

**Recommandations pancanadiennes tirées d'un consensus sur  
l'accès à la protonthérapie au Canada**

**VERSION FINALE approuvée par le conseil de l'ACAPC le 21 juin 2021**

## Résumé

L'Association canadienne des agences provinciales du cancer (ACAPC) a formulé les *Recommandations canadiennes tirées d'un consensus sur l'accès à la protonthérapie au Canada* pour améliorer la coordination et l'harmonisation de la planification et de la prestation de la protonthérapie (PT).

Le présent document, qui s'adresse aux responsables cliniques, au personnel de programme et aux agences de financement des soins de santé, est divisé en trois sections : exigences en matière d'admissibilité des patients, exigences à l'échelle du programme et exigences à l'échelle du système.

La PT est une option thérapeutique utile pour certains patients cancéreux; cependant, l'accès des patients à ce traitement au Canada est limité en raison de plusieurs difficultés cliniques et liées au système de santé, notamment :

- Bien qu'il existe des données probantes sur l'efficacité de la PT pour certains cancers pédiatriques et adultes, des études supplémentaires sur les avancées actuelles de la PT et des technologies photoniques sont nécessaires pour confirmer le bienfait clinique de la PT pour des indications précises dans ces populations;
- Les patients cancéreux sont dirigés à l'extérieur du pays pour obtenir un traitement puisqu'il n'y pas d'établissement de protonthérapie à usage clinique en activité au Canada. Les critères d'aiguillage des patients varient considérablement d'une région à l'autre du pays en raison du manque de données probantes, de la nécessité d'uniformiser le processus et des priorités concurrentes des systèmes de santé provinciaux;
- Il y a peu de données sur la rentabilité de ce traitement dans le contexte canadien et un suivi de longue durée à l'aide de résultats en situation réelle est requis.

L'ensemble de recommandations présentées ici privilégient l'utilisation de critères cliniques cohérents pour orienter les options thérapeutiques, la planification du traitement et l'aiguillage et servir de complément aux lois, aux lignes directrices en matière de pratique clinique et aux normes d'exercice professionnel actuellement en vigueur dans les provinces et à l'échelle nationale. Ces recommandations aideront également les programmes de lutte contre le cancer à organiser la formation des ressources humaines dans le domaine de la santé et la mise en place des installations, dans l'éventualité où un territoire de compétence déciderait de mettre sur pied un établissement de protonthérapie.

Les recommandations tirées d'un consensus ont été élaborées sur la base des suggestions formulées par des spécialistes cliniques de la PT et des partenaires des agences de cancer et des systèmes de santé provinciaux, de même que des commentaires obtenus dans le cadre d'une consultation communautaire ciblée. L'ACAPC et ses organismes membres ont approuvé ces recommandations en juin 2021. Au fil de l'évolution des données probantes, ces

recommandations seront réexaminées chaque année pour qu'elles reflètent les meilleures pratiques, les nouvelles données obtenues et l'état de la prestation de la PT au Canada.

## Table des matières

Objectif .....	5
Groupe de travail composé d'experts cherchant à en venir à un consensus sur la protonthérapie.....	5
Abréviations et définitions .....	7
Contexte .....	7
Méthodologie et analyse de l'état actuel.....	8
Recommandations tirées d'un consensus.....	9
Exigences en matière d'admissibilité des patients.....	9
Exigences à l'échelle du programme.....	11
Exigences à l'échelle du système .....	13
Mise en œuvre et pertinence.....	15
Conclusions .....	15
Bibliographie .....	17

## Objectif

L'Association canadienne des agences provinciales du cancer (ACAPC) a formulé un ensemble de recommandations sur l'accès à la PT qui sont fondées sur des données probantes et le consensus d'experts. Étant donné les inégalités croissantes entre différentes populations, qui font en sorte que le cancer touche les membres des populations mal servies de façon disproportionnée, ces recommandations contribueront à la coordination d'un accès uniforme et équitable à la planification et à la prestation de la protonthérapie (PT) pour les patients au Canada ou à l'étranger. Le présent document fournit également des critères cliniques cohérents pour orienter les options thérapeutiques, la planification du traitement et l'aiguillage. Cette initiative s'intègre dans le plan stratégique de l'ACAPC (2020-2023) au sein de la Priorité 4 : Hiérarchiser et mettre en œuvre des normes pancanadiennes, qui fait partie du Pilier 1 : Améliorer la qualité.

Les recommandations sur la PT ont été formulées à l'intention du personnel des programmes de lutte contre le cancer, y compris les décideurs responsables de l'élaboration des politiques et des pratiques en matière de PT, des radio-oncologues cliniques, des radiothérapeutes, des médecins médicaux et des agences de financement des soins de santé. Ce document a été élaboré à partir d'une analyse de l'état actuel de la littérature normale et de la littérature grise existantes et d'un processus d'établissement de consensus Delphi modifié. Le groupe de travail a examiné et modifié chaque recommandation avant d'en arriver à un consensus; une consultation communautaire ciblée a par la suite été menée.

## Groupe de travail composé d'experts cherchant à en venir à un consensus sur la protonthérapie

Un groupe de travail composé d'experts cherchant à en venir à un consensus sur la protonthérapie (GTC PT) a été mis sur pied pour formuler des recommandations fondées sur un consensus et sur des données probantes qui puissent être facilement et commodément mises en œuvre par les programmes de lutte contre le cancer et les ministères de la santé provinciaux. Le GTC PT était composé de dirigeants provinciaux de service de radio-oncologie, de spécialistes cliniques, de partenaires dans le domaine de la radio-oncologie et de représentants d'organismes pancanadiens d'évaluation des technologies de la santé.

