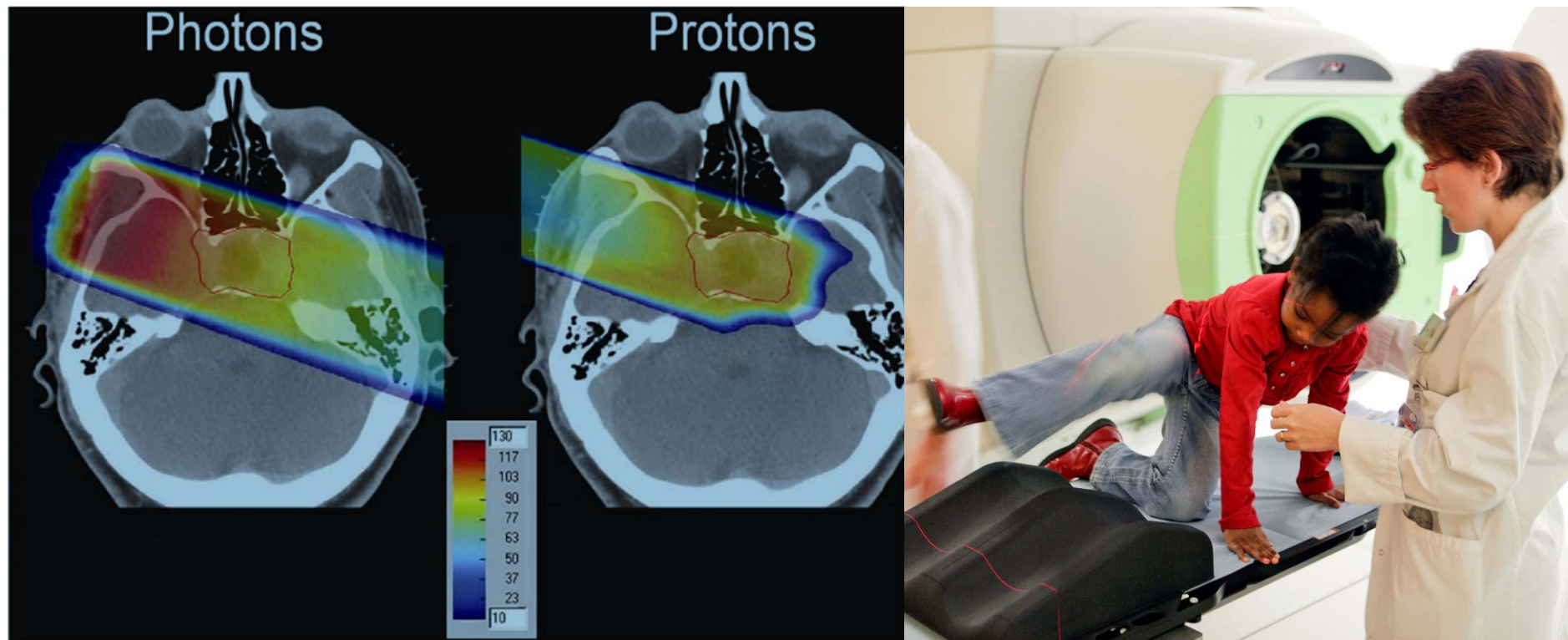


SYNTHÈSE

HADRONTHÉRAPIE CHEZ L'ENFANT

MISE À JOUR DES DONNÉES PROBANTES CONCERNANT 15 CANCERS PÉDIATRIQUES





Le Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé

Le Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé est un parastatal, créé par la loi-programme (1) du 24 décembre 2002 (articles 259 à 281), sous tutelle du Ministre de la Santé publique et des Affaires sociales. Il est chargé de réaliser des études éclairant la décision politique dans le domaine des soins de santé et de l'assurance maladie.

Conseil d'Administration

	Membres effectifs	Membres suppléants
Président	Pierre Gillet	
Fonctionnaire dirigeant de l'INAMI (vice président)	Jo De Cock	Benoît Collin
Président du SPF Santé publique (vice président)	Dirk Cuypers	Christiaan Decoster
Président du SPF Sécurité sociale (vice président)	Frank Van Massenhove	Jan Bertels
Administrateur général de l'AFMPS	Xavier De Cuyper	Greet Musch
Représentants du ministre de la Santé publique	Brieuc Van Damme	Koen Vandewoude
	Ri De Ridder	Yolande Avontroodt
Représentants du ministre des Affaires sociales	Bert Winnen	Magali Pirson
	Johan De Haes	Dirk Ramaekers
Représentants du Conseil des ministres	Jean-Noël Godin	Natacha Beugnier
	Marc Loix	Tijs Neutens
Agence intermutualiste	Michiel Callens	Frank De Smet
	Patrick Verertbruggen	Jean-Marc Laasmans
	Xavier Brenez	Geert Messiaen
Organisations professionnelles représentatives des médecins	Marc Moens	Roland Lemye
	Jean-Pierre Baeyens	Rita Cuypers
Organisations professionnelles représentatives des infirmiers	Ellen De Wandeler	Ludo Meyers
	Myriam Hubinon	Olivier Thonon
Fédérations hospitalières	Johan Pauwels	Katrien Kesteloot
	Jean-Claude Praet	Pierre Smiets
Partenaires sociaux	Rita Thys	Catherine Rutten
	Paul Palsterman	Celien Van Moerkerke
Chambre des Représentants	<i>En cours de désignation</i>	



Contrôle

Commissaire du Gouvernement

Steven Sterckx

Directie

Directeur Général
Directeur Général Adjoint
Directeurs du programme d'études

Raf Mertens
Christian Léonard
Kristel De Gauquier
Dominique Paulus

Contact

Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE)
Doorbuilding (10^e étage)
Boulevard du Jardin Botanique, 55
B-1000 Bruxelles
Belgique

T +32 [0]2 287 33 88

F +32 [0]2 287 33 85

info@kce.fgov.be

<http://www.kce.fgov.be>

SYNTHÈSE

HADRONTHÉRAPIE CHEZ L'ENFANT

MISE À JOUR DES DONNÉES PROBANTES CONCERNANT 15 CANCERS PÉDIATRIQUES

ROOS LEROY, NADIA BENAHMED, FRANK HULSTAERT, FRANÇOISE MAMBOURG, NICOLAS FAIRON, LIESBET VAN EYCKEN, DIRK DE RUYSSCHER



COLOPHON

Titre :	Hadronthérapie chez l'enfant – Mise à jour des données probantes concernant 15 cancers pédiatriques – Synthèse
Auteurs :	Roos Leroy (KCE), Nadia Benahmed (KCE), Frank Hulstaert (KCE), Françoise Mambourg (KCE), Nicolas Fairon (KCE), Liesbet Van Eycken (Stichting Kankerregister – Fondation Registre du Cancer), Dirk De Ruyscher (KU Leuven)
Coordinateur de projet :	Marijke Eyssen (KCE)
Relecture :	Raf Mertens (KCE), Sabine Stordeur (KCE), Geneviève Veereman (KCE)
Experts externes :	Edward Baert (UGent), Yves Benoit (UGent), Sylviane Carbonnelle (AFCN – FANC), Olivier de Witte (Erasmus; ULB), Bart Depreitere (KU Leuven), Lorraine Donnay (Clinique & Maternité Sainte-Elisabeth, Namur), Hilde Engels (RIZIV – INAMI), Nancy Van Damme (Stichting Kankerregister – Fondation Registre du Cancer), Paul Van Houtte (Institut Jules Bordet; ULB), Claudia Wild (Ludwig Boltzmann Institute, Austria)
Validateurs externes :	Gudrun Goitein (Since September 2014 retired from Paul Scherrer Institute, Villigen, Switzerland), Edward C. Halperin (New York Medical Centre, US), Stefaan Van Gool (KU Leuven)
Remerciements :	Kris Henau (Stichting Kankerregister – Fondation Registre du Cancer), Mattias Neyt (KCE), Jo Robays (KCE), Chris Segaeert (RIZIV – INAMI), Beate Timmerman (Westdeutsches Protonentherapiezentrum Essen, Germany), Leen Verleye (KCE)
Autres intérêts déclarés :	Aucun intérêt déclaré
Layout :	Ine Verhulst
Crédits photo :	L'image de couverture de gauche est reproduite avec l'autorisation de Sage Publications, Inc. L'image de couverture de droite est reproduite avec l'autorisation de Eric Bouvet / Institut Curie (ref. 4487)

Disclaimer :

- **Les experts externes ont été consultés sur une version (préliminaire) du rapport scientifique. Leurs remarques ont été discutées au cours des réunions. Ils ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et n'étaient pas nécessairement d'accord avec son contenu.**
- **Une version (finale) a ensuite été soumise aux validateurs. La validation du rapport résulte d'un consensus ou d'un vote majoritaire entre les validateurs. Les validateurs ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et ils n'étaient pas nécessairement tous les trois d'accord avec son contenu.**
- **Enfin, ce rapport a été approuvé à l'unanimité par le Conseil d'administration.**
- **Le KCE reste seul responsable des erreurs ou omissions qui pourraient subsister de même que des recommandations faites aux autorités publiques.**



Date de publication : 8 janvier 2015
Domaine : Health Technology Assessment (HTA)
MeSH : Proton therapy; Heavy ions; Radiotherapy; Review [Publication type]
Classification NLM : WN 250.5.P7
Langue : Français
Format : Adobe® PDF™ (A4)
Dépot légal : D/2015/10.273/02

Copyright : Les rapports KCE sont publiés sous Licence Creative Commons « by/nc/nd »
<http://kce.fgov.be/fr/content/a-propos-du-copyright-des-rapports-kce>.



Comment citer ce rapport ?

Leroy R, Benahmed N, Hulstaert F, Mambourg F, Fairon N, Van Eycken L, De Ruyscher D.. Hadronthérapie chez l'enfant – Mise à jour des données probantes concernant 15 cancers pédiatriques –Synthèse. Health Technology Assessment (HTA). Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2015. KCE Reports 235Bs. D/2015/10.273/02.

Ce document est disponible en téléchargement sur le site Web du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé.



