | 46 |
| Etudes de faisabilité | | | |
| Etape 1 | | 01/2000-05/2015 | |
| ET | | | |
| Etape 6 | "Feasibility Studies"[Mesh] or feasibility Field: Title/Abstract | | 41 |
| Revue générale | | | |
| Etape 1 | | 01/2000-05/2015 | |
| ET | | | |
| Etape 7 | "review"[pt] or review Field: Title/Abstract | | 109 |
| Sécurité | | | |
| Etape 1 | | 01/2000-05/2015 | |
| ET | | | |
| Etape 8 | "Safety"[Mesh] Or "Patient Safety"[Mesh] OR "adverse effects" [Subheading] OR "complications" [Subheading] Or adverse events Or adverse effects Or complicat* Or safety OR safe [title] | | 174 |
| Nombre total de références obtenues | | 282 (après exclusion des doublons) | |

Une veille bibliographique a été maintenue sur le sujet jusqu'en décembre 2015.

En complément, les sommaires des revues suivantes ont été dépouillés tout au long du projet : Annals of Internal Medicine, Archives of Internal Medicine, British Medical Journal, Canadian Medical Association Journal, JAMA, Lancet, New England Journal of Medicine, Presse Médicale.

Les sites Internet internationaux des sociétés de cancérologie cités ci-dessous ont été explorés en complément des sources interrogées systématiquement :

Adelaide Health Technology Assessment
Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médicas de Cataluña
Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia
Agency for Healthcare Research and Quality
Agency for Healthcare Research and Quality /National Quality Measures Clearinghouse
Agency for Healthcare Research and Quality /Patient Safety Network
Alberta Heritage Foundation for Medical Research
American Society of Clinical Oncology
American College of Physicians
American College of Surgeons
American Medical Association
Australian Government - Department of Health and Ageing
Blue Cross Blue Shield Association - Technology Evaluation Center
Bibliothèque médicale Lemanissier
British Thoracic Society
British Columbia Cancer Agency
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
Cancer Care Ontario
Centers for Disease Control and Prevention
California Technology Assessment Forum
Centre fédéral d'expertise des soins de santé
CISMeF
CMAInfobase
Collège des Médecins du Québec
Cochrane Library Database
Centre for Review and Dissemination databases
Department of Health (UK)
ECRI Institute
Evaluation des Technologies de Santé pour l'Aide à la Décision)
Euroscan
Fédération Hospitalière de France
GIN (Guidelines International Network)
Haute Autorité de santé
Horizon Scanning
Institute for Clinical Systems Improvement
Institut National du Cancer
Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux
Instituto de Salud Carlos III / Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
Iowa Healthcare collaborative
National Comprehensive Cancer Network
National Coordinating Centre for Health Technology Assessment
National Horizon Scanning Centre
National Health and Medical Research Council
National Health committee
National Institute for Health and Clinical Excellence
National Institutes of Health

New Zealand Guidelines Group
Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias OSTEBA
Ontario Health Technology Advisory Committee
Royal College of Radiologists
Saskatchewan Cancer Agency
Scottish Intercollegiate Guidelines Network
Singapore Ministry of Health
West Midlands Health Technology Assessment Collaboration
World Health Organization

Annexe 2. Liste des tableaux, graphiques, organigrammes, schémas

| | |
|---|-----|
| Tableau 1. Libellés identifiés dans les nomenclatures étrangères..... | 26 |
| Tableau 2. Critères de sélection spécifiques à chacune des trois questions d'évaluation | 32 |
| Tableau 3. Organismes professionnels contactés pour les consultations de parties prenantes | 36 |
| Tableau 4. Etudes de faisabilité de la RTPO dans le cancer du sein avec les systèmes par Intrabeam | 43 |
| Tableau 5. Etudes de faisabilité de la RTPO dans le cancer du sein avec les systèmes par électrons..... | 46 |
| Tableau 6. Critères d'évaluation de l'efficacité clinique dans les études analysées..... | 60 |
| Tableau 7. Présentation des essais ELIOT et TARGIT-A..... | 62 |
| Tableau 8. Etudes prospectives d'efficacité de la RTPO exclusive dans le cancer du sein | 73 |
| Tableau 9. Critères d'évaluation de l'efficacité dans les études sélectionnées | 77 |
| Tableau 10. Etudes expérimentant le schéma de surimpression du lit tumoral en RTPO suivie de RTEC (efficacité) | 80 |
| Tableau 11. Etudes évaluant la toxicité postopératoire générale aiguë et tardive de la RTPO..... | 83 |
| Tableau 12. Etudes évaluant par radiologie et/ou échographie la toxicité postopératoire de la RTPO..... | 84 |
| Tableau 13. Etudes évaluant l'aspect esthétique du sein et/ou d'autres critères de qualité de vie | 85 |
| Tableau 14. Evaluation de la toxicité dans l'essai TARGIT-A..... | 86 |
| Tableau 15. Résultats des études évaluant la toxicité postopératoire aiguë et tardive de la RTPO | 89 |
| Tableau 16. Etudes évaluant un critère spécifique de toxicité de la RTPO | 95 |
| Tableau 17. Etudes évaluant la toxicité générale de la RTPO..... | 96 |
| Tableau 18. Études cliniques de toxicité de la RTPO en surimpression du lit tumoral..... | 104 |
| Tableau 19. Etudes expérimentant le schéma de surimpression du lit tumoral en RTPO suivie de RTEC (sécurité)..... | 107 |
| Tableau 20. Publications des agences HTA..... | 111 |
| Tableau 21. Présentation des caractéristiques de la population éligible « appropriée » à l'IPAS selon les recommandations ASTRO et GEC-ESTRO..... | 117 |
| Tableau 22. Présentation des caractéristiques de la population « intermédiaire » éventuellement éligible à l'IPAS selon les recommandations ASTRO et GEC-ESTRO..... | 118 |
| Tableau 23. Population éligible à la RTPO selon les recommandations allemandes (DEGRO) | 119 |
| Tableau 24. Évaluation des populations incluses dans des études selon les critères ASTRO et GEC-ESTRO relatifs à l'IPAS | 121 |
| Tableau 25. Résultats de l'analyse en coûts réels par poste de coûts et au total | 129 |
| Tableau 26. Analyse de sensibilité sur le paramètre « nombre annuel de séances RTPO du centre »..... | 130 |
| Tableau 27. Stratégie de recherche documentaire | 133 |
| Figure 1. Flow chart résumant le processus de sélection des références bibliographiques..... | 35 |

Annexe 3. Classification TNM du cancer du sein et stade UICC (TNM, 7^e édition 2010)

D'après Ghorbel *et al.*, 2010 (32)

Tumeur Primaire T

Tx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée

T0 : la tumeur primitive n'est pas palpable

- Tis : carcinome in situ
- Tis (DCIS) : carcinome canalaire *in situ*
- Tis (CLIS) : carcinome lobulaire *in situ*
- Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente
- NB : la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur

T1 : tumeur \leq 20mm dans sa plus grande dimension

T1mic : micro-invasion \leq 1 mm dans sa plus grande dimension

- T1a : 1 mm < tumeur \leq 5 mm dans sa plus grande dimension
- T1b : 5 mm < tumeur \leq 10 mm dans sa plus grande dimension
- T1c : 10 mm < tumeur \leq 20 mm dans sa plus grande dimension

T2 : 20 mm < tumeur \leq 50 mm dans sa plus grande dimension

T3 : tumeur > 50 mm dans sa plus grande dimension

T4 : tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)

- T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
- T4b : œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein
- T4c : T4a + T4b
- T4d : cancer inflammatoire

Ganglions lymphatiques régionaux pN

Nx : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)

N0 : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées

- N0 (i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC)
- N0 (i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires < 0,2 mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)
- N0 (mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : reverse transcriptase polymerase chain reaction)
- N0 (mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)

N1mi : micrométastases > 0,2 mm et < 2 mm

N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

- N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires
- N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)

N2 : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

- N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm
- N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

N3 : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux.

- N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires
- N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

Métastases à distance (M)

Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance

M0 : absence de métastases à distance

M1 : présence de métastase(s) à distance

Classification par stade UICC

0 Tis N0 M0

I T1 N0 M0

IIA T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0

IIB T2 N1 M0 ; T3 N0 M0

IIIA T0 N2 M0 ; T1 N2 M0 ; T2 N2 M0 ; T3 N1 M0 ; T3 N2 M0

IIIB T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0

IIIC Tous T N3 M0

IV Tous T Tous N M1

Annexe 4. Etudes exclues de l'évaluation de la RTPO exclusive après lecture *in extenso*

| Auteurs, année référence | Schéma d'étude | Critères examinés | Motif(s) principal(aux) d'exclusion |
|---------------------------------------|--|---|--|
| Carvalho <i>et al.</i> , 2011 (150) | étude rétrospective comparative, contrôlée, non randomisée | évaluation radiologique et échographique à 12 et 24 mois | Caractère rétrospectif (<i>a priori et en l'absence de réponse des auteurs à notre sollicitation sur ce point</i>) représentativité des patientes sélectionnées vis-à-vis de la file active non précisée. Comparabilité des 2 groupes non confirmée (âge, critères histologiques...) |
| Cracco <i>et al.</i> , 2015 (151) | étude prospective, comparative, non randomisée (appariement) | aspect esthétique du sein par évaluation numérisée | Caractère prospectif non confirmé, appariement sur plusieurs critères / facteurs, mais patientes non éligibles en RTPO utilisées comme contrôle RTEC (non comparables sur carcinome <i>in situ</i> , taille tumeur...) |
| Della Sala <i>et al.</i> , 2006 (152) | étude rétrospective, comparative, non randomisée | évaluation radiologique et échographique | méthodologie rétrospective et non randomisée Modalités de constitution des 2 groupes non étayées et comparabilité des groupes non assurée sur taille et type tumeur |
| Frasson <i>et al.</i> , 2007 (153) | étude prospective, non comparative | Efficacité toxicité | suivi médian inférieur à 48 mois (18 mois) pas de protocole de suivi explicite et données de sécurité peu étayées |
| Kimple <i>et al.</i> (154) | étude prospective, non comparative | aspect esthétique du sein, évaluation médecin et patiente | suivi médian inférieur à 48 mois (37 mois) et 21,1 % de données manquantes méthodologie technique : irradiation avant exérèse de la tumeur (non conventionnel) |
| Merdad <i>et al.</i> , 2014 (155) | étude prospective, non comparative | Toxicité générale | suivi médian inférieur à 48 mois (23 mois) Recueil de toxicité aiguë non protocolisé (visite postopératoire à 3 mois) |
| Sacchini <i>et al.</i> , (156) | étude prospective, non comparative | | Hors sujet : technique de curiethérapie |
| Welzel <i>et al.</i> , 2010 (157) | étude rétrospective, comparative, avec appariement | Qualité de vie : EORTC QLQ-C30 et QLQ-BR23) | appariement entre patientes de TARGIT-A et autres patientes contemporaines. Comparabilité non garantie, car patientes contrôlées présentant des critères de non-inclusion à TARGIT L'absence de comparaisons entre groupes dans l'essai randomisé n'est pas motivée |
| Welzel <i>et al.</i> , 2013 (129) | étude rétrospective, comparative, non randomisée | Toxicité générale Qualité de vie | Comparaison entre patientes d'un bras de TARGIT (n=87) et patientes hors TARGIT : forte suspicion de biais d'inclusion (idem publication de 2010). Qualité de vie : exhaustivité des données issues de TARGIT : 88 /123 (72 %) non suffisante. Effectifs et représentativité déséquilibrés entre groupes comparés. Durée médiane de suivi différente : 25 mois (TARGIT) <i>versus</i> 41 mois autres groupes |

S'ajoute à cette liste d'étude clinique une méta-analyse, publiée en 2015 par Zhang *et al.* qui a été exclue car ne répondant pas aux critères de sélection (158). Cette méta-analyse a porté sur 4 études comparatives : les essais randomisés TARGIT et ELIOT, mais aussi 2 essais comparatifs non randomisés qui n'ont pas été maintenus dans l'évaluation de l'efficacité par la HAS : un pour un suivi trop court (durée médiane : 32 mois) (117) et un autre parce qu'il était rétrospectif et uniquement publié sous forme de résumé (Vanoni *et al.* 2014, (159)). La sélection des études est considérée comme discutable. En conséquence, cette méta-analyse ne répondait pas aux critères de sélection de ce rapport et ses résultats ne sont pas rapportés et analysés. Aucune autre méta-analyse ou revue Cochrane spécifique à la RTPO dans le cancer du sein n'a été retrouvée.

Annexe 5. Etudes exclues de l'évaluation de la RTPO en surimpression du lit tumoral après lecture *in extenso*

| Auteurs, année référence | Schéma d'étude | Critères examinés | Motif(s) principal(aux) d'exclusion |
|--|--|--|---|
| Blank <i>et al.</i> , 2010 (160) | étude rétrospective, non comparative | Efficacité toxicité tardive | Caractère rétrospectif, non comparatif Représentativité calculée (hors TARGIT) = 75,8 % suivi de 37 mois |
| Fastner <i>et al.</i> , 2013 (115) | étude rétrospective, non comparative | Efficacité | rétrospectif non comparatif, sur données issues de bases de 7 centres, hétérogénéité des méthodes de traitement et du suivi (0,8 à 239 mois), absence de données de sécurité |
| Forouzannia <i>et al.</i> , (161) | étude rétrospective non comparative | Toxicité | Caractère rétrospectif, non comparatif suivi médian inférieur à 48 mois (10 mois) 2 types de chirurgie différente selon patientes : impact possible sur les données de sécurité |
| Kraus-Tiefenbacher <i>et al.</i> (113) | étude rétrospective, comparatives, non randomisée | Toxicité postopératoire et tardive Esthétique | rétrospective et non randomisée comparabilité des groupes non établie : contrôles non éligibles à RTPO Intrabeam® sur la taille, le type ou la localisation de la tumeur |
| Kraus-Tiefenbacher <i>et al.</i> (162) | étude rétrospective, comparative, non randomisée | Toxicité postopératoire aiguë | rétrospective et non randomisée la comparabilité des groupes non établie sur plusieurs facteurs (volume poitrine, indice de masse corporelle, type de carcinome <i>in situ</i>) |
| Reitsamer <i>et al.</i> , 2002 (163) | étude prospective, non comparative | Efficacité Toxicité | Etude prospective non comparative, suivi médian inférieur à 48 mois (18 mois) Pas de protocole de suivi explicite |
| Reitsamer <i>et al.</i> , 2006 (164) | étude rétrospective, comparaison non randomisée historique | Efficacité | suivi de longueur différente : 81 vs 51 mois comparabilité des groupes non assurée (autres traitements adjuvants), absence de données de sécurité |

| | | | |
|--------------------------------------|--|-------------------------------|---|
| Tuschy <i>et al.</i> (165) | étude rétrospective, sous-étude d'un essai randomisé | Toxicité postopératoire aiguë | Etude issue de TARGIT : exhaustivité de l'effectif non établie ; analyse en sous-groupes selon l'âge (70 ans) d'un bras de randomisation de TARGIT sans stratification initiale sur l'âge |
| Tuschy <i>et al.</i> , 2013 (166) | étude rétrospective, non comparative | Toxicité postopératoire aiguë | rétrospectif non comparatif, alors que les patientes analysées étaient randomisées dans un essai comparatif (biais d'évaluation) |
| Wasser <i>et al.</i> (167) | étude rétrospective, comparative, non randomisée | Evaluation par imagerie | Rétrospective, non randomisée avec contrôle contemporain Représentativité des patientes traitées en RTPO : 27/63 (39,1 %), soit 60 % de données manquantes |
| Wasser <i>et al.</i> (168) | étude rétrospective, comparative, non randomisée | Evaluation radiologique | rétrospective et non randomisée comparabilité des groupes non assurée : contrôles non éligibles à RTPO Intrabeam® |
| Wenz <i>et al.</i> , 2010 (169) | étude rétrospective, non comparative | Efficacité Toxicité | rétrospectif non comparatif, patients non consécutifs et données de sécurité pour 51,3 % de l'effectif suivi moyen de 34 mois |
| Piroth <i>et al.</i> , (170) | étude rétrospective, comparative, non randomisée | Toxicité | Rétrospective, non randomisée avec contrôle contemporain en schéma d'hypofractionnement (+ comparabilité des groupes non assurée sur critères de sélection) |

Annexe 6. Les scores de toxicité en radiothérapie

En évaluation thérapeutique, 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 pour la standardisation des effets indésirables. Ainsi, le *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) V4.0⁵⁰, publié par le *National Cancer Institute (NCI)* du *National Institutes of Health (NIH)* étasunien est un système validé, très largement utilisé pour la toxicité des traitements anticancéreux et établi en cinq niveaux de sévérité des toxicités sur des paramètres par organe ou système affecté. L'échelle est mise à jour périodiquement (V4.03 en vigueur).

Cette classification a été prise en compte par les radiothérapeutes et adaptée pour la classification des toxicités et des complications précoces ou tardives de la radiothérapie⁵¹.

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 hyper radiosensibilité inhabituelle et actuellement imprévisible du patient.

De plus, afin de faciliter la perception de la gravité des événements de radioprotection affectant des patients dans le cadre d'une procédure médicale de radiothérapie, l'ASN⁵² a élaboré, en collaboration avec la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO) et la Société française de physique médicale (SFPM) une échelle de classement ASN/SFRO pour la prise en compte des événements de radioprotection affectant des patients dans le cadre d'une procédure médicale de radiothérapie. Mise en place à titre expérimental le 5 juillet 2007 pour une durée de douze mois, elle a été actualisée et validée le 24 juillet 2008. Cette échelle, qui comporte huit niveaux, est compatible avec l'échelle INES existante en matière de radioprotection ainsi qu'avec les grilles de classement déjà utilisées par les praticiens. La gravité des effets est appréciée en se référant à la classification clinique internationale (CTCAE). Les critères de classement portent non seulement sur les conséquences avérées mais aussi sur les effets potentiels de l'événement et prennent en compte le nombre de patients exposés.

Les événements sont classés sur l'échelle de gravité selon huit niveaux : les niveaux supérieurs (4 à 7) correspondent aux événements qualifiés d'« accidents » et les niveaux inférieurs (1 à 3) correspondent aux événements qualifiés d'« incidents ».

⁵⁰ La version la plus récente (v4.03), mais non traduite, peut se trouver suivant le lien : http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf. Consulté le 18/05/2015.

⁵¹ Extrait du Guide des Procédures de Radiothérapie Externe 2007, Société Française de Radiothérapie Oncologique sur http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-08/guide_de_rth_des_tumeurs_v7_complet.pdf.

⁵² <http://www.asn.fr/Informer/Actualites/ASN-SFRO-bilan-de-son-utilisation-et-presentation-de-l-echelle-revisee>.

Annexe 7. Compte-rendu de l'audition de la Société Française de chirurgie oncologique (SFCO)

Type de réunion : audition de partie prenante

Titre : Evaluation de la « radiothérapie peropératoire dans le cancer du sein (RTPO) »

Date : 14 décembre 2015

Participante : Docteur Marion FOURNIER, chirurgien oncologue, Institut Bergonié, 229 cours de l'Argonne, 33000 Bordeaux

Les thèmes suivants ont été abordés lors de l'audition :

► Données pratiques de diffusion de la technique

La représentante de la SFCO a indiqué qu'à sa connaissance, la RTPO est une technique pratiquée en France dans 10 centres, et uniquement avec le système à rayons X Intrabeam[®]. Elle n'a pas connaissance d'utilisation actuelle en France de dispositifs à irradiation par électrons. En plus des 8 centres participant à l'essai RIOP dans le cancer du sein [CHU de Brest, Saint-Louis (AP-HP), centres de lutte contre le cancer (CLCC) de Bordeaux, Dijon, Lyon, Marseille, Montpellier et Nantes], l'Oncopole-IUCT de Toulouse a été récemment équipé et possiblement un centre sur Clermont Ferrand. Une autre utilisation de l'Intrabeam[®] porte sur des tumeurs cutanées dans certains centres en France (Toulouse), comme à l'étranger.

Plusieurs essais cliniques ont été menés ou sont en cours avec la RTPO en France dans le cancer du sein :

- participation d'abord à des essais internationaux TARGIT : TARGIT-A, TARGIT B (*boost*), TARGIT-E chez les sujets plus âgées ;
- essais institutionnels nationaux dont l'essai RIOP, ainsi qu'un essai financé par le PHRC 2013 (RE-IORT 01) coordonné par le Dr Lemanski du centre anticancéreux de Montpellier, dans lequel la RTPO est réalisée au cours d'une seconde chirurgie conservatrice après récurrence locale.

En pratique de soins, tous les centres équipés en France réalisent des traitements par RTPO avec les critères de sélection de l'essai TARGIT-E, hormis la limite inférieure d'âge de traitement qui se situe entre 55 et 70 ans selon les centres. Il s'agit d'une utilisation limitée de la RTPO qui s'insère dans la démarche de désescalade thérapeutique recherchée en sénologie pour les patientes à plus faible risque⁵³. Cet usage de la RTPO est effectué de manière parallèle aux recommandations de l'INCA qui stipulent qu'elle devrait être pratiquée dans le cadre d'essais cliniques.

► Conditions de réalisation et environnement technique de la RTPO

La mise à disposition d'un dispositif médical d'irradiation pour RTPO est conditionnée à la mise en conformité des locaux aux normes édictées par l'Autorité de sécurité nucléaire (ASN) :

- à cette fin, le bloc opératoire doit être équipé des éléments suivants :
 - salle radio-protégée, y compris le cas échéant des vitres plombées permettant de surveiller directement la salle et le patient ;
 - signalétique lumineuse pour la mise sous tension du dispositif et pour signifier l'irradiation en cours dans la salle et contacteurs de portes pour identifier une éventuelle intrusion ;
 - système de sécurité des portes du bloc permettant de couper le faisceau en cours d'irradiation si une intrusion a lieu dans la salle ;

⁵³ À titre d'exemple, depuis décembre 2011, globalement environ 150 patientes ont été traitées dans le cancer du sein à l'Institut Bergonié.

- de plus, l'ensemble des professionnels doit sortir de la salle avant le début de l'irradiation. La surveillance du patient est alors réalisée soit à travers des vitres plombées, ou à défaut de vitrage, par des caméras sur la table d'intervention qui transmettent à des écrans extérieurs les images de l'intérieur de la salle et des appareils de monitoring du patient.

Les critères de radioprotection sont très stricts en France, par exemple, sur la nécessité de sortir de la salle pour les professionnels, alors qu'en Allemagne et en Angleterre, ceux-ci restent dans la salle derrière un écran muni d'une protection plombée.

Les choix d'aménagement d'un secteur conforme aux normes de l'ASN, dépendent notamment de l'ancienneté des locaux et sont donc variables selon les établissements : par exemple, le choix de l'Institut Bergonié s'est porté sur une salle de radiologie interventionnelle qui dispose d'un environnement aménagé pour des actes plus irradiants que la RTPO, alors que les salles de bloc opératoire de construction plus récentes sont d'emblée aménagées pour la réalisation d'actes potentiellement irradiants.

La RTPO nécessite l'intervention de radiothérapeute et de radiophysicien ; elle impose donc une planification spécifique pour informer et assurer la coordination de l'ensemble des acteurs sur des créneaux hebdomadaires dédiés.

Avant la chirurgie (quelques heures), le radiophysicien procède à la calibration et aux contrôles de qualité de l'appareil d'irradiation.

Pendant l'irradiation, quatre professionnels sont présents dans la zone extérieure proche selon les directives de l'ASN : le chirurgien, l'anesthésiste, le radiothérapeute et le radiophysicien. Le radiothérapeute est responsable de la prescription de dose et sa présence pendant la durée totale de l'irradiation est une obligation réglementaire. Le retrait de l'applicateur sphérique du corps de la patiente est fait par le chirurgien ; le physicien, quant à lui, est responsable de la délivrance du traitement et de la gestion de la section accélératrice.

► Organisation au bloc et déroulement d'un acte de RTPO

La composition de l'équipe chirurgicale constituée de l'anesthésiste (ou infirmier anesthésiste), du chirurgien, d'un infirmier de bloc et d'une aide (qui est souvent un interne) n'est pas modifiée par la réalisation d'une RTPO, seule la présence d'un radiophysicien et d'un radiothérapeute est spécifique.

L'acte de RTPO est réalisé sous anesthésie générale. En cas de RTPO, l'incision peut être modifiée par la contrainte de positionnement du bras de l'accélérateur et de l'applicateur rigide : Elle est faite le plus souvent à l'aplomb du site opératoire.

Par conséquent, dans des localisations supéro-internes de tumeur, la cicatrice sera plus visible au niveau du décolleté car l'incision ne peut pas toujours être localisée autour de l'aréole ; le remodelage du sein reste sensiblement identique. En position inféro-externe de la tumeur, sur très petit sein, le remodelage sera également affecté par le choix d'incision à l'aplomb. Il faut en informer les patientes.

Chez les patientes plus âgées, il existe un risque plus élevé de complications (cystostéatonecrose) car les glandes mammaires sont en involution adipeuse : il est préférable de limiter la chirurgie et de faire un décollement cutané plus limité.

La représentante de la SFCO souligne que le rapport provisoire ne fait pas état de la diversité actuelle des pratiques en France concernant les modalités d'analyse des ganglions sentinelles. Il existe un débat non tranché sur l'intérêt de l'analyse extemporanée des prélèvements ganglionnaires peropératoires et des indications de la chirurgie axillaire. Certains centres pratiquent une analyse extemporanée du ganglion sentinelle et curage en cas de positivité. D'autres en revanche ne font pas appel à cette analyse, estimant qu'attendre les résultats anatomopathologiques définitifs (sans geste additionnel peropératoire) est préférable. La représentante de la SFCO indique du reste qu'un essai randomisé américain d'envergure a montré en 2011, qu'il n'y avait pas plus

d'événements carcinogènes sans curage axillaire qu'après curage axillaire lorsque les ganglions sentinelles étaient atteints⁵⁴ ; après un suivi médian de plus de 5 ans.

La même dichotomie existe au sujet de l'analyse extemporanée de la pièce opératoire et de l'évaluation des berges de sécurité. La représentante rapporte qu'en effet, les contingents de carcinomes *in situ* conduisent plus souvent à des berges insuffisantes ou positives que ceux de carcinomes invasifs stricts. Les traitements par RTPO à visée exclusive, ciblant les carcinomes canauxaires infiltrants seuls, cet examen extemporané a donc une utilité limitée. Ainsi, dans certains centres, cette vérification peropératoire des berges n'est pas effectuée.

Dans les centres où les examens extemporanés (de la pièce opératoire et ganglionnaire) ne sont pas pratiqués la décision ultime de réaliser la RTPO n'en dépend donc pas, il s'agit d'une décision prise sur des critères cliniques et histopronostiques pré-opératoires. Les résultats anatomopathologiques définitifs qui seront disponibles après l'intervention pourront avoir une influence sur la stratégie thérapeutique qui sera revue dans sa globalité en RCP (curage axillaire, radiothérapie externe complémentaire, thérapie médicamenteuse,...).

Il n'existe pas actuellement de recommandation sur l'antibioprofylaxie. En pratique, une antibio-profylaxie IV à l'induction anesthésique est souvent faite en cas de RTPO, alors qu'elle n'est pas réalisée pour une tumorectomie seule. La représentante de la SFCO considère que ce point pourrait faire l'objet d'une recommandation professionnelle.

Deux paramètres entrent en compte pour les modalités de cette irradiation : la taille de l'applicateur, dictant la durée d'irradiation. Ces paramètres dépendent du plus grand diamètre de la loge de tumorectomie. Ainsi, le radiothérapeute intervient après l'exérèse pour procéder (avec le chirurgien qui aura pris la mesure du diamètre) à leur détermination. Une à trois bourses chirurgicales sont effectuées afin que les parois tissulaires enserrant l'applicateur, mis en place de façon stérile par le chirurgien. La peau est écartée par un écarteur de Beckman (ou des points) et positionnée par le chirurgien à 1 cm minimum du manche de l'applicateur. Il est conseillé de placer une compresse humide autour du manche de l'applicateur en superficie entre les berges cutanées et l'applicateur pour utiliser la fonction isolante de l'eau vis-à-vis des rayons d'irradiation et se prémunir ainsi d'une proximité trop grande de la peau en cas de mobilisation inopportune du dispositif (par ex si l'anesthésie s'avérait insuffisante pendant l'irradiation, avec réveil de la patiente).