Tableau 1. Membres du groupe de travail

Nom	Organisme	Rôle
Tim Craig	University Health Network, Toronto, Ontario	Spécialiste clinique
Annie Ebacher	Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec	Spécialiste clinique
Sophie Foxcroft	Santé Ontario, Toronto, Ontario	Administratrice clinique
Karen Goddard	BC Cancer, Vancouver, Colombie-Britannique	Spécialiste clinique
Jonathan Greenland	Eastern Health, St. John's, Terre-Neuve	Administrateur clinique

Nom	Organisme	Rôle
Rashmi Koul	CancerCare Manitoba, Winnipeg, Manitoba	Administratrice clinique
Natalie Logie	Alberta Health Services, Calgary, Alberta	Spécialiste clinique
Boyd McCurdy	CancerCare Manitoba, Winnipeg, Manitoba	Administrateur clinique
Mike Milosevic	Partenariat canadien pour la qualité en radiothérapie, Toronto, Ontario	Partenaire de l'ACAPC
Mélanie Morneau	Ministère de la Santé et des services sociaux, Québec, Québec	Administratrice clinique
Andra Morrison	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé, Ottawa, Ontario	Partenaire de l'ACAPC
Larry Pan	Centre de traitement du cancer de l'Î.-P.-É., Charlottetown, Île-du-Prince-Édouard	Administrateur clinique
Jason Pantarotto	Santé Ontario, Ottawa, Ontario	Administrateur clinique
Samir Patel	Alberta Health Services, Edmonton, Alberta	Spécialiste clinique
Jean-Philippe Pignol	Santé Nouvelle-Écosse, Halifax, Nouvelle-Écosse	Spécialiste clinique
Robert Rutledge	Santé Nouvelle-Écosse, Halifax, Nouvelle-Écosse	Administrateur clinique
Jonathan Sussman	Programme de soins fondés sur la recherche, Hamilton, Ontario	Partenaire de l'ACAPC
Robert Thompson	Réseau de santé Horizon, Saint John, Nouveau-Brunswick	Administrateur clinique
Derek Tsang	University Health Network, Toronto, Ontario	Spécialiste clinique
Scott Tyldesley	BC Cancer, Vancouver, Colombie-Britannique	Administrateur clinique
Padraig Warde	Santé Ontario, Toronto, Ontario	Administrateur clinique
Philip Wright	Saskatchewan Cancer Agency, Regina, Saskatchewan	Administrateur clinique

## Abréviations et définitions

Tableau 2. Abréviations

<b>AAPM</b>	American Association of Physicists in Medicine
<b>ACR-AAPM</b>	American College of Radiology-American Association of Physicists in Medicine
<b>ACR-ASTRO</b>	American College of Radiology-American Society for Radiation Oncology
<b>ACMTS</b>	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé
<b>ACAPC</b>	Association canadienne des agences provinciales du cancer
<b>PCQR</b>	Partenariat canadien pour la qualité en radiothérapie
<b>ECOG</b>	Eastern Cooperative Oncology Group
<b>RCMI</b>	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité
<b>PT</b>	Protonthérapie
<b>GTC PT</b>	Groupe de travail composé d'experts cherchant à en venir à un consensus sur la protonthérapie
<b>TG</b>	Sigle du terme anglais « task group » (groupe d'étude)
<b>VMAT</b>	Sigle du terme anglais « volumetric modulated arc therapy » (arcthérapie volumétrique modulée)

Tableau 3. Définitions

<b>AAPM TG-185</b>	Groupe d'étude de l'AAPM sur la mise en service clinique de systèmes de protonthérapie avec modulation d'intensité <sup>5</sup>
<b>AAPM TG-224</b>	Groupe d'étude de l'AAPM sur l'assurance de la qualité complète des appareils de protonthérapie <sup>3</sup>
<b>Processus Delphi</b>	Méthode acceptée de communication en groupe pour la cueillette de données provenant de répondants dans leur domaine d'expertise
<b>Protonthérapie</b>	Radiothérapie dans laquelle un faisceau de particules chargées appelées protons est utilisé pour traiter des tumeurs malignes ou d'autres affections et réduire au minimum la dose administrée aux tissus normaux adjacents comparativement à la radiothérapie par photons <sup>34</sup>

## Contexte

La PT est un complément aux technologies photoniques déjà largement utilisées. Le fonctionnement de cette méthode est basé sur l'administration conformationnelle de doses élevées de radiation aux volumes ciblés tout en permettant de diminuer l'exposition aux radiations des tissus et des organes normaux adjacents comparativement aux technologies photoniques<sup>23</sup>. La diminution de l'exposition des tissus normaux qu'offre le traitement de PT peut entraîner des bienfaits cliniques de courte et de longue durée en réduisant la toxicité dans le cas de tumeurs situées à proximité de tissus ou d'organes sensibles, en particulier lorsque le champ est de grande taille. Il faut souligner que la supériorité de la PT à épargner les tissus normaux par rapport à la radiothérapie par faisceaux de photons s'est amenuisée au fil du temps en raison des améliorations apportées à la radiothérapie photonique en termes de planification,

d'immobilisation et d'administration, notamment grâce à l'arthérapie volumétrique modulée (VMAT) et à la radiothérapie stéréotaxique (RTS). Par ailleurs, comme il y a possibilité de biais dans la littérature publiée, il faut interpréter avec prudence les comparaisons antérieures entre la PT et la thérapie par photons et une réévaluation au fil du temps pourrait être nécessaire.

En 1995, le centre d'accélération acoustique TRIUMF de Vancouver a réservé un de ses faisceaux de protons au traitement clinique du mélanome oculaire. Bien que plus de 200 patients aient reçu un traitement à cet établissement, la partie clinique du programme a pris fin en 2018<sup>12</sup>. Même si l'utilisation du système de protonthérapie MEVION S250 a été approuvée au Canada en 2015<sup>23</sup>, il n'y a à l'heure actuelle aucun établissement canadien offrant des traitements cliniques. De plus, les critères d'admissibilité des patients varient d'une province à l'autre. Dans certaines provinces, les patients admissibles sont dirigés à l'extérieur du pays à la discrétion du ministère de la Santé provincial. On s'attend à ce que la PT puisse à l'avenir être offerte dans certaines provinces canadiennes. Cela dit, qu'un patient soit traité au Canada ou à l'extérieur du pays, les frais d'exploitation, les coûts du traitement et les dépenses liées au patient sont des coûts dont il faut tenir compte.

Les recommandations tirées d'un consensus décrites dans le présent document serviront de complément aux lois, aux règlements, aux lignes directrices en matière de pratique clinique et aux normes d'exercice professionnel actuellement en vigueur dans les provinces et à l'échelle nationale. Elles visent à appuyer les exigences législatives obligatoires. En cas de contradiction ou de conflit entre les énoncés apparaissant dans le présent document et des exigences obligatoires, ces dernières prévaudront.