■ PRÉFACE

S'il est un domaine des soins de santé qui suscite beaucoup d'émotions, c'est bien l'oncologie pédiatrique. Voir un enfant souffrir, le voir mourir, nous est non seulement insupportable, mais réveille en nous un sentiment de révolte, un appel à essayer tout ce qui est à notre portée afin de pouvoir le sauver. Et voilà cette nouvelle technique d'irradiation, à la pointe du progrès, et qui semble porter en elle la promesse de pouvoir apporter justement ce petit quelque chose en plus. Une irradiation qui est au moins aussi efficace contre la tumeur, mais qui occasionne clairement moins de dégâts aux tissus environnants et qui, partant, causerait aussi moins de tumeurs secondaires induites par l'irradiation. Les modélisations physiques sont convaincantes, les simulations prometteuses et l'expérience clinique apparemment positive.

Les enjeux ne sont pas des moindres, loin s'en faut, et pas seulement parce qu'il s'agit du cancer chez les enfants. La facture pour un nouveau centre de proton-thérapie se chiffre rapidement à 30 millions d'euro voire plus, et les coûts d'exploitation sont à l'avenant. Ceux qui se sont engagés sur cette voie, en deviennent fort logiquement d'ardents défenseurs et ils se battent fermement pour conquérir une place dans le paysage des soins de santé. L'expérience a montré que la diffusion de ce genre de technologies de pointe ne peut de toute façon pas être stoppée, ce qui est par ailleurs confirmé par les événements récents.

Après de gigantesques investissements de par le monde, après avoir traité au moins 120 000 patients, n'est-il pas honteux qu'il n'y ait toujours quasi aucune preuve définitive de la supériorité de cette technique pour les enfants ? Alors que, pour une faible fraction des coûts d'investissements, des études multicentriques internationales de bonne qualité pourraient à relativement brève échéance apporter les données nécessaires, les centres et leurs protagonistes continuent à se profiler comme des petites et moyennes entreprises (PME) qui rivalisent entre eux pour attirer les patients. Et ce n'est pas du côté des fabricants de ces infrastructures lourdes qu'il faut s'attendre à un soutien pour de telles études.

La réponse à la question posée par l'INAMI qui désirait savoir si l'on dispose actuellement de plus de données probantes au sujet des indications thérapeutiques pédiatriques remboursées, reste donc désolante. Dans l'attente des résultats des quelques rares études en cours, il n'y a vraisemblablement pas d'autre choix que de laisser à ces enfants le bénéfice du doute, mais sans aucune garantie que le bilan final sera positif. Bref : *too little, too late*.

Christian LÉONARD
Directeur Général Adjoint

Raf MERTENS
Directeur Général



■ RÉSUMÉ

1. INTRODUCTION

En 2014, il n'existe pas d'installation de production d'hadrons à visée thérapeutique en Belgique ; les citoyens belges pour lesquels une hadronthérapie (c.-à-d. protonthérapie (PBT) ou radiothérapie par ions carbone (CIRT)) est indiquée sont envoyés à l'étranger. Depuis septembre 2014 (et jusqu'à la fin du mois de septembre 2017), les frais liés à l'hadronthérapie (traitement, transport et hébergement) sont remboursés si le diagnostic figure sur la liste des indications éligibles^a et si le Conseil d'accord pour l'accompagnement de l'hadronthérapie approuve la demande.

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité clinique de la protonthérapie (ou radiothérapie par ions carbone) pour les indications spécifiques aux enfants actuellement remboursées par l'INAMI. Les indications suivantes sont considérées :

Protonthérapie

- Chondrosarcome de la base du crâne
- Chordome de la base du crâne et (para)spinal
- Craniopharyngiome
- Épendymome
- Esthésioneuroblastome
- Sarcome d'Ewing
- Germinome du système nerveux central (SNC)
- Gliome de bas grade (y compris des voies optiques)
- Médulloblastome/tumeurs neuroectodermiques primitives (PNET)
- Ostéosarcome non résécable
- Sarcome pelvien
- Tumeurs parenchymateuses pinéales (autres que le pinéoblastome)
- Rétinoblastome
- Rhabdomyosarcome
- Sarcome para-spinal (type adulte) des tissus mous

a <http://www.riziv.fgov.be/fr/professionnels/etablisements-services/hopitaux/soins/Pages/Hadron-english.aspx> . Comme la PBT & CIRT sont étudiées pour les ostéosarcomes, 16 indications sont décrites dans ce rapport pour un ensemble de 15 cancers pédiatriques.



Radiothérapie par ions carbone

- Ostéosarcome de haut grade non résécable ou réséqué de manière incomplète avec ou sans métastases

2. MÉTHODES

Une recherche systématique de publications pertinentes a été réalisée dans les bases de données bibliographiques OVID-Medline, EMBASE et la Cochrane Library afin d'identifier des revues de la littérature et des études originales sur la protonthérapie et/ou la radiothérapie par ions carbone publiées entre 2007 (c.-à-d. la date de clôture de la stratégie de recherche des précédentes HTA du KCE sur l'hadronthérapie¹) et mars 2014. Les critères d'inclusion et d'exclusion, la stratégie de recherche et le diagramme de flux de la recherche documentaire sont présentés dans le supplément. Une mise à jour finale de la recherche (restreinte à OVID-Medline) a été réalisée le 11 septembre 2014.

3. RÉSULTATS

La sélection nous a permis d'identifier 21 études primaires pour les 16 indications potentielles étudiées. La majorité des études sélectionnées présentait des limitations dues à leur design non randomisé, non contrôlé et rétrospectif (p. ex., biais de sélection, biais de rappel). De plus, toutes les études souffraient de sérieuses faiblesses méthodologiques (taille d'échantillon réduite, période de recrutement prolongée, pas de critères d'inclusion ou d'exclusion clairs, schémas thérapeutiques variables, suivi court, pas d'informations sur les méthodes et les intervalles de suivi, complications évaluées dans un sous-groupe de patients uniquement, etc.). Lorsque GRADE² a été appliqué, le niveau de preuve pour tous les indicateurs de résultats a donc été très faible pour l'ensemble des tumeurs étudiées.

- Pour le rétinoblastome, la PBT diminue le risque de tumeurs malignes secondaires induites par la radiothérapie (RT) dans le champ irradié (niveau de preuve très faible). Cependant, étant donné que les tumeurs malignes solides induites par l'irradiation mettent au moins cinq à dix ans à se manifester et que le suivi maximal de la seule étude disponible n'était que de 24 mois, les résultats doivent être interprétés avec prudence.
- Pour le craniopharyngiome, il n'y a aucune différence significative entre la PBT et la radiothérapie par modulation d'intensité (IMRT) en termes de survie globale, de survie sans récurrence kystique, de survie sans récurrence nodulaire, de toxicité ou de dynamique kystique (niveau de preuve très faible).
- Les données scientifiques sont insuffisantes pour conseiller ou déconseiller l'utilisation de la PBT chez les enfants atteints de chondrosarcome, de chordome, de l'épendymome, de l'esthésioneuroblastome, de sarcome d'Ewing, de germinome du SNC, de gliome, de médulloblastome, de l'ostéosarcome non résécable (également pour la CIRT) et de rhabdomyosarcome,.
- Il n'existe aucune donnée scientifique en faveur ou au détriment de l'utilisation de la PBT chez les enfants souffrant de sarcome pelvien, de tumeurs parenchymateuses pinéales, de PNET et de sarcome des tissus mous de « type adulte » (para)spinal.

D'après les données 2004-2011 fournies par le Registre belge du cancer, on estime que 37 enfants (0-14 ans) et 14 adolescents (15-19 ans) pourraient remplir les critères pour être traités par radiothérapie/protonthérapie chaque année en Belgique.

4. CONCLUSIONS

Bien que la réduction de la dose d'irradiation aux organes et aux tissus sains ne fasse aucun doute lors de l'utilisation de la PBT, à ce jour, les données cliniques relatives à la PBT pour les cancers pédiatriques étudiées fournissent trop peu d'informations critiques sur les mesures de l'efficacité et des conséquences à long terme. Il est donc urgent de procéder à des essais cliniques comparatifs prospectifs dans ce domaine.



■ SYNTHÈSE

TABLE DES MATIÈRES

■	PRÉFACE.....	1
■	RÉSUMÉ	2
1.	INTRODUCTION	2
2.	MÉTHODES	3
3.	RÉSULTATS	3
4.	CONCLUSIONS	3
■	SYNTHÈSE	4
1.	INTRODUCTION	7
1.1.	JUSTIFICATION ET QUESTIONS DE RECHERCHE	7
1.2.	QU'EST-CE QUE L'HADRONTHÉRAPIE ?	7
	1.2.1. Protonthérapie.....	8
	1.2.2. Radiothérapie par ions carbone	9
1.3.	POURQUOI UTILISER LA PROTONTHÉRAPIE CHEZ LES ENFANTS ?	10
1.4.	PROTONTHÉRAPIE : LE SAINT-GRAAL DE LA RADIO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE ?	10
2.	REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA LITTÉRATURE.....	11
2.1.	EFFICACITÉ CLINIQUE DE LA PROTONTHÉRAPIE ET ÉLIGIBILITÉ À LA RADIOTHÉRAPIE/PROTONTHÉRAPIE PAR TYPE DE TUMEUR	11
	2.1.1. Chondrosarcome de la base du crâne	11
	2.1.2. Chordome de la base du crâne et (para)spinal.....	12
	2.1.3. Craniopharyngiome.....	12
	2.1.4. Épendymome	12
	2.1.5. Esthésioneuroblastome.....	13
	2.1.6. Sarcome d'Ewing	13
	2.1.7. Germinome du SNC.....	14
	2.1.8. Gliome de bas grade (y compris des voies optiques)	14
	2.1.9. Médulloblastome/tumeurs neuroectodermiques primitives.....	15
	2.1.10. Ostéosarcome non résécable	15



2.1.11.	Sarcome du bassin	16
2.1.12.	Tumeurs parenchymateuses pinéales	16
2.1.13.	Rétinoblastome	17
2.1.14.	Rhabdomyosarcome	17
2.1.15.	Sarcome des tissus mous (STS) de « type adulte » (para)spinal.....	18
2.2.	EFFICACITÉ CLINIQUE DE LA RADIOTHÉRAPIE PAR IONS CARBONE ET ÉLIGIBILITÉ À LA RADIOTHÉRAPIE/RADIOTHÉRAPIE PAR IONS CARBONE	18
	Ostéosarcome non résécable.....	19
3.	DISCUSSION	19
4.	MESSAGES PRINCIPAUX	21
■	RECOMMANDATIONS.....	22
■	RÉFÉRENCES	23