L'irradiation administrée par la RTPO en sénologie est actuellement⁵⁵ toujours d'une dose de 20 Gy à la surface de l'applicateur, mais la représentante de la SFCO n'en connaît pas la justification. La dose est validée par le radiothérapeute en présence du radiophysicien, hors de la salle. La durée d'irradiation dépend du choix de l'applicateur, varie de 20 à 45 minutes et se situe en moyenne autour de 30 min pour les tailles d'applicateurs utilisées le plus fréquemment. La RTPO conduit à environ 1 h 30 à 2 heures d'occupation du bloc opératoire, soit une heure supplémentaire par rapport à une tumorectomie simple. La pose d'un drain n'est pas systématique après RTPO.

La RTPO n'engendre pas d'allongement de la durée d'hospitalisation (2 nuits au maximum). Si l'organisation le permet - et si tous les critères de la chirurgie ambulatoire sont réunis - la tumorectomie associée à la RTPO peut être réalisée en ambulatoire.

► Gestion des risques et des éventuelles complications

Selon les radiothérapeutes interrogés par la représentante de la SFCO, l'utilisation d'une plaque de radioprotection profonde des organes ou cutanée ne serait pas nécessaire. La rapide décroissance de dose (il ne reste qu'environ 6 Gy à 1 cm de la surface de l'applicateur) fait que les organes à risque - le cœur ou les poumons- ne sont que peu exposés. Le fabricant Zeiss ne fournit plus de cupule de radioprotection profonde en tungstène depuis plus d'un an car elles n'étaient

54 Giuliano, AE et al. Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: a Randomized Clinical Trial. JAMA, 2011 ; 305, 6:569-575.

55 Avec le système Intrabeam®.

plus demandées. Une telle cupule a été utilisée ponctuellement chez des patientes très minces pour irradiation dans le cadran inféro-externe où l'épaisseur de la paroi est très limitée (il n'y a plus de muscle pectoral) mais l'intérêt pour les radiothérapeutes apparaît limité. Son installation est contraignante car elle nécessite découpage et positionnement laborieux.

Les professionnels du bloc ne portent que des dosimètres passifs car il n'y a pas d'irradiation résiduelle dans l'espace après RTPO.

Les complications observées dans la pratique française sont celles décrites dans la littérature et rapportées dans le rapport provisoire. L'absence de complications périopératoires notée dans le rapport provisoire de la HAS correspond à la pratique clinique. En postopératoire immédiat, il n'est pas rapporté plus de douleurs qu'après un acte chirurgical simple. Des télangiectasies retardées peuvent apparaître du fait de l'irradiation. Deux types de complications ont été plus spécifiquement relevés après RTPO :

- des rares cas de cicatrisations retardées avec des écoulements prolongés, plus longues à se résoudre (2 à 5 mois) que dans la pratique usuelle ;
- une cytotéatonécrose, présente dans 50 % au moins des cas, visible à la mammographie et sous forme de nodule induré, parfois calcifié, à la palpation. Si la fonte graisseuse du sein est liquidienne, elle doit être ponctionnée. Le taux d'épisode avec collection inflammatoire nécessitant une ponction est d'environ 8 % dans l'expérience locale de la représentante de la SFCO, avec très peu de risque d'infection.

Globalement, les complications à type de nécrose cutanée restent rares avec la RTPO.

► Formations à la technique

Actuellement seul l'industriel de l'Intrabeam® propose une formation à la RTPO en France.

Un stage d'observation dans un centre de référence (Londres ou Mannheim) est possible avant l'acquisition de la technique. La formation à l'étranger pour le radiothérapeute, le chirurgien et le radiophysicien était proposée aux premiers centres équipés en France. L'équipe de la représentante de la SFCO peut recevoir, sous l'égide de l'industriel, une équipe d'un centre nouvellement équipé.

Le geste technique est simple, aussi la courbe d'apprentissage est courte : à titre d'exemple, lors de la participation à un premier essai clinique, elle était de 5 patientes traitées avec RTPO et radiothérapie externe. Les premiers actes sur patients sont souvent réalisés en présence de représentants de la firme.

La représentante de la SFCO déplore l'absence de document transversal sur les pratiques de bases et d'une organisation consensuelle de la RTPO sur le plan national.

► Perspectives, recommandations et développement de la technique

Selon la représentante de la SFCO, il n'existerait pas de réticences à la technique de RTPO au niveau chirurgical car la désescalade radiothérapeutique dans le cancer du sein est admise dans le domaine de la chirurgie. La société savante ne s'est toutefois pas positionnée en tant que promoteur de cette technique qui n'est pas de sa compétence directe. La difficulté semble plus grande dans la communauté des radiothérapeutes qui constituent les professionnels de première ligne.

Les centres équipés en France pratiquent des RTPO hors essais cliniques, selon les critères d'éligibilité de l'ASTRO ou de l'ESTRO portant sur l'irradiation partielle du sein ainsi que sur les recommandations de Saint-Gallen de 2011 proposant la RTPO (en guise de radiothérapie partielle exclusive) pour les patientes éligibles de plus de 70 ans. Les variations entre centres français ne portent pas sur les critères tumoraux préopératoires (carcinome canalaire infiltrant, récepteurs hormonaux positifs,...), puisqu'il existe un consensus pour ne traiter que les tumeurs à bas risque, mais sur l'âge des patientes.

Les patientes traitées dans le cadre d'essais cliniques sont incluses dans les études TARGIT B (*Boost* en RTPO, mais retard sur le rythme des inclusions), Re-IORT (RTPO + 2^e chirurgie conservatrice lors de rechute).

L'équipe de Marseille (Institut Paoli Calmettes) étudie, de façon rétrospective, les cas de RTPO associés à de la radiothérapie externe recensés dans les différents centres utilisateurs.

La représentante de la SFCO indique que si la technique devait se généraliser, des documents de référence, notamment en termes de bonnes pratiques, devraient être rédigés par les organismes professionnels pour garantir la reproductibilité de la pratique. Les référentiels devraient logiquement être conçus par les sociétés des spécialistes des pathologies mammaires : en première ligne les radiothérapeutes, avec l'appui des chirurgiens.

► **Clarté, lisibilité, cohérence et exhaustivité des données présentées dans le rapport provisoire de la HAS**

La représentante de la SFCO a déclaré que le rapport provisoire lui paraissait complet. Elle n'a pas d'observation sur la pertinence des critères de jugement sélectionnés (durée de suivi, effectif minimum) : les publications clefs sur la technique sont correctement identifiées et analysées. Elle n'a pas de remarques sur la clarté du document autres que celles déjà formulées sur la technique chirurgicale et les modalités de stratégie thérapeutique selon les centres, explicités ci-dessus.

Annexe 8. Compte-rendu de l'audition de l'Association Française d'Ingénieurs Biomédicaux (AFIB)

Type de réunion : audition de partie prenante :

Titre : Evaluation de la « radiothérapie peropératoire dans le cancer du sein (RTPO) »

Date : 15 décembre 2015

Participante : Madame Karine BIENFAIT, Direction des services Biomédicaux et hôteliers, hôpitaux de la Timone, 13000 Marseille

Les thèmes suivants ont été abordés lors de l'audition :

► Données pratiques de diffusion de la technique

La représentante de l'AFIB a adressé une demande d'information et de retour d'expérience à des collègues sans disposer encore de réponse au jour de l'audition. Elle a également suivi une procédure complète de RTPO dans un établissement avec chronométrage des étapes.

Elle a indiqué qu'à sa connaissance la RTPO est une technique actuellement pratiquée en France dans 10 centres avec le système à rayons X Intrabeam[®]. Il s'agit de 3 CHU : Brest, Saint-Louis à Paris (AP-HP) et l'hôpital Nord Marseille (APHM), et de 7 centres de lutte contre le cancer (CLCC) à Bordeaux, Dijon, Lyon, Marseille, Montpellier et Nantes, ainsi qu'un récemment équipé : l'Oncopole - IUCT de Toulouse. Le parc actuel est composé de douze appareils car 2 sont en cours d'installation : un à Clermont Ferrand dans la Clinique du sein du Pôle Santé - République (structure privée) en attente de l'autorisation ASN et un au CLCC de Caen pour une installation prévue en février 2016. Tous ces centres, sauf le CHU de Marseille (AP-HM) et l'IUCT, ont bénéficié d'un soutien financier par l'appel à projet de l'INCa en 2011.

Il existe deux types d'équipements de RTPO :

- les technologies à base de rayons X basse énergie : Intrabeam[®] de Zeiss ou Axxent[®] d'ICAD. Pour ces systèmes, une dose isotropique et sphérique de 20 Gy est délivrée à la surface avec un fort gradient de dose lors de la pénétration dans les tissus (6-7 Gy à 1 cm) ;
- les technologies à base d'électrons haute énergie avec des faisceaux pouvant aller de 4 à 12 MeV : Mobetron[®] d'Intraop, Novac 7 de New Radiant Technology, ou le Liac de Sordina. Pour les systèmes à électrons, le choix de l'énergie est lié à l'épaisseur du volume à traiter. La dose est supérieure en profondeur et il est nécessaire d'insérer une plaque de protection sous la glande mammaire pour protéger les tissus.

Deux établissements, un au sein des Hospices civils de Lyon (HCL) et un à Lille devaient installer un système d'accélérateur à électrons dédié à la RTPO, mais le projet n'a pas été mené à terme, sans que la représentante de la partie prenante n'en connaisse la raison.

Pour l'appareil de marque Axxent, autre système à rayons X de basse énergie, la console de commande sur le modèle existant est située sur l'appareil et ne peut être déportée hors de la salle d'irradiation, ce qui pose des problèmes de mise en conformité aux règles françaises.

Plusieurs essais cliniques ont été menés sur la RTPO par Intrabeam[®] en France d'abord parmi les essais TARGIT : TARGIT-A en faisabilité, TARGIT-B (*boost*) TARGIT-E chez les sujets plus âgées. Des essais institutionnels nationaux sont aussi en cours dont RIOP et un essai financé par le PHRC en 2013 (RE-IORT 01) coordonné par le Dr Lemanski de l'IMC de Montpellier dans la récurrence locale, où l'acte est réalisé au cours d'une seconde chirurgie conservatrice.

► Conditions de réalisation et caractéristiques techniques de la RTPO

La représentante de la partie prenante indique que le document le plus complet en France à ce jour sur les conditions de réalisation d'une RTPO demeure celui de l'appel à projet INCa de 2011. Il fournit des informations assez précises en termes d'exigence de qualification en cancérologie pour les lieux à équiper pour pratiquer la radiothérapie. Ainsi, une unité de lieux est nécessaire dans un centre autorisé pour la chirurgie du sein et pour la radiothérapie externe. Il contient également des exigences en termes d'architecture du bloc, de radioprotection (Norme NF 15-160) et de surveillance patient. Le local de commande de la RTPO doit être situé à l'extérieur de la salle d'opération, aucun personnel ne devant être en salle lors de la délivrance du traitement. Les modalités de surveillance du patient doivent être adaptées et permettre une mise en œuvre depuis l'extérieur du bloc.

Un prérequis obligatoire est la constitution du dossier de demande d'autorisation de détention et d'utilisation des sources de rayonnements ionisants à des fins de radiothérapie externe⁵⁶ auprès de l'Autorité de sécurité nucléaire (ASN) vérifiant notamment la conformité des locaux aux normes de radioprotection en vigueur. L'autorisation est assujettie à une visite de conformité sur site.

Pour la pratique de la RTPO fonctionnant avec des rayons X basse énergie, le bloc opératoire doit être configuré avec les éléments suivants :

- existence d'un local de commande de la RTPO externe, attenant à la salle d'opération, mais à l'extérieur de celle-ci et permettant de visualiser la patiente => absence de toute personne hormis le patient dans la salle pendant l'irradiation. Le poste de commande comporte les équipements suivants : la console de pilotage de la RTPO, le report du monitoring des paramètres d'anesthésie-réanimation avec possibilité d'acquiescer les alarmes et le report de la caméra pilotable de surveillance du patient ;
- salle d'opération plombée y compris les portes par un blindage équivalent à 2 mm de plomb. La contrainte est identique si elle est équipée de vitres permettant de surveiller la salle et le patient ;
- signalétique lumineuse en entrée de salle d'opération (Norme NF15-160) : un signal lumineux commandé par la mise sous tension de la RTPO + un 2^e signal lumineux asservi à l'émission des rayons X ;
- portes d'accès à la salle d'opération équipées d'un dispositif électrique de sécurité qui coupe le faisceau d'irradiation à l'ouverture de la porte pendant le traitement => contacteurs de portes pour identifier une intrusion par inadvertance ;
- dispositif d'arrêt d'urgence permettant une coupure du faisceau d'irradiation volontaire pour événement intercurrent nécessitant une intervention médicale immédiate disponible sur la console de commande de la RTPO ;

Pour la pratique de la RTPO à base de faisceaux d'électrons, la participante n'a pu fournir d'éléments faute d'installation en France.

► Gestion des risques et des éventuels événements, maintenance

Gestion du risque infectieux

L'acte de RTPO est réalisé selon les règles des procédures d'hygiène conformes aux recommandations en vigueur dans un bloc opératoire, avec utilisation d'un applicateur sphérique d'irradiation stérilisé après chaque usage (dans la limite de 100 utilisations pour l'Intrabeam[®]) et avec le bras de l'accélérateur recouvert d'un manchon stérile à usage unique.

⁵⁶ Systèmes dédiés, identifiés dans le dossier de demande sous le terme : « radiothérapie externe basse énergie ou irradiation peropératoire ».

Gestion du risque pour chaque procédure (séance) d'irradiation

Une patiente considérée comme éligible à la RTPO en RCP, est prise en charge par le radiothérapeute sur le plan de la décision. L'accord de la patiente est finalisé par la signature d'un formulaire de consentement après explications par un médecin et remise d'une notice d'information. Classiquement s'y ajoutent les rendez-vous avec le chirurgien et l'anesthésiste.

Le contrôle qualité interne de l'appareil de délivrance des rayons ionisants est obligatoire avant chaque irradiation de personne et valide s'il est réalisé dans les 36 heures précédentes. Le physicien en charge de ces contrôles (vérification du débit et de l'isotropie de la dose avec les outils livrés dans l'équipement) doit idéalement intervenir suffisamment tôt, permettant un éventuel remplacement du mini-accélérateur et éviter d'annuler les séances de RTPO. Dans la pratique, le contrôle qualité est souvent réalisé le jour même avant l'intervention.

Le choix de l'applicateur est réalisé conjointement entre le chirurgien et le radiothérapeute.

L'ensemble des professionnels doit sortir de la salle avant le lancement de la procédure d'irradiation. Suivent les vérifications par le physicien que la salle d'intervention est vide et par l'anesthésiste que le report des constantes sur les écrans extérieurs est effectif. Pendant l'irradiation, quatre professionnels sont obligatoirement présents dans la zone extérieure proche : le chirurgien, l'anesthésiste, le radiothérapeute responsable de la prescription de dose et le physicien.

Pour l'appareillage Intrabeam[®], les éléments suivants participent à la prévention des risques pendant l'acte :

- verrouillage optique de l'appareil si le bras d'irradiation est mal enclenché dans l'appareil ;
- système de démarrage qui nécessite de confirmer 2 fois l'initiation de l'irradiation ;
- mesure en continu de la dose par comptabilisation des rayonnements diffusés (monitoring de dose).

Plus globalement, la partie prenante indique que l'appareil Intrabeam[®] est de manipulation facile, avec peu de boutons de commande.

L'introduction et le retrait de l'applicateur sphérique du corps de la patiente est fait par le chirurgien en conditions stériles.

Les 2 éléments médicochirurgicaux déterminant la qualité de l'irradiation sont la réalisation d'une hémostase complète (les liquides aqueux faisant écran aux rayons) et la réalisation de bourse(s) chirurgicale(s) qui ensere(nt) parfaitement l'applicateur autour des tissus mammaires à irradier. L'irradiation dure de 20 à 45 minutes. La durée totale de l'intervention au bloc opératoire (ganglion sentinelle, tumorectomie, RTPO) est d'environ de 2 heures. Elle est compatible avec la chirurgie ambulatoire dans les limites et les critères requis pour cette modalité chirurgicale. Ainsi, si l'acte est réalisé dans la matinée (par exemple, de 10 à 12 heures), la patiente peut sortir dans l'après-midi, avec appel téléphonique par un cadre le lendemain et visite postopératoire à 10 jours avec le chirurgien et le radiothérapeute. Le suivi postopératoire au long cours auprès du radiothérapeute est d'une visite une fois par an.

Gestion des risques liés à l'équipement

La répartition des responsabilités entre radiophysiciens ou personne spécialisée en radiophysique médicale (PSRPM) et l'équipe biomédicale est claire. Les radiophysiciens sont responsables du contrôle qualité interne de la RTPO et de l'utilisation de radiations ionisantes et l'ingénieur biomédical est responsable de la bonne exécution de la maintenance du dispositif médical (DM de classe IIb / obligation de maintenance préventive).

La traçabilité de la maintenance préventive et curative des appareils de RTPO est effectuée dans les établissements hospitaliers sous la responsabilité des ingénieurs biomédicaux et est tracée sur un logiciel de gestion de maintenance assistée par ordinateur (GMAO).

Le plus souvent, l'hôpital choisit un contrat de maintenance « tous risques » pour ce type d'équipement. Le contrat de ce type avec le constructeur du système Intrabeam® prévoit :

- une calibration annuelle en usine du système d'irradiation mobile ;
- une visite de maintenance préventive annuelle sur site ;
- un étalonnage de la chaîne de mesure (électromètre et chambre d'ionisation) tous les 2 ans. La calibration des systèmes de contrôle du physicien est comprise dans le contrat avec le constructeur et effectuée par une société tiers.

La source de rayonnement est garantie 7 ans, durée qui pourra être prorogée lors des maintenances annuelles.

Les textes ci-dessous concernant le contrôle qualité externe applicables aux accélérateurs ne sont pas, à ce jour, obligatoires pour la RTPO :

- décision du 2 mars 2004 fixant les modalités du contrôle de qualité externe des installations de radiothérapie externe (CQ externe triennal obligatoire pour les accélérateurs réalisé par EQUAL ESTRO, seul fournisseur en France habilité par l'ANSM pour effectuer le Contrôle Qualité externe) ;
- décision du 27 juillet 2007 fixant les modalités d'audit de la réalisation du contrôle qualité interne et du contrôle qualité externe des installations de radiothérapie externe (audit annuel par un organisme habilité obligatoire pour les accélérateurs).

La matériovigilance sur les dispositifs médicaux est conduite localement par le correspondant de matériovigilance en lien avec l'ANSM, le plus souvent un ingénieur biomédical ou, dans les grands centres, une structure des vigilances intégrant la matériovigilance.

Il existe un portail de déclaration des événements significatifs de radioprotection et des incidents de matériovigilance en radiothérapie sur le site de l'ANSM. Ce portail permet aux professionnels de la radiothérapie de remplir simultanément leurs obligations de déclaration relative et à la radioprotection et à la matériovigilance, à l'ASN et l'ANSM.

Le jour de l'audition la participante n'avait pas connaissance d'alerte ascendante de matériovigilance sur le système Intrabeam®.

Les déclarations des événements significatifs de radioprotection auprès de l'ASN et de l'ARS compétente sont de la responsabilité des professionnels de la radiothérapie ; les ingénieurs biomédicaux ne sont pas systématiquement dans le circuit d'information de ce domaine.

► Formations à la technique

Le personnel intervenant au bloc opératoire lors des RTPO doit être formé aux règles de radioprotection. L'apprentissage de la technique est considéré comme un des prérequis à sa mise en œuvre.

Les documents collectés par la participante émanant de la firme Zeiss en réponse aux appels d'offres hospitaliers indiquent 2 types de formations :

- une sur site pendant 3 jours, par un ingénieur de la firme pour le personnel du bloc opératoire et de physique médicale ;
- une formation intitulée « *Targit Academy* » réalisée sur 2 jours pour un chirurgien, un radiothérapeute et un radiophysicien, dans un des 2 centres hospitaliers spécialisés dans le système (UCL à Londres et CU à Mannheim).

Le service biomédical joue un rôle lors de l'acquisition d'un système de RTPO (Procédure d'achat type Appels d'offres), lors de l'implantation de l'équipement, dans le suivi de la maintenance et des matériovigilances (veille et déclaration). Le plus souvent, l'hôpital choisit un contrat de maintenance tous risques pour ce type d'équipement et le service biomédical réalise peu d'interventions de maintenance en interne sur la RTPO. Il veille principalement à la bonne exécution du contrat de maintenance (visite préventive, calibration en usine).

Selon la représentante de l'AFIB, il n'existerait pas de réserves sur l'usage de la technique de RTPO dans sa société savante. La société savante n'a pas communiqué sur les conditions d'utilisation de cette technique de RTPO, seule la veille technologique est faite dans ce domaine (participation de l'AFIB à l'ASTRO chaque année).

► **Clarté, lisibilité, cohérence et exhaustivité des données présentées dans le rapport provisoire de la HAS**

La participante a déclaré que le rapport provisoire lui paraît constituer un socle de connaissance complet sur la RTPO dans le cancer du sein. Elle n'a pas de remarque à faire sur le document, notamment sur la partie relevant de sa compétence, hormis sur les tarifs rapportés pour l'appareillage. A sa connaissance, les prix du système Intrabeam[®] résultant d'un appel d'offres récent en France sont les suivants :

- Le coût de l'appareil : 600 000 € TTC (comprenant la formation à l'usage de l'appareil et les équipements de contrôle qualité) ;
- Le cout d'un applicateur : 4 500 € TTC soit 36 000 € le jeu des 8 tailles ;
- Le coût des housses stériles : 350 € les 5 housses ;
- Le coût annuel du contrat de maintenance du fabricant : 55 000 €.

Annexe 9. Compte-rendu de l'audition du Conseil National Professionnel d'Anesthésie-Réanimation (CNPAR)

Type de réunion : audition de partie prenante

Titre : Evaluation de la radiothérapie peropératoire dans le cancer du sein (RTPO)

Date : 17 décembre 2015

Représenté par : Docteur Philippe MAVOUNGOU, anesthésiste réanimateur PH, Centre René Gauducheau (ICO, Institut de Cancérologie de l'Ouest) 44805 Nantes - St-Herblain

Les thèmes suivants ont été abordés lors de l'audition :

► Données pratiques de diffusion de la technique

Le représentant du CNPAR a indiqué qu'à sa connaissance, la RTPO est une technique pratiquée en France dans le cancer du sein avec le système à rayons X Intrabeam[®] depuis 2010. Le Centre René Gauducheau à Saint-Herblain (Nantes) a été le premier équipé.

Plusieurs essais cliniques ont été menés avec la RTPO en France : participation aux essais internationaux TARGIT et essais institutionnels nationaux dont l'essai RIOP.

► Conditions de réalisation et environnement technique

1. Environnement : organisation, locaux et matériel

Dans les nouveaux blocs opératoires, l'organisation et l'équipement d'une salle est prévue spécifiquement pour la curiethérapie, la RTPO et la radiologie interventionnelle avec une grande baie vitrée plombée. Un pupitre est à l'extérieur, avec vue sur la salle.

Dans l'équipement idéal, les moniteurs de contrôle des constantes vitales ont un affichage en gros caractères, lisible à plusieurs mètres de distance (à travers la vitre) avec un report de surveillance par le réseau informatique filaire sur 2 écrans au niveau du pupitre externe (qui est préféré au Wifi dans cette configuration de locaux plombés). A défaut, la surveillance est faite par des caméras (webcam sur pied) qui projettent sur 2 écrans extérieurs les images de l'intérieur de la salle et des appareils de surveillance du patient.

La gestion du matériel anesthésique est plus simple en RTPO que, par exemple, pour la surveillance d'une IRM sous anesthésie générale (AG), car sans crainte d'interférence d'un champ magnétique.

Dans la pratique du représentant du CNPAR, il existe dans son établissement un staff de programmation hebdomadaire pour la coordination du bloc opératoire et des plannings de tous les intervenants. Il est géré par le chef de bloc opératoire et la cadre responsable du bloc et un cadre du service de radiothérapie y est présent. Dans le planning hebdomadaire, des créneaux de 2 h 30 sont réservés pour la RTPO dans la salle d'intervention aménagée. Dans la configuration française actuelle, généralement un médecin anesthésiste surveille en même temps 2 salles en supervisant le personnel infirmier d'anesthésie, avec un infirmier affecté à une seule salle. Ce personnel est également formé à la surveillance sans contact direct avec le patient, à travers une vitre.

Une planification en chirurgie ambulatoire avec sortie autour de 18 heures est possible si l'intervention est réalisée le matin ou en tout début d'après-midi.

2. Préparation et réalisation d'une RTPO

Les médecins se rendent au bloc opératoire en amont de l'intervention pour contrôler le matériel de radiothérapie.

Lors d'une RTPO, l'antibioprophylaxie a été généralisée essentiellement pour la lutte contre les staphylocoques par voie injectable 30 minutes avant l'intervention et si nécessaire avec une nouvelle administration après 2 heures. Le document de référence est celui de la SFAR « Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle (patients adultes). Actualisation 2010 », en considérant que la RTPO ne constitue pas un acte de tumorectomie simple, mais qu'il est assimilable à une mastectomie. Cependant cette préconisation d'antibioprophylaxie concernant la RTPO n'a été ni validée ni diffusée par l'organisme professionnel.

Les tumorectomies et RTPO sont actuellement réalisées sous AG⁵⁷. La patiente est endormie pendant la fin des vérifications du médecin. Les délais d'attente potentiels au bloc opératoire sont principalement liés à l'examen anatomo-cytopathologique extemporané. Généralement, la tumorectomie est précédée de la recherche du ganglion sentinelle au bleu patenté V sodique. Pour la RTPO, il faut prévoir le maintien de l'anesthésie pour la durée de l'irradiation, qui se déroule sans personnel dans la salle, telle que prévue par la réglementation française. Cette pratique anesthésique à distance n'est pas spécifique de la RTPO dans les centres anticancéreux qui possèdent le matériel adéquat. La durée de l'irradiation varie de 20 à 45 minutes (moyenne de 30 min). Il n'existe pas de procédure écrite dédiée à la RTPO en anesthésie.

La durée totale de la procédure est en moyenne de 2 h 30 dans l'organisation qui est celle du centre où le représentant du CNPAR exerce. Une bonne coordination entre tous les intervenants est requise.

3. Gestion des risques et des éventuelles complications

Le positionnement de l'accélérateur à photons ne permet pas une surveillance visuelle optimale (au niveau de la tête). Ce point est pris en considération par les médecins et infirmiers anesthésistes et n'entraîne pas de risque additionnel pour la patiente.

Le temps d'occupation du bloc est allongé par comparaison avec une tumorectomie sans RTPO. Pour l'anesthésiste, la réalisation d'une RTPO conduit à une présence supplémentaire de 1 à 1 heure 15 par intervention. Pour la patiente, il n'y a pas de changement de risque au niveau de l'anesthésie.

L'allongement de l'endormissement d'environ 30 minutes n'a pas d'impact sur la surveillance postopératoire en salle de réveil.

Deux points nécessitent une attention particulière dans le contexte de surveillance à distance de la RTPO :

- L'administration de bleu patenté peut provoquer la survenue d'une réaction d'hypersensibilité immédiate (avec notamment manifestations cutanées spécifiques), pouvant mettre en jeu le pronostic vital lorsqu'elle entraîne un choc anaphylactique. Il convient donc d'être en mesure d'agir immédiatement le cas échéant. L'intolérance au bleu patente se déclare 30 à 60 min après l'injection, au moment où la patiente est irradiée et la surveillance faite à l'extérieur.
- Le bleu peut perturber le monitoring de l'oxymétrie de pouls : l'anesthésiste doit tenir compte de ce phénomène dans l'interprétation des chiffres de la saturation artérielle de l'hémoglobine (SpO₂), ce qui est plus délicat dans cette configuration à distance.