La PT étant une technologie coûteuse, sa mise en pratique au Canada pose des défis cliniques, notamment son efficacité à long terme et la variabilité de l'évolution clinique autant chez les patients adultes que chez les enfants. Elle pose également des difficultés liées à la planification du système de santé. Sa rentabilité a été évaluée par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS), mais on dispose actuellement de peu de données sur les coûts au Canada et sur le suivi à long terme<sup>14</sup>.

On recommande aux programmes d'oncologie de consulter les plus récentes publications traitant des critères d'admissibilité clinique pour s'assurer que les protocoles pour offrir ce traitement aux patients correspondent aux plus récents protocoles publiés et aux normes internationales généralement observées. Par ailleurs, l'ACAPC prévoit procéder à l'examen annuel du présent document pour s'assurer que les nouvelles données probantes soient évaluées et, s'il y a lieu, utilisées pour mettre à jour les recommandations.

### Méthodologie et analyse de l'état actuel

Les membres du conseil de l'ACAPC ont nommé au GTC PT des spécialistes des domaines clinique et administratif d'instances provinciales, territoriales ou fédérales. Des documents d'orientation sur la PT et des ouvrages de référence connexes provenant du Canada, de l'Europe et des États-Unis ont été rassemblés. Les membres du groupe de travail ont ajouté à cette base de référence d'autres documents dont ils avaient connaissance.



Un cadre d'analyse de l'état actuel, élaboré par le personnel de l'ACAPC et examiné par les membres du GTC PT, a servi à tirer les grandes lignes du présent document. Des recommandations tirées d'un consensus ont ensuite été formulées puis ajustées au moyen d'une méthode d'établissement de consensus Delphi modifiée<sup>25</sup>. Tout aspect du cadre d'analyse de l'état actuel pour lequel le taux d'approbation était inférieur à 70 % était soumis à nouveau aux membres du GTC PT pour qu'ils en discutent.

Le GTC PT a été séparé en trois sous-groupes en fonction de l'expertise déclarée par les membres eux-mêmes. Les données ont été extraites dans des catégories prédéfinies pour les données devant être versées. Les catégories générales pour l'extraction des données en vue de l'analyse de l'état actuel étaient les exigences en matière d'admissibilité des patients, les exigences à l'échelle du programme et les exigences à l'échelle du système. Le degré de détail, défini comme étant mineur ou considérable à l'intérieur de chaque catégorie, a également été saisi et des recommandations tirées d'un consensus ont été rédigées. Quatre rondes de discussion ont eu lieu par le biais de sondages et de réunions pour arriver à un ensemble final d'énoncés.

Les documents sources inclus dans l'analyse de l'état actuel ont été utilisés pour orienter l'élaboration des recommandations tirées d'un consensus. Ces documents, ainsi que d'autres ouvrages de référence cités dans l'argumentaire du présent document, sont énumérés dans la [Bibliographie](#).

Pour s'assurer que les recommandations sont pertinentes pour les partenaires du système de santé, les spécialistes en radio-oncologie et les prestataires de PT, l'ACAPC a demandé des avis sur l'ébauche des recommandations par le biais d'un processus de consultation ciblée. L'ébauche du document a été transmise par courriel directement à 118 personnes et organismes désignés par le GTC PT. Les commentaires reçus ont été examinés et pris en compte par le GTC PT dans l'élaboration du document final.

### [Recommandations tirées d'un consensus](#)

En juin 2021, l'ACAPC et ses organismes membres ont approuvé le présent document de recommandations. Ce document vise à faciliter l'accès uniforme et équitable à la PT pour les patients du Canada à qui elle pourrait convenir sur la base de critères cliniques cohérents.

### [Exigences en matière d'admissibilité des patients](#)

Au moment de la rédaction du présent document en 2021, les patients pour qui la PT est une option envisagée sont dirigés vers un centre de traitement à l'extérieur du pays. Pour que les patients dont le cancer s'y prête sur le plan clinique aient accès à ce traitement, des critères d'admissibilité cohérents et fondés sur des données probantes doivent être utilisés pour établir l'ordre de priorité des patients en fonction de ceux qui en ont le plus besoin et qui devraient en tirer le plus grand bénéfice. De plus, il est indéniable que les patients pédiatriques pourraient tirer un bénéfice absolu supérieur en raison de la diminution attendue du risque d'effets tardifs

liés à la protonthérapie comparativement à la thérapie par faisceaux de photons<sup>26, 28, 29</sup>. D'après les données actuelles et le consensus des experts, il existe des indications cliniques précises pour lesquelles la PT constitue l'option à privilégier pour certains patients en particulier<sup>2, 26, 28, 29, 38, 49</sup>. Cependant, il est encore difficile d'essayer d'évaluer les données probantes publiées sur l'expérience clinique et la planification du traitement dans un domaine où les technologies de PT et de thérapie photonique font l'objet d'améliorations constantes. Il existe peu de données probantes de grande qualité sur la PT, qui est un champ d'étude en pleine évolution. Le suivi à long terme des bienfaits de la PT doit être envisagé pour améliorer la compréhension du rôle que peut jouer ce traitement dans les soins oncologiques.

### SITE ANATOMIQUE

<b>1</b>	Les données cliniques doivent être prises en considération dans l'évaluation de la pertinence de la protonthérapie pour prioriser son utilisation aux sites anatomiques qui s'y prêtent le mieux selon les données cliniques dont on dispose. Il peut y avoir des situations, décrites aux énoncés 4 et 5, où une évaluation au cas par cas est requise. Les territoires de compétence doivent surveiller l'évolution des données probantes.
<b>2</b>	La protonthérapie doit être envisagée chez les adultes ayant reçu un des diagnostics énumérés ci-dessous lorsque la réduction potentielle des risques et les résultats cliniques prévus semblent en justifier le coût : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mélanome uvéal ne se prêtant pas à la curiethérapie par plaque;</li> <li>• Certaines tumeurs du système nerveux central ou de la tête et du cou pour lesquelles des bienfaits évidents en termes de dosimétrie, de sécurité et de résultat clinique sont anticipés<sup>29</sup>;</li> <li>• Tumeur de la base du crâne ou de la colonne vertébrale, notamment chordome et chondrosarcome, comme traitement postchirurgical de patients ayant subi une biopsie ou une résection et ne montrant pas de signes d'atteinte métastatique<sup>38</sup>;</li> <li>• Jeunes adultes jusqu'à l'âge de 40 ans dont le diagnostic est compatible avec les lignes directrices pour les cancers pédiatriques<sup>2</sup>.</li> </ul>
<b>3</b>	La protonthérapie doit être envisagée chez les patients pédiatriques ayant reçu un des diagnostics suivants <sup>26, 28</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumeur du système nerveux central;</li> <li>• Chordome ou chondrosarcome;</li> <li>• Sarcome chez les patients pour qui des bienfaits en termes de dosimétrie, de sécurité et de résultat clinique sont anticipés;</li> <li>• Jeunes adultes jusqu'à l'âge de 40 ans présentant une tumeur de type pédiatrique.</li> </ul>
<b>4</b>	La protonthérapie doit être envisagée chez les patients pédiatriques <sup>8</sup> souffrant d'un syndrome génétique les prédisposant à des cancers secondaires et ayant une durée de survie globale médiane prévue d'au moins 5 ans, puisque la PT utilise une dose