LISTE DES FIGURES

Figure 1 – Comparaison des profils de doses d'irradiation pour les photons et les protons.....	8
Figure 2 – Comparaison de la diffusion passive et du balayage par faisceau filiforme (actif).....	9



LISTE DES ABRÉVIATIONS & ACRONYMS

ABRÉVIATION

ADN

AFCN

BCR

CFFS

CIRT

COM

EBR

GRADE

HTA

INAMI

IMRT

KCE

NFFS

OAR

PBT

PNET

RT

SEER

SNC

SOBP

STS

DÉFINITION

Acide désoxyribonucléique

Agence Fédérale de Contrôle Nucléaire

Registre belge du cancer (Belgian Cancer Registry)

Survie sans récurrence kystique (*Cystic failure-free survival*)Radiothérapie par ions carbone (*Carbon ion radiotherapy*)

Consultation Oncologique Multidisciplinaire

Efficacité biologique relative

Méthode permettant de déterminer le niveau d'appréciation, d'élaboration et d'évaluation des recommandations (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)Évaluation des technologies de la santé (*Health Technology Assessment*)

Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité

Radiothérapie par modulation d'intensité (*Intensity modulated radiotherapy*)

Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé

Survie sans récurrence nodulaire (*Nodular failure-free survival*)Organes à risque (*Organs at risk*)Protonthérapie (*Proton beam therapy*)Tumeurs neuroectodermiques primitives (*Primitive neuroectodermal tumours*)

Radiothérapie

Base de données Surveillance, Epidemiology and End Results

Système Nerveux Central

Pic de Bragg étalé (*Spread-out Bragg peak*)

Sarcome des tissus mous



1. INTRODUCTION

1.1. Justification et questions de recherche

En 2014, il n'existe pas d'installation de production d'hadrons à visée thérapeutique en Belgique ; les citoyens belges pour lesquels une hadronthérapie est indiquée sont envoyés à l'étranger. Depuis septembre 2014 (et jusqu'à la fin du mois de septembre 2017), les frais liés à l'hadronthérapie (traitement, transport et hébergement) sont remboursés via un budget dédié de 3,6 millions d'euros par an (un montant indexé). Une liste d'indications éligibles pour les enfants (et les adultes) a été dressée^b sur base sur d'une étude de faisabilité 'Feasibility study of a Hadron Therapy Centre in Belgium' (2013).³ Le Conseil d'accord pour l'accompagnement de l'hadronthérapie évalue chaque demande et décide si le traitement doit être remboursé.

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité clinique de la protonthérapie (ou radiothérapie par ions carbone) dans les indications spécifiques aux enfants actuellement remboursées par l'INAMI. Les indications suivantes sont considérées :

Protonthérapie

- Chondrosarcome de la base du crâne
- Chordome de la base du crâne et (para)spinal
- Craniopharyngiome
- Épendymome
- Esthésioneuroblastome
- Sarcome d'Ewing
- Germinome du SNC
- Gliome de bas grade (y compris des voies optiques)
- Médulloblastome/tumeurs neuroectodermiques primitives (PNET)
- Ostéosarcome non résécable
- Sarcome pelvien

- Tumeurs parenchymateuses pinéales (autres que le pinéoblastome)
- Rétinoblastome
- Rhabdomyosarcome
- Sarcome para-spinal (type adulte) des tissus mous

Radiothérapie par ions carbone

- Ostéosarcome de haut grade non résécable ou réséqué de manière incomplète avec ou sans métastases

1.2. Qu'est-ce que l'hadronthérapie ?

L'hadronthérapie, ou radiothérapie par particules chargées, est un traitement basé sur des faisceaux de protons ou d'autres particules chargées, comme le carbone, l'hélium, le néon ou le silicium. À l'heure actuelle, **seuls les protons et les ions carbone** font l'objet d'une utilisation clinique.⁴ Dans le monde, plus de 120 000 patients ont été traités au moyen de la thérapie par particules depuis 1954 : plus de 13 000 par ions carbone et plus de 105 000 par protonthérapie.⁴ La protonthérapie chez les enfants n'a été introduite qu'il y a quelques décennies. Aux États-Unis, les patients pédiatriques constituaient 13 % de l'ensemble des patients traités par PBT en 2012.⁵

Le rayonnement photonique (c.-à-d. la radiothérapie classique) libère la majorité de son énergie sous la surface de la peau et dans les tissus sains lors de sa pénétration (« dose proximale »), il atteint ensuite le site cible (la tumeur) et libère une nouvelle fois de l'énergie, et affecte ensuite à nouveau les tissus sains, lors de sa sortie après avoir traversé la cible (« dose distale ») (Figure 1). En revanche, les particules chargées, comme celles utilisées en protonthérapie, ne libèrent qu'une dose faible à leur entrée dans l'organisme tandis qu'une fraction importante de leur énergie est délivrée dans ou à proximité de la cible, c'est-à-dire à la profondeur de pénétration maximale du faisceau. Les tissus situés au-delà de la tumeur ne reçoivent qu'une dose très faible. Ce pic de libération d'énergie est appelé pic de Bragg ou **Bragg Peak** (Figure 1).⁶ L'absence d'irradiation en aval de la cible

b <http://www.riziv.fgov.be/fr/professionnels/etablissements-services/hopitaux/soins/Pages/Hadron-english.aspx>. Comme la PBT & CIRT sont étudiées pour les ostéosarcomes, 16 indications sont décrites dans ce rapport pour un ensemble de 15 cancers pédiatriques.

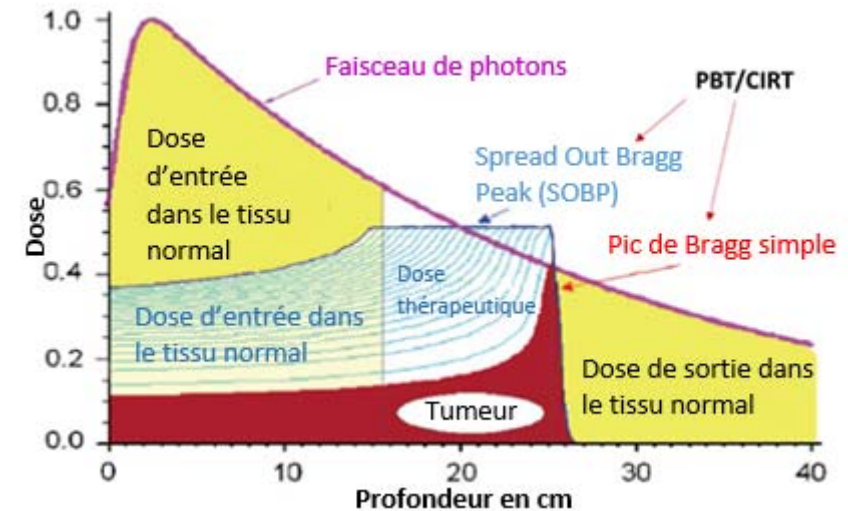


est l'un des principaux avantages de la protonthérapie et permet d'épargner largement les tissus.

En ajustant l'énergie des particules chargées et l'intensité du faisceau, il est possible d'administrer des doses spécifiées au préalable dans n'importe quel endroit du corps avec une grande précision.⁷ Le faisceau de protons peut ainsi être adapté à la profondeur et au volume de la cible et une excellente conformation peut être obtenue. Le pic de Bragg d'un faisceau de protons monoénergétique étant étroit, une série de faisceaux possédant des profondeurs de pénétration légèrement différentes est utilisée pour traiter l'ensemble de la tumeur. Cette zone de dose uniforme sur la totalité de la tumeur est appelée « pic de Bragg étalé » ou **Spread Out Bragg Peak (SOBP)** (Figure 1). Si le SOBP accroît la dose libérée à proximité de la tumeur, la dose d'entrée reste généralement nettement inférieure à celle de la radiothérapie photonique.⁸

La qualité de la destruction de l'ADN cellulaire par les particules chargées est supérieure à celle offerte par les photons. Par conséquent, une même quantité d'irradiation physique peut exercer des effets biologiques beaucoup plus prononcés causant davantage de dégâts cellulaires.⁷ L'**efficacité biologique relative (EBR)** est le rapport entre une dose de photons et une dose d'une autre particule chargée, quelle qu'elle soit, permettant d'obtenir le même effet biologique. L'EBR des protons est d'environ 1,1, ce qui indique que les protons causent environ 10 % de dommages biologiques en plus par unité de dose que les photons.⁷ Les ions carbone possèdent une EBR similaire aux protons le long du trajet des particules, mais présentent une EBR nettement accrue (estimée à 3-4) à leur profondeur de pénétration maximale. On s'attend par conséquent à ce que les effets nocifs sur les tissus sains situés en amont de la tumeur soient similaires à ceux de la protonthérapie, mais que l'effet antitumoral soit accru à la profondeur maximale.⁸

Figure 1 – Comparaison des profils de doses d'irradiation pour les photons et les protons



[Figure – Source : traduction de Cotter et al., 2012 p269⁸]

1.2.1. Protonthérapie

Les protons sortant d'un cyclotron ou d'un synchrotron forment un faisceau filiforme; pour couvrir un champ de traitement de la taille d'une tumeur et donc produire un SOBP, le faisceau filiforme balaie la cible ou est diffusé par une feuille métallique (foil). Actuellement, des systèmes de délivrance tant par diffusion passive que par balayage actif sont employés.

Technique de diffusion passive (ou scatter foil technique)

La diffusion passive est actuellement la technique de protonthérapie la plus utilisée.^{8, 9} Un faisceau de protons frappe la feuille métallique (foil) et est diffusé latéralement (Figure 2). Le faisceau est ultérieurement mis en forme par des ouvertures en laiton (collimateur) et des compensateurs afin que le faisceau épouse le bord distal de la tumeur.⁸ Plusieurs *désavantages* sont associés à la technique de diffusion passive, la plus importante étant la production de **neutrons secondaires**, qui peuvent induire des tumeurs



malignes secondaires.⁹⁻¹¹ On estime que ces neutrons externes délivrent une dose équivalente sur l'ensemble du corps encore plus élevée que le rayonnement des accélérateurs linéaires classiques.¹² La technique de diffusion passive pourrait toutefois être indiquée dans les cas où la cible possède une forme régulière assez peu complexe (G. Goitein, communication personnelle).