L'agrément de l'ASN prévoit la possibilité d'arrêt de l'accélérateur de particules pour un contrôle médical auprès de la patiente. La procédure interrompue peut être reprise et menée à son terme, avec un décalage correspondant.

⁵⁷ Il pourrait y avoir à l'avenir une évolution vers une anesthésie loco-régionale (avec sédation). L'intérêt carcinologique d'éviter les agents d'AG intraveineux fait actuellement l'objet d'études et de débats.

Le personnel d'anesthésie porte un dosimètre passif.

Dans le cadre de la chirurgie ambulatoire, la patiente est appelée au téléphone le lendemain de l'intervention pour vérification de son état de santé, et notamment pour le volet anesthésique du niveau de la douleur. Le suivi n'est pas différent de celui effectué pour une tumorectomie sans RTPO.

► Critères d'éligibilité des patients à la technique

La consultation d'anesthésie préopératoire (avec un questionnaire sur les antécédents et recherche d'une intolérance du bleu patenté) est identique pour une tumorectomie avec ou sans RTPO.

S'il arrive qu'une RTPO soit planifiée mais qu'il soit finalement décidé de ne pas la réaliser, cela n'a pas d'impact en anesthésie : en effet, les produits utilisés sont de courte durée d'action avec surveillance de la profondeur d'anesthésie et il est possible d'utiliser des antagonistes⁵⁸. Cela n'est pas spécifique à la pratique d'une RTPO ; le protocole anesthésique en termes de produits pour l'AG est inchangé.

► Formation et position de la société savante sur la RTPO

Il n'y a pas besoin d'une formation spécifique à la RTPO pour les professionnels de l'anesthésie en dehors de la formation à la radioprotection et à la surveillance à distance qui sont des notions plus générales dans la pratique professionnelle.

Selon le représentant du CNPAR, il n'existerait pas de réticences à la technique de RTPO au plan anesthésique. Trente minutes supplémentaires d'anesthésie n'ont pas d'impact péjoratif dans l'organisation des établissements qui a été adaptée en conséquence.

► Clarté et lisibilité des données présentées dans le rapport provisoire de la HAS

Le participant à l'audition considère que le rapport provisoire est un socle de connaissance complet sur la RTPO dans le cancer du sein et n'émet pas de remarque sur le contenu.

⁵⁸ Ainsi, dans le centre anticancéreux de l'Ouest (ICO), environ 30 RTPO sont pratiquées par an dans le cancer du sein, auxquelles s'ajoutent quelques renoncements au décours de l'exérèse sur l'examen extemporané du pathologiste.

Annexe 10. Compte-rendu de l'audition de l'Union nationale des associations d'infirmiers (ères) de bloc opératoire diplômé(es) d'état (UNAIBODE)

Type de réunion : audition de partie prenante

Titre : Evaluation de la radiothérapie peropératoire dans le cancer du sein (RTPO)

Date : 11 janvier 2016

Représentée par : Madame Nicole LINAS, ICM Val d'Aurelle, 34000 Montpellier,
Madame Monique PAUTET, Centre Georges-François Leclerc, 21000 Dijon (au téléphone)

L'audition a permis l'expression des représentantes de la partie prenante sur les points suivants :

► **Données pratiques de diffusion de la technique**

Les représentantes de l'UNAIBODE ont indiqué qu'à leur connaissance la RTPO est une technique pratiquée actuellement en France dans 10 centres, avec le système à rayons X Intrabeam[®]. L'essai RIOP dans le cancer du sein concerne 8 centres français [CHU de Brest, Saint-Louis (AP-HP), centres de lutte contre le cancer (CLCC) de Bordeaux, Dijon, Lyon, Marseille, Montpellier et Nantes]. Une utilisation ancienne d'irradiation peropératoire par accélérateur à électrons et transport du patient endormi, associé à un risque septique élevé, portait sur le sein et d'autres types de tumeurs ; elle a été arrêtée depuis plusieurs années.

► **Conditions de réalisation et environnement technique de la RTPO**

Pour permettre la RTPO, le bloc opératoire doit être équipé des éléments suivants :

- salle plombée, y compris le cas échéant de vitres plombées sur les portes permettant de surveiller directement la salle et le patient ;
- signalétique lumineuse pour notifier les irradiations en cours dans la salle et contacteurs de portes pour identifier une éventuelle intrusion ;
- affichage de logo rouge sur le risque radioactif disposé aux accès du local concerné ;
- procédure d'arrêt du système d'irradiation en cas d'intrusion par erreur ou volontaire pour un évènement intercurrent nécessitant une intervention médicale immédiate.

De plus, l'ensemble des professionnels doit sortir de la salle avant la mise sous tension de l'appareil d'irradiation : la surveillance du patient est faite à travers des vitres plombées et par des caméras qui transmettent à des écrans extérieurs les images de la salle et des appareils de monitoring du patient.

La RTPO nécessite une planification spécifique permettant de coordonner l'ensemble des acteurs sur des créneaux hebdomadaires dédiés. Dans des centres qui ont une pratique importante de la RTPO (comme au centre anticancéreux de Montpellier-ICM), deux salles d'intervention sont équipées en secteur ambulatoire. Toutes les patientes à traiter avec RTOP y sont prises en charge. Les patientes prévues en ambulatoire sont programmées en matinée, celles qui seront hospitalisées en fin de programme des anesthésies générales.

► **Organisation au bloc et déroulement d'un acte de RTPO**

L'exigence première de la RTPO est une coordination optimale pour un enchaînement des étapes successives de l'intervention sans temps mort. Ce n'est toutefois pas une spécificité de la RTPO, puisque d'autres interventions effectuées avec des techniques récentes ont les mêmes contraintes. Le bénéfice d'une anticipation est grand pour le patient (durée de l'intervention et risque de complications), l'équipe chirurgicale et les intervenants extérieurs au bloc. Ces séquences avec interactions de plusieurs services sont coordonnées par l'infirmier(ère). La complexité de cette

tâche est encore accrue, lorsque des repérages radiologiques de la zone à opérer sont nécessaires, si la recherche isotopique et/ou colorimétrique du ganglion sentinelle est effectuée ou si des analyses macroscopiques sont faites en extemporané par le pathologiste sur la pièce opératoire (histologie, berges de sécurité). Ces examens anatomopathologiques périopératoires font l'objet d'une organisation spécifique dans les deux centres où exercent les représentantes de l'UNAIBODE avec locaux sur le même pallier, possibilité de déplacement d'un membre du personnel pour les pièces opératoires, réponse par interphone/téléphone du pathologiste. Avec une telle configuration, l'attente des résultats pour procéder à l'étape suivante, en l'occurrence la mise en place de la RTPO, n'est que de 10 à 15 minutes, car ces pièces sont examinées de façon prioritaire. Dans certains centres, la décision de ne pas réaliser la RTPO est prise en salle d'intervention. La taille de la tumeur peut avoir été sous-estimée en préopératoire ou les berges insuffisamment appréhendées, mais cela est moins vrai aujourd'hui avec l'amélioration des techniques d'exploration.

L'équipe présente au bloc est composée de 7 à 8 personnes. L'équipe chirurgicale : l'anesthésiste (ou infirmier anesthésiste), le chirurgien, une aide qui est souvent un interne ou un externe et un infirmier) n'est pas modifiée par la réalisation d'une RTPO. L'aide-opératoire instrumentiste est dans le périmètre stérile au contact du patient et l'infirmière circulante, sauf si elle fait office d'aide, gère l'environnement opératoire et n'est pas forcément habillée en stérile. Le radiophysicien et le radiothérapeute qui viennent en sus du personnel de bloc s'habillent stérilement, sauf selon les établissements, s'ils n'entrent pas dans le champ opératoire. Le radiophysicien est habituellement présent dans la salle au moment du choix de l'applicateur par le radiothérapeute et le chirurgien, puis de sa mise en place par ce dernier.

La consommation de matériel stérile, casaques et gants, est très augmentée par la RTPO. Du matériel supplémentaire, comme des écarteurs de Beckmann pour protéger la peau de l'irradiation, est nécessaire. L'appareil d'irradiation est mobile, mais il est relativement encombrant et fragile. En effet, une manipulation non minutieuse près de la table d'intervention pendant la préparation de la patiente peut provoquer un dérèglement des paramètres établis par le radiophysicien pour la séance d'irradiation.

En cas de RTPO, l'IBODE doit prévoir une organisation de travail autour de la table d'intervention différente de celle d'une tumorectomie simple, du fait de l'occupation de place par l'appareil. Ces changements sont facilités par du matériel mobile de bloc.

La localisation de la tumeur et la morphologie du sein sont déterminantes pour le choix des paramètres d'irradiation. Le chirurgien doit pratiquer une bourse resserrant le tissu mammaire autour du cône de l'applicateur.

La durée d'irradiation, dépendant du choix de l'applicateur, est en général de 20 à 25 minutes car les applicateurs de petits diamètres (jusqu'à 4 cm) sont utilisés le plus fréquemment, sur les petites tumeurs traitées. La RTPO conduit à environ 3 heures d'occupation du bloc opératoire, soit une heure supplémentaire par rapport à une tumorectomie simple. Ce temps peut être réduit à 30 minutes dans un centre pratiquant cet acte depuis de nombreuses années avec de très bonnes coordination et collaboration multidisciplinaires.

La RTPO ne modifie pas la durée d'hospitalisation. Si tous les critères de la chirurgie ambulatoire sont réunis, la tumorectomie associée à la RTPO est réalisée en ambulatoire.

L'organisation en salle peut être basée sur des aides mémoires, répertoires écrits et l'ancienneté de la pratique locale ou sur des protocoles écrits (dont un spécifique à la RTPO), élaborés dans un système d'assurance qualité global, selon les centres.

► **Hygiène et nettoyage du matériel**

Selon les parties prenantes, en fonction des établissements, la stérilisation des applicateurs d'irradiation peut se faire sur site ou être externalisée. L'applicateur de l'Intrabeam[®] est classé comme dispositif fragile et conditionné de façon individuelle. Les précautions à prendre dans le

nettoyage et de la stérilisation de cet instrument ainsi que la gestion des procédures d'hygiène se rapprochent de celles réalisées pour le matériel d'endoscopie.

► **Gestion des risques et des éventuelles complications**

Dans la mesure où les locaux et les conditions de réalisation sont conformes aux exigences de l'ASN, aucune autre précaution particulière de radioprotection n'est mise en place vis-à-vis de la patiente (organes à risque ou peau). Les personnels de bloc sont formés à la radioprotection. Le fabricant Zeiss ne fournit plus de cupule blindée de radioprotection profonde en tungstène. Les professionnels du bloc ne portent que des dosimètres passifs, car il n'y a pas d'irradiation résiduelle dans l'espace après RTPO.

La maintenance de l'appareillage et le contrôle qualité, sont des facteurs limitant le risque logistique de panne de l'appareil, empêchant la réalisation d'une RTPO planifiée. Pour limiter le risque de défaillance du matériel dédié à la RTPO, l'attention portée à leur manipulation doit être élevée : ainsi, un applicateur peut être détérioré dans le circuit de stérilisation. Pour pallier ce problème, les centres se dotent de deux (ou plusieurs) exemplaires d'applicateurs pour les tailles les plus fréquemment utilisées (de 3 à 4 cm notamment) et veillent à la disponibilité d'applicateurs stérilisés avant les actes programmés.

Le risque global sur le plan des règles d'asepsie est lié à la multiplication des étapes et des intervenants et de la présence du matériel volumineux : cette situation doit être anticipée dans la planification et la coordination d'ensemble. Le risque septique est également plus élevé à cause des flux de particules augmentés par les ouvertures et les fermetures de portes des divers intervenants et l'IBODE doit assurer la vigilance sur le respect des règles de bonne pratique d'hygiène par tous les nombreux intervenants de différentes spécialités au bloc. C'est lors de mise en place de ce type de pratique que la plus-value de l'IBODE prend tout son sens.

Pour juguler le risque infectieux associé à l'acte de RTPO, une antibioprophylaxie est administrée systématiquement avant l'induction de l'anesthésie ; l'antibioprophylaxie fait partie de la check-list du chirurgien à l'intention de l'anesthésiste lors de RTPO, comme pour d'autres actes complémentaires à l'exérèse de la tumeur. Le bras de l'accélérateur Intrabeam[®] doit être recouvert d'un manchon stérile à usage unique : cette housse a une grande envergure, est déployée en plusieurs phases, et nécessite une vigilance particulière au regard d'une faute d'asepsie toujours possible.

Le risque hémorragique doit être maîtrisé par une hémostase très soignée de la part du chirurgien. Toutefois cette hémostase n'entraîne pas de geste additionnel pour les IBODE.

Si un problème nécessite l'intervention des anesthésistes, ces derniers peuvent intervenir en salle. L'irradiation est ensuite reprise le temps nécessaire, sauf si l'état de la patiente ne le permettrait pas.

► **Formations à la technique**

Il n'existe pas actuellement de formation à la RTPO en France pour les personnels de bloc opératoire non médecins. La technique a été présentée lors de congrès en 2014 ou de réunions régionales de spécialité.

La courbe d'apprentissage existe au niveau du personnel infirmier du bloc : elle est faite par tutorat et compagnonnage et l'autonomie est acquise après environ 5 actes. La formation porte sur la prise en charge des applicateurs (mise en place de la housse stérile, nettoyage, manipulation) et l'agencement de la salle. Selon les établissements, les instructions sont également disponibles dans le protocole écrit dédié et une présentation Powerpoint de la technique. L'attention portée aux règles d'hygiène sont inscrites dans la formation et la pratique des infirmières et notamment des IBODE. Les infirmières hygiénistes ou les IBODE forment de façon systématique les élèves médecins et infirmiers aux règles de bonnes pratiques (lavage des mains, port de casaques...) à leur arrivée au bloc.

Dans la démarche et les besoins de formation, le parallèle peut être fait avec l'introduction de la robotique au bloc, bien que cette dernière soit plus complexe. Selon les représentantes de la partie prenante, il serait intéressant de réfléchir sur l'opportunité d'ajouter un module sur les radiothérapies pratiquées au bloc (curiethérapie, RTPO,...) dans la formation professionnelle initiale des IBODE. De plus, et de façon plus globale, la répartition des fonctions de chaque profession entre le personnel infirmier de bloc et le personnel de radiologie / radiothérapie lors d'interventions faisant appel aux techniques radiologiques, demande à être clarifiée sur le plan national.

► **Recommandations et développement de la technique**

Aucun groupe de travail n'a été mis en place pour l'instant concernant la RTPO au sein de la société savante auditionnée. Ceci s'explique par le fait qu'il s'agit d'une technique nouvelle réservée à quelques centres spécialisés à rayonnement régional, ce qui n'est pas représentatif des préoccupations de la profession d'infirmier(ère) dans son ensemble. D'après ses représentantes, l'UNAIBODE ne s'est pas positionnée sur l'usage de cette technique. Dans les innovations, d'autres champs comme la robotique sont plus complexes à mettre en place en termes de protocole et de procédures.

La complémentarité professionnelle et l'organisation générale de la prise en charge du patient au bloc opératoire sont les fils conducteurs de la bonne réalisation de cet acte et d'une possibilité d'extension.

► **Clarté, lisibilité, cohérence et exhaustivité des données présentées dans le rapport provisoire de la HAS**

Les participantes ont déclaré que le rapport provisoire était lisible et exact pour ce qui concerne leur champ de compétence.

Annexe 11. Compte-rendu de l'audition de la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO)

Type de réunion : audition de partie prenante (PP)

Titre : Évaluation de la « radiothérapie peropératoire dans le cancer du sein (RTPO) ».

Date : 14 janvier 2016

Participants :

Professeur Jean-Michel HANNOUN-LEVI, radiothérapeute oncologue, Centre Antoine Lacassagne, 06000 Nice

Docteur Claire LEMANSKI, radiothérapeute oncologue, Institut du Cancer de Montpellier, 34000 Montpellier

Les thèmes suivants ont été abordés lors de l'audition :

► **Données pratiques de diffusion de la technique**

En préambule, un des représentants de la SFRO explique que la question posée dans la demande initiale est problématique. En effet, elle porte sur une technique précise : la radiothérapie peropératoire RTPO. Or, cette dernière est basée sur le concept d'irradiation partielle accélérée du sein (IPAS) qui est lui-même en cours de validation et qu'il est difficile de considérer comme acquis. Il existe plusieurs modalités d'irradiation envisageables pour l'irradiation partielle dans les modalités de désescalade thérapeutique en radiothérapie.

Cette désescalade est recherchée de plusieurs manières, en volume (IPAS) et en durée. Par exemple, en radiothérapie externe, l'hypofractionnement sur 3 semaines (cf. essais anglais START) est proposé. La non-infériorité de l'IPAS, qui réduit l'irradiation au seul volume du lit opératoire, avec des marges variant suivant les techniques, comparée à la RTE standard de l'ensemble du sein n'est pas considérée comme acquise scientifiquement. Le seul élément dont il est possible de faire état aujourd'hui est l'étude de non-infériorité du GEC-ESTRO publiée en octobre 2015. Cet essai européen sur plus de 1100 patients (médiane 62 ans) ayant un carcinome invasif de stade précoce ou *in situ* a montré que la curiethérapie interstitielle multicathéters n'était pas inférieure à la radiothérapie externe (RTE) avec surimpression du lit tumoral (dose totale de 60 Gy) en termes de taux à 5 ans de récurrences locales, de métastases et de survie globale⁵⁹.

Il n'existe pas au total à ce jour de validation fondamentale des stratégies d'IPAS ni d'argument scientifique conduisant à privilégier une technique d'IPAS plutôt qu'une autre.

Aucune étude n'a comparé la RTPO avec d'autres méthodes d'IPAS comme la curiethérapie.

La RTPO peut être administrée par faisceau de photons ou par faisceau d'électrons. Un des représentants explique que ces deux techniques ne sont pas strictement superposables (il n'est pas possible d'inférer à partir des connaissances disponibles de l'identité de leurs effets radiobiologiques).

La raison pour laquelle aujourd'hui seule l'irradiation par photons est utilisée en France, ne procède pas d'une préférence scientifiquement fondée (aucun essai randomisé n'a ce jour comparé les différents types d'irradiation peropératoire). D'après les représentants auditionnés :

- il n'a pas été possible dans le cadre de l'appel à projet de 2011 sur la RTPO de s'équiper avec d'autres systèmes d'irradiation à photons avec de basse énergie ou à électrons, car les con-

⁵⁹ Strnad V *et al.* Lancet 2016;387:229-258.

traintes de l'ASN en termes de radioprotection étaient très élevées pour ces autres systèmes, ce qui conduit de fait à une situation de monopole industriel ;

- il existe une très forte visibilité sur le marché du fabricant Carl Zeiss (bien que la technique n'ait pas de validation scientifique d'efficacité sur les récidives locales). Au niveau des publications, deux équipes financées par l'industriel du système Intrabeam[®], une à Londres et l'autre à Mannheim ont multiplié leurs publications à partir des données des mêmes patientes, et sans recul jugé suffisant par les PP.

Par voie de conséquence, la RTPO dans le cancer du sein est aujourd'hui pratiquée en France uniquement avec le système à rayons X Intrabeam[®], dans onze centres à statut public. Une structure privée est en attente de l'autorisation de l'ASN. La technique n'est pas diffusée dans le nord de la France, avec un seul centre à Paris, aucun en région Centre, Nord Picardie ou Alsace-Lorraine et une implantation prévue sur Caen en 2016.

Certains centres (IUCT de Toulouse et Centre Léon Bérard à Lyon) utilisent l'Intrabeam[®] dans le traitement des tumeurs cutanées. Une des parties prenantes considère que cette indication est pertinente en situation adjuvante ou exclusive (pour laquelle il faut acheter les applicateurs adéquats). Des études sur les métastases vertébrales sont également menées en France.

Plusieurs essais cliniques ont été conduits ou sont en cours avec la RTPO dans le cancer du sein en France :

- participation d'abord à des essais internationaux TARGIT : TARGIT-A en faisabilité, TARGIT B (*boost*), TARGIT-E chez les sujets âgés de plus de 70 ans (cohorte prospective) ;
- essais institutionnels nationaux dont l'essai RIOP, ainsi qu'un essai financé par le PHRC 2013 (RE-IORT 01) coordonné par le Dr Lemanski, dans lequel la RTPO est réalisée au cours d'une seconde chirurgie conservatrice après récidive locale tardive et de faible agressivité avec participation de tous les centres équipés.

En l'absence de nouveaux essais, et malgré la recommandation de l'INCa, les centres traitent des patientes hors essais cliniques en RTPO dans le cancer du sein. Selon les informations recueillies par la société savante, les patientes traitées ainsi en pratique courante ne signent pas systématiquement de consentement. Toutefois, elles doivent être parfaitement informées sur la possibilité d'une éventuelle récidive locale et de recourir si nécessaire après les résultats anatomopathologiques complets à une radiothérapie externe (RTE) délivrée sur le sein en totalité.

À titre d'exemple, à l'Institut du Cancer de Montpellier (ICM), environ 300 patientes âgées de plus de 60 ans, ont été traitées avec signature de consentement dans le cadre d'un suivi protocolisé de cohorte observationnelle, débutée avec des traitements par accélérateur à électrons Saturne puis avec l'Intrabeam[®].

Selon les PP, la RTPO pose deux questions :

- la première, la plus importante, est celle de son efficacité en irradiation adjuvante post-tumorectomie exclusive ;
- la seconde est celle de son intérêt d'être utilisée comme surimpression anticipée du lit tumoral (*boost*). Dans cette indication, 7 des centres français participent à l'essai randomisé TARGIT-B qui, n'ayant pas fini les recrutements, ne fournira pas de résultats dans un délai proche. Une RTE sera ensuite appliquée, mais cet usage est intrinsèquement moins attractif que son utilisation en schéma exclusif.

Une étude rétrospective française est en cours à l'Institut Paoli-Calmettes (Dr Michel Resbeut), afin de publier les données de conversion de RTPO exclusive en *boost* suivie d'une radiothérapie externe dans les plus gros centres français. Selon les éléments dont disposent les représentants

présents, ce taux varierait entre centres de 9 à 30 %⁶⁰. Il était de 19 % dans la strate pré-pathologique de TARGIT-A.

► Organisation et conditions de réalisation de la technique

La mise à disposition d'un dispositif médical d'irradiation pour RTPO est conditionnée à la mise en conformité des locaux aux normes édictées par l'Autorité de sécurité nucléaire (ASN).

Les modalités décisionnelles de réalisation de RTPO sont variables en France, en l'absence de RCP préopératoire dans certains centres. Mais l'indication est toujours portée de manière conjointe par le radiothérapeute et le chirurgien après validation des critères radiologiques, cliniques et histologiques (de la biopsie).

L'impact organisationnel de la technique est important rendant essentielles une bonne entente et une coordination radiothérapeute/chirurgien.

La mesure du lit tumoral, la connaissance du diamètre tumoral (idéalement en extemporané ou sur le bilan d'imagerie préopératoire) permettent de guider le choix du diamètre de l'applicateur.

La RTPO requiert un temps additionnel au bloc opératoire pour l'équipe chirurgicale (45 min environ) donc un coût additionnel, sans omettre le temps de radiophysicien (2 heures en moyenne) et du radiothérapeute (45 min en moyenne). Aussi, certains centres connaissent un frein à la réalisation de l'acte par absence de disponibilité du bloc opératoire dédié. La contrainte budgétaire liée à l'absence remboursement de l'acte (qui peut être facturé 2500 € au service) constitue également un frein de la part des directions hospitalière. Cependant, selon les PP, l'étude médico-économique pilotée par les équipes nantaises à la demande de l'INCa permettra d'apprécier au mieux ce surcoût. Il semblerait d'un nombre minimal entre 30 à 40 gestes soient nécessaires chaque année.

Les difficultés rencontrées pour réaliser une RTPO sont rares :

- de nature chirurgicale en présence de petit volume mammaire ne permettant pas d'englober la sphère de l'applicateur ; en particulier dans les tumeurs du quadrant supéro-interne ou le sillon sous mammaire ;
- au niveau logistique, mais les pannes sont exceptionnelles avec l'Intrabeam[®] si les règles d'utilisation et de maintenance sont respectées.

Si l'organisation le permet et si tous les critères de la chirurgie ambulatoire sont réunis, la RTPO est réalisée en ambulatoire.

► Questions autour de la technique d'irradiation par RTPO

L'avis est divergent entre les 2 représentants de la PP : un déclare que l'absence des données anatomopathologiques complètes en peropératoire constitue un handicap fondamental pour poser définitivement l'indication de la technique de RTPO comme traitement exclusif (c'est-à-dire considérer que la patiente est considérée comme une bonne candidate à l'irradiation partielle et accélérée du sein).

Il ajoute que l'épaisseur des marges de sécurité après exérèse apparaît primordiale dans toutes les techniques d'IPAS (du fait de l'existence potentielle de *foci* au-delà de la tumeur macroscopique). Pour rappel, les premières études en RTPO ont été conduites avec des marges de sécurité à 10 mm et en technique à électrons. Au cours des dernières années, les marges de sécurité ont été drastiquement réduites jusqu'à 2 mm, conformément aux indications des consensus sur l'IPAS de l'ASTRO et du GEC-ESTRO respectivement publiées en 2009 et 2010. Les recommandations

⁶⁰ Note post audition : les informations recueillies par la HAS auprès du Dr Resbeut le 20/01/2016 sont les suivantes : « Le % d'indications de RTE varie beaucoup selon les centres, entre 15 et 35 % (données de 7 centres). Un nombre élevé s'explique par un strict respect des indications retenues dans le cadre du protocole RIOP soutenu par l'Inca. Actuellement, nous estimons qu'un chiffre de l'ordre de 30 % semble réaliste ».

américaines de l'ASTRO/SSO⁶¹ et de l'ASCO sur les marges ont validé en 2014 la notion de « no ink on tumor »⁶² suffisante pour prévenir les récidives locales après tumorectomie. Ce représentant pointe que ces recommandations ont pris en considération la situation de RTE avec 50 Gy sur l'ensemble de la glande, condition très différente en termes de qualité d'irradiation à celle du système Intrabeam[®]. Il ajoute qu'en 2015 les recommandations européennes (GEC-ESTRO) sur l'épaisseur des marges de sécurité préconisées ainsi que les modalités de détermination du volume cible dans le cadre d'un traitement d'IPAS exclusif ou en surimpression⁶³ ont été publiées : il faut irradier un volume de parenchyme avec une marge de sécurité totale de 20 mm, en prenant en compte les mesures de marge dans 6 directions obtenues après tumorectomie. Aucune recommandation ne spécifie de conduite à tenir sur les marges avec la RTPO.

Pour le second représentant de la PP, cette absence de connaissance des données histologiques définitives, au moment de la réalisation de la RTPO n'est pas une limite, si la stratégie d'irradiation partielle par RTPO est envisagée dans une stratégie de désescalade raisonnée : il est acquis, qu'en cas de facteurs histologiques défavorables, une RTE sera réalisée en postopératoire (de 3 à 6 semaines après), conférant à cette RTPO un rôle de *boost* (situation représentant 15 % des patientes de Targit- A.

En sénologie, la dose d'irradiation administrée par Intrabeam[®] : est toujours de 20 Gy à la surface de l'applicateur, que ce soit en utilisation exclusive ou en *boost*. La justification scientifique du choix de cette dose « universelle » de 20 Gy n'est pas connue. La technique par l'Intrabeam[®] utilise un faisceau de rayons X de faible énergie (50 keV) très peu pénétrants et la dose est estimée à 5-6 Gy à 10 mm de profondeur (par rapport à la surface de l'applicateur), avec une décroissance de dose très rapide selon un gradient au-delà alors qu'il faut théoriquement atteindre les zones jusqu'à 2 cm de profondeur. Selon le fabricant, l'applicateur permettrait une couverture circulaire homogène autour du cône. Aucune étude de dose n'a été expérimentée et aucune comparaison n'a été faite avec les systèmes à électrons. Les règles de calcul de dose-équivalence avec un fractionnement classique en RTE ne sont plus valables à partir des doses par fraction importantes et supérieures à 8 Gy, au-delà, aucun modèle mathématique ne s'applique pour le volume traité.