de radiothérapie intégrale réduite et qu'elle pourrait réduire le risque d'effets tardifs et de cancers secondaires<sup>49</sup>.

#### *CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS*

- 5** Le traitement par protonthérapie peut être envisagé au cas par cas chez les patients qui doivent subir une nouvelle exposition à la radiation, pour qui la protonthérapie offre un bienfait dosimétrique comparativement aux autres options de traitement radiothérapeutique et chez qui la possibilité de survie de longue durée est jugée probable<sup>9, 36, 47</sup>.
- 6** Chez les patients adultes comme les patients pédiatriques, la protonthérapie doit être offerte comme traitement dans un but curatif, avec une survie globale médiane prévue d'au moins 5 ans<sup>35</sup>.
- 7** Les patients qui doivent se rendre à l'extérieur de leur région d'origine pour subir un traitement de protonthérapie doivent présenter, au moment où ils font le déplacement, un score de performance à l'échelle ECOG se situant entre 0 et 2 pour qu'ils puissent faire le voyage de façon sécuritaire<sup>35</sup>. La disposition des patients à se déplacer hors région doit être prise en considération dans le processus décisionnel.

#### *EFFICACITÉ CLINIQUE*

- 8** L'évaluation des bienfaits de la protonthérapie doit être réalisée pour chaque cas par une équipe interdisciplinaire (comprenant un radio-oncologue) ayant de l'expérience dans la dosimétrie de la RCMI/VMAT et de la protonthérapie. Les membres de l'équipe doivent tenir compte de la proximité des structures tissulaires normales cruciales et de la toxicité découlant de l'exposition aux radiations que la protonthérapie pourrait permettre de diminuer ou d'éviter comparativement à la thérapie par faisceaux de protons.
- 9** Dans les cas où le bénéfice de la protonthérapie reste ambigu, il faut procéder dans la mesure du possible à une comparaison des plans de traitement par protonthérapie et par thérapie photonique ou recourir à une méthode de modélisation<sup>37, 42</sup> pour estimer les différences de toxicité attendues entre la protonthérapie et la thérapie par faisceaux de protons et faciliter le processus de décision clinique. Ce qui précède ne s'applique pas lorsque ce processus pourrait entraîner un délai inacceptable dans l'instauration de la radiothérapie. Pour la comparaison des plans de traitement, il faut énoncer les objectifs dès le départ et inclure toutes restrictions liées à la planification ou à l'équipement dont aurait besoin le centre faisant la demande pour s'assurer qu'un plan comparatif réaliste soit produit.

#### Exigences à l'échelle du programme

Étant donné la complexité de la planification et de l'administration de la PT et des compétences spécialisées requises, tout programme de traitement radiothérapeutique canadien ou étranger faisant la planification et l'administration de la PT doit détenir les certifications et les homologations appropriées, employer du personnel interdisciplinaire ayant reçu une formation spécifique sur la PT, avoir un programme actif d'évaluation par les pairs et participer activement

à des projets de recherche à l'échelle nationale et internationale. S'il y a lieu, il faut également penser aux autres services médicaux qui pourraient être requis sur place ou à un établissement à proximité, comme par exemple l'anesthésiologie et la neurochirurgie pour les patients ayant une tumeur cérébrale ou l'oncologie pédiatrique/médicale si une chimiothérapie concomitante est requise.

Le personnel prodiguant la PT doit détenir la formation, les titres de compétences et les certifications appropriés pour garantir que les patients reçoivent des soins de qualité reflétant les meilleures pratiques actuelles. Il existe des modèles de soins bien élaborés qui décrivent les exigences en matière d'équipement et de technologies ainsi que des protocoles d'assurance de la qualité. Lorsque ces modèles sont suivis, ils devraient permettre d'assurer l'administration sécuritaire d'une PT de grande qualité.

L'équipement utilisé pour la planification et l'administration de la protonthérapie doit respecter toutes les normes techniques qui s'appliquent et qui sont décrites dans les recommandations tirées d'un consensus détaillées ci-dessous. Les traitements de protonthérapie doivent être administrés à l'aide d'appareils appropriés spécialement conçus pour la production de faisceaux de protons.

#### *EXIGENCES RÉGLEMENTAIRES ET RELATIVES AU PERSONNEL*

<b>10</b>	La protonthérapie doit être prodiguée par une équipe interdisciplinaire compétente et expérimentée comprenant des spécialistes de la radio-oncologie, de la physique médicale et de la radiothérapie.
<b>11</b>	Les traitements de protonthérapie prodigués au Canada doivent être supervisés par un radio-oncologue autorisé et agréé par le Collège royal des médecins et des chirurgiens du Canada ou par le Collège des médecins du Québec qui a suivi une formation spécifique sur la protonthérapie. Les autres membres du personnel participant à la prestation de la protonthérapie doivent avoir reçu un permis ou une autorisation d'exercice de la part de leur organisme d'agrément national tel que le Collège canadien des physiciens en médecine pour les physiciens médicaux ou l'organisme de réglementation provincial pour les radiothérapeutes. Les traitements administrés à l'étranger doivent être réalisés par du personnel détenant un permis ou un certificat d'exercice national équivalent <sup>16</sup> .
<b>12</b>	Le personnel prodiguant la protonthérapie doit avoir reçu une formation sur la protonthérapie conforme aux recommandations de l'ACR-ASTRO, de l'ACR-AAPM, du groupe d'étude 185 de l'AAPM <sup>5</sup> ou une formation équivalente.
<b>13</b>	Dans la mesure du possible, les patients inscrits à une étude clinique doivent être dirigés vers un établissement universitaire où l'étude clinique a cours afin d'assurer la continuité des soins. Avant l'aiguillage du patient, l'établissement demandant l'aiguillage et l'établissement traitant doivent prendre des dispositions au sujet de la divulgation des données qu'exige le protocole de l'étude.
<b>14</b>	L'établissement de protonthérapie doit se conformer aux exigences d'agrément appropriées de son territoire de compétence. Pour permettre l'aiguillage et le

traitement de patients inscrits à une étude clinique menée par un groupe de coopération, l'établissement de protonthérapie doit être membre du réseau national d'études cliniques du National Cancer Institute ou d'un réseau équivalent. Les établissements prodiguant la protonthérapie à des patients pédiatriques doivent être membres en bonne et due forme du Children's Oncology Group ou d'un organisme équivalent.