Technique de balayage actif

Il en existe deux types :

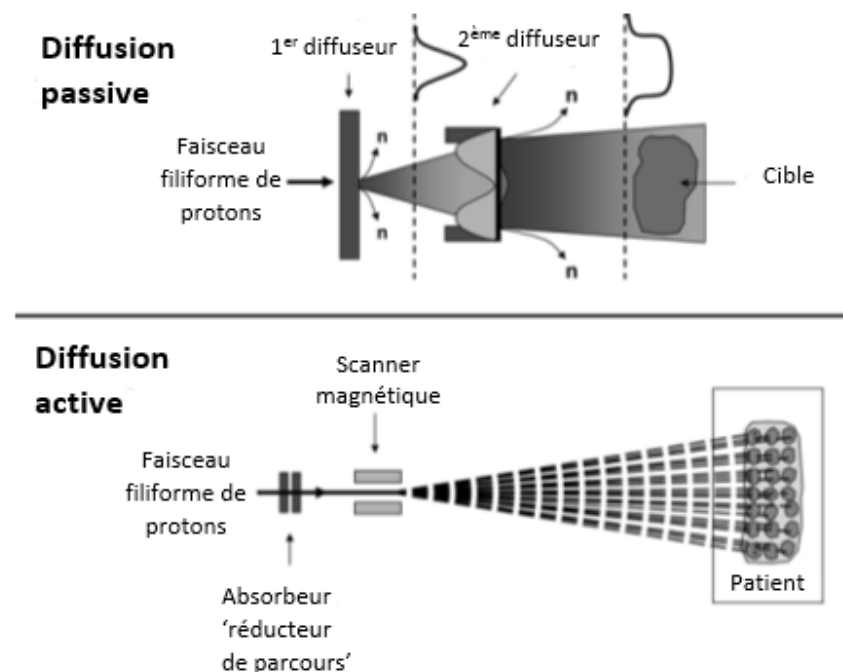
Technique dynamique (spot-scanning) ou balayage par un faisceau filiforme

Dans le monde, seuls quelques centres utilisent cette technique dans laquelle des aimants guident un mince faisceau de protons en pinceau vers des points précis d'une cible tumorale sans besoin de collimateur ou de compensateurs (Figure 2).⁸ La technologie du faisceau filiforme possède deux *avantages* principaux par rapport à la technique de diffusion passive. Elle permet tout d'abord de réduire la dose d'entrée et d'éviter la dose de sortie. Ensuite, la dispersion des neutrons est fortement réduite, un atout particulièrement important chez le patient pédiatrique.^{8, 9} Le faisceau filiforme est cependant *plus sensible* à un désalignement ou un changement de densité éventuel.

Balayage par faisceau uniforme

Cette technique utilise un modulateur de portée, un collimateur adapté au patient et un compensateur de portée similaires à ceux de la technique de diffusion passive, mais la diffusion latérale du faisceau est assurée par des aimants plutôt que par des feuilles métalliques (foil).¹³ Avec ce système, les faisceaux suivent un parcours de balayage fixe avec une intensité uniforme pour chaque couche, tandis que dans le système de balayage par faisceau filiforme, l'intensité et le parcours des faisceaux sont variables.¹⁴ Dans l'ensemble, le trajet du faisceau du système de balayage uniforme utilise moins de matériel que le système de délivrance passive et est donc censé produire moins de neutrons.¹³

Figure 2 – Comparaison de la diffusion passive et du balayage par faisceau filiforme (actif)



[Figure – Source : traduction de Hall 2006 p6¹²]

1.2.2. Radiothérapie par ions carbone

Étant donné que la radiothérapie par ions carbone n'est que très rarement utilisée chez les enfants et que seule une question de recherche concernait cette méthode thérapeutique, le lecteur intéressé est invité à consulter le rapport scientifique pour obtenir davantage d'informations sur le sujet.



1.3. Pourquoi utiliser la protonthérapie chez les enfants ?

En radio-oncologie pédiatrique, le but ultime est de traiter la maladie tout en limitant autant que possible les effets (immédiats et différés) de l'irradiation sur la croissance et le développement, la cognition, la fonction neuroendocrine et, point crucial, l'induction de tumeurs secondaires. L'âge du patient pédiatrique est un facteur clé dans la conception du plan de traitement. On cherche depuis peu à éviter et/ou différer la radiothérapie chez les enfants, p. ex. en modifiant le schéma de chimiothérapie. La réduction de l'exposition des tissus sains à l'irradiation thérapeutique permettrait sans doute de diminuer le risque de tumeurs malignes ultérieures ou de tous autres effets secondaires lié à l'irradiation.¹⁵ L'option de l'hadronthérapie, et en particulier de la protonthérapie, prend ici tout son sens.

Il existe deux justifications fondamentales à l'utilisation de la protonthérapie: premièrement, la dose administrée aux organes à risque (OAR) peut être réduite et/ou le risque de tumeurs malignes secondaires peut être diminué et, deuxièmement, la dose délivrée dans le site de la tumeur peut être accrue sans soumettre les OAR à une dose supérieure (titration de la dose). Bien que cette dernière option soit séduisante, la titration de la dose et l'hypofractionnement sont des approches expérimentales dont l'usage doit être restreint aux essais cliniques.

1.4. Protonthérapie : le Saint-Graal de la radio-oncologie pédiatrique ?

En dépit des bases physiques solides de la protonthérapie indiquant la réduction de la dose d'irradiation des organes et des tissus sains, plusieurs revues systématiques de la littérature examinant l'efficacité clinique de la PBT ont affirmé sans détour que pour la plupart des indications cliniques, il est encore **impossible de conclure que les faisceaux de protons sont réellement supérieurs sur le plan clinique** à la radiothérapie photonique.¹
¹⁶⁻¹⁹ En situation clinique, il reste à démontrer que les protons sont plus adaptés lorsque des contraintes de dose pour les OAR limitent la délivrance des doses de radiothérapie par rayons X les plus appropriées pour traiter la tumeur.¹⁹ On ignore également si la protonthérapie permet une titration de la dose d'irradiation sans augmentation des effets secondaires.¹⁹

En outre, l'application clinique des faisceaux de protons souffre encore de **plusieurs limitations techniques et de multiples désavantages**, qui sont détaillés dans le rapport scientifique. L'une des préoccupations les plus importantes concerne la production de **neutrons secondaires** par la technique de diffusion passive. En effet, les doses de neutrons, même faibles, possèdent un pouvoir carcinogène élevé.²⁰ Ce point est extrêmement important, notamment parce que la réduction du risque de cancers secondaires est en réalité l'une des principales justifications de la substitution des photons par les protons dans l'approche thérapeutique chez les enfants.



2. REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA LITTÉRATURE

Une recherche systématique de la littérature a été réalisée dans les bases de données bibliographiques OVID-Medline, EMBASE et la Cochrane Library afin d'identifier des revues et des études originales sur la protonthérapie et/ou la radiothérapie par ions carbone publiées entre 2007 (c.-à-d. la date de clôture de la stratégie de recherche des précédentes HTA du KCE sur l'hadronthérapie¹) et mars 2014. Les critères d'inclusion et d'exclusion, la stratégie de recherche et le diagramme de flux de la recherche documentaire sont présentés dans le supplément. Une mise à jour finale de la recherche (restreinte à OVID-Medline) a été réalisée le 11 septembre 2014.

La sélection nous a permis d'identifier **21 études primaires** pour les 16 indications étudiées. La majorité des études sélectionnées présentait des limitations dues à leur design non randomisé, non contrôlé et rétrospectif (p. ex., biais de sélection, biais de rappel). De plus, toutes les études souffraient de sérieuses faiblesses méthodologiques (taille d'échantillon réduite, période de recrutement prolongée, schémas thérapeutiques variables, suivi court, complications évaluées dans un sous-groupe de patients uniquement, etc.). Lorsque GRADE² a été appliqué, le niveau de preuve relatives aux indicateurs de résultats a donc été très faible pour l'ensemble toutes les tumeurs étudiées.

2.1. Efficacité clinique de la protonthérapie et éligibilité à la radiothérapie/protonthérapie par type de tumeur

Dans les rubriques suivantes, l'éligibilité à la radiothérapie/protonthérapie (RT/PBT) est basée sur le rapport de la consultation oncologique multidisciplinaire, où le plan de traitement des cancers nouvellement diagnostiqués est discuté et mis au point (rapport de COM).

2.1.1. Chondrosarcome de la base du crâne

Les chondrosarcomes sont des néoplasmes malins peu fréquents du cartilage ; seul 1 % des chondrosarcomes touche la base du crâne.²¹ Les chondrosarcomes sont rares chez les enfants. Lorsqu'ils surviennent, ils tendent à être agressifs.²² La résection chirurgicale complète de ces tumeurs est très souvent rendue impossible par leur localisation profonde ; un traitement combinant chirurgie et irradiation est donc devenu la norme.²³

Incidence en Belgique (2004-2011) ^c	Enfants (0-14 ans) : < 1/an
Admissibles à la RT/PBT (estimation) ^d	Enfants (0-14 ans) : 0
Sources de données scientifiques pour la PBT	Une série de cas rétrospective (n = 7)
Conclusion	À l'heure actuelle, les données scientifiques sont insuffisantes pour conseiller ou déconseiller la PBT

c Données fournies par le Registre belge du cancer. Avertissement : pour certains types de tumeurs, les indications étudiées ont été légèrement redéfinies. Par ailleurs, certains critères de sélection se chevauchaient et des patients ont donc été enregistrés deux fois. Le lecteur souhaitant obtenir de plus amples informations est renvoyé au rapport scientifique.

d Données fournies par le Registre belge du cancer.