Il est à noter que des études sont en cours dans le cadre du PHRC Re-IORT pour évaluer les effets radiobiologiques et modifications génomiques concernés par la technique.

Les PP indiquent que certains centres ne font plus d'examen anatomopathologiques en extemporanée, en raison d'une part, des données récentes de la littérature (Giuliano 2011) et d'autre part, par manque de moyens humains. La stratégie thérapeutique est alors revue dans sa globalité en RCP postopératoire avec les données anatomopathologiques finales.

Devant des éléments péjoratifs, d'autres équipes annulent au bloc opératoire la RTPO qui sera remplacée par la RTE.

L'essai randomisé national « SERC⁶⁴ » de non-infériorité de l'abstention de curage axillaire en cas d'envahissement du (des) GS dans le cancer du sein invasif, qui devrait fournir des résultats sur cette question n'est pas terminé.

Un des représentants de la SFRO considère que les examens extemporanés des marges de résection sont souhaitables lorsqu'une RTPO est réalisée car ils permettent une reprise immédiate des berges chirurgicales et évitent la RTE de la glande mammaire postopératoire qui est systématiquement indiquée, par prudence, en cas de reprise chirurgicale conservatrice différée.

⁶¹ Moran ME. *et al.*, Int J Radiation Oncol Biol Phys, 2014. 88, (3). 553-564.

⁶² J. Clin Oncol, 2014,32 (14) 1502-6.

⁶³ Starnd V. *et al.* Radiother Oncol. 2015;115(3):342-8.

⁶⁴ Essai de phase 3 multicentrique randomisé de non-infériorité de la réalisation ou non du curage axillaire en cas d'envahissement du (des) ganglion(s) sentinelle(s) dans le cancer du sein invasif. SERC / Promoteur IPC, PHRC national cancer 2012.

► Sécurité de la RTPO et gestion des risques

Le sur-risque anesthésique a été éliminé par la configuration des nouveaux blocs opératoires, vitrés et cablés pour la réalisation et le monitoring à distance. Au final, cela permet des conditions de travail assez confortables, limitant les risques. Le temps supplémentaire d'anesthésie générale y compris en cas d'arrêt d'irradiation avec allongement sensible de l'anesthésie n'augmente pas non plus ce risque.

Une plaque profonde de radioprotection des organes ou cutanée ne paraît plus indispensable aux radiothérapeutes. Le fabricant Zeiss ne fournit plus de cupule blindée de radioprotection profonde.

En postopératoire, les complications observées dans la pratique française sont celles décrites dans la littérature et rapportées dans le rapport provisoire.

Il n'y a pas de sur-risque infectieux associé à la RTPO faite avec antibioprophylaxie par rapport à une tumorectomie simple. Cette antibiothérapie est indiquée lorsqu'un repérage radiologique préalable est effectué chez les patientes porteuses de lésions infra-cliniques.

Toutefois, selon un des représentants ayant utilisé dans sa pratique 2 systèmes de RTPO, les effets secondaires locaux varient selon le système d'irradiation : les électrons du fait de la nécessité d'un décollement chirurgical des berges glandulaires provoquent des réactions de cytotéatonécroses plus importantes que pour l'Intrabeam[®] avec lequel la cytotéatonécrose moindre est assez rapidement réversible. Ces images de cytotéatonécrose plus modestes rendent le suivi radiologique plus aisé. L'acte⁶⁵ n'a pas de conséquence sur la surveillance carcinogénique et sur le remodelage. Néanmoins des lymphocèles volumineux (5 cm³) et durablement persistants ou de gros hématomes induisant plus de ponctions peuvent survenir avec l'Intrabeam[®]. Les résultats cosmétiques sont selon cette PP, excellents, en partie par l'absence de toute irradiation cutanée, permettant un respect plus homogène du galbe mammaire.

Pour ce représentant un apport incontestable mais non évalué par des études en France est le confort procuré aux patientes par cette irradiation peropératoire, offrant un traitement local en un jour qui évite les déplacements répétés imposés par l'irradiation externe, pour toutes les patientes mais ce bénéfice est encore plus grand pour les patientes vivant dans des zones rurales éloignées des centres spécialisés et des CHU.

► Formations à la technique

Actuellement seul l'industriel propose une formation identifiée à la RTPO avec formation pour le radiothérapeute, le chirurgien et le radiophysicien dans un centre de référence (Londres ou Mannheim). Une équipe française expérimentée peut aussi recevoir une équipe d'un centre nouvellement équipé sous l'égide de l'industriel. Dans l'essai RIOP, des procédures de qualité ont été rédigées et un audit a été mis en place par l'équipe de Nantes qui vérifiait les règles d'assurance qualité de chaque centre avec présence d'un chirurgien, d'un radiothérapeute et d'un physicien pendant 1 ou 2 procédures au démarrage des inclusions.

La courbe d'apprentissage de la RTPO est courte (environ 10 actes) mais l'expérience acquise au fil du temps est importante. Si cette technique est facile à réaliser et n'impose que peu de contraintes apparentes sur le plan chirurgical, elle exige une méticulosité dans la préparation chirurgicale (positionnement des tissus homogène autour de l'applicateur, hémostase parfaite, ...) donc une expérience pratique en la matière. Les patientes à traiter sont plutôt âgées, présentent un relâchement du tissu mammaire plus adipeux et d'éventuelles comorbidités, rendant la procédure plus délicate. Cette question est primordiale car la qualité du geste chirurgical, ainsi que l'interaction avec le radiothérapeute, sont le garant d'une irradiation conforme à la notice d'utilisation. Selon les PP, une mauvaise pratique - qui ne peut être perçue à court terme pourrait conduire à une augmentation du risque de récurrence locale.

⁶⁵ Note post audition : A noter que des équipes ont décrit de petites images radiologiques liées à des dépôts de tungstène des plaques de protection, exceptionnelles et sans conséquence Jalaguier-Coudray Eur J Radiol;2015.

En cas de problème, la vérification judiciaire d'un référentiel de formation et d'une attestation de formation pourrait être déterminante, alors que pour la RTPO ces conditions ne sont pas actuellement réunies ; les modalités d'une formalisation de l'expérience acquise par compagnonnage sont à déterminer.

Il n'a pas été élaboré de check-list spécifique, elle ne semble pas être un élément indispensable selon les PP. En revanche, si une prise en charge de la technique de RTPO était envisagée en France, il conviendrait d'exiger un encadrement de la pratique et il serait pertinent de la restreindre à des praticiens expérimentés.

La nécessité d'une organisation multidisciplinaire efficiente est aussi à souligner.

► Position de la société savante, perspectives et développement de la technique

Les deux études de phase III TARGIT-A et ELIOT ne présentent pas les critères d'inclusion (caractéristiques tumorales et cliniques) consensuels actuels de l'IPAS préconisés par l'ASTRO et l'ESTRO-et ne fourniront pas de résultats validant la technique.

Les représentants de la partie prenante partagent les critiques méthodologiques rapportées dans le rapport préliminaire de la HAS sur l'essai TARGIT-A : il s'agit d'une « mauvaise étude » sur le plan méthodologique. La population a été sélectionnée de façon non adéquate, la pratique est trop hétérogène avec, par exemple, la mise en place d'une strate postopératoire qui comporte des risques propres⁶⁶ et une analyse statistique faite trop précocement. Dans l'essai ELIOT, les patientes n'ont pas été sélectionnées sur les critères de gravité (présence de 8 % de carcinome lobulaire et 3-4 % de carcinome mixte, d'embolie, d'atteinte ganglionnaire N2, de récepteurs hormonaux négatifs, avec diamètre de tumeur de 35 mm). Toutefois le taux de récurrences locales du groupe contrôle (RTE standard) de l'essai ELIOT traité par RTE est très faible (0,4 % à 5 ans contre 4,4 % pour la RTPO).

Un représentant a cité les résultats d'une étude rétrospective sur les bases de données de santé aux États-Unis, qui a montré que les complications médicales et le coût étaient inférieurs pour la tumorectomie associée à la radiothérapie par rapport à la mastectomie suivie d'une reconstruction mammaire.

Les PP ont souligné qu'il ne fallait pas attendre de résultats de bon niveau de preuve pour la RTPO dans un proche avenir. Les recommandations européennes de St. Gallen n'ont pas inclus la RTPO dans le document de consensus de 2013 et 2015. Aucun travail sur la RTPO n'est en cours à la SFRO qui considère que le niveau de preuve n'est pas suffisant pour valider cette technique comme traitement adjuvant dans le cancer du sein. Refaire un essai randomisé correct en France avec 3 à 4000 patientes est infaisable en termes de recrutement, de durée et de moyens.

Le concept de la désescalade de dose est en discussion en radiothérapie notamment en sénologie. Il s'agit d'une question fondamentale débattue au sein de la société française (SFRO), certains radiothérapeutes y étant encore très opposés bien qu'une évolution favorable se fasse jour dans les dernières années. Il faut exclure du débat la technique de curiethérapie par ballonnet Mammosite[®] dont la distribution de la dose est erronée et très toxique et qui doit être abandonnée. Par ailleurs l'essai SHARE⁶⁷ mené en France avec l'hypofractionnement, dont le schéma expérimental est complexe (3 bras), ne donnera pas de résultats avant plusieurs années, et de ce fait la pertinence de cet essai pourrait être remise en question.

Selon un des représentants ne pas proposer une technique d'IPAS ne constitue pas une perte de chance en France actuellement car la RTE a fait la preuve de son efficacité. Dans ce contexte, les

⁶⁶ ouverture d'une cavité opératoire quelques semaines après l'irradiation.

⁶⁷ Essai de phase 3 comparant l'efficacité d'une irradiation accélérée focalisée au lit opératoire à une irradiation mammaire standard ou hypofractionnée chez des patientes ayant un cancer du sein à faible risque de rechute locale, Promoteur Unicancer, PHRC National Cancer 2010.

cas de contre-indication à une RTE, avec conformité aux critères histo-pronostiques publiés autorisent l'irradiation partielle, sans présager du site anatomique de la lésion. Il mentionne une nouvelle technique de curiethérapie interstitielle qui permet une procédure de radiothérapie en 1 séance avec l'avantage d'être traitée une fois connue la totalité des données histopathologiques mais les résultats de cette étude sont encore très préliminaires.

Selon les PP, certains centres français équipés pratiquent actuellement des RTPO hors essais cliniques, sur des patientes très sélectionnées. L'attractivité de la simplicité de la procédure de RTPO est forte auprès des patientes : elle constitue la technique actuelle la plus courte et probablement la moins coûteuse si l'on prend en compte l'éloignement géographique et la situation sociale de certaines personnes. Selon un des représentants de la SFRO, la sélection des patientes à traiter par RTPO doit être très stricte, et conforme aux critères de l'ASTRO sur l'IPAS pour la population éligible à un traitement hors essais cliniques. Les parties prenantes ont expliqué que les recommandations de l'ASTRO sur l'IPAS datant de 2009 ne sont pas actualisées dans l'attente des résultats de l'essai de F. Vicini prévu pour 2017 (NSABP-B-39 sur plus de 4000 patientes RTE versus plusieurs techniques d'IPAS).

Les contraintes budgétaires et les critères très sélectifs poussent beaucoup de centres à limiter le nombre de RTPO.

La question de la place de la RTPO s'inscrit dans le débat actuel au niveau mondial sur les modalités de prise en charge par radiothérapie du cancer du sein.

Un représentant indique que la RTPO pourrait être utilisée plus largement comme une irradiation systématique chez des patientes présentant des tumeurs conformes aux critères ASTRO avec conversion en surimpression *boost* selon les résultats histopathologiques finaux, associée alors à une RTE, comme c'est le cas actuellement en Allemagne. Dans ce schéma, le délai du traitement par RTE doit être inférieur à 6 semaines, s'il n'y a pas de chimiothérapie. Cette dernière entraîne 6 mois d'écart entre la chirurgie et la RTE, ce qui peut influencer sur l'efficacité de l'irradiation et sa pertinence dans cette population présentant plus de risque de récurrence.

Aux États-Unis, l'intérêt de la RTE adjuvante est questionné : l'étude randomisée de KS Hugues⁶⁸ (2013) comparant l'apport d'une radiothérapie externe dans une population âgée de 70 ans et plus, traitée par tumorectomie et hormonothérapie (tamoxifène) a conclu à une survie globale similaire à 12 ans, et à la possibilité raisonnable de considérer l'hormonothérapie comme seul traitement adjuvant à partir de 70 ans⁶⁹. Toutefois, les taux de récurrences locales et régionales étaient 4 fois plus élevés pour le groupe avec abstention radiothérapique. De surcroît, un nomogramme américain a été publié (Albert JM. J. Clin Onc 2012) avec pour objectif l'aide à la décision quant à la réalisation d'une RTE adjuvante de la tumorectomie chez la femme âgée. Établi chez des femmes âgées de 66 à 79 ans atteintes d'un cancer invasif de stade précoce, il propose des facteurs individuels prédictifs de mastectomie à 5 et 10 ans (la mastectomie étant dans ce cas un facteur de jugement composite pouvant être lié à la rechute locale ou à la toxicité du primo-traitement radio-chirurgical. Le contexte est différent en France où l'accès aux soins est toujours garanti même à un âge avancé et doit le rester.

Il s'agit d'un débat sur les modalités acceptables en validation clinique dans une population fortement sélectionnée (T1, N0...) ayant un taux de rechute locale très faible. Une étude pragmatique serait d'évaluer l'IPAS versus aucune radiothérapie en prenant les mastectomies de rattrapage comme critère. Mais en France, contrairement aux pays anglo-saxons, ce serait difficilement acceptable sur le plan éthique. Ainsi, une lettre d'intention soumise au PHRC 2015 proposant un schéma d'essai randomisé de ce type a été refusée.

⁶⁸ J. Clin Oncol, 2013,31 (19) 2382-2387

⁶⁹ Note post audition : un représentant indique qu'une étude EORTC est en projet en 2016 comparant RTE, IPAS et hormonothérapie

Pour valider le concept d'IPAS, Il faudrait alors mettre en place un essai comparatif *versus* RTE avec les principales techniques d'IPAS disponibles (essai en cluster) pour avoir un essai assez puissant, mais la faisabilité d'un tel essai en France n'est pas assurée, l'esprit de recherches multicentriques n'étant pas acquis. En dehors du recrutement, cet essai demanderait également de gros moyens financiers et en organisation.

► **Clarté, lisibilité, cohérence et exhaustivité des données présentées dans le rapport provisoire de la HAS**

Les représentants acceptent la dénomination de schéma standard pour la radiothérapie externe tel que considéré dans le rapport de la HAS.

Les représentants de la SFRO trouvent regrettable l'absence de prise en compte dans le rapport de l'étude européenne (ISORT) de Fastner *et al.* (2013) dans l'évaluation de la surimpression du lit tumoral. Cette étude non comparative issue des bases de 7 centres dans plusieurs pays a conclu à l'intérêt du « boost » de RTPO sur la prévention des récives et a identifié par analyse multivariée certains facteurs de risque. La HAS a répondu qu'elle avait analysé cette étude mais que les critères de sélections établis pour la sélection de la littérature excluait les études rétrospectives pour l'évaluation de l'efficacité. De plus, elle ne fournit aucune donnée de sécurité.

Les participants n'ont pas de critiques sur la pertinence des critères de jugement sélectionnés ou sur l'analyse qui est faite des résultats des études, et pas de remarques importantes sur la clarté du document.

Annexe 12. Consultation à distance à l'aide d'un questionnaire : réponse de l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN)

I. Mise en œuvre technique de la radiothérapie peropératoire (RTPO) dans le cancer du sein

Avez-vous connaissance d'une évolution de l'implantation de la radiothérapie peropératoire (RTPO) en oncologie sur le territoire national depuis 2013 (chiffree dans le rapport du GP MED de novembre 2014 à 7 dispositifs) ?

Q1

Réponse :

Les données publiées dans le rapport du GP MED de novembre 2014 sont relatives à l'année 2012 (7 dispositifs de RTPO en France). En 2013, d'après l'Observatoire National de la Radiothérapie (INCa, 2015), il y avait en France 9 équipements de RTPO. L'IRSN ne dispose pas de données plus récentes.

Critères relatifs aux dispositifs médicaux

Quelles sont les obligations et contraintes spécifiques liées à l'implantation du système de radiothérapie au bloc opératoire : en termes d'environnement : locaux, équipements, ... ?

Q2

Réponse :

Hors champ IRSN.

Quelles sont les obligations et contraintes spécifiques liées à l'implantation du système de radiothérapie au bloc opératoire : en termes de radioprotection du personnel et des patients ?

Q3

Réponse :

Pour les dispositifs de RTPO, le code du travail et le code de la santé publique s'appliquent (limites de dose, détermination de zones réglementées, formation du personnel à la radioprotection...)

Par ailleurs, les installations utilisant les rayons X de basse énergie doivent satisfaire aux exigences de la norme NF C 15-160 (2011) et à la décision ASN n°2013-DC-0349 du 4 juin 2013. Il n'existe pas de norme concernant les systèmes de RTPO par électrons.

Par ailleurs, il existe des recommandations de l'American Association of Physicists in Medicine (AAPM) :

Pour les dispositifs utilisant les RX de basse énergie (Intrabeam®, Axxent®) :

"The 2007 AAPM response to the CRCPD request for recommendations for the CRCPD's model regulations for electronic brachytherapy", AAPM 2009.

Pour les accélérateurs d'électrons de haute énergie (Mobetron®, Novac, LIAC) :

"Intraoperative radiation therapy using mobile electron linear accelerators: Report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 72", Medical Physics 33 (5), 2006.

Existe-t-il des différences pour les systèmes utilisant les rayons X (Intrabeam®, Axxent®) et les systèmes par électrons sur les 2 aspects abordés ci-dessus ? Si oui, précisez.

Q4

Réponse :

Il existe au moins les différences majeures suivantes :

- les gammes d'énergie sont très différentes : plusieurs MeV pour les systèmes par électrons

et moins de 100 keV pour les systèmes par rayons X. En conséquence, le pouvoir de pénétration des rayonnements n'est pas le même, ce qui conduit à des risques d'exposition et à des dispositions de radioprotection différentes, en particulier pour le personnel. Concernant les systèmes par électrons, il faut noter que même si une épaisseur donnée d'un matériau peut stopper tous les électrons, ceux-ci produisent du rayonnement X de freinage dans les protections (et dans le patient), qui sont eux-mêmes une source d'exposition de haute énergie ;

- les gammes de débit de dose nominaux sont différentes : plusieurs grays voire plusieurs dizaines de grays par minute pour les systèmes par électrons (jusqu'à 39 Gy/min pour le Novac 11) et environ 1 Gy/min pour les systèmes par rayons X. Cela conduit à des risques plus importants tant pour le personnel (débits de dose pouvant être supérieurs à 10 mSv/h dans des pièces adjacentes au bloc opératoire) que pour les patients (question de la sécurité des traitements lors de leur délivrance). D'autre part, concernant les patients, la mesure de la dose dans les faisceaux de traitement de très hauts débits (jusqu'à 10 cGy par pulse pour le Novac 11) pose des problèmes techniques particuliers et il n'existe pas à ce jour de protocole national ou international permettant de cadrer l'étalonnage de ces faisceaux ;
- compte des points ci-dessus, il n'est pas recommandé d'autoriser la présence de personnel dans la salle d'opération pendant l'émission de rayonnement pour les systèmes par électrons, alors que le personnel peut être présent pour les appareils par rayons X (sous réserve d'utiliser des protections individuelles ou mobiles) ; de plus, il est généralement nécessaire de renforcer les parois de la salle d'opération recevant un appareil par électrons pour assurer la radioprotection du personnel dans les locaux adjacents, ce qui n'est pas le cas avec les appareils à rayons X ;
- pour les systèmes à électrons, le rayonnement secondaire (X de fuite, X diffusé, électrons de contamination provenant de l'applicateur) n'est pas toujours bien caractérisé par le constructeur ou par la littérature scientifique, des données nécessaires à l'évaluation des protections pouvant être manquantes.

Ces données sont issues d'une étude réalisée en 2012 par l'IRSN à la demande de l'ASN (non publiée).

Les dispositifs destinés à la RTPO sont-ils soumis à des dispositions législatives ou réglementaires particulières au regard de celles s'appliquant aux dispositifs médicaux nécessaires à la délivrance des traitements de radiothérapie externe. Si oui, précisez (maintenance, contrôles de qualité).

Réponse :

Conformément à l'arrêté du 3 mars 2003 fixant la liste des dispositifs médicaux soumis à obligation de maintenance et de contrôle de qualité, les dispositifs de RTPO, comme tous les appareils de radiothérapie externe, sont soumis à obligation de maintenance et de contrôle de qualité (interne et externe).

Q5

Toutefois les contrôles de qualité réglementaires, définis dans les décisions du 2 mars 2004 et du 27 juillet 2007 relatives au contrôle de qualité interne et externe des appareils de radiothérapie externe, ne s'appliquent pas aux dispositifs de RTPO utilisant les rayons X de basse énergie. Ces contrôles doivent être adaptés par l'utilisateur pour les dispositifs de RTPO utilisant des électrons.

Certains constructeurs ont défini les contrôles de qualité à réaliser sur leur matériel (ex : Intrabeam®).

Par ailleurs, les deux rapports de l'AAPM mentionnés à la question Q3 proposent également des contrôles de qualité adaptés aux deux types de dispositifs de RTPO.

On peut également mentionner les « Guidelines for QA in IORT », A. Rosi, 2003 (recommandations d'assurance qualité pour les dispositifs à électrons).

Les recommandations du rapport du GPMED de novembre 2004 sont applicables pour tout type de dispositif RTPO, même si le rapport n'en fait pas explicitement mention, dans la mesure où il s'agit de nouvelles techniques et/ou pratiques.

Critères relatifs aux patients

Des données relatives à un effet dose (efficacité/toxicité) sont-elles disponibles pour les deux systèmes utilisés actuellement ? Sinon, sur quel rationnel est basé le choix de dose ?

Réponse concernant le versant toxicité (l'efficacité des traitements radiothérapeutiques sur la tumeur est hors champs de compétence de l'IRSN) :

Q6

Quelques études cliniques sont disponibles pour objectiver la toxicité aux tissus sains de ces 2 systèmes de traitement par RTPO (RX et électrons) en surimpression ou non. Si elles semblent montrer un moindre score de toxicité des organes à risque de proximité et plus profonds (fibrose pulmonaire, cytotéatonecrose, fibrose cutanée, douleur) en comparaison à la RT externe, ces études sont mono-centriques, trop peu nombreuses (une petite dizaine). Les effectifs de patientes inclus dans ces études sont faibles (quelque dizaines à quelques centaines de patientes). Par ailleurs, ces études n'explorent pas de façon détaillée la toxicité des organes à risque en fonction de la dose ; la durée du suivi des patientes post-traitement doit être augmentée (au moins jusqu'à 5 ans). Des études multicentriques incluant un nombre significatif de patients et s'appuyant sur un suivi de la toxicité à minima sur 5 ans devra permettre de caractériser rigoureusement le gain de toxicité à l'utilisation de ces 2 systèmes au regard de pratiques de référence (RT externe).

Par ailleurs, les efficacités biologiques relatives des RX de faibles énergies (E=50 kV) et des électrons (3 à 10 MeV) ou pour les différents types cellulaires des tissus sains et organes à risque concernés sont très mal décrites. Elles sont des éléments importants de l'évaluation de toxicité.

Les données relatives à la relation toxicité/dose ne sont pas encore suffisantes pour conclure définitivement sur les risques liées à ces nouvelles pratiques dans le traitement du cancer du sein.

Quels sont les paramètres dosimétriques à définir *in situ* lors de la réalisation d'une RTPO ?

Réponse :

Q7

En pratique, le volume cible (taille et épaisseur) permettra de choisir l'énergie du faisceau et/ou le temps de traitement pour délivrer la dose déterminée. L'applicateur choisi en fonction de la taille de la zone à traiter est également un paramètre d'influence.

Quel est le processus mis en place pour assurer la traçabilité et la vérification de la dosimétrie *in vivo* lors de la réalisation d'une RTPO ?

Réponse :

Q8

Les critères d'agrément de l'INCa pour la pratique de la radiothérapie externe précisent (critère n°15): « Une dosimétrie *in vivo* est effectuée pour chaque faisceau techniquement mesurable, lors de la première ou de la deuxième séance d'irradiation, ainsi qu'à chacune des modifications du traitement. »

Des études publiées (1,2) récemment par différentes équipes présentent l'utilisation de différentes techniques de dosimétrie *in vivo* pour les deux types de dispositifs de RTPO du cancer du sein (par rayons X de basse énergie ou électrons de haute énergie).

(1) *In vivo dosimetry and shielding disk alignment verification by EBT3 GAFCHROMIC film in breast IOERT treatment*, M. Severgnini, *JOURNAL OF APPLIED CLINICAL MEDICAL PHYSICS*, VOLUME 16, NUMBER 1, 2015

(2) *In vivo dosimetry with radiochromic films in low-voltage intraoperative radiotherapy of the breast*. M. Avanzo. *Medical Physics (Impact Factor: 2.64)*. 05/2012; 39(5):2359-68. DOI: 10.1118/1.3700175.

la RTPO présente-elle des risques spécifiques (contrôle de la dose prescrite, distribution de dose, irradiation environnante,...) par rapport aux autres systèmes de radiothérapie utilisés dans le cancer du sein ?

Q9

Réponse :

Les protocoles et les techniques habituelles de dosimétrie en radiothérapie externe ne s'appliquent pas en RTPO. La dosimétrie en RTPO est plus grossière qu'en RTEC et doit être réalisée en temps

réel au cours de l'intervention.

Pour les systèmes à rayons X, compte tenu de la très faible distance entre le point d'émission des rayonnements et la zone à traiter, le positionnement et la fixation du dispositif de traitement est crucial pour garantir la précision de la délivrance de la dose (l'effet « distance » est très important pour les faibles distances à la source).

Pour les systèmes à électrons, il n'y a pas de protocole de dosimétrie adapté et la géométrie d'irradiation ne correspond pas aux conditions de référence données dans les protocoles de RTEC. Pour la mesure de la dose dans ce type de faisceau, et compte tenu du débit de dose très élevé, il n'est pas recommandé d'utiliser une chambre d'ionisation, qui est le dosimètre habituellement recommandé par les protocoles de dosimétrie de RTEC. Enfin, la transmission des électrons au travers des parois de l'applicateur en plexiglas n'est pas négligeable et doit être évaluée, notamment pour la dose hors champ (Etude IRSN à la demande de l'ASN, non publiée).

Q10 Des éléments amovibles de radioprotection pour le patient sont-ils nécessaires lors de la réalisation d'une RTPO ? Précisez votre réponse.

Réponse :

Ce point n'a pas été investigué par l'IRSN à ce jour.

Critères relatifs aux professionnels

Q11 Quelles sont les obligations en termes, d'une part, de port de dosimètre actif, et d'autre part, de port des équipements de protection individuelle (EPI) lors de la mise en œuvre d'une RTPO ? (Veuillez préciser par étape d'intervention les catégories de personnes concernées)

Réponse :

Voir réponse à la question Q4.

Les obligations réglementaires en matière de radioprotection des opérateurs relèvent de l'ASN.

Q12 La RTPO fait-elle l'objet de travaux ou est-elle intégrée dans des guides en cours d'élaboration dédiés aux techniques de radiothérapie (notamment Guide des procédures de radiothérapie externe et de curiethérapie, 2e édition)?

Réponse :

Cette question ne relève pas de l'IRSN.

Q13 Avez-vous connaissance de procédures spécifiques mises en place dans les établissements utilisant la RTPO sur les aspects liés à la radioprotection ? Précisez.

Réponse :

L'IRSN n'a pas d'information à ce sujet.

II. Formation sur la technique de RTPO

Q14 Existe-t-il des formations en France sur la RTPO accessibles aux professionnels concernés ? Par qui ces formations sont-elles organisées ?

Réponse :

L'IRSN n'a pas de vision de l'ensemble des formations continues proposées par les différentes sociétés savantes.

La formation initiale des physiciens médicaux (Diplôme de Qualification en Physique Radiologique et Médicale, INSTN, Saclay) comprend un cours dédié à la radiothérapie peropératoire.