#### *ÉQUIPEMENT ET TECHNOLOGIES*

- 15** Les patients doivent être traités dans un établissement de protonthérapie située au sein ou à proximité d'un centre de soins tertiaires qui offre des services appropriés d'imagerie diagnostique et de soutien médical.
- 16** Les établissements prodiguant des traitements oculaires doivent posséder des installations particulières. Il est possible que les tumeurs oculaires ne requièrent pas de soutien médical élaboré et que le traitement à l'extérieur d'un centre de soins tertiaires convienne.
- 17** Les patients pédiatriques doivent recevoir une protonthérapie uniquement dans un établissement spécialisé ayant accès aux services d'anesthésie et de soins intensifs pédiatriques, dans une salle de traitement qui peut contenir l'équipement d'anesthésie. En cas d'urgence, les services de chirurgie et de soins intensifs pédiatriques doivent être accessibles lorsqu'ils sont requis.
- 18** L'équipement de protonthérapie, sa mise en service et le contrôle de la qualité doivent respecter les recommandations des normes techniques de l'ACR-AAPM et des groupes d'étude 185<sup>5</sup> et 224<sup>3</sup> de l'AAPM ou de normes équivalentes.

#### *ASSURANCE DE LA QUALITÉ*

- 19** La protonthérapie doit être administrée dans un établissement qui observe des lignes directrices en matière d'assurance de la qualité à l'échelle du programme, telles que celles édictées par le Partenariat canadien pour la qualité en radiothérapie<sup>16</sup> ou l'équivalent.

#### Exigences à l'échelle du système

L'Association canadienne des agences provinciales du cancer et ses membres ont à cœur de faciliter la mise en œuvre uniformisée de la PT et l'accès équitable à ce traitement dans l'ensemble du pays<sup>23</sup>. Les initiatives à l'échelle du système doivent être axées sur la qualité des soins aux patients, y compris le processus d'aiguillage et la communication entre fournisseurs de soins si le patient est dirigé à l'extérieur du pays, la continuité des soins de suivi après la PT, la surveillance des temps d'attente pour la PT et les répercussions budgétaires. Pour soutenir cet engagement, il faut tenir compte d'aspects tels que l'état de préparation et la capacité à l'échelle de la province de même que les ententes interprovinciales et internationales relatives à l'accès.

Étant donné les coûts associés à l'établissement d'une infrastructure de PT et à la prestation continue de services thérapeutiques, les programmes de lutte contre le cancer et les ministères de la santé provinciaux doivent élaborer une approche coordonnée d'acquisition d'appareils pour rentabiliser les investissements publics.

Selon des estimations à partir d'un modèle, 48,5 % des personnes atteintes du cancer devront recevoir une radiothérapie à un moment ou à un autre après le diagnostic<sup>20</sup>. Environ 80 % de ces cas surviendront au cours de la première année suivant le diagnostic. L'estimation modélisée du nombre de patients qui auront besoin d'une PT évoluée en fonction de l'amélioration constante de la capacité de traitement par d'autres formes de radiothérapie et de la faible quantité de données d'évaluation économique primaire due à l'incertitude associée aux résultats cliniques<sup>19, 21</sup>. Par ailleurs, Santé Ontario a récemment publié une évaluation des technologies de la santé laissant entendre que les données cliniques actuelles ne reflètent peut-être pas le traitement au moyen des plus récentes technologies de PT, qui pourraient offrir une certaine amélioration des résultats cliniques. Par conséquent, le rapport coût-efficacité de la PT au Canada n'est pas connu<sup>34</sup>.

#### *PROCESSUS D'AIGUILLAGE*

- |           |  |
|-----------|--|
| <b>20</b> | Tous les patients pour qui un traitement de PT à l'étranger est envisagé doivent être examinés par un radio-oncologue compétent au Canada et évalués en regard des indications cliniques provinciales approuvées pour déterminer si la protonthérapie est appropriée dans le cadre du schéma de traitement global.   |
| <b>21</b> | Les processus d'aiguillage et d'approbation par écrit ou sous forme électronique pour la prestation de la protonthérapie à l'étranger doivent être rationalisés à l'échelle provinciale pour réduire les délais et optimiser la communication exacte en temps opportun entre les équipes recommandant l'aiguillage et les administrateurs responsables de l'approuver. |
| <b>22</b> | Un processus provincial uniformisé d'aiguillage des patients dont le diagnostic est approuvé diminuera la probabilité que le début d'un traitement urgent à l'étranger soit retardé.   |
| <b>23</b> | Lorsque la protonthérapie sera offerte au Canada, des ententes interprovinciales entre agences du cancer et ministères de la santé provinciaux pourraient potentiellement favoriser l'accès équitable en temps opportun à ce traitement pour tous les patients admissibles du Canada et devraient être envisagées là où il y a lieu <sup>15, 40</sup> .                |
| <b>24</b> | La responsabilité des soins de suivi systématique après la protonthérapie incombe au médecin orienteur canadien.   |

#### *COÛTS, RÉPERCUSSIONS BUDGÉTAIRES ET ANNÉE DE VIE PONDÉRÉE PAR LA QUALITÉ (AVPQ)*

- |           |   |
|-----------|---|
| <b>25</b> | Il faut envisager le financement des coûts directs d'un traitement à l'étranger, y compris pour la protonthérapie, un traitement concomitant tel que la chimiothérapie et l'anesthésie de même que la prise en charge des complications aiguës pendant le traitement <sup>35</sup> . Le paiement des frais accessoires (c.-à-d. les repas, le voyage et l'hébergement pour le patient et un accompagnateur dans le cas des patients qui sont âgés de moins de 18 ans ou qui ont besoin de soutien pour une autre raison) doit être envisagé par le régime d'assurance provincial. |
|-----------|---|

**26** Les programmes peuvent consulter l'analyse de l'efficacité clinique et de la rentabilité réalisée par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé<sup>12</sup> pour déterminer l'admissibilité des patients.