2.1.2. Chordome de la base du crâne et (para)spinal

Les chordomes sont des tumeurs extra-axiales trouvant leur origine dans les reliquats embryonnaires de la notochorde. Les chordomes sont peu fréquents chez les enfants et les adolescents.²⁴ La chirurgie est rarement curative chez les enfants et les adolescents, en raison de la difficulté d'obtenir des marges saines et de la probabilité que les chordomes apparaissent à la base du crâne, une zone peu accessible empêchant l'excision chirurgicale complète.²⁵ Le tissu tumoral restant après la chirurgie peut être contrôlé de façon efficace par radiothérapie, en particulier lorsque son volume est faible.²⁴

Incidence en Belgique (2004-2011) ^c	Enfants (0-14 ans) : < 1/an
Admissibles à la RT/PBT (estimation) ^d	Enfants (0-14 ans) : sans objet
Sources de données scientifiques pour la PBT	Deux séries de cas rétrospectives (n = 41)
Conclusion	À l'heure actuelle, les données scientifiques sont insuffisantes pour conseiller ou déconseiller la PBT

2.1.3. Craniopharyngiome

Les craniopharyngiomes sont des tumeurs intracrâniennes relativement rares, l'incidence maximale étant observée entre l'âge de 5 et 14 ans.²⁶ Malgré leur caractère histologique bénin, les craniopharyngiomes causent fréquemment des incapacités lourdes en raison de leur proximité avec des structures critiques telles que les voies optiques, les artères cérébrales, l'hypothalamus, l'hypophyse, les nerfs crâniens et le parenchyme cérébral.^{26-28,29} Il n'existe pas de consensus sur le traitement optimal des craniopharyngiomes nouvellement diagnostiqués, néanmoins la chirurgie et la radiothérapie sont les bases du traitement.³⁰ Quelle que soit la modalité de traitement, les taux de survie globale à 5 et 10 ans chez les enfants sont supérieurs à 90 %.³¹

Incidence en Belgique (2004-2011) ^c	Enfants (0-14 ans) : 3/an
Admissibles à la RT/PBT (estimation) ^d	Enfants (0-14 ans) : 1/an
Sources de données scientifiques pour la PBT	Une étude comparative rétrospective et deux séries de cas rétrospectives (n = 74)
Conclusion	À l'heure actuelle, il n'y a aucune de différence significative entre la PBT et l'IMRT termes de l'OS à 3 ans, de CFFS à 3 ans, de NFFS à 3 ans, de toxicité ou de dynamique kystique (niveau de preuve très faible) .

OS : survie globale ; CFFS : survie sans récurrence kystique ; NFFS : survie sans récurrence nodulaire



2.1.4. Épendymome

Les épendymomes sont l'un des trois types de gliomes (tumeurs du tissu de soutien du cerveau). Chez les enfants, la plupart des épendymomes surviennent dans ou à proximité du quatrième ventricule.³² Un tiers des cas est diagnostiqué avant l'âge de trois ans et la grande majorité d'entre eux avant l'âge de six ans.⁸ Quels que soient le grade et l'âge, le traitement standard comprend une résection chirurgicale maximale et une radiothérapie adjuvante.³³ Chez les enfants âgés de 0-19 ans atteints d'épendymome, le taux global de survie relative à 5 ans est de 72,1 %.³⁴

Incidence en Belgique (2004-2011) ^c	Enfants (0-14 ans) : 6/an
Admissibles à la RT/PBT (estimation) ^d	Enfants (0-14 ans) : 4/an
Sources de données scientifiques pour la PBT	Une série de cas prospective et une série de cas rétrospective (n = 78)
Conclusion	À l'heure actuelle, les données scientifiques sont insuffisantes pour conseiller ou déconseiller la PBT

2.1.5. Esthésioneuroblastome

L'esthésioneuroblastome, également connu sous le nom de neuroblastome olfactif, est une affection maligne peu fréquente dérivant de la crête neurale.^{35,36} La tumeur se comporte soit comme un néoplasme indolent à croissance lente soit comme une tumeur maligne hautement agressive et localement invasive capable de générer des métastases régionales et à distance.³⁷ La maladie est diagnostiquée entre l'âge de 10 et 24 ans dans 7 à 20 % des cas.³⁵ Le traitement repose principalement sur la chirurgie et la radiothérapie adjuvante. La chimiothérapie a également été utilisée en association avec la chirurgie et la radiothérapie.³⁷ Les taux de survie globale à 5 ans sont estimés à 73 % pour la chirurgie et la radiothérapie, 68 % pour la chirurgie seule, 35 % pour la radiothérapie seule et 26 % en l'absence de chirurgie et de radiothérapie.³⁸

Incidence en Belgique (2004-2011) ^c	Enfants (0-14 ans) : < 1/an
Admissibles à la RT/PBT (estimation) ^d	Enfants (0-14 ans) : < 1/an
Sources de données scientifiques pour la PBT	Une série de cas rétrospective (n = 22 ^e)
Conclusion	À l'heure actuelle, les données scientifiques sont insuffisantes pour conseiller ou déconseiller la PBT

e Mélange d'enfants et d'adultes



2.1.6. Sarcome d'Ewing

Le sarcome d'Ewing dérive des cellules souches mésenchymateuses provenant de la moelle osseuse. Il touche principalement les os et, moins fréquemment, les tissus mous.³⁹ L'âge médian des patients atteints de sarcome d'Ewing est de 15 ans.³⁹ Le traitement actuel est basé sur une approche multimodale associant chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie.^{40, 41} Entre 1975 et 2002, le taux de survie globale à 5 ans est passé de 59 % à 76 % chez les enfants (< 15 ans) et de 20 % à 49 % chez les adolescents (15-19 ans).³⁹ Les patients souffrant d'une maladie métastatique (c.-à-d. un sur quatre) atteignent une survie sans événements à 6 ans d'environ 28 % et une survie globale d'environ 30 %.³⁹

Incidence en Belgique (2004-2011) ^c	Enfants (0-14 ans) : 8/an
Admissibles à la RT/PBT (estimation) ^d	Enfants (0-14 ans) : 3/an
Sources de données scientifiques pour la PBT	Une série de cas rétrospective (n = 30)
Conclusion	À l'heure actuelle, les données scientifiques sont insuffisantes pour conseiller ou déconseiller la PBT

2.1.7. Germinome du SNC

Les tumeurs des cellules germinales du système nerveux central (SNC) touchent généralement les adolescents.⁴² Deux types ont été identifiés : les germinomes, qui sont les plus courants et s'accompagnent du pronostic le plus favorable, et les tumeurs mixtes malignes des cellules germinales (également appelées tumeurs des cellules germinales non germinomateuses), qui sont relativement résistantes au traitement.⁴³ Les germinomes sont très radiosensibles et sont traditionnellement traités uniquement par radiothérapie. L'irradiation craniospinale avec un complément de dose dans la région de la tumeur primitive a permis d'obtenir des taux de survie globale à 5 ans > 90 %.⁴⁴

Incidence en Belgique (2004-2011) ^c	Enfants (0-14 ans) : 2/an
Admissibles à la RT/PBT (estimation) ^d	Enfants (0-14 ans) : 2/an
Sources de données scientifiques pour la PBT	Une série de cas rétrospective (n = 22)
Conclusion	À l'heure actuelle, les données scientifiques sont insuffisantes pour conseiller ou déconseiller la PBT



2.1.8. Gliome de bas grade (y compris des voies optiques)

Toute tumeur issue des cellules gliales est un gliome. Les gliomes de bas grade sont les tumeurs cérébrales pédiatriques les plus courantes et représentent plus de 30 % de l'ensemble des tumeurs cérébrales primitives chez l'enfant.⁴⁵ Les gliomes de bas grade se prêtent souvent à la résection chirurgicale.⁴⁶ Lorsque le risque de morbidité postopératoire est considéré comme trop élevé, la chimiothérapie peut toutefois constituer le traitement de première ligne pour les enfants âgés de moins de 7-10 ans. La radiothérapie est utilisée lorsque les tumeurs progressent après la chimiothérapie ou chez les enfants plus âgés.⁴⁶

Incidence en Belgique (2004-2011) ^c	Enfants (0-14 ans) : 47/an
Admissibles à la RT/PBT (estimation) ^d	Enfants (0-14 ans) : 9/an
Sources de données scientifiques pour la PBT	Deux séries de cas rétrospectives (n = 38)
Conclusion	À l'heure actuelle, les données scientifiques sont insuffisantes pour conseiller ou déconseiller la PBT

2.1.9. Médulloblastome/tumeurs neuroectodermiques primitives

Les médulloblastomes et les tumeurs neuroectodermiques primitives (PNET) sont des tumeurs embryonnaires ayant en commun leur propension à se disséminer dans l'ensemble du système nerveux.⁴⁷ Elles frappent les enfants de tous âges, mais tendent à apparaître précocement.⁴⁷ La résection chirurgicale est le traitement principal pour tous les médulloblastomes/PNET. En raison de leur forte tendance à métastaser au sein du SNC, tous les patients reçoivent une irradiation craniospinale « prophylactique » pour éliminer les micrométastases invisibles. La survie globale à 5 ans chez les enfants atteints d'un médulloblastome à risque normal est de 75 à 85 %.⁴⁸ Dans le sous-groupe d'enfants de moins de 5 ans, le contrôle de la maladie à long terme est nettement moins bon (il peut aller de 14 à 55 % en fonction de l'histologie de la tumeur⁴⁹), même si certaines études ont rapporté des taux de survie sans progression de 85 ± 8 % et des taux de survie globale à 5 ans de 95 ± 5 % chez les enfants âgés de moins de 3 ans souffrant de médulloblastome desmoplastique.⁵⁰ Les PNET pédiatriques se caractérisent par un pronostic encore plus sombre, puisque la survie globale à 5 ans oscille entre 30 et 40 %.⁴⁹

Incidence en Belgique (2004-2011) ^c	Enfants (0-14 ans) : 12/an
Admissibles à la RT/PBT (estimation) ^d	Enfants (0-14 ans) : 9/an
Sources de données scientifiques pour la PBT, médulloblastome	Une série de cas prospective et deux séries de cas rétrospectives (n = 147 ^f)
Sources de données scientifiques pour la PBT, PNET	Aucune
Conclusion, médulloblastome	À l'heure actuelle, les données scientifiques sont insuffisantes pour conseiller ou déconseiller la PBT
Conclusion, PNET	À l'heure actuelle, il n'existe pas de données scientifiques permettant de conseiller ou déconseiller la PBT

f Il s'agit d'une surestimation, certains cas pouvant figurer dans deux publications différentes.