Une telle formation est-elle un prérequis obligatoire pour la mise en œuvre de la RTPO ?

Q15

Réponse :

Cette question ne relève pas de l'IRSN. Toutefois, au vu des spécificités de la technique et des risques associés à la RTPO, une formation dédiée nous semble nécessaire pour l'ensemble des professionnels concernés avant la mise en œuvre clinique de la technique, comme pour toute nouvelle technique ou pratique de radiothérapie (Recommandations du GPMED de novembre 2014).

Existe-t-il des réflexions, débats ou des travaux en cours sur la RTPO dans votre organisme / instance ? si oui, présentent-ils des aspects spécifiques pour le cancer du sein ?

Q16

Réponse :

Sans objet.

III. Concernant le rapport provisoire d'évaluation

Avez-vous des remarques sur la clarté et la lisibilité du rapport provisoire d'évaluation (pertinence de l'argumentaire, omissions, erreur ou approximation, points à ajouter, autre...) ?

Q17

Réponse :

- Le risque pour le patient associé au haut débit de dose (systèmes à électrons) et au fort gradient de dose (systèmes à rayons X) devrait être souligné et précisé – voir réponses Q4 et Q9 ;
- Les aspects relatifs à la radioprotection du personnel devraient être abordés, et tout particulièrement parce que ces dispositifs sont mobiles, destinés à être utilisés au bloc opératoire (zone non radio-protégée) et par du personnel non (ou très peu) formé à la radioprotection ;
- Concernant les dispositifs de RTPO à électrons d'énergie comprise entre 3 et 10 MeV (voire 12 MeV), il ne s'agit pas d'électrons de « faible énergie » comme stipulé à plusieurs reprises dans le rapport, mais d'électrons de « haute énergie » comparable à ceux de la RTEC ;
- Page 15, section « complications de la radiothérapie », 3^e paragraphe, 2^e alinéa : « la troisième dose » doit être remplacé par « la troisième semaine de traitement » ;
- Page 17, chapitre 1.3.2, 2^e alinéa : il s'agit du système « Intrabeam® » et non du système « Trabeam » ;
- La numérotation des références bibliographique doit être revue entièrement (décalage).

Existe-t-il des documents publiés qui ne seraient pas cités dans ce rapport provisoire et qui satisfassent les critères de sélection mentionnés dans le rapport, notamment pour les conditions de réalisation ?

Q19

Réponse :

Le rapport du GPMED de novembre 2014 n'a pas explicitement traité des dispositifs de RTPO, ceux-ci étant très peu nombreux en France à l'époque de l'étude. Toutefois les recommandations de ce rapport sont applicables à la RTPO puisqu'il s'agit de nouvelles techniques ou pratiques.

IV. Autres

Q20

Existe-t-il des points non abordés et/ou avez-vous d'autres commentaires ou observations à faire quant à l'utilisation de la RTPO dans le cancer du sein ?

Réponse :

Annexe 13. Consultation à distance à l'aide d'un questionnaire : réponse de la Société française de radioprotection (SFRP)



Fontenay-aux-Roses, le 1^{er} février 2016,

Mr Jean-Patrick SALES

Directeur Délégué
Direction de l'Évaluation Médicale Economique
et de Santé Publique
Haute Autorité de Santé

5 Avenue du Stade de France
93218 Saint-Denis La Plaine

Objet : Consultation de la SFRP en tant que partie prenante pour recueillir son point de vue sur la radiothérapie peropératoire dans le cancer du sein

Votre Réf. Affaire suivie par Véronique DAURAT

Notre Réf. SFRP 2016/008

Monsieur Le Directeur,

En tant que Président de la Société Française de Radioprotection, je tiens à vous remercier pour votre courrier du 22 décembre 2015 concernant la consultation des parties prenantes sur le sujet cité en objet de ce courrier. Je suis sensible à l'intérêt que vous pouvez porter aux activités de la SFRP en la questionnant.

Après sondage auprès des membres de la section « Recherche et santé » de la SFRP, je suis en mesure de vous communiquer les réflexions suivantes:

1. le document transmis est bien rédigé, rassemble une vaste littérature scientifique bien analysée et mise en valeur et il pose globalement les bonnes questions dans son approche "radiothérapique";
2. le questionnaire que vous avez également transmis est très technique et va bien au-delà du champ de la SFRP. En conséquence, je me permets de ne pas répondre à ce questionnaire et de formuler ci-après des commentaires de la SFRP, plus généraux et ciblés sur la radioprotection;
3. en matière de radioprotection, bien évidemment, la RTPO ne doit être mise en œuvre que par des personnels compétents, formés à la radioprotection et dans un environnement technique adéquat et particulier en salle d'opération. Tout ceci semble relever de l'ASN et de l'IRSN. La SFRP note que la RTPO n'est pas une technique totalement nouvelle car utilisée depuis une dizaine d'année (au vu des références des publications) et pourtant, de grandes inconnues persistent, préoccupantes du point de vue de la radioprotection :



- les doses d'irradiation sont très variables d'une étude à l'autre, et ce manque de consensus constitue une grande faiblesse méthodologique en soi et ne permet pas des comparaisons aisées. Les polémiques mentionnées dans le rapport semblent en être la conséquence ;
- d'ailleurs, aucune recommandation de société savante qui concerne spécifiquement la RTPO n'a été retrouvée ;
- l'impact radiobiologique de la très forte dose unique utilisée en RTPO n'est pas rapporté dans le document et n'a sans doute pas été étudié en profondeur dans le contexte de la cancérologie. C'est une faiblesse, alors qu'il y a un fort consensus concernant le fractionnement par doses de 2 Gy de la RTEC ;
- cela paraît d'autant plus important que les nombreux tableaux du rapport indiquent certains effets secondaires non négligeables, bien plus importants en RTPO qu'en RTEC. De ce point de vue, la survie des patientes ne peut constituer le seul critère d'évaluation, et il faut y associer leur qualité de vie ;
- enfin, la radiosusceptibilité individuelle est un phénomène incontestable qui fait l'objet actuellement d'une littérature abondante. Les méthodes d'étude développées par les laboratoires de recherche sont au stade du passage en routine. En conséquence, la radiosusceptibilité individuelle devrait être dépistée et prise en compte préalablement à une irradiation massive de l'ordre de 20 Gy en une séance.

Par ailleurs, j'ai eu connaissance qu'un certain nombre des membres de la SFRP ont déjà eu l'occasion d'exprimer leurs commentaires au titre de leur organisme d'origine.

Je vous prie d'agréer, Monsieur, l'expression de mes considérations distinguées.

Thierry Schneider

Président de la SFRP

Copies :

| | |
|--------------------------------|-------------------|
| Présidente Section R&S de SFRP | Mme S. Chevillard |
| Membre SFRP | Mr M. Bourguignon |
| Directrice SFRP | Mme V. Chambrette |

SFRP 3.P. 72 - 92263 Formetex - Aub. Rousé Cedex - Tél. 01 36 35 72 85 / 90 00 - secretariat@sfrp.asso.fr

SIRET : 775 365 051 00054 - Code APE : 8499Z - Tw. FR 9275969091 - Adresse postale : 10, rue de la République, 92263 Aubervilliers Cedex - www.sfrp.asso.fr

Annexe 14. Consultation à distance à l'aide d'un questionnaire : réponse de l'Autorité de sûreté nucléaire (ASN)

Avez-vous connaissance d'une évolution de l'implantation de la radiothérapie peropératoire (RTPO) en oncologie sur le territoire national depuis 2013 (chiffree dans le rapport du GP MED de novembre 2014 à 7 dispositifs) ?

Réponse (merci de préciser) :

Données ASN-Observatoire INCA

Situation fin 2015 = 11 équipements uniquement par RX 50kV (10 Intrabeam® + 1 Papillon 50 B)

Pas d'installation électrons ni « curiethérapie électronique » (Axxent-Xoft)

Critères relatifs aux dispositifs médicaux

Quelles sont les obligations et contraintes spécifiques liées à l'implantation du système de radiothérapie au bloc opératoire : en termes d'environnement : locaux, équipements,... ?

Réponse :

Cf. Question suivante

Quelles sont les obligations et contraintes spécifiques liées à l'implantation du système de radiothérapie au bloc opératoire : en termes de radioprotection du personnel et des patients ?

Réponse :

Elles ont été précisées dans le cahier des charges AAP InCA 2011

- L'appareil de radiothérapie peropératoire sera installé dans un établissement de santé titulaire d'une autorisation à exercer le traitement du cancer par chirurgie du sein et par radiothérapie. L'appareil de radiothérapie peropératoire pourra également être installé dans un établissement de santé autorisé à la chirurgie du cancer du sein et sur le site duquel est implanté un centre libéral autorisé à la radiothérapie.
- Les équipements de radiothérapie peropératoire sont soumis au régime d'autorisation délivrée par l'Autorité de Sûreté Nucléaire (ASN).
- Les modalités de radioprotection devront répondre aux dispositions de l'arrêté du 15 mai 2006, « *relatif aux conditions de délimitation et de signalisation des zones surveillées et contrôlées et des zones spécialement réglementées ou interdites compte tenu de l'exposition aux rayonnements ionisants* » et être conformes aux directives de l'ASN.
- Les appareils de radiothérapie peropératoire par photons seront installés de façon permanente dans un (ou plusieurs) bloc(s) opératoire(s) respectant les exigences en termes de radioprotection définies par la Décision n° 2013-DC-0349 de l'Autorité de sûreté nucléaire du 4 juin 2013 « *fixant les règles techniques minimales de conception auxquelles doivent répondre les installations dans lesquelles sont présents des rayonnements X produits par des appareils fonctionnant sous une haute tension inférieure ou égale à 600 kV* » et la norme NFC 15-160.
La console de traitement sera située à l'extérieur de la salle (aucun personnel n'est présent dans le bloc lors de la délivrance du traitement). Les modalités de surveillance du patient seront adaptées et permettront une mise en œuvre depuis l'extérieur du bloc.
- Les appareils de radiothérapie peropératoire par électrons seront installés de façon permanente dans un (ou plusieurs) bloc(s) opératoire(s) aménagé(s) pour prendre en compte les spécificités de ces équipements. La console de traitement sera située à l'extérieur de la salle (aucun personnel n'est présent dans le bloc lors de la délivrance du traitement). Les modalités de surveillance du patient seront adaptées et permettront une mise en œuvre depuis l'extérieur du bloc. En l'absence actuelle de règle d'installation précise et définie pour ces équipements par la réglementation, l'examen de la conformité des installations proposées pourra faire, de la part de l'ASN, l'objet d'une demande d'avis de l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN).

Le projet d'implantation d'un accélérateur NOVAC 11 présenté a donné lieu de la part de l'IRSN à des recommandations sur le dimensionnement de la protection radiologique et les paramètres à prendre en compte pour la déterminer. Cet avis a confirmé la nécessité de concevoir une salle avec

des protections type « bunker radiothérapie » afin de respecter les règles de radioprotection. Vu ces exigences le centre a renoncé à la mise en œuvre du projet.

Existe-t-il des différences pour les systèmes utilisant les rayons X (Intrabeam[®], Axxent) et les systèmes par électrons sur les 2 aspects abordés ci-dessus ? Si oui, précisez.

Réponse :

Non, la réponse ci-dessus est également applicable.

Les dispositifs destinés à la RTPO sont-ils soumis à des dispositions législatives ou réglementaires particulières au regard de celles s'appliquant aux dispositifs médicaux nécessaires à la délivrance des traitements de radiothérapie externe. Si oui, précisez (maintenance, contrôles de qualité).

Réponse :

Ces équipements sont soumis au marquage CE applicable à tous les dispositifs médicaux.

Les obligations réglementaires de maintenance et de contrôle qualité conformément au code la santé publique s'appliquent à ces équipements.

Cependant les référentiels de CQ en radiothérapie publiés par l'ANSM ne sont pas applicables à la RTPO par X 50 kV, vu les conditions techniques mises en œuvres. Pour les accélérateurs d'électrons certains des contrôles ne sont pas applicables pour de raisons techniques et le référentiel actuel étant centré sur la RT externe.

Les CQ réalisés actuellement sont essentiellement basés sur les recommandations du fournisseur et les outils qu'il a développé à cette fin.

Critères relatifs aux patients

Des données relatives à un effet dose (efficacité/toxicité) sont-elles disponibles pour les 2 systèmes utilisés actuellement ? Sinon, sur quel rationnel est basé le choix de dose ?

Réponse : (merci d'explicitier)

Non concerné.

Quels sont les paramètres dosimétriques à définir *in situ* lors de la réalisation d'une RTPO ?

Réponse :

Dose, taille de l'applicateur (en X50 kV) et profondeur de prescription (surface applicateur ou à 1cm dans les tissus) une confusion existe dans le rapport proposé (cf. page 19) une dose de 5 à 7 Gy à 1 cm en fonction du diamètre de l'applicateur de l'applicateur correspond à une dose de 20 Gy à la surface de l'applicateur. Les 2 modes de spécification de la dose sont utilisés sachant que la spécification de la dose à 1 cm de l'applicateur est recommandée.

Des recommandations sur la spécification de la dose pourraient être formulées dans le document en s'appuyant sur les recommandations professionnelles et les rapports ICRU.

Quel est le processus mis en place pour assurer la traçabilité et la vérification de la dosimétrie *in vivo* lors de la réalisation d'une RTPO ?

Réponse :

DIV difficile voire « non techniquement réalisable » car irradiation en séance unique parfois de courte durée (quelques minutes avec les accélérateurs) ayant essentiellement un rôle de traçabilité Les essais de DIV réalisés par détecteurs OSL ou MOSFET ont mis en évidence une atténuation des rayonnements conséquentes compte tenu de l'énergie des rayonnements (de 15 à 50 % au niveau du détecteur) pouvant entraîner un sous dosage partiel du volume traité.

Le propos concernant la DIV exprimé en page 20 devrait être modulé.

La RTPO présente-elle des risques spécifiques (contrôle de la dose prescrite, distribution de dose, irradiation environnante,...) par rapport aux autres systèmes de radiothérapie utilisés dans le cancer du sein ?

Réponse :

Oui, séance unique à forte dose localisée au lit tumoral.

Protection OAR (poumon, grill costal, pectoral) éventuellement par des dispositifs spécifiques proposés par le fournisseur.

À ce jour, aucun ESR concernant la RTPO n'a été déclaré à l'ASN.

Des éléments amovibles de radioprotection pour le patient sont-ils nécessaires lors de la réalisation d'une RTPO ? Précisez votre réponse.

Réponse :

Disponibles (« caoutchouc plombé –tungstène ») peuvent être utile pour limiter la dose au muscle pectoral, poumon mais ils ne semblent pas être systématiquement utilisés.

Critères relatifs aux professionnels

Quelles sont les obligations en termes, d'une part, de port de dosimètre actif, et d'autre part, de port des équipements de protection individuelle (EPI) lors de la mise en oeuvre d'une RTPO ? (Veuillez préciser par étape d'intervention les catégories de personnes concernées)

Réponse :

Port de dosimètres individuels passif obligatoire – actif conseillé compte tenu des conditions d'installations demandées.

EPI non nécessaires si tout le personnel est à l'extérieur de la salle en cours d'irradiation comme demandé.

La RTPO fait-elle l'objet de travaux ou est-elle intégrée dans des guides en cours d'élaboration dédiés aux techniques de radiothérapie (notamment *Guide des procédures de radiothérapie externe et de curiethérapie*, 2^e édition) ?

Réponse (merci de les joindre à ce questionnaire le cas échéant) :

Non concerné.

Avez-vous connaissance de procédures spécifiques mises en place dans les établissements utilisant la RTPO sur les aspects liés à la radioprotection ? Précisez.

Réponse :

Pas en ce qui concerne la radioprotection des travailleurs.

Existe-t-il des formations en France sur la RTPO accessibles aux professionnels concernés ? Par qui ces formations sont-elles organisées ?

Réponse :

Non à notre connaissance en dehors de la formation par le fournisseur, les centres utilisateurs mise en place lors de l'AAP InCa.

Les formations prévues par la réglementation (non spécifiques à la RTPO) concernant la RP des patients et la formation des utilisateurs doivent être mise en place.

Une telle formation est-elle un prérequis obligatoire pour la mise en oeuvre de la RTPO ?

Réponse :

Les recommandations du GPMED sur « les nouvelles techniques en radiothérapie » sont *applicables* à la RTPO.

Existe-t-il des réflexions, débats ou des travaux en cours sur la RTPO dans votre organisme / instance ? si oui, présentent-ils des aspects spécifiques pour le cancer du sein ?

Réponse :

Non.

IV. Concernant le rapport provisoire d'évaluation

Avez-vous des remarques sur la clarté et la lisibilité du rapport provisoire d'évaluation (pertinence de l'argumentaire, omissions, erreur ou approximation, points à ajouter, autre...) ?

Réponse :

Une place plus importante pourrait être accordée à la RTPO par X50 kV seule utilisée en France actuellement. La RTPO par électrons au vu des contraintes techniques quelle impose devrait rester marginale.

Existe-t-il des documents publiés qui ne seraient pas cités dans ce rapport Q19 provisoire et qui satisfassent les critères de sélection mentionnés dans le rapport, notamment pour les conditions de réalisation ?

Réponse :

Non.

Existe-t-il des points non abordés et/ou avez-vous d'autres commentaires ou observations à faire quant à l'utilisation de la RTPO dans le cancer du sein ?

Réponse :

Non.

Annexe 15. Consultation à distance à l'aide d'un questionnaire : réponse du Conseil professionnel de la radiologie française (CPRF)

I. Mise en œuvre de la radiothérapie peropératoire (RTPO) dans le cancer du sein

Q1 Votre organisme a-t-il des informations sur l'implantation actuelle de la radiothérapie peropératoire (RTPO) en oncologie en France ? de sa couverture nationale dans le cancer du sein ?

Réponse :

Nous avons la notion que 11 appareils Intrabeam® sont installés en France. Trois devraient l'être bientôt.

Q2 Existe-t-il des spécificités dans les examens de surveillance par imagerie d'un cancer du sein traité par chirurgie conservatrice suivie d'une radiothérapie peropératoire (RTPO) ? Si oui, merci de préciser lesquelles.

Réponse :

Non pas à notre connaissance.

Q3 L'utilisation de la RTPO a-t-elle un impact sur les examens réalisés dans le cadre de la surveillance par imagerie ? Si oui, veuillez préciser vos éléments de réponse (nature et fréquence d'examen notamment).

Réponse :

Il n'y a pas de modification ni sur la périodicité de la surveillance (annuelle), ni sur les modalités (mammographie/échographie), suivant les référentiels établis.

Les séquelles postopératoires sont souvent plus marquées (cystostéatonécrose calcifiée, distorsion architecturale), mais ne justifient pas une IRM systématique.

Q4 Votre société savante a-t-elle établi des recommandations, procédures ou autres travaux sur les modalités d'examen de surveillance dans les cas de traitement antérieur par RTPO ?

Réponse :

Non.

Q5 Existe-t-il au sein de votre instance professionnelle des réserves à la diffusion de cette modalité de traitement ? Le cas échéant, quels en sont les motifs (difficultés de surveillance par imagerie du sein, ...) ?

Réponse :

Non aucune réserve.

II. Concernant le rapport provisoire d'évaluation

Q6 Avez-vous des remarques sur la clarté et la lisibilité du rapport provisoire d'évaluation (pertinence de l'argumentaire, omissions, erreur ou approximation, points à ajouter, autre...) ?

Réponse :

Non, en ce qui concerne la partie imagerie les études et leurs résultats sont clairs (séquelles plus

marquées, mais pas de difficulté accrue ou de façon non significative à la lecture de la mammographie).

Existe-t-il des documents publiés qui ne seraient pas cités dans ce rapport provisoire et qui satisfassent les critères de sélection mentionnés dans le rapport ?

Q7

Réponse :

Les publications concernant les aspects en imagerie sont exhaustives selon les critères de sélection.

III. Autres

Existe-t-il des points non abordés et/ou avez-vous d'autres commentaires ou observations à faire quant à l'utilisation de la RTPO dans le cancer du sein ?

Q8

Réponse :

Non.

Annexe 16. Consultation à distance à l'aide d'un questionnaire : réponse de la Société française de physique médicale (SFPM)

I. Mise en œuvre de la radiothérapie peropératoire (RTPO) dans le cancer du sein

Votre organisme a-t-il des informations sur l'implantation actuelle de la radiothérapie peropératoire (RTPO) en oncologie en France ? de sa couverture nationale dans le cancer du sein ? (merci de préciser)

Q1 *Réponse :*

Oui. S'agissant de RTPO la SFPM a eu la connaissance de l'AAP INCa lors de sa mise en place sur ce thème (dont les premiers résultats ont été présentés en particulier lors de la réunion annuelle du GT radiothérapie de l'INCa) et donc du nombre d'implantations et de la couverture au niveau du territoire national que ces implantations soient ou non associées à cet AAP INCa.

Votre organisme a-t-il des informations sur la répartition entre les divers systèmes d'irradiation peropératoire disponibles (par électrons, rayons X à faible énergie...) sur le marché ou évalués en recherche clinique en France ?

Q2 *Réponse :*

Oui la SFPM sait que (malheureusement) dans le cas de la RTPO du sein, seul les rayons X de faible énergie sont implantés. Selon la SFPM les systèmes à électrons n'ont finalement pas été retenus lors de l'AAP INCa essentiellement pour des raisons de radioprotection et donc n'ont pas pu être évalués au même niveau que les systèmes à rayons X.

Quelles sont les obligations et contraintes spécifiques liées à l'implantation du système de RTPO sur l'organisation de l'activité des médecins médicaux (notamment présence au bloc opératoire, gestion de matériels, calibration, autres...)?

Q3 *Réponse : (merci de préciser)*

Le rôle du physicien (obligations, contraintes spécifiques) est de participer à la définition des besoins lors de l'appel d'offres (pour l'acquisition de l'équipement), à la recette de l'équipement, à la mise en service de l'équipement, à son suivi dans le temps du point de vue des performances par le contrôle de qualité ainsi qu'à l'évaluation des techniques de traitement des patients associées à l'équipement.

Existe-t-il des différences pour le contrôle et la validation du dispositif de traitement entre le système Intrabeam® et les systèmes par électrons ? Si oui, préciser et indiquer quelles sont les conditions les plus contraignantes.

Q4 *Réponse :*

Oui, a priori il semble que les procédures de contrôle de qualité et de validation du dispositif de traitement soient plus contraignantes (lourdes, longues) dans le cas des systèmes par électrons.

Auriez-vous connaissance de recommandations françaises encadrant la mise en place de systèmes de RTPO (du type de la recommandation ISTISAN italienne de 2003 citée dans le rapport) ou de groupes d'assurance qualité ou de travail dédiés à ces techniques ?

Q5 *Réponse : merci de préciser*

Il n'existe pas de telles recommandations au niveau français à ce stade comme cela est rappelé dans le pré rapport de la HAS. Une tentative (non fructueuse) avait été initiée (pas par la SFPM mais par certains des médecins médicaux impliqués dans les résultats de l'AAP INCa) lors de l'AAP INCa.

Auriez-vous connaissance de procédures spécifiques mises en place dans les établissements utilisant cette technique de RTPO sur les aspects physiques, dosimétriques et/ou des procédures d'organisation multidisciplinaire pour la RTPO ? merci de préciser.

Réponse :

Q6

Indirectement oui sur tous les aspects cités dans votre question. Tous ces aspects doivent être mis en place et préparés le plus en amont possible de l'élaboration du projet. Sans parler de « bonnes pratiques » ces éléments rappelés ici, en particulier la formation des professionnels, l'organisation multidisciplinaire (d'autant que cela se place au bloc opératoire dans lequel certains des professionnels concernés par la RTPO n'ont pas l'habitude d'évoluer naturellement ou régulièrement) font partie de la gestion du projet lorsque l'on décide de se lancer dans la RTPO comme dans d'autres techniques avancées de radiothérapie.

Quelles sont les obligations en termes de traçabilité pour le physicien médical lors de la réalisation d'une RTPO à une patiente ? (Veuillez les préciser par étape d'intervention)

Réponse :

Q7

Avant la réalisation du traitement (du tir) un contrôle de qualité (mécanique, électronique) est effectué puis un contrôle du débit de dose de l'équipement est effectué.

Validation par le physicien médical du plan de traitement (diamètre de l'applicateur, dose de prescription,...) et de sa cohérence.

Pouvoir répondre à toute interruption du traitement qu'elle soit volontaire (besoin de l'anesthésiste d'aller auprès du patient) ou involontaire (ouverture non voulue de la porte, panne,...).

la RTPO présente-elle des risques spécifiques par rapport à ceux des autres systèmes de radiothérapie dans le cancer du sein, (calcul de dose, contrôle de la dose prescrite, distribution de dose, irradiation environnante,...) ?

Q8

Réponse : (merci de préciser votre réponse)

Dans l'absolu non, cependant des « outils » de contrôle de la dose prescrite, de distribution de dose indépendants de l'industriel mériteraient d'être développés.

Des éléments amovibles de radioprotection pour le patient sont-ils nécessaires lors de la réalisation d'une RTPO ? Précisez votre réponse.

Q9

Réponse :

Oui le cas échéant et en pratique systématiquement pour protéger les tissus sains en profondeur et en regard de l'applicateur.

Plus généralement la RTPO nécessite-elle des modalités particulières de gestion des risques de radioprotection pour le patient, pour le personnel ? Existe-t-il des protocoles de conduite à tenir spécifiques pour l'ajout d'une RTPO au bloc opératoire (en prévision notamment de défaillance du matériel ou de problème médical) ?

Q10

Réponse : merci de préciser

Concernant la radioprotection du patient et s'agissant de photons RX de faible énergie, les organes à risque, les tissus sains mitoyens de la cible sont la peau (il existe des recommandations de bonne pratique à ce sujet quant à la pose de l'applicateur), le cœur, le poumon homolatéral le cas échéant. La SFPM n'a pas connaissance à ce jour d'évènements significatifs de radioprotection (ESR) ayant pu affecter une patiente ou d'évènements de matériovigilance se rapportant à l'équipement Intrabeam®.

Au sujet de la radioprotection du personnel, selon les autorisations délivrées par l'ASN pour la RTPO avec systèmes Intrabeam®, aucun personnel ne doit rester dans la salle concernée du bloc opératoire pendant le tir (même derrière un paravent adapté), la radioprotection étant garantie par les cloisons de la salle y compris la porte d'accès (d'autres pratiques moins strictes du point de vue

de la radioprotection du personnel sont validées et appliquées dans certains pays européens).

En cas de défaillance du matériel, dans l'absolu la patiente n'est pas « pénalisée » dans la mesure où dans le pire des cas le traitement peut être délivré classiquement en radiothérapie externe avec le nombre de séances adapté.

En cas de panne du système pendant le tir proprement dit et sans possibilité de reprise peuvent se présenter plusieurs options aux yeux des cliniciens (radiothérapeute) pour déterminer quel est le complément à apporter soit par RTPO soit par radiothérapie externe (normofractionnée ou hypofractionnée).

II. Formation sur la technique de RTPO

Existe-t-il des formations en France sur la RTPO accessibles aux professionnels concernés, notamment les non médecins ?

Réponse

Q11

Non il n'existe pas à notre connaissance de formations spécifiques à la RTPO. Des informations à travers les réunions scientifiques (tous professionnels) ont été faites ces dernières années sur le sujet de la RTPO dans le sein. Le constructeur (Zeiss medical) dispense avant la mise en service de l'équipement lors de l'installation de l'équipement une formation multidisciplinaire à l'adresse des professionnels directement concernés.

Si oui, par qui ces formations sont-elles organisées (constructeur, organisme professionnel, organisme public,...) ?

Q12

Réponse :

III. Position de votre société savante sur la RTPO dans le cancer du sein

Existe-t-il des réflexions ou des travaux en cours sur la RTPO dans votre société savante ? si oui, présentent-ils des aspects spécifiques pour le cancer du sein ?