#### *ESTIMATION DU NOMBRE DE PATIENTS ADMISSIBLES*

**27** L'estimation du nombre de patients admissibles doit refléter à la fois les besoins et les besoins non comblés en matière de protonthérapie dans la région ou le territoire de compétence concerné. Les nouvelles données provenant d'études cliniques doivent être réexaminées périodiquement.

#### Mise en œuvre et pertinence

Il est indéniable que l'échéancier et les priorités des provinces différeront en ce qui a trait à la mise en service de la PT à l'échelle locale et au soutien envers des ententes interprovinciales sur l'accès des patients à ce traitement. L'Association canadienne des agences provinciales du cancer et ses membres recommandent d'utiliser une approche coordonnée pour mettre en œuvre les recommandations tirées d'un consensus formulées dans le présent document et offrir la PT au Canada. L'Association canadienne des agences provinciales du cancer a accepté de procéder à chaque année à la réévaluation de ces recommandations tirées d'un consensus pour s'assurer qu'elles restent pertinentes et actuelles dans un contexte qui évolue rapidement.

#### Conclusions

Étant donné que les données probantes sur la PT ne cessent d'évoluer, il est indéniable que les critères d'admissibilité et d'accès des patients ayant besoin d'une PT varieront selon les régions du Canada. Comme les risques et les résultats à long terme liés à cette technologie demeurent incertains, il importe de poursuivre la cueillette de renseignements dans le cadre d'études cliniques pour mieux en comprendre les bienfaits et les risques potentiels.

L'ACAPC a formulé des recommandations pancanadiennes tirées d'un consensus et éclairées par des données probantes pour favoriser l'harmonisation de l'accès à la protonthérapie à l'étranger ou au Canada si un établissement est mis sur pied.

Le présent document d'orientation fondé sur un consensus a été rédigé en collaboration avec les programmes provinciaux de lutte contre le cancer, des spécialistes cliniques de la protonthérapie et des partenaires au sein du système de santé de même que par le biais d'une consultation communautaire ciblée. Y sont décrits les critères cliniques, les exigences liées au programme et les processus à l'échelle du système nécessaires pour soutenir la planification et la prestation de la PT au Canada. Ces lignes directrices démontrent l'engagement de l'ACAPC et de ses membres à favoriser l'accès uniforme à d'importants traitements contre le cancer pour les patients du Canada.

En réalité, la capacité de mettre en œuvre la PT au Canada sera influencée par de nombreux facteurs dont la capacité des installations et les résultats cliniques. Lorsqu'elles sont jumelées aux lois, aux lignes directrices en matière de pratique clinique et aux normes d'exercice professionnel actuellement en vigueur dans les provinces et à l'échelle nationale, les

recommandations tirées d'un consensus comme celles formulées dans le présent document peuvent aider le système de soins oncologiques à agir en réponse à des innovations technologiques comme la PT et à les mettre en œuvre.



## Bibliographie

1. AIM Specialty Health (2019). *Clinical appropriateness guidelines: radiation oncology – proton beam therapy guidelines*.  
[https://aimspecialtyhealth.com/guidelines/PDFs/2019/Nov10/AIM\\_Guidelines\\_ProtonBeam.pdf](https://aimspecialtyhealth.com/guidelines/PDFs/2019/Nov10/AIM_Guidelines_ProtonBeam.pdf)
2. Alberta Provincial Cancer Control, Alberta Proton Therapy Guideline Working Group & Guideline Advisory Group Tumour Team (2019). *Proton beam radiation therapy*.  
<https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-rt002-proton-beam-RT.pdf>
3. American Association of Physicists in Medicine (2019). *Comprehensive proton therapy machine quality assurance: report of AAPM task group 224*.  
<https://www.aapm.org/pubs/reports/detail.asp?docid=187>
4. American Association of Physicists in Medicine (2019). *The relative biological effectiveness of proton beams in radiation therapy: report of AAPM task group 256*.  
<https://www.aapm.org/pubs/reports/detail.asp?docid=182>
5. American Association of Physicists in Medicine (2020). *Clinical commissioning of intensity-modulated proton therapy systems: report of AAPM task group 185*.  
<https://www.aapm.org/pubs/reports/detail.asp?docid=208>
6. American Association of Physicists in Medicine (2020). *Physical uncertainties in the planning and delivery of light ion beam treatments: report of AAPM task group 202*.  
[https://www.aapm.org/pubs/reports/RPT\\_202.pdf](https://www.aapm.org/pubs/reports/RPT_202.pdf)
7. American Medical Association (2017). *ASTRO model policies: proton beam therapy*.  
[https://www.astro.org/uploadedFiles/MAIN\\_SITE/Daily\\_Practice/Reimbursement/Model\\_Policies/Content\\_Pieces/ASTROPBTModelPolicy.pdf](https://www.astro.org/uploadedFiles/MAIN_SITE/Daily_Practice/Reimbursement/Model_Policies/Content_Pieces/ASTROPBTModelPolicy.pdf)
8. Armenian, S. H. et Robinson, L. L. (2013). Childhood cancer survivorship: an update on evolving paradigms for understanding pathogenesis and screening for therapy-related late effects. *National Centre for Biotechnology Information*, 25(1), 16-22.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3771864/>
9. Bismarck, O., Frandsen, J. E., Boothe, D., Ermoian, R. P. et Poppe, M. M. (2016). Patterns of care in proton radiation therapy for pediatric central nervous system malignancies. *International Journal of Radiation Oncology*, 97(1), 60-63.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.09.011>