2.1.10. Ostéosarcome non résécable

L'ostéosarcome est une tumeur mésenchymateuse ostéoformatrice maligne et agressive affectant principalement les os longs des adolescents et des jeunes adultes. Une croissance locale agressive et une dissémination systémique hémotogène rapide en sont des caractéristiques typiques. L'association d'une chimiothérapie systémique efficace et d'une résection complète de toutes les lésions cliniquement détectables est généralement nécessaire à la réussite du traitement. Les ostéosarcomes sont habituellement considérés comme radiorésistants ;⁵¹ lorsque la résection chirurgicale complète n'est pas possible, la radiothérapie peut néanmoins être envisagée pour prolonger la durée de la période sans progression.⁵² Le contrôle local de la tumeur est absolument essentiel, parce que les chances de survie à long terme sont < 10 % si une résection chirurgicale complète de la tumeur n'est pas possible.⁵³

Incidence en Belgique (2004-2011) ^c	Enfants (0-14 ans) : 9/an
Admissibles à la RT/PBT (estimation) ^d	Enfants (0-14 ans) : < 1/an
Sources de données scientifiques pour la PBT	Une série de cas rétrospective (n = 55 ^e)
Conclusion	À l'heure actuelle, les données scientifiques sont insuffisantes pour conseiller ou déconseiller la PBT

2.1.11. Sarcome du bassin

Le traitement des sarcomes malins du bassin constitue un défi en matière de contrôle local de la maladie et de résultats oncologiques.⁵⁴ La résection chirurgicale est délicate en raison d'une part, de la proximité anatomique de nombreuses structures neurovasculaires, du tractus urinaire et du tractus intestinal et d'autre part, parce que la résection étendue des sarcomes pelviens doit souvent être suivie d'une reconstruction pour éviter des incapacités fonctionnelles graves dues à la perturbation de l'axe des membres inférieurs.⁵⁵ Il n'existe pas encore de consensus sur le bien-fondé de l'application d'une stratégie thérapeutique uniforme à tous les patients, indépendamment des caractéristiques histopathologiques.⁵⁴ L'évaluation de la base de données SEER^g a révélé un taux de survie globale à 5 ans de 47 % ; les patients atteints d'ostéosarcome présentaient les moins bons résultats de survie à 5 ans (19 %), les meilleurs résultats étant obtenus en cas de chordome (60 %).⁵⁴

Incidence en Belgique (2004-2011) ^c	Enfants (0-14 ans) : 6/an
Admissibles à la RT/PBT (estimation) ^d	Enfants (0-14 ans) : 2/an
Sources de données scientifiques pour la PBT	Aucune
Conclusion	À l'heure actuelle, il n'existe pas de données scientifiques permettant de conseiller ou déconseiller la PBT

g La base de données SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) fournit des données d'incidence et de survie dans la population pour des tumeurs malignes primitives issues de 17 registres aux États-Unis.



2.1.12. Tumeurs parenchymateuses pinéales

Les tumeurs de la région pinéale sont très rares. Elles constituent moins de 1 % de l'ensemble des tumeurs primitives du système nerveux central.⁵⁶ Les tumeurs parenchymateuses pinéales représentent environ 10 à 30 % de toutes les tumeurs de la région pinéale.⁵⁷ Le traitement repose sur la chirurgie, la radiothérapie et/ou la chimiothérapie. En règle générale, la survie des patients atteints de tumeurs parenchymateuses pinéales est considérée comme beaucoup moins favorable que celles des patients souffrant d'autres tumeurs de la région pinéale. L'évaluation de la base de données SEER⁹ a mis en évidence une survie globale à 5 ans de 47,2 % et une survie médiane de 4,5 ans.⁵⁶

Incidence en Belgique (2004-2011) ^c	Enfants (0-14 ans) : < 1/an
Admissibles à la RT/PBT (estimation) ^d	Enfants (0-14 ans) : 0/an
Sources de données scientifiques pour la PBT	Aucune
Conclusion	À l'heure actuelle, il n'existe pas de données scientifiques permettant de conseiller ou déconseiller la PBT

2.1.13. Rétinoblastome

Le rétinoblastome est une tumeur relativement peu fréquente chez les enfants apparaissant au niveau de la rétine ; 95 % des cas sont diagnostiqués avant l'âge de 5 ans et deux tiers de ces cas surviennent avant l'âge de 2 ans. En raison de la nature radiosensible du rétinoblastome, la radiothérapie par faisceau externe (EBRT) a été considérée comme la principale méthode thérapeutique et le traitement de première ligne pour ce type de tumeurs.⁵⁸ L'EBRT peut toutefois causer un retard de croissance de l'os orbitaire et donc des problèmes esthétiques, en particulier chez les jeunes enfants. Cette modalité de traitement a donc cédé la place à une chimiothérapie systémique primaire visant à obtenir une réduction initiale du volume de la tumeur (chimioréduction) et à un traitement local supplémentaire tel que la cryothérapie, la thermothérapie ou la curiethérapie.⁵⁸ D'après les estimations fondées sur la base de données SEER⁹, le taux de survie à 5 ans actuel pourrait atteindre 96,5 % (1995-2004).⁵⁹

Incidence en Belgique (2004-2011) ^c	Enfants (0-14 ans) : 12/an
Admissibles à la RT/PBT (estimation) ^d	Enfants (0-14 ans) : 1/an
Sources de données scientifiques pour la PBT	Une étude comparative rétrospective (n = 55)
Conclusion	La PBT diminue le risque d'apparition de tumeurs malignes secondaires induites par la RT dans le champ irradié (niveau de preuve très faible). Cependant, étant donné que les tumeurs malignes solides induites par l'irradiation mettent au moins 5 à 10 ans à se manifester et que le suivi maximal de la seule étude disponible n'était que de 24 mois, les résultats doivent être interprétés avec prudence .



2.1.14. Rhabdomyosarcome

Les rhabdomyosarcomes sont des tumeurs malignes d'origine mésenchymateuse apparaissant principalement dans les muscles striés.^{8, 60} Chez les enfants, les sites primitifs les plus courants sont l'orbite (35-45 % de l'ensemble des rhabdomyosarcomes infantiles)⁶¹ et les voies génito-urinaires.⁶² L'incidence montre une distribution bimodale, avec un premier pic à 6 ans et un deuxième pic à l'adolescence.⁸ Les rhabdomyosarcomes exigent une approche multidisciplinaire incluant la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie.⁶³ Le pronostic dépend du type histologique et de la localisation de la tumeur.⁶³ L'impression générale est que dans la plupart des sous-groupes de patients, la survie est supérieure lors d'utilisation d'un traitement local précoce tel que la RT.⁶²

Incidence en Belgique (2004-2011) ^c	Enfants (0-14 ans) : 9/an
Admissibles à la RT/PBT (estimation) ^d	Enfants (0-14 ans) : 4/an
Sources de données scientifiques pour la PBT	Trois séries de cas rétrospectives (n = 36)
Conclusion	À l'heure actuelle, les données scientifiques sont insuffisantes pour conseiller ou déconseiller la PBT

2.1.15. Sarcome des tissus mous (STS) de « type adulte » (para)spinal

Le STS le plus fréquent chez les enfants de moins de 15 ans est le rhabdomyosarcome; les autres sarcomes des tissus mous sont communément qualifiés de STS non rhabdomyosarcomateux et représentent quelque 3 % de l'ensemble des tumeurs infantiles. Ces derniers se caractérisent par une évolution locale agressive et une propension à métastaser corrélée à leur grade de malignité.⁶⁴ La radiothérapie joue un rôle prépondérant pour ces tumeurs qui ne peuvent être éliminées chirurgicalement sans provoquer une incapacité majeure ou causer de graves effets indésirables tardifs. La survie globale à 5 ans chez les enfants et les adolescents souffrant de STS non rhabdomyosarcomateux peut atteindre 89 % lors de résection complète au diagnostic, 79 % lors de résection marginale, 52 % en l'absence de résection initiale et 17 % en cas de présence de métastases au diagnostic.⁶⁴

Incidence en Belgique (2004-2011) ^c	Enfants (0-14 ans) : < 1/an
Admissibles à la RT/PBT (estimation) ^d	Enfants (0-14 ans) : < 1/an
Sources de données scientifiques pour la PBT	Aucune
Conclusion	À l'heure actuelle, il n'existe pas de données scientifiques permettant de conseiller ou déconseiller la PBT



2.2. Efficacité clinique de la radiothérapie par ions carbone et éligibilité à la radiothérapie/radiothérapie par ions carbone

Ostéosarcome non résécable

(Le lecteur trouvera la description de la pathologie à la rubrique 2.1.10)

Incidence en Belgique (2004-2011) ^c	Enfants (0-14 ans) : 9/an
Admissible à la RT/CIRT (estimation) ^d	Enfants (0-14 ans) : < 1/an
Sources de données scientifiques pour la CIRT	Une série de cas rétrospective (n = 78 ^e)
Conclusion	À l'heure actuelle, les données scientifiques sont insuffisantes pour conseiller ou déconseiller la CIRT

3. DISCUSSION

Grâce à ses propriétés physiques, la protonthérapie épargne d'avantage les organes et tissus sains à risque par rapport à la radiothérapie conventionnelle. L'objectif de la radioprotection étant de réduire la dose d'irradiation des tissus sains, il est donc concevable qu'une diminution de la dose d'irradiation des tissus vulnérables en utilisant les protons atténuera les effets secondaires importants et également le nombre de cancers induits par les radiations. De plus en plus d'enfants sont traités par protonthérapie (PBT) dans le monde. Nous ne disposons pourtant pas de données belges et aucun registre européen n'a encore été mis en place. Une enquête portant sur l'ensemble des centres de protonthérapie américains a révélé qu'un total de 694 patients pédiatriques avait été traité en 2012.⁵ Les six types de tumeurs les plus souvent traités étaient l'épendymome, le médulloblastome, le gliome de bas grade, le rhabdomyosarcome, le sarcome d'Ewing et le craniopharyngiome ;⁵ lorsque des données scientifiques ont pu être collectées pour ces indications, elles étaient insuffisantes pour pouvoir conseiller ou déconseiller la protonthérapie.

Il est regrettable que **seule une fraction des enfants traités par PBT soit recrutée dans des essais cliniques.**⁶⁵ Plusieurs raisons peuvent expliquer cet état de fait. Une première explication réside dans le fait que bon nombre de cliniciens sont convaincus que la distribution de dose supérieure et la dose intégrale inférieure font de la protonthérapie l'option thérapeutique de choix, d'où leur réticence à procéder à une randomisation des patients. Une seconde raison est la complexité de mettre en place un suivi à long terme, essentiel à l'évaluation des effets secondaires tardifs comme le risque d'apparition de cancers secondaires. En effet, la collecte des données s'étend sur plus d'une dizaine d'années et concerne parfois des patients venant de régions éloignées, voire de l'étranger.

Si les études multicentriques représentent sans aucun doute la seule méthode réaliste pour obtenir davantage de données sur l'efficacité clinique de la protonthérapie, la collaboration (internationale) entre centres n'est pas sans embûches. Une certaine concurrence semble en effet s'être établie et les financements pour ce type de recherche ne sont pas légion.