Réponse :

Q13

A ce jour il n'existe pas de travaux spécifiques sur la RTPO. Pour ce qui est des réflexions je dirais qu'il y en a, leur aboutissement est fonction de la diffusion plus large de cette technique au niveau national et au maillage en fonction de la population (aujourd'hui 8 + 1 systèmes Intrabeam® et 0 « électrons » à notre connaissance)

En fonction du développement de ces systèmes il serait souhaitable de pouvoir proposer aux professionnels des recommandations en matière de contrôle de qualité, de dosimétrie (faisceau étalon de calibration pour les détecteurs utilisés dans la mesure de la dose).

IV. Concernant le rapport provisoire d'évaluation

Avez-vous des remarques sur la clarté et la lisibilité du rapport provisoire d'évaluation (pertinence de l'argumentaire, omissions, erreur ou approximation, points à ajouter, autre...) ?

Réponse :

Le rapport provisoire est très complet, très structuré. Dans le rapport provisoire il y a des inexactitudes ou des erreurs pour la partie qui concerne plutôt la physique médicale (exemple page 20 la dosimétrie in vivo s'applique ... ») ce qui n'est pas strictement exact en pratique (comme c'est le cas en radiothérapie externe). Quelques coquilles existent également.

V. Autres

Q15

Existe-t-il des points non abordés et/ou avez-vous d'autres commentaires ou observations à faire quant à l'utilisation de la RTPO dans le cancer du sein ?

Réponse :

Non.

Annexe 17. Consultation à distance à l'aide d'un questionnaire : réponse du Conseil national professionnel d'oncologie médicale (CNPOM)

I. Mise en œuvre de la radiothérapie peropératoire (RTPO) dans le cancer du sein

Q1 Votre organisme a-t-il des informations sur l'implantation actuelle de la radiothérapie peropératoire (RTPO) en oncologie en France ? de sa couverture nationale dans le cancer du sein ? *(merci de préciser)*

Réponse :

Le CNP d'Oncologie Médicale a connaissance d'un déploiement de la RTPO pour Cancer du Sein sur le territoire français : 8 implantations, toutes dans des Centres de Lutte Contre le Cancer.

Q2 Votre organisme a-t-il des informations sur la répartition entre les divers systèmes d'irradiation peropératoire disponibles (par électrons, rayons X à faible énergie...) sur le marché ou évalués en recherche clinique en France ?

Réponse :

À notre connaissance, seul le système d'irradiation per-opératoire par rayons X à faible énergie est maintenant développé en France (système Intrabeam®).

Q3 Existe-t-il des critères consensuels qui puissent conduire à proposer au cours de la RCP une RTPO pour une patiente ? *(merci de préciser ces critères)*

Réponse :

Notre CNP considère que la RCP ne doit retenir que les tumeurs localisées du sein à très faible risque de récurrence : unicentriques et unifocales, à marges chirurgicales saines, plutôt de grade histologique faible, quel que soit le type histologique mais excluant le carcinome in situ extensif, sans envahissement ganglionnaire (de préférence par curage mais technique du ganglion sentinelle possible). Finalement, les recommandations de l'ASTRO, mais surtout celles du GEC-ESTRO (p 104 du rapport), constituent les référentiels pour notre CNP.

Q4 Selon votre organisme, quelles seraient, le cas échéant, les spécificités de l'information/consentement à délivrer aux patientes pour un traitement par RTPO dans le cancer du sein ? *merci de préciser.*

Réponse :

En dehors d'une information sur les bénéfices/risques de cette technique, il convient de prévenir la patiente sur :

- L'allongement du temps opératoire
- La possibilité de changement d'orientation en cours de réalisation de la procédure,
- Le passage en RCP postopératoire pour révision éventuelle du plan d'irradiation en fonction des données anatomo-cytopathologiques.

Q5 Comment la dose d'irradiation en RTPO est-elle déterminée sur le plan individuel dans le cancer du sein ?

Réponse :

Cette question est strictement du ressort des radiothérapeutes qui valident la dosimétrie.

Auriez-vous connaissance d'effets secondaires ou de complications imputables à la RTPO (impacts cliniques et/ou sur l'imagerie de surveillance) non mentionnés dans le rapport provisoire ?

Q6

Réponse :

À notre connaissance, aucun autre effet secondaire ou complication qui ne soit pas mentionnée dans ce rapport.

II. Position de votre organisme sur la RTPO dans le cancer du sein

Existe-t-il des réflexions ou des travaux en cours sur la RTPO dans votre organisme ? si oui, présentent-ils des aspects spécifiques pour le cancer du sein ? (merci de préciser et de fournir les références complète des travaux le cas échéant)

Q7

Réponse :

Il nous semble que cette question s'adresse aux chirurgiens et aux radiothérapeutes qui posent l'indication en RCP et réalisent l'acte.

Existe-t-il des divergences d'opinion sur l'intérêt de la RTPO (efficacité/sécurité, bénéfique en qualité de vie...) dans le cancer du sein ? (merci de préciser le cas échéant les arguments cités)

Q8

Réponse :

Il y a certainement des avis divergents en raison du manque de recul de cette nouvelle technique qui reste à confronter aux techniques alternatives d'irradiation partielle accélérée en RTE ou en curiethérapie.

Plus largement, votre organisme a-t-il une position ou une réflexion en cours sur les techniques d'irradiation accélérée du sein ? Si oui, précisez la place éventuelle de la RTPO dans ce contexte.

Q9

Réponse :

Aucune réflexion en cours et encore moins de position arrêtée. Un travail collaboratif avec la SFRO serait à mener.

III. Concernant le rapport provisoire

Existe-t-il des études publiées qui satisfassent aux critères de sélection mentionnés dans le rapport et qui ne seraient pas citées dans ce rapport provisoire ? (merci de préciser et de fournir les références complète des travaux le cas échéant)

Q10

Réponse :

Il n'en existe pas à notre connaissance, le rapport étant très détaillé.

Avez-vous des remarques sur la clarté et la lisibilité du rapport provisoire d'évaluation (pertinence de l'argumentaire, omissions, erreur ou approximation, points à ajouter, autre...) ?

Q11

Réponse :

Le rapport remis à notre CNP nous apparaît très clair et très argumenté. Il est toutefois à considérer comme provisoire étant donné le manque de recul par rapport à l'implantation de cette nouvelle technique et le nombre relativement faible de patientes concernées jusqu'à ce jour.

IV. Autres

Existe-t-il des points non abordés et/ou avez-vous d'autres commentaires ou observations à faire quant à l'utilisation de la RTPO dans le cancer du sein ?

Q12

Réponse :

Le CNP d'Oncologie Médicale recommande de poursuivre les essais thérapeutiques avec cette nouvelle technique.

Il encourage également l'élaboration d'une nouvelle nomenclature pour la tarification des actes de radiothérapie pour le cancer du sein, y compris pour cette nouvelle technique.

Annexe 18. Consultation à distance à l'aide d'un questionnaire : réponse du Conseil national professionnel des pathologistes (CNPP)

I. Mise en œuvre de la radiothérapie peropératoire (RTPO) dans le cancer du sein

Votre organisme a-t-il des informations quant à l'utilisation de la RTPO dans le cancer du sein en France ? sur la couverture nationale actuelle ?

Réponse :

Q1 Non, les différentes structures représentées dans le Conseil National des Pathologistes (CNPath) n'ont pas d'informations sur la couverture nationale. Certains centres pratiquent apparemment déjà cette technique, mais le plus souvent dans le cadre de protocoles d'évaluation.

Existe-t-il des spécificités dans la réalisation de l'examen anatomopathologique extemporané d'une pièce d'exérèse de tumeur du sein par chirurgie conservatrice lorsqu'elle sera suivie d'une radiothérapie peropératoire (RTPO) ? Si oui, merci de préciser lesquelles.

Réponse :

Q2 Il ne doit pas y avoir de modifications des procédures de l'examen anatomopathologique extemporané de la pièce d'exérèse de la tumeur proprement dite; celui-ci est macroscopique et peut comporter un encrage des marges ; l'examen extemporané microscopique doit rester une exception répondant à des indications précises telles qu'établies par les recommandations. Par ailleurs, il est fait mention dans le texte (page 19, chapitre déroulement de la RTPO) d'un « examen extemporané macroscopique » du ganglion sentinelle : ceci ne correspond à aucune pratique actuelle ; l'examen extemporané du ganglion sentinelle est obligatoirement microscopique, voire immunohistochimique ; un examen histologique définitif doit être ensuite réalisé pour confirmation diagnostique; l'examen du ganglion sentinelle, pour être significatif, ne peut donc pas être fait, selon nous, dans le même temps opératoire et encore moins reposer sur « un examen extemporané macroscopique ».

L'implantation de la RTPO a-t-elle un impact sur l'organisation des services d'anatomopathologie ? Existe-il notamment une contrainte plus forte de disponibilité de pathologiste et de rendu de résultats immédiats lors d'une intervention avec RTPO ?

Réponse :

Q3 Oui, si l'examen extemporané macroscopique est pratiqué de manière systématique dans cette indication, une disponibilité accrue des pathologistes sera nécessaire. Le temps passé en examen extemporané retentit inévitablement sur le temps qu'il est possible de consacrer à l'examen définitif. Ce point doit être mieux évalué dans le pré-rapport.

Existe-il une contrainte plus forte de délai de rendu et de formulation des résultats complets après une intervention de tumorectomie avec RTPO ?

Réponse :

Q4 Dans la mesure où la RTPO est effectuée dans la suite de l'acte opératoire, la contrainte porte sur le rendu des résultats des examens extemporanés, avec les réserves faites précédemment sur leur nature et leur utilisation.

II. Position de votre organisme sur la RTPO dans le cancer du sein

Q5 | **Votre organisme a-t-il établi des recommandations, procédures ou autre document sur les procédés à mettre en place en lien avec la RTPO ? merci de préciser**

Réponse :

Non.

Q6 | **Existe-t-il au sein de votre organisme professionnel des réserves, sur le plan de l'anatomopathologie à la diffusion de cette modalité de traitement ? Le cas échéant, quels en sont les motifs ?**

Réponse :

Les réserves portent non pas sur la nature de la technique, mais sur les modalités d'intervention des anatomopathologistes, insuffisamment précises dans le texte actuel, sur les modifications éventuelles de pratiques professionnelles, qui doivent être évaluées, et sur la charge de travail supplémentaire qui pourrait être générée et qui doit être mesurée.

III. Concernant le rapport provisoire d'évaluation

Q7 | **Avez-vous des remarques sur la clarté et la lisibilité du rapport provisoire d'évaluation (pertinence de l'argumentaire, omissions, erreur ou approximation, points à ajouter, autre...) ?**

Réponse :

Comme indiqué précédemment, le texte doit être revu et précisé en ce qui concerne le rôle et les responsabilités de l'anatomopathologiste (notamment, page 19 chapitre déroulement de la RTPO). En particulier, la procédure de l'examen extemporané du ganglion sentinelle doit être revue. Des informations plus précises doivent être données sur les résultats attendus de l'examen extemporané de la pièce de résection tumorale proprement dite. Les dimensions des marges considérées comme « berges saines suffisantes » doivent être définies. Les conséquences éventuelles de l'examen extemporané sur la prise en charge définitive de la pièce de résection doivent être soulignées (difficultés d'examen des marges sur la pièce définitive après les recoupes initiales en extemporané, difficultés d'identification de composantes *in situ* ...).

Q8 | **Existe-t-il des documents publiés qui ne seraient pas cités dans ce rapport provisoire et qui satisfassent les critères de sélection mentionnés dans le rapport, notamment pour les conditions de réalisation ?**

Réponse :

Non.

IV. Autres

Q9 | **Existe-t-il des points non abordés et/ou avez-vous d'autres commentaires ou observations à faire quant à l'utilisation de la RTPO dans le cancer du sein ?**

Réponse :

Non.

Annexe 19. Consultation à distance à l'aide d'un questionnaire : réponse de la Fédération nationale de centres de lutte contre le cancer (UNICANCER)

I. Mise en œuvre de la radiothérapie peropératoire (RTPO) dans le cancer du sein

Votre organisme a-t-il des informations sur l'implantation actuelle de la radiothérapie peropératoire (RTPO) en oncologie en France ? de sa couverture nationale dans le cancer du sein ? (merci de préciser)

Q1 Réponse :

Oui, dans la mesure où la RTOP a été développée en France initialement par l'équipe de l'institut de cancérologie de l'Ouest (Nantes) et que sur les 8 centres bénéficiant du soutien de l'INCa pour l'installation de RTPO dans le cancer du sein figuraient 5 CLCC : Bordeaux, Dijon, Lyon, Marseille, Montpellier.

Votre organisme a-t-il des informations sur la répartition entre les divers systèmes d'irradiation peropératoire disponibles (par électrons, rayons X à faible énergie...) sur le marché ou évalués en recherche clinique en France ?

Q2 Réponse :

Au titre de l'accompagnement par l'INCa, les 6 CLCC disposant de la RTPO ont participé à l'étude médico-économique dont l'ICO était responsable.

Existe-t-il à votre connaissance dans les établissements utilisant cette technique de RTPO des procédures spécifiques d'organisation multidisciplinaire pour la RTPO ?

Q3 Réponse :

L'indication de RTPO, comme toute décision de traitement du cancer, ne se conçoit dans les CLCC qui la mettent en œuvre que comme une décision partagée proposée en réunion de concertation pluri-disciplinaire. De plus, la collaboration inter professionnelle qu'elle implique nécessite une organisation spécifique qui a fait l'objet de l'élaboration de bonnes pratiques par l'équipe de l'ICO dans le cadre de l'accompagnement de l'INCa déjà mentionné.

Plus généralement, la RTPO nécessite-elle des modalités particulières de gestion des risques pour le patient, pour le personnel ? Existe-t-il des check-lists spécifiques pour l'ajout d'une RTPO au bloc opératoire ? merci de préciser (ou expliciter) votre réponse

Q4 Réponse :

Le respect des normes de radio protection des malades comme des professionnels imposent une organisation spécifique qui va de l'équipement des blocs opératoires aux contrôles dosimétriques en passant par toutes les mesures de gestion des risques inhérents à l'utilisation de radiations ionisantes.

II. Formation sur la technique de RTPO

Existe-t-il des formations en France sur la RTPO accessibles aux professionnels concernés ? Quels sont les organismes ou personnes en charge de ces formations ?

Q5 Réponse :

Dans le cadre de l'accompagnement prévu par l'INCa des sessions de formation inter sites concernés ont été réalisées avec l'élaboration de bonnes pratiques et visites de « validation de

l'expertise » sur site.

Une telle formation est-elle un prérequis obligatoire pour la mise en œuvre de la RTPO ?

Q6

Réponse :

Certainement et on pourrait les concevoir dans le cadre des recommandations du GPMED même si la RTPO n'est pas évoquée dans le rapport.

Existe-t-il des réflexions ou des travaux en cours sur la RTPO dans votre organisme ? si oui, présentent-ils des aspects spécifiques pour le cancer du sein ? merci de préciser

Q7

Réponse :

Cf. supra.

Votre organisme a-t-il établi des recommandations, procédures ou autre document sur les procédés à mettre en place en lien avec la RTPO ? Merci de préciser les références ou de les joindre à ce questionnaire le cas échéant

Q8

Réponse :

Cf. supra.

III. Concernant le rapport provisoire

Existe-t-il des études publiées qui satisfassent aux critères de sélection mentionnés dans le rapport et qui ne seraient pas citées dans ce rapport provisoire ?

Q9

Réponse :

Le rapport n°3 (étude médico-économique) réalisé dans le cadre de l'accompagnement de l'INCa de 8 sites est cité page 20. Néanmoins, il n'est semble-t-il pas analysé. Même s'il ne s'agit pas d'une étude randomisée et qu'elle comporte au bout du compte peu de malades, les éléments en termes de conséquences sur l'organisation du système de santé sont intéressants. En effet, il apparaît que compte tenu des indications limitées de la technique, il faille une file active suffisante de patientes pour que la technique s'avère coût/efficace.

Avez-vous des remarques sur la clarté et la lisibilité du rapport provisoire d'évaluation (pertinence de l'argumentaire, omissions, erreur ou approximation, points à ajouter, autre...) ?

Q10

Réponse :

Page 21 §1.5 l'indication d'une cible potentielle à 25 000 femmes est erronée et en contradiction avec le fait indiqué ailleurs dans le rapport que la technique n'est pas destinée à toutes les femmes bénéficiant d'une tumorectomie mais à certaines seulement en fonction de critères d'âge et de risque de récurrence précis.

Page 24 § 2.21 On aurait pu ajouter dans les critères de jugement de la question 1 sur l'aspect organisationnel de la RTPO les conséquences organisationnelles et budgétaires sur le système de santé puisque réaliser délivrance de rayons en une dose unique versus une trentaine de séances peut a priori permettre des gains en termes de confort des malades mais aussi de remboursement des séances par l'assurance maladie (ou de manque à gagner pour les ES) et des transports associés. À noter que la technique n'est pas correctement financée puisque la délivrance de la radiothérapie a lieu au cours d'une intervention en règle réalisée pendant une hospitalisation et qu'elle ne donne lieu au mieux qu'à un supplément dans le GHS.

Page 32 : Tableau 2 La FNCLCC n'est pas consultée au titre des oncologues mais comme fédération représentant les 18 CLCC.

IV. Autres

Existe-t-il des points non abordés et/ou avez-vous d'autres commentaires ou observations à faire quant à l'utilisation de la RTPO dans le cancer du sein ?

Q11

Réponse :

Au regard du nombre de patientes concernées et de la technicité de la RTPO, celle-ci apparaît comme une technique de recours. Il conviendrait de positionner cette offre dans la gradation des soins souhaitée dans le cadre du plan cancer III et de prévoir d'éventuels critères pour une autorisation spécifique lors de la révision de celles-ci.

Annexe 20. Consultation à distance à l'aide d'un questionnaire : réponse de l'association de patientes « Essentielles »



I. Traitement par radiothérapie dans le cancer du sein après chirurgie conservatrice

Pourriez-vous définir les critères d'acceptabilité d'une nouvelle modalité thérapeutique : les données d'efficacité, de sécurité, la qualité de vie

Pourriez-vous les indiquer par ordre de préférence ?

- Q1
- Réponse : 1) Sécurité
2) Efficacité
3) Qualité de la vie

La notion de qualité de vie n'est pas toujours facile à appréhender. Quelles seraient de votre point de vue les composantes les plus appropriées à considérer dans le contexte de la radiothérapie (et de la RTPO en particulier) ?

- Q2
- Réponse : Moins de trajets (pris de moins en moins en charge par la sécurité sociale, et fatigants).
Plus de risques de brûlures et effets secondaires.
Pas de séances de marquage, éprouvantes psychologiquement

II. Mise en œuvre de la radiothérapie peropératoire (RTPO) dans le cancer du sein

Votre association a-t-elle des informations quant à l'utilisation de la RTPO dans le cancer du sein en France et sur la couverture nationale actuelle ?

- Q3
- Réponse : Non si ce n'est le document envoyé en même temps que le questionnaire



- Q4** **Votre association a-t-elle des informations sur l'utilisation de la technique en recherche clinique en France ? si oui, les notice(s) d'information de ces essais vous ont-elles paru informatives et adaptées ?**
Réponse : Non
- Q5** **Quel est le degré d'information des patientes qui s'adressent à votre association concernant la radiothérapie peropératoire dans le cancer du sein ? Ces informations vous semblent-elles claires, complètes et adaptées ?**
Réponse : A priori sur aucun des deux forums Essentielles et Impatientes, les patientes n'ont évoqué cette nouvelle technique, donc aucune à l'heure actuelle n'en a bénéficié.
- Q6** **Quelles sont les attentes des patientes concernant la radiothérapie peropératoire ? (moins de séances à l'hôpital, diminution de la fatigue, ...)**
Réponse : Comme répondu à Q2, la distance entre le domicile et le centre de radiothérapie étant parfois importante, il est évident qu'une seule séance ne peut être que bénéfique à tout point de vue. Plus d'attente, plus de trajets parfois inutiles (matériel en panne).
- Q7** **Existe-t-il des réflexions en cours sur la RTPO pour le cancer du sein dans votre association ?**
Réponse : N'en ayant jamais entendu parler, il n'y a pas eu de discussions à ce sujet
- Q8** **Plus largement, votre association a-t-elle une position ou une réflexion en cours sur les techniques d'irradiation accélérée du sein ? si oui, précisez.**
Réponse : Jusqu'à maintenant, aucune réflexion sur ce sujet n'avait eu lieu.



IV. Concernant le rapport provisoire d'évaluation

Avez-vous des remarques sur la clarté et la lisibilité du rapport provisoire ?

Q9

Réponse : Un peu complexe de par son volume, pour une association. Par contre il est assez clair.

V. Autres

Existe-t-il des points non abordés et/ou avez-vous des remarques, commentaires ou observations à faire quant à l'utilisation de la RTPO dans le cancer du sein ?

Q10

Réponse : C'est une découverte pour nous, donc nous n'avons pas assez de recul pour nous prononcer sur cette pratique, même si au premier abord elle paraît être porteuse de « confort » pour les patientes susceptibles d'en bénéficier.

Annexe 21. Consultation à distance à l'aide d'un questionnaire : réponse de l'association de patientes « Europa Donna forum France »

I. Traitement par radiothérapie dans le cancer du sein après chirurgie conservatrice

Pourriez-vous définir les critères d'acceptabilité d'une nouvelle modalité thérapeutique : les données d'efficacité, de sécurité, la qualité de vie...

Pourriez-vous les indiquer par ordre de préférence ?

Réponse :

Q1

- 1 – efficacité : pas de perte de chance de contrôle local ni de vie
- 2 - qualité de vie avec un traitement en une seule séance chirurgie-radiothérapie ; une réduction des effets secondaires du traitement tout en respectant son efficacité, une simplification du protocole
- 3 – sécurité dans la réalisation de l'acte (durée de la séance de RT peropératoire à préciser, environ 30 mn ??) : durée pendant laquelle la patiente doit être sous surveillance
- 4 – surveillance du sein après le traitement proprement dit, pour vérifier l'évolution du sein et contrôler l'éventuelle apparition de douleurs, dans les années qui suivent le traitement.
- 5- les techniques ne doivent pas complexifier la surveillance ultérieure (clinique et radiologique)

La notion de qualité de vie n'est pas toujours facile à appréhender. Quelles seraient de votre point de vue les composantes les plus appropriées à considérer dans le contexte de la radiothérapie (et de la RTPO en particulier) ?

Réponse :

Q2

- La qualité des résultats esthétiques, souplesse du sein, galbe conservé, cicatrice peu visible soit par sa qualité soit par sa topographie(en dehors du « sein social »)
- L'absence de déplacements ultérieurs puisque la chirurgie et la radiothérapie sont réalisées en une seule fois
- L'absence de douleurs et de gêne dans le sein et sa périphérie
- Evolution de la peau irradiée, au fil des années
- Facilité de la surveillance mammaire : que l'irradiation ne soit pas un handicap et une source de douleurs pour les mammographies ultérieures
- Limitation de l'impact de la radiothérapie sur les organes vitaux (cœur, poumon).

II. Mise en œuvre de la radiothérapie peropératoire (RTPO) dans le cancer du sein

Votre association a-t-elle des informations quant à l'utilisation de la RTPO dans le cancer du sein en France et sur la couverture nationale actuelle ?

Réponse :

Q3c

- Connaissance des alternatives à la RTE classique postopératoire (50 Gy sur l'ensemble de la glande mammaire plus une focalisation sur le lit tumoral) soit par RTE accélérée cad hypofractionnée (publication anglaise Yarnold ; canadienne Whelam) voir RTE accélérée et focalisée (publication américaine Vicini et hongroise Polgar)
- Et RTE per opératoire – soit avec des électrons (CLCC de Montpellier) soit avec des rayons X de basse énergie « Intrabeam® » (CLCC Nantes) soit par curiethérapie (CLCC Nice)

Nous connaissons plusieurs essais prospectifs non randomisés, clos en cours, ou RPO (électrons) ou avec Intrabeam (photons X) dans des établissements français (Nice, Marseille, Bordeaux, Nantes, Nancy, Strasbourg, Lille Lyon, Paris pour la plupart dans des CLCC) (informations lues sur le site de l'INCa)

Nous savons également que ce traitement ne s'appliquerait pas à tous les types de tumeur (taille, grade, caractéristiques biologiques...). Les principales bénéficiaires seraient « les femmes âgées de plus de + de 60 ans en raison d'un risque de récurrences moindre que chez les femmes jeunes, présentant une petite tumeur canalaire infiltrante hormonodépendante et ne surexprimant pas HER2, sans ganglions lymphatiques envahis » et qu'elle ne concerne pas les lobulaires.

Le ganglion sentinelle, l'analyse des berges de résection sont faits en même temps que la tumorectomie et implique donc la présence de l'anatomopathologiste : si le ganglion est envahi ou l'obtention de berges de résection saines impossibles, l'indication de la RTPO doit être refusée.

La RTPO implique outre le chirurgien, la présence sur place de 3 professionnels (radiothérapeute, physicien, et anatomopathologiste) : actuellement cette organisation assez lourde concerne essentiellement des établissements publics (CHU, CLCC) et de plus rares établissements privés

Elle nécessite le respect des bonnes pratiques de sécurité pour le personnel.

Donc cette description pose un cadre très précis de la mise en œuvre de cette technique.

Votre association a-t-elle des informations sur l'utilisation de la technique en recherche clinique en France ? si oui, les notice(s) d'information de ces essais vous ont-elles paru informatives et adaptées ?

Réponse :

Q4

Nous savons que des centres la pratiquent soit en utilisant les faisceaux d'électrons des accélérateurs ou des faisceaux de photons X de machines dédiées mises à leur disposition.

10 centres ont été impliqués dans l'essai TARGIT (dont St-Louis, Hartmann, Nantes...). Nous savons qu'il existe plusieurs types de matériel (Intrabeam®, Papillon...)

Nous avons connu l'existence de la RTPO via quelques professionnels de santé et les données de l'INCa au fil du temps mais nous aurions souhaité plus d'informations adaptées aux associations.

Quel est le degré d'information des patientes qui s'adressent à votre association concernant la radiothérapie peropératoire dans le cancer du sein ? Ces informations vous semblent-elles claires, complètes et adaptées ?

Réponse :

Q5

Nous avons abordé le sujet de la RTPO dans le cadre de notre colloque annuel d'octobre 2014 « Cancer du sein, innover sur tous les fronts ». Peu de questions ont été posées spécifiquement sur cette technique.

Lors des rencontres avec les patientes, les questions portent essentiellement sur les effets secondaires de la radiothérapie, rarement sur son déroulement, et pas sur le peropératoire.

Nous estimons donc que les patientes sont aujourd'hui peu informées sur la RTPO, et nous avons conscience qu'un faible pourcentage d'entre elles sont éligibles à cette modalité thérapeutique.

Quelles sont les attentes des patientes concernant la radiothérapie peropératoire ? (moins de séances à l'hôpital, diminution de la fatigue, ...)

Réponse

Q6

1 - Chances de guérison identiques aux techniques habituelles

2 - Sécurité, moins d'effets secondaires (esthétiques, douleurs)

3 - Traitement moins long, moins de fatigue, (la routine de la RT est un poids très lourd en fin de traitement), protocole moins contraignant avec moins de trajets domicile-hôpital (car l'agenda est

difficile à gérer avec des déplacements quotidiens).

4 - Etre débarrassée plus rapidement du traitement. Espoir d'une innovation avec un nombre moindre de séances.

5 - Sentiment probablement justifié d'avoir une forme de cancer « bénigne ».

Perception d'une corrélation entre la durée du traitement et la gravité de la maladie : s'il est bref, le cancer est vécu « peu agressif ».

Existe-t-il des réflexions en cours sur la RTPO pour le cancer du sein dans votre association ?

Q7

Réponse :

Nous avons abordé le sujet lors de notre colloque en 2014 et poursuivons notre réflexion.

Plus largement, votre association a-t-elle une position ou une réflexion en cours sur les techniques d'irradiation accélérée du sein ? si oui, précisez.

Q8

Réponse :

La qualité de vie des patientes est un enjeu essentiel de notre engagement militant.

Nous sommes donc attentives à toutes les évolutions concernant les nouvelles techniques (RT, chirurgie, imagerie...) et les stratégies thérapeutiques. Nous avons à évaluer leur impact favorable sur la qualité de vie des patientes.