10. Brenner, D. R., Weir, H. K., Demers, A. A., Ellison, L. F., Louzado, C., Shaw, A., Turner, D., Woods, R. R., et Smith, L. M. (2020). Projected estimates of cancer in Canada in 2020. *CMAJ*, 192(9), E199-E205. <https://doi.org/10.1503/cmaj.191292>
11. ACMTS (2016). *La protonthérapie dans la prise en charge du carcinome adénoïde kystique localement avancé : efficacité clinique, rentabilité et lignes directrices*. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/apr-2016/RB0980%20Proton%20Beam%20Cancer%20Therapy%20Final.pdf> (en anglais)
12. ACMTS (2016). *La protonthérapie comparativement à la radiothérapie par faisceaux de photons dans le traitement du cancer chez l'adulte ou l'enfant : efficacité clinique et rentabilité*. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/may-2016/RC0779%20Proton%20Beam%20Therapy%20Final.pdf> (en anglais)
13. ACMTS (2017). *The use of proton beam therapy in Canada, the United Kingdom, and Australia: an environmental scan of funding, referrals, and future planning*. [https://cadth.ca/sites/default/files/pdf/ES0305\\_PBT\\_Use\\_in\\_Canada.pdf](https://cadth.ca/sites/default/files/pdf/ES0305_PBT_Use_in_Canada.pdf)
14. ACMTS (2017). *Proton beam therapy for the treatment of cancer in children and adults: A health technology assessment*. [https://cadth.ca/sites/default/files/pdf/HT0017\\_PBT\\_Report.pdf](https://cadth.ca/sites/default/files/pdf/HT0017_PBT_Report.pdf)
15. Loi canadienne sur la santé, C-6, s.11 (1985). <https://laws-lois.justice.gc.ca/fra/lois/c-6/page-1.html>
16. Partenariat canadien pour la qualité en radiothérapie (2019). *Code de pratique de l'assurance de la qualité pour les programmes canadiens de radiothérapie*. [http://www.pcqr.ca/wp-content/uploads//2020/03/AQP\\_2019\\_12\\_04.pdf](http://www.pcqr.ca/wp-content/uploads//2020/03/AQP_2019_12_04.pdf)
17. Action Cancer Ontario (2019). *Proton beam therapy in Ontario: a feasibility assessment to build a proton beam therapy facility in Ontario compared with out of country referrals*. [rapport non publié]
18. Chang, J. Y., Zhang, X., Knopf, A., Li, H., Mori, S., Dong, L., Lu, H-M., Liu, W., Badiyan, S. N., Both, S., Meijers, A., Lin, L., Flampouri, S., Li, Z., Umegaki, K., Simone II, C. B. et Zhu, X. R. (2017). Consensus guidelines for implementing pencil-beam scanning proton therapy for thoracic malignancies on behalf of the PTCOG thoracic and lymphoma subcommittee. *International Journal of Radiation Oncology*, 99(1), 41-50. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.05.014>

19. Contreras, J., Zhao, T., Perkins, S., Baozhou, S., Sreekrishna, G., Mutic, S., Bottani, B., Endicott, S., Michalski, J., Robinson, C., Tsien, C., Huang, J., Fisher-Valuck, B. W., Hallahan, D., Klein, E. et Bradley, J. (2017) *National Center for Biotechnology Information*, 7(1), 71-76. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27637138/>
20. Delaney, G.P et Barton, M.B. (2015). Evidence-based estimates of the demand for radiotherapy. *Clinical Oncology*, 27(2), 70-76. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2014.10.005>
21. Glimelius, B., Ask, A., Bjelkengren, G., Björk-Eriksson, T., Blomquist, E., Johansson, B., Karlsson, M. et Zackrisson. (2005). Number of patients potentially eligible for proton therapy. *Acta Oncologica*, 44(8), 836-849. <https://doi.org/10.1080/02841860500361049>
22. Hall, E. J. (2006). Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. *International Journal of Radiation Oncology*, 65(1), 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.01.027>
23. Santé Canada (2020). *Sommaire des motifs de décision – Mevion S250 proton beam radiation therapy system*. <https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/sommaire-motif-decision-instruments-médicaux-detailThree.php?linkID=SBD00401>
24. Hijal, T., Freeman, C. R. et Seuntjens, J. (2019). Proton beam therapy should remain in the public domain. *CMAJ*, 191(46), 1284. <https://doi.org/10.1503/cmaj.73445>
25. Hsu, C.-C. et Sandford, B. A. (2007). The Delphi technique: making sense of consensus. *Practical Assessment, Research, and Evaluation*, 12(10). <https://doi.org/10.7275/pdz9-th90>
26. Indelicato, D. J., Merchant, T., Laperriere, N., Lassen, Y., Vennarini, S., Wolden, S., Hartsell, W., Pankuch, M., Brandal, P., Law, C-C. K., Taylor, R., Laskar, S., Okcu, M. F., Bouffet, E., Mandeville, H., Björk-Eriksson, T., Nilsson, K., Nyström, H., Constine, L. S., ... Kortmann, R.-D. (2016). *Consensus report from the Stockholm pediatric proton therapy conference*. *International Journal of Radiation Oncology*, 96(2), 387-392. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.06.2446>
27. Institute for Clinical and Economic Review (2014). *Health technology assessment: final appraisal document: proton beam therapy*. [http://icerorg.wpengine.com/wp-content/uploads/2020/10/pbt final report 040114.pdf](http://icerorg.wpengine.com/wp-content/uploads/2020/10/pbt_final_report_040114.pdf)