La littérature médicale laisse transparaître des débats animés sur la nécessité ou la justification éthique d'essais randomisés contrôlés visant à mettre la protonthérapie à l'épreuve⁶⁶⁻⁶⁹. Sachant que les revues systématiques de la littérature ne mettent pas en évidence une supériorité clinique claire de la protonthérapie, on comprend mal les préoccupations éthiques suscitées par la réalisation d'essais randomisés.^{67, 69} Mis à part pour les cas où des facteurs anatomiques et physiques manifestes contre-indiquent l'utilisation des photons (p. ex., gliome de bas grade, craniopharyngiome, chordome de la base du crâne et ostéosarcome de la base du crâne). Pour les indications courantes (p. ex., chez les adultes), la nécessité de prouver la supériorité et le rapport coût-efficacité de la PBT par l'intermédiaire d'essais cliniques randomisés devrait aller de soi.

Chez les enfants (et chez les adultes atteints de cancers rares), le constat doit cependant être nuancé : outre les facteurs susmentionnés, le nombre d'enfants cancéreux requérant une radiothérapie dans le cadre de leur traitement est tellement réduit qu'il est peu probable que des essais randomisés prospectifs puissent être conduits pour vérifier si diverses distributions de dose exercent réellement des effets cliniques différents.⁷⁰

Comme nous l'avons déjà signalé, l'application clinique de la protonthérapie doit encore surmonter d'**importants désavantages et limitations techniques**, dont l'ampleur de la pénombre latérale, l'incertitude entourant la dégradation du bord distal ('distal edge degradation'), les imprécisions de portée, les incertitudes liées à la position du patient, les difficultés opérationnelles et enfin, mais non des moindres, les questions relatives au rapport coût-efficacité. Au vu du coût supplémentaire de 70 % à 150 %, ^{71, 72} le payeur, qu'il soit public ou privé, a le droit de savoir dans quelle mesure les résultats sont améliorés.

Le traitement des enfants exigeant **des compétences et des précautions particulières** (p. ex., une anesthésie est nécessaire chez près de la moitié des enfants⁵), la concentration des enfants dans un nombre restreint de centres devrait être obligatoire. L'**assurance qualité** est un autre aspect important à ne pas négliger. Une qualité élevée ne peut toutefois être assurée que si les opérateurs disposent de suffisamment de temps ; les pressions économiques visant à accroître le rendement des appareils ne doivent jamais prendre le dessus. Les protocoles en cours de développement par le Particle Therapy Co-Operative Group (PTCOG)^h sont une initiative importante dans ce domaine.

Il est urgent de réaliser des essais cliniques comparatifs prospectifs dans ce domaine. La mise sur pied d'un **Registre européen de l'hadronthérapie** (EHTR) détenant des données (anonymisées) sur les patients traités dans des centres d'hadronthérapie en Europe constituerait une solution simple, mais efficace au manque actuel de données publiées cohérentes.⁷³ Aux États-Unis, le Pediatric Proton Consortium Registry (PPCR) a récemment été créé à cette fin.⁷⁴

h <http://www.ptcog.ch/index.php/clinical-protocols>



4. MESSAGES PRINCIPAUX

- D'après les données d'incidence 2004-2011, on estime que 37 enfants (0-14 ans) et 14 adolescents (15-19 ans) pourraient remplir les critères pour être traités par RT/PBT chaque année en Belgique.
- Le recours à la PBT chez les enfants est étayé par des données de physique indiquant une réduction importante des doses d'irradiation des tissus sains. Pourtant, les données cliniques actuelles sur la PBT relatives à tous les cancers pédiatriques étudiés fournissent trop peu d'informations critiques sur les mesures de l'efficacité et des événements indésirables à long terme.



■ RECOMMANDATIONSⁱ

À l'attention des cliniciens :

- Les patients (ou leurs parents ou représentants) doivent être pleinement informés qu'en dépit des fondements physiques de la protonthérapie, son efficacité clinique pour les indications considérées dans ce rapport n'a pas encore été confirmée dans le cadre d'études cliniques.
- Les enfants doivent être orientés vers des centres de protonthérapie possédant une expertise suffisante dans le traitement des patients pédiatriques atteints de la pathologie concernée et participant à des études cliniques proposant un suivi à long terme, si le recrutement s'opère en Europe.
- L'enregistrement dans la base de données du Registre belge du cancer (BCR) du schéma chimiothérapeutique et du programme de radiothérapie (y compris l'hadronthérapie) destinés aux enfants est recommandé. Cet enregistrement peut entre autres permettre d'assurer la surveillance des tumeurs malignes secondaires.

À l'attention du Conseil technique médical et du Comité d'assurance de l'INAMI :

- Le remboursement actuel de la PBT devrait être réévalué de façon périodique au fur et à mesure de la publication de nouvelles données scientifiques sur l'efficacité et la sécurité. Dans le même temps, la limite d'âge de 15 ans doit être reconsidérée pour certaines indications.
- Le remboursement pour les patients pédiatriques doit tenir compte de la complexité de l'administration du traitement et des coûts supplémentaires (pour l'anesthésie, p. ex.) et devrait être conditionné à l'enregistrement dans la base de données du BCR.

À l'attention de l'INAMI, du Registre du Cancer, de l'AFCN et des associations scientifiques / professionnelles :

- Notre pays doit promouvoir activement la création d'un Registre européen de l'hadronthérapie.

Recommandations pour de futures recherches:

- Des recherches supplémentaires sur l'efficacité clinique, les effets secondaires et les événements indésirables à long terme, mais également sur les aspects économiques, sur la physique et sur la biologie. Il est préférable que la recherche clinique bénéficie d'une coordination internationale.

ⁱ Le KCE reste seul responsable des recommandations.



■ RÉFÉRENCES

1. Huybrechts M, Obyn C, Gailly J, Mambourg F, Vinck I, Ramaekers D. Hadrontherapy (Structured abstract). Health Technology Assessment Database. 2007(1).
2. Guyatt G, Oxman AD, Sultan S, Brozek J, Glasziou P, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(2):151-7.
3. Annemans L, Colardyn F, De Croock R, De Neve W, Duprez F, Gulyban A, et al. Feasibility study of a Hadron therapy centre in Belgium. Brussels: 2013.
4. Jermann M. Particle therapy statistics in 2013. *International Journal of Particle Therapy.* 2014;1(1):4.
5. Chang AL, Yock TI, Mahajan A, Hill-Kaiser C, Keole S, Loreda L, et al. Pediatric proton therapy: patterns of care across the United States. *International Journal of Particle Therapy.* 2014;1(2):11.
6. Larsson B, Leksell L, Rexed B, Sourander P, Mair W, Andersson B. The high-energy proton beam as a neurosurgical tool. *Nature.* 1958;182(4644):1222-3.
7. Terasawa T, Dvorak T, Ip S, Raman G, Lau J, Trikalinos TA. Systematic review: Charged-particle radiation therapy for cancer. *Ann. Intern. Med.* 2009;151(8):556-65.
8. Cotter SE, McBride SM, Yock TI. Proton radiotherapy for solid tumors of childhood. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2012;11(3):267-78.
9. Timmermann B. Proton beam therapy for childhood malignancies: Status report. *Klin. Padiatr.* 2010;222(3):127-33.
10. Brenner DJ, Hall EJ. Secondary neutrons in clinical proton radiotherapy: a charged issue. *Radiother Oncol.* 2008;86(2):165-70.
11. Amsbaugh MJ, Zhu XR, Palmer M, Poenisch F, McAleer MF, Mahajan A, et al. Spot scanning proton therapy for craniopharyngioma. *Pract. Radiat. Oncol.* 2012;2(4):314-8.
12. Hall EJ. Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(1):1-7.



13. Islam MR, Collums TL, Zheng Y, Monson J, Benton ER. Off-axis dose equivalent due to secondary neutrons from uniform scanning proton beams during proton radiotherapy. *Phys Med Biol*. 2013;58(22):8235-51.
14. Zheng Y, Liu Y, Zeidan O, Schreuder AN, Keole S. Measurements of neutron dose equivalent for a proton therapy center using uniform scanning proton beams. *Med Phys*. 2012;39(6):3484-92.
15. Bekelman JE, Schultheiss T, Berrington De Gonzalez A. Subsequent malignancies after photon versus proton radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;87(1):10-2.
16. Olsen DR, Bruland OS, Frykholm G, Norderhaug IN. Proton therapy - a systematic review of clinical effectiveness. *Radiother Oncol*. 2007;83(2):123-32.
17. Brada M, Pijls-Johannesma M, De Ruyscher D. Current clinical evidence for proton therapy. *Cancer J*. 2009;15(4):319-24.
18. Ramaekers BL, Pijls-Johannesma M, Joore MA, Ende P, Langendijk JA, Lambin P, et al. Systematic review and meta-analysis of radiotherapy in various head and neck cancers: comparing photons, carbon-ions and protons (Structured abstract). *Cancer Treatment Reviews*. 2011;37(3):185-201.
19. De Ruyscher D, Mark Lodge M, Jones B, Brada M, Munro A, Jefferson T, et al. Charged particles in radiotherapy: a 5-year update of a systematic review. *Radiother Oncol*. 2012;103(1):5-7.
20. Measurements. NCoRP. The Relative Biological Effectiveness of Radiations of Different Quality - Report 104. 1990.
21. Bloch O, Parsa AT. Skull Base Chondrosarcoma. Evidence-Based Treatment Paradigms. *Neurosurg. Clin. North Am*. 2013;24(1):89-96.
22. Mavrogenis AF, Gambaroti M, Angelini A, Palmerini E, Staals EL, Ruggieri P, et al. Chondrosarcomas revisited. *Orthopedics*. 2012;35(3):e379-e90.
23. Bloch OG, Jian BJ, Yang I, Han SJ, Aranda D, Ahn BJ, et al. A systematic review of intracranial chondrosarcoma and survival. *J Clin Neurosci*. 2009;16(12):1547-51.
24. Walcott BP, Nahed BV, Mohyeldin A, Coumans JV, Kahle KT, Ferreira MJ. Chordoma: Current concepts, management, and future directions. *Lancet Oncol*. 2012;13(2):e69-e76.
25. National Cancer Institute. Other Rare Unusual Cancers of Childhood [Web page]. National Institutes of Health 2014 [updated 2014-08-10; cited 2014-07-11]. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/unusual-cancers-childhood/patient/page7>
26. Iannalfi A, Fragkandrea I, Brock J, Saran F. Radiotherapy in craniopharyngiomas. *Clin. Oncol*. 2013;25(11):654-67.
27. Laffond C, Dellatolas G, Alapetite C, Puget S, Grill J, Habrand JL, et al. Quality-of-life, mood and executive functioning after childhood craniopharyngioma treated with surgery and proton beam therapy. *Brain Inj*. 2012;26(3):270-81.
28. Muller HL. Childhood craniopharyngioma. *Pituitary*. 2013;16(1):56-67.
29. Luu QT, Loredó LN, Archambeau JO, Yonemoto LT, Slater JM, Slater JD. Fractionated proton radiation treatment for pediatric craniopharyngioma: preliminary report. *Cancer Journal*. 2006;12(2):155-9.
30. Kortmann RD. Different approaches in radiation therapy of craniopharyngioma. *Frontiers in Endocrinology*. 2011;2(100).
31. National Cancer Institute. Childhood Craniopharyngioma Treatment [Web page]. National Institutes of Health;2014 [updated 2014-08-12; cited 2014-07-11]. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/child-cranio/healthprofessional>
32. National Cancer Institute. General Information About Childhood Ependymoma [Web page]. National Institutes of Health 2014 [updated 2014-07-10; cited 2014-08-14]. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childependymoma/Patient>
33. Wright KD, Gajjar A. Current treatment options for pediatric and adult patients with ependymoma. *Curr. Treat. Options Oncol*. 2012;13(4):465-77.