Les techniques d'irradiation accélérée du sein démontrant un bénéfice de QOL entrent dans le champ de nos réflexions et de notre communication vers les patientes.

III. Concernant le rapport provisoire d'évaluation

Avez-vous des remarques sur la clarté et la lisibilité du rapport provisoire ?

Q9

Réponse :

Ce document, extrêmement riche, s'adresse plus aux professionnels qu'aux associations de patientes. La technique est peu décrite pour des patientes.

Un document plus clair, simplifié et accessible à tous nous permettrait de communiquer sans ambiguïté sur le sujet.

IV. Autres

Existe-t-il des points non abordés et/ou avez-vous des remarques, commentaires ou observations à faire quant à l'utilisation de la RTPO dans le cancer du sein ?

Réponse :

Au regard

- des grandes divergences dans les indications (que ce soit dans les travaux uni centrés sans tirage au sort ou dans les 2 essais prospectifs)

- des probables différences de dose et de répartition de celles-ci selon que l'on utilise des photons

X ou des électrons

- des biais dans la présentation des résultats, souvent incomplets, parfois bien précoces (pour un cancer dont on connaît les récurrences tardives)
- du manque de recul de cette technique
- des conflits d'intérêt avec l'industrie de plusieurs coauteurs des essais TARGIT
- des divergences dans les recommandations de 3 sociétés savantes (Europe, Allemagne et USA), concernant la RTE focalisée (quand bien même elle n'est pas per opératoire)

La RPO reste encore du domaine de la recherche et si elle a un jour sa place dans le traitement des cancers du sein, les indications seront très limitées (conditions d'âge et de facteurs pronostics de récurrence locale très favorables, pour certains difficiles à évaluer avant l'intervention, comme la notion de résection en tissu sain)

Et la réalisation de cette RPO suppose des installations dédiées et la présence bien entendu de l'équipe chirurgicale mais aussi d'un radiothérapeute et d'un physicien pour la dosimétrie, d'un anatomopathologiste, ce qui n'est certainement pas réalisable dans tous les établissements de santé.

Quelles sont les solutions de rattrapage en cas de récurrence locale après RPO alors qu'une partie du sein a déjà été irradiée : mastectomie ? reprise de la RTE externe ?

Par ailleurs n'existe-t-il pas des situations où l'on pourrait se dispenser de RTE post op (évoquée dans la publication de David Azria ??)

Cette technique de traitement en est encore au stade de la recherche et de l'essai clinique. Elle améliore la qualité de vie de patientes en simplifiant le protocole.

Mais nous n'avons pas toutes les certitudes à son sujet (mise en œuvre, détermination des patientes au moment de la RCP, manque de recul, information sur la composition des équipes traitantes (Chir, RT).

Nous avons donc besoin de plus de recul à long terme.

Notre recommandation est d'inscrire l'acte de la RTPO à la CCAM dans l'objectif de poursuivre sa mise en œuvre afin de pouvoir mieux en analyser son efficacité comparée et sa sécurité et confirmer le profil des patientes qui peuvent en bénéficier.

Annexe 22. Consultation à distance à l'aide d'un questionnaire : réponse de l'association de patientes « Vivre comme avant »

I. Traitement par radiothérapie dans le cancer du sein après chirurgie conservatrice

Pourriez-vous définir les critères d'acceptabilité d'une nouvelle modalité thérapeutique : les données d'efficacité, de sécurité, la qualité de vie

Pourriez-vous les indiquer par ordre de préférence ?

Réponse :

Q1

1. L'efficacité médicale pour garantir la survie et éviter/réduire le risque de récurrence, risque accru d'infections nosocomiales à prendre en compte ;
2. La sécurité : technique sûre et fiable, médecins formés, organisation des équipes médicales parfaitement au point ;
3. L'absence ou le traitement approprié et anticipé de la douleur ;
4. Pas d'effet secondaire (à court, moyen et long terme) ;
5. La facilité d'accès à ce nouveau traitement thérapeutique ;
6. La temporalité par rapport à la chirurgie (surimpression + RETC ne semble pas une option performante pour la patiente).

La notion de qualité de vie n'est pas toujours facile à appréhender. Quelles seraient de votre point de vue les composantes les plus appropriées à considérer dans le contexte de la radiothérapie (et de la RTPO en particulier) ?

Réponse :

Les avantages de la RTPO par rapport à la radiothérapie externe sont :

Q2

- Suppression des contraintes d'aller et retour quotidiens vers le centre de radiothérapie :
 - qui sont source de fatigue supplémentaire (notamment lorsque le centre est très éloigné du domicile) ;
 - qui ont un impact sur la vie sociale et familiale (désorganisation, impossibilité d'envisager un retour à l'emploi lorsque le traitement prend plusieurs heures par jour) ;
 - qui engendrent des coûts de transport importants personnels ou pour la caisse d'assurance maladie (et donc la collectivité), s'il y a une prise en charge sanitaire ;
- Les patientes ne doivent plus retourner à l'hôpital : un lieu encore très chargé négativement après une opération pour un cancer ;
- Les patientes ne sont plus en contact avec d'autres malades, dans les salles d'attente parfois très encombrées dans les centres de radiothérapie, des malades plus ou moins en forme, ce qui peut provoquer « un effet miroir » négatif ;
- Suppression (ou diminution ?) des problèmes cutanés *fibrose, cytotécanonécrose, sérome* ;
- avec des risques de brûlures, avec la conséquence de devoir interrompre les séances de radiothérapie pour que la peau « récupère », puis de les reprendre plus tard (« Ce n'est jamais fini... ») ;
- Suppression du recours à des crèmes dermatologiques souvent non remboursées par la Sécurité Sociale, ce qui peut représenter un coût important ;
- Suppression des conséquences esthétiques (*hyperpigmentation, modification de la forme du sein*), *tatouage indélébile pour le RETC, rappel permanent et à vie de la maladie(en plus des cicatrices)* ;
- Suppression des effets délétères : sécheresse, prurit, érythème.

II. Mise en œuvre de la radiothérapie peropératoire(RTPO) dans le cancer du sein

Q3 Votre association a-t-elle des informations quant à l'utilisation de la RTPO dans le cancer du sein en France et sur la couverture nationale actuelle ?

Réponse :

Pas plus qu'indiqué dans le rapport. N'ayant pas de fichier de patientes pour des raisons de confidentialité, Vivre Comme Avant n'a pas de retour sur le RTPO.

Q4 Votre association a-t-elle des informations sur l'utilisation de la technique en recherche clinique en France ? si oui, les notice(s) d'information de ces essais vous ont-elles paru informatives et adaptées ?

Réponse :

Non.

Q5 Quel est le degré d'information des patientes qui s'adressent à votre association concernant la radiothérapie peropératoire dans le cancer du sein ? Ces informations vous semblent-elles claires, complètes et adaptées ?

Réponse :

Degré très faible d'information de même que pour la RTEC, les patientes ont souvent beaucoup d'appréhension vis-à-vis de la toxicité de la radiothérapie (crainte des brûlures au niveau de l'épiderme mais également vis-à-vis de la toxicité au niveau des organes vitaux pouvant être touchés par le traitement.

Q6 Quelles sont les attentes des patientes concernant la radiothérapie peropératoire ? (moins de séances à l'hôpital, diminution de la fatigue,...)

Réponse :

Essentiellement moins de séances à l'hôpital, diminution de la fatigue engendrée par ces rendez-vous quotidiens qui parfois peuvent être consommateurs d'énergie (temps d'attente, retards dus à un dysfonctionnement des appareils, ambulances) les tatouages faits en RTEC laissant une signature indélébile dans le décolleté, crainte au regard des effets secondaires.

Q7 Existe-t-il des réflexions en cours sur la RTPO pour le cancer du sein dans votre association ?

Réponse :

En cours

Q8 Plus largement, votre association a-t-elle une position ou une réflexion en cours sur les techniques d'irradiation accélérée du sein ? si oui, précisez.

Réponse :

Non.

III. Concernant le rapport provisoire d'évaluation

Avez-vous des remarques sur la clarté et la lisibilité du rapport provisoire ?

Q9

Réponse :

Le rapport est très informatif, clair et lisible, très dense et complet. Certains thèmes sont très techniques et dédiés au personnel médical.

Les sujets sont bien expliqués.

IV. Autres

Existe-t-il des points non abordés et/ou avez-vous des remarques, commentaires ou observations à faire quant à l'utilisation de la RTPO dans le cancer du sein ?

Q10

Réponse :

La formation des praticiens à la RTPO : le nombre de praticiens semble insuffisant dans chaque hôpital (l'absence de l'un deux exclut des patientes du protocole).

Le nombre de centres habilités à la RTPO est faible sur le territoire.

Annexe 23. Analyse des consensus professionnels sur l'irradiation accélérée du sein par la méthode AGREE (II)

| RECOMMANDATIONS | ITEMS Score | Champ & objectifs | Participation des groupes concernés | Rigueur d'élaboration | Clarté & présentation | Applicabilité | Indépendance éditoriale | Évaluation générale : recommandation de l'utilisation |
|---|-------------|-------------------|-------------------------------------|-----------------------|-----------------------|---------------|-------------------------|--|
| <i>American Society for Radiation Oncology (ASTRO), 2009 (75)</i> | | 78 % | 45 % | 73 % | 78 % | 65 % | 80 % | Recommandations de qualité méthodologique acceptable : consensus d'experts ne formalisant chaque assertion pas une gradation du niveau de preuve L'indépendance éditoriale est documentée Utilisation recommandée dans la limite du champ examiné |
| <i>European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO), 2010 (76)</i> | | 61 % | 33 % | 29 % | 60 % | 60 % | 05 % | Recommandations de faible qualité méthodologique. La qualité de la méthodologie de conception et l'indépendance éditoriale ne sont pas assurées. |
| <i>Société allemande de radiothérapie oncologique (DEGRO), 2013 (142)</i> | | 80 % | 10 % | 10 % | 70 % | 70 % | 30 % | Recommandations dont la qualité méthodologique ne peut être évaluée en l'absence d'information sur le processus d'élaboration, de gradation et de validation. Texte didactique avec gradation du niveau de preuve des assertions (excepté l'IPAS) L'indépendance éditoriale est partiellement documentée |

Annexe 24. Tableau d'analyse critique des HTA selon la grille INAHTA (grille pour l'élaboration et la lecture des rapports d'évaluation technologique)

| Éléments* | INESS (Québec), 2015 (141) | McGill (Québec), 2015 (136) | NHS (Royaume Uni), 2015 (50) |
|---|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| Préliminaires | | | |
| 1 Présence de coordonnées permettant d'obtenir des informations complémentaires ? | oui | oui | oui |
| 2. Identification des auteurs ? | oui | oui | oui |
| 3. Déclaration sur les conflits d'intérêts ? | oui | non | oui |
| 4 Indication d'une validation externe du rapport ? | oui | non | oui |
| 5. Bref résumé en langage non technique ? | oui | oui | oui |
| Pourquoi ? | | | |
| 6. Question posée et contexte de l'évaluation ? | oui | oui | oui |
| 7. Indication du champ de l'évaluation ? | oui | oui | oui |
| 8. Description de la technologie de santé évaluée ? | oui | oui | oui |
| Comment ? | | | |
| 9. Détails sur les sources d'information ? | oui | partiellement | oui |
| 10. Informations sur le choix des éléments d'évaluation ? | oui | oui | oui |
| 11. Informations sur l'interprétation des données recueillies? | oui | oui | oui |
| Quoi ? | | | |
| 12. Présentation des résultats de l'évaluation ? | oui | oui | oui |
| 13. Interprétation des résultats de l'évaluation? | oui | oui | oui |
| Implications | | | |
| 14. Présentation des conclusions de l'évaluation ? | oui | oui | oui |
| 15. Énoncé des conséquences médico-légales? | oui | partiellement | partiellement |
| 16. Énoncé clair des conclusions de l'évaluation ? | oui | oui | oui |
| 17. Suggestions d'actions complémentaires ? | oui | oui | oui |

* 3 réponses possibles à chaque question: oui, partiellement, non.

Annexe 25. Niveau de preuve scientifique des études (HAS)

| Niveau de preuve | Type d'étude |
|------------------|---|
| niveau 1 | essais comparatifs randomisés de forte puissance méta-analyse d'essais comparatifs randomisés analyse de décision fondée sur des études bien menées |
| niveau 2 | essais comparatifs randomisés de faible puissance études comparatives non randomisées bien menées études de cohortes |
| niveau 3 | études cas-témoins |
| niveau 4 | études comparatives comportant des biais importants études rétrospectives séries de cas études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale) |

Références

1. Institut national du cancer. Incidence et mortalité nationales du cancer du sein [En ligne] 2015. <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/29-incidence-mortalite/84-cancer-sein/1-epidemiologie-du-cancer-du-sein-en-france-metropolitaine-incidence-et-mortalite.html>
2. Institut de veille sanitaire, Francim, Hôpitaux de Lyon, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Institut national du cancer, Léone N, *et al.* Projection de l'incidence et de la mortalité en France métropolitaine en 2015. Rapport technique. Saint-Maurice: INVS; 2015. <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2015/Projection-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-en-2015>
3. Tardivon A, Malhaire C. Cancer du sein (I). Epidémiologie, facteurs de risque, imagerie. Encyclop Méd Chir Radiologie et Imagerie Médicale : Génito-urinaire - Gynéco-obstétricale - Mammaire 2009;34-800-A-40.
4. Institut de veille sanitaire. Evaluation du programme de dépistage du cancer du sein [En ligne] 2011. http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers_depistage/evaluation_sein_programme.htm
5. Institut de veille sanitaire, Francim, Hôpitaux de Lyon, Institut national du cancer, Cowppli-Bony A, Uhry Z, *et al.* Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013. Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 1 - Tumeurs solides. Saint Maurice: INVS; 2016. <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2016/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-metropolitaine-1989-2013-Partie-1-tumeurs-solides>
6. Institut national du Cancer. Bénéfices, risques et limites du programme de dépistage organisé [En ligne] 2015. <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Depistage-du-cancer-du-sein/Les-reponses-a-vos-questions>
7. Haute Autorité de Santé. Dépistage du cancer du sein chez les femmes de 40 à 49 ans et de 70 à 79 ans en France. Note de cadrage. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1650212/fr/depistage-du-cancer-du-sein-chez-les-femmes-de-40-a-49-ans-et-de-70-a-79-ans-en-france-note-de-cadrage?xtmc=&xtcr=4
8. Haute Autorité de Santé. Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage. Synthèse. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2014. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-05/depistage_du_cancer_du_sein_chez_les_femmes_a_haut_risque_synthese_vf.pdf
9. Université médicale virtuelle francophone, Campus d'anatomie pathologique, Collège français des pathologies (Co Path). Tumeurs du sein - Item 309 (ex item 159) ; 2013. http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_32/site/html/cours.pdf http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_32/site/html/cours.pdf
10. Institut national du cancer, Société française de sénologie et de pathologie mammaire. Prise en charge du carcinome canalaire *in situ*. Questions d'actualité, recommandations et référentiels. Paris: INCA; 2015. http://www.senologie.com/wp-content/uploads/2015/10/INCa-Sein-in-situ-DOC-INTEGRAL_final_COMPIL%C3%89.pdf
11. Haute Autorité de Santé. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancer du sein. Guide médecin. Guide Affection longue durée. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald_30_gm_ksein_vd.pdf
12. Institut national du cancer, Société française de sénologie et de pathologie mammaire, Besnard S, Cutuli B, Fourquet A, Giard S, *et al.* Radiothérapie du cancer du sein infiltrant : recommandations nationales françaises. Recommandations pour la pratique clinique. Cancer Radiother 2012;16(5-6):503-13.

13. Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. Recommandations pour la Pratique Clinique : Saint Paul de Vence 2007 « cancers du sein ». Paris: FNCLCC; 2007.
www.etsad.fr/etsad/afficher_lien.php?id=3485
14. Society of Surgical Oncology, American Society for Radiation Oncology, Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Harris JR, *et al.* Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88(3):553-64.
15. American Society of Clinical Oncology, Society of Surgical Oncology, American Society for Radiation Oncology, Buchholz TA, Somerfield MR, Griggs JJ, *et al.* Margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stage I and II invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology endorsement of the Society of Surgical Oncology/American Society for Radiation Oncology consensus guideline. *J Clin Oncol* 2014;32(14):1502-6.
16. Working Group Breast Cancer of GEC-ESTRO, Strnad V, Hannoun-Levi JM, Guinot JL, Lossl K, Kauer-Dorner D, *et al.* Recommendations from GEC ESTRO Breast Cancer Working Group (I): Target definition and target delineation for accelerated or boost Partial Breast Irradiation using multicatheter interstitial brachytherapy after breast conserving closed cavity surgery. *Radiother Oncol* 2015;115(3):342-8.
17. Benson JR, Jatoi I, Keisch M, Esteva FJ, Makris A, Jordan VC. Early breast cancer. *Lancet* 2009;373(9673):1463-79.
18. Amato B, Rispoli C, Iannone L, Testa S, Compagna R, Rocco N. Surgical margins of resection for breast cancer: current evidence. *Minerva Chir* 2012;67(5):445-52.
19. Cutuli B. Radiothérapie des cancers du sein en 2012 : quelles stratégies ? *Cancer Radiother* 2012;16(5-6):493-502.
20. 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
21. Azria D, Ardiet JM, Chauvet B, Denis F, Eschwège F, Hennequin C, *et al.* Implications récentes des équipes françaises en oncologie radiothérapie et radiobiologie clinique. *Cancer Radiother* 2012;16(5-6):386-91.
22. Mazon JJ. Cancer du sein : quelle place pour la radiothérapie peropératoire ? *Bull Cancer* 2014;101(1):7-8.
23. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, *et al.* Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(16):1233-41.
24. Wickberg A, Holmberg L, Adami HO, Magnuson A, Villman K, Liljegren G. Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: 20-year results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 2014;32(8):791-7.
25. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, *et al.* Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366(9503):2087-106.
26. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, *et al.* Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011;378(9804):1707-16.
27. Institut national du cancer. Cancer du sein. Indications de la radiothérapie. Boulogne-Billancourt: INCa; 2008.
28. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Ardiet JM, *et al.* Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 1997;15(3):963-8.
29. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot I, *et al.* Recurrence rates

after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001;345(19):1378-87.

30. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, van den Bogaert W, Fourquet A, *et al.* Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007;25(22):3259-65.

31. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J, *et al.* Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(1):47-56.

32. Ghorbel I, Kanoun S, Kallel A, Belaid A, Azoury F, Heymann S, *et al.* Cancer du sein sans atteinte ganglionnaire axillaire. *Cancer Radiother* 2010;14(Suppl 1):S127-35.

33. Comité national de suivi de la radiothérapie, Institut national du cancer, Ministère de la santé et des sports, Autorité de sûreté nucléaire, Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé, Haute Autorité de Santé, *et al.* Rapport d'étape du Comité national de suivi de la radiothérapie. Paris: Ministère de la santé et des sports; 2009.

http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_CNS_radiotherapie_Mai_2009.pdf

34. Andersen KG, Gärtner R, Kroman N, Flyger H, Kehlet H. Persistent pain after targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT) or external breast radiotherapy for breast cancer: a randomized trial. *Breast* 2012;21(1):46-9.

35. Tardivon A, Malhaire C. Cancer du sein (II). Procédures diagnostiques et thérapeutiques. *Encyclop Méd Chir Radiologie et Imagerie Médicale : Génito-urinaire - Gynéco-obstétricale - Mammaire* 2009;34-800-A-45.

36. Mège A, Ziouèche A, Pourel N, Chauvet B. Toxicité cardiaque de la radiothérapie. *Cancer Radiother* 2011;15(6-7):495-503.

37. Doyen J, Giraud P, Belkacemi Y. Dose de tolérance des tissus sains : le cœur. *Cancer Radiother* 2010;14(4-5):319-26.

38. Mahé MA, Barillot I, Chauvet B. Guide des procédures de radiothérapie externe et de curiethérapie : présentation de la 2e édition. 25e Congrès national de la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). *Cancer Radiother* 2014;18(5-6):356-9.

39. Hennequin C, Azria D. L'avenir de la radiothérapie du cancer du sein : de la taille unique au sur-mesure. *Cancer Radiother* 2011;15(6-7):455-9.

40. Williams NR, Pigott KH, Brew-Graves C, Keshtgar MRC. Intraoperative radiotherapy for breast cancer. *Gland Surg* 2014;3(2):109-19.

41. Keshtgar MRS, Vaidya JS, Tobias JS, Wenz F, Joseph D, Stacey C, *et al.* Targeted intraoperative radiotherapy for breast cancer in patients in whom external beam radiation is not possible. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(1):31-8.

42. Dubois JB, Lemanski C, Gutowski M, Rouanet P, Saint-Aubert B, Azria D. Débat : pour la radiothérapie peropératoire dans le cancer du sein. *Cancer Radiother* 2011;15(6-7):450-2.

43. Barros AC, Hanna SA, Carvalho HA, Martella E, Andrade FE, Piato JR, *et al.* Intraoperative full-dose of partial breast irradiation with electrons delivered by standard linear accelerators for early breast cancer. *Int J Breast Cancer* 2014;2014:568136.

44. Leonardi MC, Maisonneuve P, Mastropasqua MG, Morra A, Lazzari R, Rotmensz N, *et al.* How do the ASTRO consensus statement guidelines for the application of accelerated partial breast irradiation fit intraoperative radiotherapy? A retrospective analysis of patients treated at the European Institute of Oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(3):806-13.

45. Veronesi U, Orecchia R, Luini A, Galimberti V, Gatti G, Intra M, *et al.* Full-dose intra-operative radiotherapy with electrons (ELIOT) during breast-conserving surgery: experience with 1246 cases. *Ecancermedicallscience* 2008;2:65.

46. VanderWalde NA, Jones EL, Kimple RJ, Moore DT, Klauber-DeMore N, Sartor CI, *et al.* Phase 2 study of pre-excision single-dose intraoperative radiation therapy for early-stage breast cancers: six-year update with application of the ASTRO accelerated partial breast irradiation consensus statement criteria. *Cancer* 2013;119(9):1736-43.

47. Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, D'Souza DP, Naidu SV, Morgan S, *et al.* Targeted intra-operative radiotherapy (Targit): an innovative method of treatment for early breast cancer. *Ann Oncol* 2001;12(8):1075-80.
48. Elliott RL, DeLand M, Head JF, Elliott MC. Accelerated partial breast irradiation: initial experience with the IntraBeam System. *Surg Oncol* 2011;20(2):73-9.
49. Herskind C, Griebel J, Kraus-Tiefenbacher U, Wenz F. Sphere of equivalence: a novel target volume concept for intraoperative radiotherapy using low-energy X rays. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(5):1575-81.
50. Picot J CV, Colquitt JL, Kalita N, Hartwell D, Bryant J. The INTRABEAM® Photon Radiotherapy System for the adjuvant treatment of early breast cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015;19(69).
51. Kraus-Tiefenbacher U, Scheda A, Steil V, Hermann B, Kehrer T, Bauer L, *et al.* Intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer using the IntraBeam system. *Tumori* 2005;91(4):339-45.
52. Philippson C, Nogaret JM. Cancer du sein et radiothérapie peropératoire par électrons (IOERT). *Encycl Méd Chir Gynécologie* 2012;880-A-10.
53. Dauplat MM, Barranger E, Classe JM, Toledano A, Houvenaeghel G. L'exploration et le traitement de la région axillaire des tumeurs infiltrantes du sein (RPC 2 0 1 3). Partie IV - Prise en charge du ganglion sentinelle en extemporanée et en routine (techniques conventionnelles). *Oncologie* 2013;15:589-92.
54. Orecchia R, Ciocca M, Tosi G, Franzetti S, Luini A, Gatti G, *et al.* Intraoperative electron beam radiotherapy (ELIOT) to the breast: a need for a quality assurance programme. *Breast* 2005;14(6):541-6.
55. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Keshtgar M, *et al.* Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet* 2014;383(9917):603-13.
56. Veronesi U, Orecchia R, Luini A, Gatti G, Intra M, Zurrada S, *et al.* A preliminary report of intraoperative radiotherapy (IORT) in limited-stage breast cancers that are conservatively treated. *Eur J Cancer* 2001;37(17):2178-83.
57. Cedolini C, Bertozzi S, Seriau L, Londero AP, Concina S, Moretti E, *et al.* Feasibility of conservative breast surgery and intraoperative radiation therapy for early breast cancer: a single-center, open, non-randomized, prospective pilot study. *Oncol Rep* 2014;31(4):1539-46.
58. Lemanski C, Azria D, Thezenas S, Gutowski M, Saint-Aubert B, Rouanet P, *et al.* Intraoperative radiotherapy given as a boost for early breast cancer: long-term clinical and cosmetic results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(5):1410-5.
59. Lemanski C. Le traitement en un jour. Dans: Traitement personnalisé des cancers du sein : impact sur la prise en charge loco-régionale. 35es journées de la Société française de sénologie et de pathologie mammaire, 13-15 novembre 2013, Montpellier. Illkirch: SFSPM; 2013. p. 178-87.
http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/53843/SFSPM_2013_178.pdf
60. Institut national du cancer. Critères d'agrément pour la pratique de la radiothérapie externe. Boulogne-Billancourt: INCa; 2008.
<http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-traitements/Radiotherapie/L-offre-de-soins-en-radiotherapie>
61. Autorité de sûreté nucléaire. Radiothérapie externe. Etat de la radioprotection dans les services. Bilan des inspections réalisées en 2012 et 2013 par l'ASN. Montrouge: ASN; 2014.
<http://professionnels.asn.fr/Activites-medicales/Radiotherapie/Bilan-des-inspections-en-radiotherapie/Bilan-des-inspections-realisees-en-radiotherapie-par-l-ASN-en-2012-et-2013>
62. 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.oncomip.org/fr/espace-professionnel/referentiels/observatoire-national-de-la-radiotherapie-situation-fin-2013-et-evolution-depuis2009-362/>
63. Ministère de la santé et des sports, Institut national du cancer. Plan cancer 2009-2013. Boulogne-Billancourt: INCa; 2009.

<http://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Les-Plans-cancer-de-2003-a-2013/Le-Plan-cancer-2009-2013>

64. Ministère de la santé et des sports, Institut national du cancer. Plan cancer 2014-2019. Boulogne-Billancourt: INCa; 2014.

<http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Plan-cancer-2014-2019>

65. Groupe permanent d'experts en radioprotection médicale, Autorité de sûreté nucléaire. Rapport du groupe de travail concernant les conditions de mise en oeuvre des « nouvelles techniques et pratiques » en radiothérapie. Paris: ASN; 2014.

<http://www.asn.fr/L-ASN/Appuis-techniques-de-l-ASN/Les-groupes-permanents-d-experts/Groupe-permanent-d-experts-radioprotection-medicales-medico-legales-GPMED/Seance-du-10-fevrier-2015>

66. Comité national de suivi de la radiothérapie, Institut national du cancer, Ministère de la santé et des sports, Autorité de sûreté nucléaire, Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé, Haute Autorité de Santé, *et al.* Comité national de suivi des mesures pour la radiothérapie 2008-2011. Rapport final. Paris: Ministère des affaires sociales et de la santé; 2012.

<http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Comite-national-de-suivi-des-mesures-pour-la-radiotherapie-2008-2011-rapport-final>

67. Autorité de sûreté nucléaire. Présentation des principales dispositions réglementaires de radioprotection applicables en radiologie médicale et dentaire. Montrouge: ASN; 2010.

<http://professionnels.asn.fr/Activites-medicales/Guides-de-l-ASN-dans-le-domaine-medical/Presentation-des-principales-dispositions-reglementaires-de-radioprotection-applicables-en-radiologie-medicales-et-dentaire>

68. Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés. Fréquence des affections de longue durée (ALD30) au régime général. Premiers résultats de l'étude « fréquence et coût des ALD ». Paris: CNAMTS; 2006.

http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/MCC.pdf

69. Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Manuel des groupes homogènes de malades 11ème

version de la classification, 6ème révision (11g). Lyon: Agence technique de l'information sur l'hospitalisation; 2015.

<http://www.atih.sante.fr/manuel-des-ghm-version-provisoire-11g>

70. Ministère des affaires sociales de la santé et des droits des femmes. Guide méthodologique de production des informations relatives à l'activité médicale et à sa facturation en médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie. Bulletin Officiel 2015;6bis(fascicule spécial).