28. Kahalley, L. S., Peterson, R., Ris, M. D., Janzen, L., Okcu, M. F., Grosshans, D. R., Ramaswamy, V., Paulino, A. C., Hodgson, D., Mahajan, A., Tsang, D. S., Laperierre, N., Whitehead, W. E., Dauser, R. C., Taylor, M. D., Conklin, H. M., Chintagumpala, M., Bouffet, E. et Mabbott, D. (2020). Superior intellectual outcomes after proton radiotherapy compared with photon radiotherapy for pediatric medulloblastoma. *Journal of Clinical Oncology*, 38(5), 454-461.  
<https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.19.01706>
29. Leeman, J. E., Romesser, P. B., Zhou, Y., McBride, S., Riaz, N., Sherman, E., Cohen, M. A., Cahlon, O. et Lee, N (2017). Proton therapy for head and neck cancer: expanding the therapeutic window. *Lancet Oncol.*, 18(5), e254-e265.  
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30179-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30179-1)
30. Ligtenberg, G., Staal, P.C. et S. Kleijnen. (2010). *Indications for proton therapy (part 1)*. (287). <https://english.zorginstituutnederland.nl>
31. Mercado, C.E., Holtzman, A. L., Rotondo, R., Rutenberg, M. S. et Mendenhall, W. M. (2019). Proton therapy for skull base tumors: A review of clinical outcomes for chordomas and chondrosarcomas. *Head Neck*, 41(2), 536-541.  
<https://doi.org/10.1002/hed.25479>
32. Mombo, N. N. (2017). *Mise à jour des indications de la protonthérapie en oncologie*. INESSS.  
[https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Oncologie/INESSS\\_Protontherapie.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Oncologie/INESSS_Protontherapie.pdf)
33. NHS England Specialised Services Clinical Reference Group for Radiotherapy (2020). *Clinical commissioning policy: proton beam therapy for children, teenagers and young adults in the treatment of malignant and non-malignant tumours*.  
<https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/10/proton-beam-therapy-clinical-commissioning-policy.pdf>
34. Santé Ontario. (2021). *Proton beam therapy for cancer in children and adults: a health technology assessment*.  
<https://www.hqontario.ca/Portals/0/Documents/evidence/open-comment/hta-proton-beam-therapy-for-cancer-in-children-and-adults-draft-2102.pdf>
35. Patel, S., Kostaras, X., Parliament, M., Olivotto, I. A., Nordal, R., Aronyk, K. et Hagen, N. (2014). Recommendations for the referral of patients for proton-beam therapy, an Alberta health services report: a model for Canada?. *Current Oncology*, 21(5), 251-262.  
<https://doi.org/10.3747/co.21.2207>

36. Roos, L., Benahmed, N., Hulstaert, F., Van Damme, N. et De Ruyscher, D. (2015). Proton therapy in children: a systematic review of clinical effectiveness in 15 pediatric cancers. *International Journal of Radiation Oncology*, 95(1), 267-278. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.10.025>
37. Rwigema, J-C. M., Langendijk, J. A., van der Laan, H. P., Lukens, J. N., Swisher-McClure, S. D. et Lin, A. (2019). A model-based approach to predict short-term toxicity benefits with proton therapy for oropharyngeal cancer. *International Journal of Radiation Oncology*, 104(3), 553-562. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.12.055>
38. Sahgal, A., Chan, M. W., Atenafu, E. G., Masson-Côté, L., Bahl, G., Yu, E., Millar, B-A., Chung, C. Catton, C., O'Sullivan, B., Irish, J. C., Gilbert, R., Zadeh, G., Cusimano, M., Gentili, F. et Laperriere, N. J. (2015). Image-guided, intensity-modulated radiation therapy (IG-IMRT) for skull base chordoma and chondrosarcoma: preliminary outcomes. *Neuro-oncology*, 17(6), 889-894. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou347>
39. Shih, H. A., Rengan, R., Apisarnthanarax, S., Cheng, C-W., Daartz, J., DeLaney, T. F., Hartsell, W. F., Indelicato, D. J., Keole, S. R., Rosenthal, S. et Hartford, A. C. (2020). ACR-ASTRO Practice parameter for the performance proton beam radiation therapy. *American Journal of Clinical Oncology*, 43(3), 149-159. <https://doi.org/10.1097/coc.0000000000000672>
40. Smith, W. L., Smith, C. D., Patel, S. et coll. (2018) What Conditions Make Proton Beam Therapy Financially Viable in Western Canada? *Cureus*, 10(11), E3644. <https://doi.org/10.7759/cureus.3644>
41. Society of Radiographers (2018). *Proton beam therapy – guidance*. <https://www.sor.org/learning/document-library/proton-beam-therapy-guidance>
42. Tambas, M., Steenbakkers, R. J. H. M., van der Laan, H. P., Wolters, A. M., Kierkels, R. G. J., Scandurra, D., Korevaar, E. W., Oldenhinkel, E., van Zon-Meijer, T. W. H., Both, S., van den Hoek, J. G. M. et Langendijk, J. A. (2020). First experience with model-based selection of head and neck cancer patients for proton therapy. *Radiation & Oncology*, 151, 206-213. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.07.056>
43. Tsang, D.S. et Patel, S. (2019). Proton beam therapy for cancer. *CMAJ*, 191(24), E664-E666. <https://www.cmaj.ca/content/191/24/E664>
44. UHN Princess Margaret Cancer Centre (2020). *Proton Therapy Consultation Service*. [https://www.uhn.ca/PrincessMargaret/HealthProfessionals/ProgramsDepartments/RMP/Pages/proton\\_therapy.aspx](https://www.uhn.ca/PrincessMargaret/HealthProfessionals/ProgramsDepartments/RMP/Pages/proton_therapy.aspx)

45. Vega, R.M., Kim, J., Bussiere, M., Hattangadi, J., Hollander, A., Michalski, J., Tarbell, N. J., Yock, T. et MacDonald, S. M. (2013). Cost effectiveness of proton therapy compared with photon therapy in the management of pediatric medulloblastoma. *American Cancer Society Journals*, 119(24), 4299-4307. <https://doi.org/10.1002/cncr.28322>
46. Vega, R. M., Kim, J., Hollander, A., Hattangadi-Gluth, J., Michalski, J., Tarbell, N. J., Yock, T. I., Bussiere, M. et MacDonald, S. M. (2015). Cost effectiveness of proton versus photon radiation therapy with respect to the risk of growth hormone deficiency in children. *American Cancer Society Journals*, 121(10), 1694-1702. <https://doi.org/10.1002/cncr.29209>
47. Waddle, M. R., Sio, T. T., Van Houten, H. K., Foote, R. L., Keole, S. R., Schild, S. E., Laack, N., Daniels, T. B., Crown, W., Shah, N. D. et Miller, R. C. (2017). Photon and proton radiation therapy utilization in a population of more than 100 million commercially insured patients. *International Journal of Radiation Oncology*, 99(5), 1078-1082. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.07.042>
48. Washington State Health Care Authority (2019). *Proton beam therapy—re-review. Final evidence report*. <https://www.hca.wa.gov/assets/program/proton-beam-therapy-rr-final-report-20190418.pdf>
49. Xiang, M., Chang, D. T. et Pollom, E. L. (2020). Second cancer risk after primary cancer treatment with three-dimensional conformal, intensity-modulated, or proton beam radiation therapy. *Cancer*, 126(15), 3560-3568. <https://doi.org/10.1002/cncr.32938>