34. CBTRUS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2004-2008 (March 23, 2012 Revision). 2012. Available from: www.cbtrus.org
35. Mahooti S, Wakely PE, Jr. Cytopathologic features of olfactory neuroblastoma. *Cancer*. 2006;108(2):86-92.
36. Soler ZM, Smith TL. Endoscopic versus open craniofacial resection of esthesioneuroblastoma: what is the evidence? *Laryngoscope*. 2012;122(2):244-5.
37. Bak M, Wein RO. Esthesioneuroblastoma: a contemporary review of diagnosis and management. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2012;26(6):1185-207.
38. Platek ME, Merzianu M Fau - Mashtare TL, Mashtare TI Fau - Popat SR, Popat Sr Fau - Rigual NR, Rigual Nr Fau - Warren GW, Warren Gw Fau - Singh AK, et al. Improved survival following surgery and radiation therapy for olfactory neuroblastoma: analysis of the SEER database. *Radiat Oncol*. 2011;6(41):6-41.
39. National Cancer Institute. Ewing Sarcoma Treatment [Web page]. National Institutes of Health 2014 [updated 2014-08-15; cited 2014-08-14]. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/ewings/HealthProfessional>
40. Gray ST, Chen YL, Lin DT. Efficacy of proton beam therapy in the treatment of ewing's sarcoma of the paranasal sinuses and anterior skull base. *Skull Base*. 2009;19(6):409-16.
41. Iwata S, Yonemoto T, Ishii T, Kumagai K, Imai R, Hagiwara Y, et al. Efficacy of carbon-ion radiotherapy and high-dose chemotherapy for patients with unresectable Ewing's sarcoma family of tumors. *Int J Clin Oncol*. 2013;18(6):1114-8.
42. MacDonald SM, Trofimov A, Safai S, Adams J, Fullerton B, Ebb D, et al. Proton radiotherapy for pediatric central nervous system germ cell tumors: Early clinical outcomes. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2011;79(1):121-9.
43. Robertson PL, Jakacki R, Hukin J, Siffert J, Allen JC. Multimodality therapy for CNS mixed malignant germ cell tumors (MMGCT): results of a phase II multi-institutional study. *J Neurooncol*. 2014;118(1):93-100.
44. National Cancer Institute. Childhood Central Nervous System Germ Cell Tumors Treatment [Web page]. National Institutes of Health 2014 [updated 2014-08-14; cited 2014-05-09]. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childCNS-germ-cell/healthprofessional>
45. Minturn JE, Fisher MJ. Gliomas in children. *Curr. Treat. Options Neurol*. 2013;15(3):316-27.
46. Rombi B MS, Maurizio A, Tarbell NJ, Yock TI. Proton Radiotherapy for Childhood Tumors: an Overview of Early Clinical Results. *Nucl Med radiat Ther*. 2013;4(4):1-9.
47. National Cancer Institute. Childhood Central Nervous System Embryonal Tumors Treatment [Web page]. National Institutes of Health 2014 [updated 2014-05-02; cited 2014-08-07]. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childCNSEmbryonal/healthprofessional>
48. Brodin NP, Munck Af Rosenschold P, Aznar MC, Kiil-Berthelsen A, Vogelius IR, Nilsson P, et al. Radiobiological risk estimates of adverse events and secondary cancer for proton and photon radiation therapy of pediatric medulloblastoma. *Acta Oncol*. 2011;50(6):806-16.
49. Jimenez RB, Sethi R, Depauw N, Pulsifer MB, Adams J, McBride SM, et al. Proton radiation therapy for pediatric medulloblastoma and supratentorial primitive neuroectodermal tumors: Outcomes for very young children treated with upfront chemotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2013;87(1):120-6.
50. Rutkowski S, Bode U, Deinlein F, Ottensmeier H, Warmuth-Metz M, Soerensen N, et al. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. *N Engl J Med*. 2005;352(10):978-86.
51. Oya N, Kokubo M, Mizowaki T, Shibamoto Y, Nagata Y, Sasai K, et al. Definitive intraoperative very high-dose radiotherapy for localized



- osteosarcoma in the extremities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51(1):87-93.
52. Group EESNW, Blay J-Y, Blomqvist C, Bonvalot S, Boukovinas I, Casali PG, et al. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23 Suppl 7:vii100-9.
53. Blattmann C, Oertel S, Schulz-Ertner D, Rieken S, Haufe S, Ewerbeck V, et al. Non-randomized therapy trial to determine the safety and efficacy of heavy ion radiotherapy in patients with non-resectable osteosarcoma. *BMC Cancer.* 2010;10.
54. Jawad MU, Haleem AA, Scully SP. Malignant sarcoma of the pelvic bones: treatment outcomes and prognostic factors vary by histopathology. *Cancer.* 2011;117(7):1529-41.
55. Han I, Lee YM, Cho HS, Oh JH, Lee SH, Kim H-S. Outcome after surgical treatment of pelvic sarcomas. *Clin Orthop Surg.* 2010;2(3):160-6.
56. Al-Hussaini M, Sultan I, Abuirmileh N, Jaradat I, Qaddoumi I. Pineal gland tumors: experience from the SEER database. *J Neurooncol.* 2009;94(3):351-8.
57. Stoiber EM, Schaible B, Herfarth K, Schulz-Ertner D, Huber PE, Debus J, et al. Long term outcome of adolescent and adult patients with pineal parenchymal tumors treated with fractionated radiotherapy between 1982 and 2003--a single institution's experience. *Radiat Oncol.* 2010;5:122.
58. Chang JW, Yu YS, Kim JY, Shin DH, Choi J, Kim JH, et al. The clinical outcomes of proton beam radiation therapy for retinoblastomas that were resistant to chemotherapy and focal treatment. *Korean J Ophthalmol.* 2011;25(6):387-93.
59. Broaddus E, Topham A, Singh AD. Survival with retinoblastoma in the USA: 1975-2004. *Br J Ophthalmol.* 2009;93(1):24-7.
60. Punyko JA MA, Baker KS, Ness KK, Robison LL, Gurney JG. Long-term survival probabilities for childhood rhabdomyosarcoma. A population-based evaluation. *Cancer* 2005;103(7):1475-83.
61. Ge X, Huang DS, Shi JT, Ma JM. Multidisciplinary collaborative therapy for 30 children with orbital rhabdomyosarcoma. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(8):4641-6.
62. National Cancer Institute. Childhood Rhabdomyosarcoma Treatment [Web page]. National Institutes of Health 2014 [updated 2014-08-19; cited 2014-06-13]. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childrhabdomyosarcoma/HealthProfessional>
63. Jurdy L, Merks JHM, Pieters BR, Mourits MP, Kloos RJHM, Strackee SD, et al. Orbital rhabdomyosarcomas: A review. *Saudi J. Ophthalmol.* 2013;27(3):167-75.
64. Ferrari A, Casanova M, Collini P, Meazza C, Luksch R, Massimino M, et al. Adult-type soft tissue sarcomas in pediatric-age patients: experience at the Istituto Nazionale Tumori in Milan. *J Clin Oncol.* 2005;23(18):4021-30.
65. Merchant TE. Clinical controversies: Proton therapy for pediatric tumors. *Semin. Radiat. Oncol.* 2013;23(2):97-108.
66. Goitein M, Cox JD. Should randomized clinical trials be required for proton radiotherapy? *J Clin Oncol.* 2008;26(2):175-6.
67. Glatstein E, Glick J, Kaiser L, Hahn SM. Should randomized clinical trials be required for proton radiotherapy? An alternative view. *J Clin Oncol.* 2008;26(15):2438-9.
68. Tepper JE. Protons and parachutes. *J Clin Oncol.* 2008;26(15):2436-7.
69. Macbeth FR, Williams MV. Proton therapy should be tested in randomized trials. *J Clin Oncol.* 2008;26(15):2590-1; author reply 3-6.
70. Halperin EC. Randomized prospective trials of innovative radiotherapy technology are necessary. *J Am Coll Radiol.* 2009;6(1):33-7.
71. Lievens Y, Van den Bogaert W. Proton beam therapy: too expensive to become true? *Radiother Oncol.* 2005;75(2):131-3.
72. Goitein M, Jermann M. The relative costs of proton and X-ray radiation therapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2003;15(1):S37-50.



73. Lodge M, Pijls-Johannesma M, Stirk L, Munro AJ, De Ruyscher D, Jefferson T. A systematic literature review of the clinical and cost-effectiveness of hadron therapy in cancer>. *Radiother. Oncol.* 2007;83(2):110-22.
74. Kasper HBR, L.; Indelicato, D.J.; Symecko, H.; Hartsell, W.; Mahajan, A.; Hill-Kayser, C.; Perkins, S.M.; Chang, A.L.; Childs, S.; Buchsbaum, J.C.; Laurie, F.; Khan, A.J.; Giraud, C.; Yeap, B.Y.; Yock, T.I. The Pediatric Proton Consortium Registry: A Multi-institutional Collaboration in U.S. Proton Centers. *International Journal of Particle Therapy.* 2014;1(2):11.