71. Medical Services Advisory Committee. Targeted intraoperative radiotherapy (T-IORT) for early breast cancer. Application 1189. Canberra: MSAC; 2014.

[http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/659EEBE65E64F17ECA257C940017A517/\\$File/1189-FinalPSD-IORTforEarlyBreastCancer-accessible.docx](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/659EEBE65E64F17ECA257C940017A517/$File/1189-FinalPSD-IORTforEarlyBreastCancer-accessible.docx)

72. Bourcier C, Dumas I, Marsiglia H, Rossier C, Taright N, Biron B, *et al.* Irradiation partielle accélérée du cancer du sein : aspect théorique. *Cancer Radiother* 2012;16(5-6):470-2.

73. Haute Autorité de Santé. Evaluation de la radiothérapie peropératoire dans le cancer du sein. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2015.

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-10/cadrage_rtpo.pdf

74. Sedlmayer F, Reitsamer R, Fussl C, Ziegler I, Zehentmayr F, Deutschmann H, *et al.* Boost IORT in Breast Cancer: Body of Evidence. *Int J Breast Cancer* 2014;2014:472516.

75. American Society for Radiation Oncology, Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, Haffty BG, Hahn CA, *et al.* Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(4):987-1001.

76. Groupe européen de curiethérapie, European Society for Therapeutic Radiology and Oncology, Polgár C, van Limbergen E, Potter R, Kovacs G, *et al.* Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curietherapie-European Society for Therapeutic Radiology and On-

- cology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol* 2010;94(3):264-73.
77. Bourgier C, Heymann S, Verstraet R, Biron B, Marsiglia H. Débats autour du cancer du sein : "contre" la radiothérapie peropératoire. *Cancer Radiother* 2011;15(6-7):453-4.
78. Deneve JL, Hoefler RA, Harris EE, Laronga C. Accelerated partial breast irradiation: a review and description of an early North American surgical experience with the intrabeam delivery system. *Cancer Control* 2012;19(4):295-308.
79. Guenzi M, Fozza A, Timon G, Belgioia L, Vidano G, Cavagnetto F, *et al.* A two-step selection of breast cancer patients candidates for exclusive IORT with electrons: a mono-institutional experience. *Anticancer Res* 2012;32(4):1533-6.
80. Guenzi M, Fozza A, Blandino G, Timon G, Belgioia L, Vidano G, *et al.* Focus on the actual clinical target volume irradiated with intraoperative radiotherapy for breast cancer. *Anticancer Res* 2012;32(11):4945-50.
81. Tuschy B, Berlit S, Nasterlack C, Tome K, Blank E, Wenz F, *et al.* Intraoperative radiotherapy of early breast cancer using low-kilovoltage x-rays-reasons for omission of planned intraoperative irradiation. *Breast J* 2013;19(3):325-8.
82. Grobmyer SR, Lightsey JL, Bryant CM, Shaw C, Yeung A, Bhandare N, *et al.* Low-kilovoltage, single-dose intraoperative radiation therapy for breast cancer: results and impact on a multidisciplinary breast cancer program. *J Am Coll Surg* 2013;216(4):617-23; discussion 23-4.
83. Lemanski C, Azria D, Gourgon-Bourgade S, Gutowski M, Rouanet P, Saint-Aubert B, *et al.* Intraoperative radiotherapy in early-stage breast cancer: results of the montpellier phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3):698-703.
84. Chua BH, Henderson MA, Milner AD. Intraoperative radiotherapy in women with early breast cancer treated by breast-conserving therapy. *ANZ J Surg* 2011;81(1-2):65-9.
85. Rodriguez-Paz JM, Mark LJ, Herzer KR, Michelson JD, Grogan KL, Herman J, *et al.* A novel process for introducing a new intraoperative program: a multidisciplinary paradigm for mitigating hazards and improving patient safety. *Anesth Analg* 2009;108(1):202-10.
86. Philipsson C, Simon S, Vandekerckhove C, Hertens D, Veys I, Noterman D, *et al.* Early invasive cancer and partial intraoperative electron radiation therapy of the breast: experience of the Jules Bordet Institute. *Int J Breast Cancer* 2014;2014:627352.
87. Bromberg SE, de Moraes Hanriot R, Pinto Nazario AC. Intraoperative radiotherapy as a protocol for the treatment of initial breast cancer. *Einstein* 2013;11(4):439-45.
88. Istituto superiore di sanità, Rosi A, Viti V. Guidelines for quality assurance in intra-operative radiation therapy. Roma: ISS; 2003.
89. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Audit du contrôle de qualité interne et externe des installations de radiothérapie externe. Mise au point n°2 [En ligne] 2015.
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2282a60c01e2dcf1f972a2e9682848cf.pdf
90. American Association of Physicists in Medicine Committee. Intraoperative radiation therapy using mobile electron linear accelerators. College park: AAPM; 2006.
https://www.aapm.org/pubs/reports/RPT_92.pdf
91. Kawamura M, Itoh Y, Sawaki M, Kikumori T, Tsunoda N, Kamomae T, *et al.* A phase I/II trial of intraoperative breast radiotherapy in an Asian population: 5-year results of local control and cosmetic outcome. *Radiat Oncol* 2015;10:150.
92. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, Viale G, Rotmensz N, Sangalli C, *et al.* Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol* 2013;14(13):1269-77.
93. Lemanski C, Azria D, Gourgon-Bourgade S, Ailleres N, Pastant A, Rouanet P, *et al.* Electrons for intraoperative radiotherapy in selected breast-cancer patients: late results of the Montpellier phase II trial. *Radiat Oncol* 2013;8:191.
94. Hanna SA, de Barros AC, de Andrade FE, Bevilacqua JL, Piato JR, Pelosi EL, *et al.* Intraoperative radiation therapy in early breast cancer using a linear accelerator outside of the operative suite: an "image-

- guided" approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89(5):1015-23.
95. Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, Bulsara M, Wenz F, Saunders C, *et al.* Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* 2010;376(9735):91-102.
96. Wang X, Liu J, Wang W, GFeng Q, Wang X. Clinical analysis of intraoperative radiotherapy during breast-conserving surgery of early breast cancer in the Chinese Han population. *Oncotarget* 2015;6(40):43120-6.
97. Cuzick J. Radiotherapy for breast cancer, the TARGIT-A trial. *Lancet* 2014;383(9930):1716.
98. Vaidya JS, Bulsara M, Wenz F, Joseph D, Saunders C, Massarut S, *et al.* Pride, prejudice, or science: attitudes towards the results of the TARGIT-A Trial of targeted intraoperative radiation therapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92(3):491-7.
99. Hepel J, Wazer DE. A flawed study should not define a new standard of care. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91(2):255-7.
100. Zietman A. Letters regarding the TARGIT-A Trial: the Editor's Introduction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92(5):951-2.
101. Silverstein MJ, Fastner G, Maluta S, Reitsamer R, Goer DA, Vicini F, *et al.* Intraoperative radiation therapy: a critical analysis of the ELIOT and TARGIT trials. Part 2. TARGIT. *Ann Surg Oncol* 2014;21(12):3793-9.
102. Haviland JS, A'Hern R, Bentzen SM, Whelan T, Bliss JM. Radiotherapy for breast cancer, the TARGIT-A trial. *Lancet* 2014;383(9930):1716-7.
103. Haviland JS, Bliss JM, Bentzen SM, Cuzick J. In Regard to Vaidya *et al.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92(5):954-5.
104. Wazer DE, Hepel JT, Riker AI, Harness JK, Chung C, Khan AJ, *et al.* In Regard to Vaidya *et al.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92(5):952-3.
105. Reitsamer R, Fastner G, Kopp M, Menzel C, Sedlmayer F. Intraoperative radiotherapy for early breast cancer. *Lancet* 2010;376(9747):1141; author reply 3-4.
106. Harris EE, Small W, Jr., Holmes D, Grobmyer S, Pavord D, Rice JS, *et al.* In regard to Hepel and Wazer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92(5):955-7.
107. Yarnold J, Offersten BV, Olivetto I, Poortmans P, Sarin R. Radiotherapy for breast cancer, the TARGIT-A trial. *Lancet* 2014;383(9930):1717-8.
108. Vaidya JS, Bulsara M, Wenz F, Joseph D, Saunders C, Massarut S, *et al.* In Regard to Hepel and Wazer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92(5):953-4.
109. Food and Drug Administration. Guidance for industry. Non inferiority clinical trials. Silver Spring: FDA; 2010.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/%20Guidances/UCM202140.pdf;%202010>
110. Kirby A, Hanna G, Wilcox M, MacKenzie M. In Regard to Vaidya *et al.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92(5):957-8.
111. Esposito E, Anninga B, Honey I, Ross G, Rainsbury D, Laws S, *et al.* Is IORT ready for roll-out? *Ecancelmedicalscience* 2015;9:516.
112. Piaggio G, Elbourne DR, Pocock SJ, Evans SJ, Altman DG. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: extension of the CONSORT 2010 statement. *JAMA* 2012;308(24):2594-604.
113. Kraus-Tiefenbacher U, Bauer L, Kehrer T, Hermann B, Melchert F, Wenz F. Intraoperative radiotherapy (IORT) as a boost in patients with early-stage breast cancer: acute toxicity. *Onkologie* 2006;29(3):77-82.
114. Wong WW, Pockaj BA, Vora SA, Halyard MY, Gray RJ, Schild SE. Six-year outcome of a prospective study evaluating tumor bed boost with intra-operative electron irradiation followed by whole-breast irradiation for early-stage breast cancer. *Breast J* 2014;20(2):125-30.
115. Fastner G, Sedlmayer F, Merz F, Deutschmann H, Reitsamer R, Menzel C, *et al.* IORT with electrons as boost strategy during breast conserving therapy in limited stage breast cancer: long term results of an ISORT pooled analysis. *Radiother Oncol* 2013;108(2):279-86.

116. Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, Wenz F, Massarut S, Keshtgar M, *et al.* Long-term results of targeted intraoperative radiotherapy (Targit) boost during breast-conserving surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(4):1091-7.
117. Zhou SF, Shi WF, Meng D, Sun CL, Jin JR, Zhao YT. Interoperative radiotherapy of seventy-two cases of early breast cancer patients during breast-conserving surgery. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13(4):1131-5.
118. Mussari S, Sabino Della Sala W, Busana L, Vannoni V, Eccher C, Zani B, *et al.* Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons in breast cancer. First report on late toxicity and cosmetic results from a single-institution experience. *Strahlenther Onkol* 2006;182(10):589-95.
119. Leonardi MC, Ivaldi GB, Santoro L, Lazzari R, Ferrari A, Morra A, *et al.* Long-term side effects and cosmetic outcome in a pool of breast cancer patients treated with intraoperative radiotherapy with electrons as sole treatment. *Tumori* 2012;98(3):324-30.
120. Zur M, Shai A, Levi M, Bitterman A, Shiloni E, Ben Yosef R, *et al.* Short-term complications of intraoperative radiotherapy for early breast cancer. *J Surg Oncol* 2016.
121. Sperk E, Welzel G, Keller A, Kraus-Tiefenbacher U, Gerhardt A, Sutterlin M, *et al.* Late radiation toxicity after intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer: results from the randomized phase III trial TARGIT A. *Breast Cancer Res Treat* 2012;135(1):253-60.
122. Rampinelli C, Bellomi M, Ivaldi GB, Intra M, Raimondi S, Meroni S, *et al.* Assessment of pulmonary fibrosis after radiotherapy (RT) in breast conserving surgery: comparison between conventional external beam RT (EBRT) and intraoperative RT with electrons (ELIOT). *Technol Cancer Res Treat* 2011;10(4):323-9.
123. Maluta S, Dall'Oglio S, Marciali N, Gabbani M, Franchini Z, Pietrarota P, *et al.* Accelerated partial breast irradiation using only intraoperative electron radiation therapy in early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(2):e145-52.
124. Hershko D, Abdah-Bortnyak R, Nevelsky A, Gez E, Fried G, Kuten A. Breast-conserving surgery and intraoperative electron radiotherapy in early breast cancer: experience at the Rambam Health Care Campus. *Isr Med Assoc J* 2012;14(9):550-4.
125. Elsberger B, Romsauerova A, Vinnicombe S, Whelehan P, Brown DC, Dewar JA, *et al.* Comparison of mammographic findings after intraoperative radiotherapy or external beam whole breast radiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2014;40(2):163-7.
126. Engel D, Schnitzer A, Brade J, Blank E, Wenz F, Suetterlin M, *et al.* Are mammographic changes in the tumor bed more pronounced after intraoperative radiotherapy for breast cancer? Subgroup analysis from a randomized trial (TARGIT-A). *Breast J* 2013;19(1):92-5.
127. Rivera R, Smith-Bronstein V, Villegas-Mendez S, Rayhanabad J, Sheth P, Rashtian A, *et al.* Mammographic findings after intraoperative radiotherapy of the breast. *Radiol Res Pract* 2012;2012:758371.
128. Keshtgar MR, Williams NR, Bulsara M, Saunders C, Flyger H, Cardoso JS, *et al.* Objective assessment of cosmetic outcome after targeted intraoperative radiotherapy in breast cancer: results from a randomised controlled trial. *Breast Cancer Res Treat* 2013;140(3):519-25.
129. Welzel G, Boch A, Sperk E, Hofmann F, Kraus-Tiefenbacher U, Gerhardt A, *et al.* Radiation-related quality of life parameters after targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy in patients with breast cancer: results from the randomized phase III trial TARGIT-A. *Radiat Oncol* 2013;8:9.
130. Pavy JJ, Denekamp J, Letschert J. Late effects toxicity scoring: the SOMA scale. *Radiother Oncol* 1995;35(1):11-5.
131. Senthil S, Link E, Chua BH. Cosmetic outcome and seroma formation after breast-conserving surgery with intraoperative radiation therapy boost for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(2):e139-44.
132. Chang DW, te Marvelde L, Chua BH. Prospective study of local control and late radiation toxicity after intraoperative radiation therapy boost for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88(1):73-9.
133. Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical, Royal Australasian College of Surgeons. Intraoperative radiation

therapy. Horizon scanning report. Canberra: Commonwealth of Australia; 2004.

[http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publications.nsf/Content/211ABF81A69CA39DCA2575AD0080F3DC/\\$File/Intraoperative%20Radiation%20Therapy%20April2004.pdf](http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publications.nsf/Content/211ABF81A69CA39DCA2575AD0080F3DC/$File/Intraoperative%20Radiation%20Therapy%20April2004.pdf)

134. Cuncins-Hearn A, Saunders C, Walsh D, Borg M, Buckingham J, Frizelle F, *et al.* A systematic review of intraoperative radiotherapy in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2004;85(3):271-80.

135. National Health Committee. Intraoperative radiotherapy (IORT). Wellington: NHC; 2015.

http://nhc.health.govt.nz/system/files/documents/publications/intraoperative_radiotherapy_consultation.pdf

136. Technology Assessment Unit of the McGill University Health Centre (MUHC), Almeida ND, Dendukuri N. Single-dose intraoperative radiotherapy using intrabeam® for early-stage breast cancer : an update. Report number : 76. Montreal: McGill University Health Centre; 2015.

https://www.mcgill.ca/tau/files/tau/muhc_tau_2015_76_intrabeam_a.pdf

137. National Institute for Health and Care Excellence. INTRABEAM Radiotherapy System for the adjuvant treatment of early breast cancer [ID 618]. Responses to consultees and commentator comments on the draft remit and draft scope (pre-referral). Multiple technology appraisal (MTA). Manchester: NICE; 2013.

<http://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag353/documents/breast-cancer-intrabeam-radiosurgery-system-nice-response-to-consultee-and-commentators-comments-on-scope2>

138. National institute for Health and Care Excellence. NICE to recommend new breast cancer radiotherapy treatment alongside further research [En ligne] 2014.

<https://www.nice.org.uk/news/press-and-media/nice-to-recommend-new-breast-cancer-radiotherapy-treatment-alongside-further-research>

139. Royal College of Radiologists. Multiple technology appraisal (MTA) INTRABEAM photon radiosurgery system for adjuvant treatment of early breast cancer. Response by the Royal College of Radiologists. London: RCR; 2014.

https://www.rcr.ac.uk/sites/default/files/docs/newsroom/pdf/ACD_INTRABEAM_RCR%20response_15Aug2014.pdf

140. National Institute for Health and Care Excellence. The Intrabeam Radiotherapy System for the adjuvant treatment of early breast cancer. Multiple technology appraisal (MTA). Manchester: NICE; 2014.

<https://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag353/documents/breast-cancer-early-intrabeam-radiotherapy-system-id618-request-for-further-information2>

141. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux, Dussault FP, Moqadem K. Efficacité de la radiothérapie peropératoire. Note informative. Québec: Gouvernement du Québec; 2015.

https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Oncologie/INESSS_Efficacite_de_la_radiotherapie_peroperatoire.pdf

142. German Society of Radiation Oncology (DEGRO), Sedlmayer F, Sautter-Bihl ML, Budach W, Dunst J, Fastner G, *et al.* DEGRO practical guidelines: radiotherapy of breast cancer I: radiotherapy following breast conserving therapy for invasive breast cancer. *Strahlenther Onkol* 2013;189(10):825-33.

143. Sauer R, Sautter-Bihl ML, Budach W, Feyer P, Harms W, Souchan R, *et al.* Accelerated partial breast irradiation. Consensus statement of 3 German Oncology societies. *Cancer* 2007;110(6):1187-94.

144. Leonardi MC, Maisonneuve P, Mastropasqua MG, Morra A, Lazzari R, Dell'Acqua V, *et al.* Accelerated partial breast irradiation with intraoperative electrons: using GEC-ESTRO recommendations as guidance for patient selection. *Radiother Oncol* 2013;106(1):21-7.

145. Sperk E, Astor D, Keller A, Welzel G, Gerhardt A, Tuschy B, *et al.* A cohort analysis to identify eligible patients for intraoperative radiotherapy (IORT) of early breast cancer. *Radiat Oncol* 2014;9:154.

146. Abbott AM, Dossett LA, Loftus L, Sun W, Fulp W, Sokol GH, *et al.* Intraoperative radiotherapy for early breast cancer and age: clinical characteristics and outcomes. *Am J Surg* 2015;210(4):624-8.

147. Azria D, Lemanski C. Intraoperative radiotherapy for breast cancer. *Lancet* 2014;383(9917):578-81.

148. Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T, *et al.* 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation.

ation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2016;387(10015):229-38.

149. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, *et al.* Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305(6):569-75.

150. Carvalho BP, Frasson AL, Santos MM, de Barros N. Mammography findings following electron intraoperative radiotherapy or external radiotherapy for breast cancer treatment. *Eur J Radiol* 2011;79(2):e7-e10.

151. Cracco S, Semprini G, Cattin F, Gregoraci G, Zeppieri M, Isola M, *et al.* Impact of intraoperative radiotherapy on cosmetic outcome and complications after oncoplastic breast surgery. *Breast J* 2015;21(3):285-90.

152. Della Sala SW, Pellegrini M, Bernardi D, Franzoso F, Valentini M, Di Michele S, *et al.* Mammographic and ultrasonographic comparison between intraoperative radiotherapy (IORT) and conventional external radiotherapy (RT) in limited-stage breast cancer, conservatively treated. *Eur J Radiol* 2006;59(2):222-30.

153. Frasson AL, Zerwes FP, Braga AP, Barbosa FS, Koch HA. Intraoperative radiotherapy in the conventional linear accelerator room for early breast cancer treatment: an alternative choice in developing countries. *J Exp Clin Cancer Res* 2007;26(3):379-84.

154. Kimple RJ, Klauber-DeMore N, Kuzmiak CM, Pavic D, Lian J, Livasy CA, *et al.* Cosmetic outcomes for accelerated partial breast irradiation before surgical excision of early-stage breast cancer using single-dose intraoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(2):400-7.

155. Merdad AA, Bahadur YA, Fawzy EE, Hassouna AH, Eltaher MM, Alghaithy ZK, *et al.* Phase II study on the use of intraoperative radiotherapy in early breast cancer. *Saudi Med J* 2013;34(11):1133-8.

156. Sacchini V, Beal K, Goldberg J, Montgomery L, Port E, McCormick B. Study of quadrant high-dose intraoperative radiation therapy for early-stage breast cancer. *Br J Surg* 2008;95(9):1105-10.

157. Welzel G, Hofmann F, Blank E, Kraus-Tiefenbacher U, Hermann B, Sutterlin M, *et al.* Health-related quality of life after breast-conserving surgery and intraoperative radiotherapy for breast cancer using low-kilovoltage X-rays. *Ann Surg Oncol* 2010;17 Suppl 3:359-67.

158. Zhang L, Zhou Z, Mei X, Yang Z, Ma J, Chen X, *et al.* Intraoperative radiotherapy versus whole-breast external beam radiotherapy in early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(27):e1143.

159. Vanoni V, Bou Selman S, Mussari S, Menegotti L, Rosa M, Tomio L. External beam radiation therapy versus intraoperative radiation therapy for breast-conserving therapy: a large single-institution matched-pair evaluation. *Poster Viewing Abstracts* 2014;90(1S):S261.

160. Blank E, Kraus-Tiefenbacher U, Welzel G, Keller A, Bohrer M, Sutterlin M, *et al.* Single-center long-term follow-up after intraoperative radiotherapy as a boost during breast-conserving surgery using low-kilovoltage x-rays. *Ann Surg Oncol* 2010;17 Suppl 3:352-8.

161. Forouzannia A, Harness JK, Carpenter MM, Ash RB, Williams V, Gonzalez MM, *et al.* Intraoperative electron radiotherapy boost as a component of adjuvant radiation for breast cancer in the community setting. *Am Surg* 2012;78(10):1071-4.

162. Kraus-Tiefenbacher U, Welzel G, Brade J, Hermann B, Siebenlist K, Wasser KS, *et al.* Postoperative seroma formation after intraoperative radiotherapy using low-kilovoltage X-rays given during breast-conserving surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77(4):1140-5.

163. Reitsamer R, Peintinger F, Sedlmayer F, Kopp M, Menzel C, Cimpoa W, *et al.* Intraoperative radiotherapy given as a boost after breast-conserving surgery in breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2002;38(12):1607-10.

164. Reitsamer R, Sedlmayer F, Kopp M, Kametrise G, Menzel C, Deutschmann H, *et al.* The Salzburg concept of intraoperative radiotherapy for breast cancer: results and considerations. *Int J Cancer* 2006;118(11):2882-7.

165. Tuschy B, Berlit S, Romero S, Sperk E, Wenz F, Kehl S, *et al.* Influence of age on short-term complications after intraoperative radiotherapy in women after

breast-conserving surgery. *Anticancer Res* 2013;33(9):3995-9.

166. Tuschy B, Berlit S, Romero S, Sperk E, Wenz F, Kehl S, *et al.* Clinical aspects of intraoperative radiotherapy in early breast cancer: short-term complications after IORT in women treated with low energy x-rays. *Radiat Oncol* 2013;8:95.

167. Wasser K, Schoeber C, Kraus-Tiefenbacher U, Bauer L, Brade J, Teubner J, *et al.* Early mammographic and sonographic findings after intraoperative radiotherapy (IORT) as a boost in patients with breast cancer. *Eur Radiol* 2007;17(7):1865-74.

168. Wasser K, Ruch M, Brade J, Schoeber C, Kraus-Tiefenbacher U, Schnitzer A, *et al.* Do structural changes in the tumour bed after intraoperative radiotherapy (IORT) of breast cancer complicate the evaluation of

mammograms in a long-term follow-up? *Eur J Radiol* 2012;81(3):e255-9.

169. Wenz F, Welzel G, Blank E, Hermann B, Steil V, Sütterlin M, *et al.* Intraoperative radiotherapy as a boost during breast-conserving surgery using low-kilovoltage X-rays: the first 5 years of experience with a novel approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77(5):1309-14.

170. Piroth MD, Fishedick K, Wein B, Heindrichs U, Piroth DM, Holy R, *et al.* Fat necrosis and parenchymal scarring after breast-conserving surgery and radiotherapy with an intraoperative electron or fractionated, percutaneous boost: a retrospective comparison. *Breast Cancer* 2014;21(4):409-14.

Participants

► **Les sociétés savantes et associations professionnelles suivantes ont été sollicitées pour l'élaboration de cette évaluation :**

- Conseil National Professionnel d'Anesthésie-Réanimation (CNPAR)
- Conseil National Professionnel des Pathologistes (CNPP)
- Union Nationale des Associations d'Infirmiers(ères) de Bloc Opératoire Diplômé(e)s d'Etat (UNAIBODE)
- Conseil National Professionnel de Radiothérapie Oncologique (CNPRO)
- Conseil Professionnel de la Radiologie française (CNRF)
- Société française de physique médicale (SFPM)
- Société Française de Chirurgie Oncologique (SFCO)
- Société française de radioprotection (SFRP)
- Conseil national professionnel d'oncologie médicale (CNPOM)
- Association Française des Ingénieurs Biomédicaux (AFIB)
- Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (UNICANCER)
- Autorité de sûreté nucléaire (ASN)
- Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN)
- Association « Vivre comme avant »
- Association « Essentielles »
- Association « Europa Donna (Forum France) »

Fiche descriptive

| Intitulé | Descriptif |
|--|--|
| Méthode de travail | Evaluation d'une technologie de santé |
| Date de mise en ligne | Mai 2016 |
| Date d'édition | Uniquement disponible sous format électronique sur www.has-sante.fr |
| Objectif(s) | <p>Les objectifs de ce travail sont d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la radiothérapie peropératoire dans le cancer du sein, en cherchant à définir la population éligible à cette technique et préciser les conditions de réalisation.</p> <p>La méthode est basée sur l'analyse de la littérature et le recueil de l'avis argumenté des parties prenantes du domaine.</p> |
| Demandeur | Direction générale de l'offre de soins (DGOS) et Institut National du Cancer (INCa) |
| Promoteur | Haute Autorité de santé (HAS), service évaluation des actes professionnels (SEAP) |
| Pilotage du projet | <p>Coordination : Véronique DAURAT, chef de projet, SEAP (chef de service : Michèle MORIN-SURROCA) adjoint au chef de service : Marc GUERRIER)</p> <p>Secrétariat : Louise TUIL, assistante, SEAP</p> |
| Professionnel(s) concerné(s) et participants | <p>Expertise externe à la HAS (cf. Chapitre 2.6) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Association Française des Ingénieurs Biomédicaux, • Associations : « Vivre comme avant », « Essentielles », « Europa Donna (Forum France) » • Autorité de sûreté nucléaire, • Conseil National Professionnel d'Anesthésie-Réanimation, • Conseil National Professionnel d'oncologie médicale, • Conseil National Professionnel de Radiothérapie Oncologique, • Conseil National Professionnel des Pathologistes, • Conseil Professionnel de la Radiologie française, • Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (UNICANCER), • Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire, • Société Française de Chirurgie Oncologique, • Société française de radioprotection, • Société française de physique médicale, • Union Nationale des Associations d'Infirmiers(ères) de Bloc Opératoire Diplômé(e)s d'Etat |
| Recherche documentaire | Réalisée par Emmanuelle BLONDET, documentaliste, avec l'aide de Sylvie LASCOLS et Maud LEFEVRE assistantes documentalistes, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, chef du service documentation - veille, et Christine DEVAUD, adjointe au chef de service (cf. Annexe 1) |
| Auteurs de l'argumentaire | <p>Véronique DAURAT, chef de projet, SEAP, sous la responsabilité de Marc GUERRIER, adjoint au chef de service, SEAP</p> <p>Chapitre 6, analyse médico-économique : Sylvain DRUAIS, chef de projet SEESP, sous la responsabilité d'Olivier SCEMAMA, adjoint au chef de service, SEESP</p> |
| Validation | <p>Examen par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS) Collège de la HAS : avril 2016</p> <p>Collège de la HAS : mois année</p> |
| Autres formats | Pas d'autre format que le format électronique disponible sur www.has-sante.fr |
| Documents d'accompagnement | Feuille de route (mai 2015), note de cadrage (octobre 2015), décision HAS (avril 2016), avis HAS (avril 2016), disponibles sur www.has-sante.fr |



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr