

Appréciation de la qualité méthodologique de l'essai Z0011 de l'American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG)

Septembre 2012

Une production de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

Note informative rédigée par
Cathy Gosselin

Avec la collaboration du
Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO)

Le contenu de la présente publication a été rédigé par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), en collaboration avec le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) et édité par l'INESSS.

Ce document est accessible en ligne dans la section *Publications* de notre site *Web*.

Équipe de projet

Auteure Cathy Gosselin, M. Sc. (épidémiologie)

Direction scientifique Gilles Pineau, M. D.

Recherche documentaire Cathy Gosselin

Soutien documentaire Micheline Paquin

Collaboration CEPO

Conseil de direction

D^r Félix Couture, président, hématologue et oncologue médical, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)

D^{re} Isabelle Roy, vice-présidente, radio-oncologue, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

M^{me} Mélanie Kavanagh, coordonnatrice, Ph. D., Direction québécoise de cancérologie (MSSS) (autrefois Direction québécoise du cancer)

Membres

M. Gino Boily, Ph. D., méthodologiste, CEPO

M. Jim Boulanger, Ph. D., méthodologiste, CEPO

D^r Ghislain Cournoyer, hématologue et oncologue médical, Hôpital régional de Saint-Jérôme (CSSS de Saint-Jérôme)

M^{me} Suzanne Frenette, pharmacienne, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

D^r Normand Gervais, chirurgien, Centre hospitalier régional du Grand-Portage (CSSS de Rivière-du-Loup)

M^{me} Stéphanie Goulet, Ph. D., méthodologiste, Direction québécoise de cancérologie (MSSS)

M^{me} Marie-Pascale Guay, pharmacienne, Hôpital général juif

D^{re} Julie Lemieux, hématologue et oncologue médicale, CHU de Québec

D^r Bernard Lespérance, hématologue et oncologue médical, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, représentant du GEOQ

M. Sylvain L'Espérance, Ph. D., méthodologiste, CEPO

M^{me} Nathalie Letarte, pharmacienne, Hôpital Notre-Dame (CHUM), représentante du PGM

M^{me} Mélanie Morneau, M. Sc., MBA, méthodologiste, Direction québécoise de cancérologie (MSSS)

D^r Jean-François Ouellet, chirurgien oncologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)

D^r Gilles Pineau, directeur, Direction adjointe en oncologie, représentant de l'INESSS

D^r Raghu Rajan, hématologue et oncologue médical, Hôpital général de Montréal (CUSM)

D^r Benoît Samson, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles LeMoine

D^r Lucas Sidéris, chirurgien oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

M^{me} Lucie Surprenant, pharmacienne, Centre hospitalier St. Mary's

D^r François Vincent, radio-oncologue, Pavillon Sainte-Marie (CSSS de Trois-Rivières)

Édition

Responsable	Diane Guilbault
Révision linguistique	Direction adjointe en oncologie
Coordination	Véronique Baril
Mise en page	Magali Bérubé
Vérification bibliographique	Denis Santerre

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document. Les conclusions et les recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou des autres personnes consultées aux fins du présent avis.

Renseignements

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

1195, avenue Lavigerie 1^{er} étage, bureau 100
Québec (Québec) G1V 4N3
Téléphone : 418 644-8103
Télécopieur : 418 644-8120

2021, avenue Union, bureau 10.083
Montréal (Québec) H3A 2S9
Téléphone : 514 873-2563
Télécopieur : 514 873-1369

Courriel : inesss@inesss.qc.ca
Site Internet : www.inesss.qc.ca

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2012

Bibliothèque et Archives Canada, 2012

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF)

ISBN 978-2-550-66008-8 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2012

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Appréciation de la qualité méthodologique de l'essai Z0011 de l'American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG). Note informative rédigée par Cathy Gosselin en collaboration avec le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO). Mtl, Qc : INESSS; 2012. 30 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.



Le présent document a été imprimé sur du papier contenant 100 % de fibres postconsommation, certifié Choix environnemental, recyclé et fabriqué à partir d'énergie biogaz et par un procédé sans chlore.

Remerciements

L'INESSS tient à remercier le Comité d'experts réviseurs pour sa collaboration à l'élaboration de ce document :

D^{re} Christine Lambert, radio-oncologue, Hôpital général de Montréal (CUSM), Montréal (Québec);

D^{re} Brigitte Poirier, chirurgienne oncologue, Hôpital du Saint-Sacrement (CHU de Québec), Québec (Québec) et chargée d'enseignement clinique, Faculté de médecine, Université Laval, Québec (Québec);

D^{re} Valérie Thérberge, radio-oncologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec), Québec (Québec) et chargée d'enseignement clinique, Faculté de médecine, Université Laval, Québec (Québec);

D^r Rami Younan, chirurgien oncologue, Hôpital Notre-Dame (CHUM), Montréal (Québec) et professeur agrégé de clinique, Université de Montréal, Montréal (Québec)

ainsi que les membres suivants du CEPO :

D^{re} Julie Lemieux, hémato-oncologue, Hôpital du Saint-Sacrement (CHU de Québec), Québec (Québec), chercheuse clinicienne, Unité de recherche en santé des populations, Centre de recherche FRQS du CHAUQ et professeure associée, Faculté de médecine, Université Laval, Québec (Québec);

D^r Normand Gervais, chirurgien, Centre hospitalier régional du Grand-Portage (CSSS de Rivière-du-Loup), Rivière-du-Loup (Québec);

D^r Lucas Sidéris, chirurgien oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal (Québec), professeur agrégé de clinique, Université de Montréal, Montréal (Québec) et chercheur clinicien, Centre de recherche de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal (Québec).

Autres contributions

Outre le Comité d'experts réviseurs, l'Institut tient aussi à remercier la personne suivante, qui a très gentiment fourni soutien, information et conseils clés :

M^{me} Judy-Anne Chapman, Ph. D., biostatisticienne principale au sein du Groupe des essais cliniques (GEC) de l'Institut national du cancer du Canada (INCC) et au Département de santé communautaire et d'épidémiologie de l'Université Queen's, Kingston (Ontario),

ainsi que deux membres de son Comité scientifique permanent en santé et en services sociaux pour la relecture de ce document, soit :

D^r Michel Labrecque, médecin et professeur titulaire, Département de médecine familiale et médecine d'urgence, Université Laval, Québec (Québec) et chercheur clinicien, Unité de médecine familiale, Centre de recherche et Chaire de recherche du Canada sur l'implantation de la prise de décision partagée en soins primaires, CHU de Québec, Québec (Québec);

D^r Raghu Rajan, hémato-oncologue, Hôpital général de Montréal (CUSM), Montréal (Québec) et professeur associé, Université McGill, Montréal (Québec).

Déclaration d'intérêts

L'Institut ne déclare aucun conflit d'intérêts.

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE.....	i
SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	iii
INTRODUCTION.....	1
1 DESCRIPTION DE L'ESSAI.....	2
1.1 Objectifs	2
1.2 Plan de l'essai et traitement.....	2
1.3 Critères d'inclusion et d'exclusion.....	3
1.3.1 Caractéristiques de la maladie	3
1.3.2 Caractéristiques des patientes.....	3
1.3.3 Critères relatifs aux traitements reçus antérieurement	4
1.4 Hypothèses et calcul de la taille de l'échantillon	4
1.4.1 Hypothèse principale et calcul de la taille de l'échantillon.....	4
1.4.2 Hypothèses secondaires	5
1.5 Recrutement et interruption de l'essai	5
1.6 Résultats et interprétation	6
1.6.1 Caractéristiques des patientes et de la maladie	7
1.6.2 Résultat principal : survie globale et test de non-infériorité	9
1.6.3 Analyses secondaires	9
2 CRITIQUE DE LA QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE	12
2.1 Particularités du devis de non-infériorité.....	12
2.2 Choix de la marge de non-infériorité	12
2.3 Choix d'un intervalle de confiance bilatéral à 90 %	13
2.4 Sélection des patientes et participation à l'essai	13
2.5 Portrait de l'échantillon de patientes ayant participé à l'essai.....	14
2.6 Non-respect des critères d'admissibilité	15
2.7 Autres violations du protocole	15
2.8 Radiothérapie du sein	16
2.9 Thérapie systémique adjuvante	16
2.10 Données manquantes	17
2.11 Cas de suivi impossible	17
2.12 Choix de l'ensemble d'analyse	18
2.13 Absence d'ajustement du seuil de signification	18

3 CONCLUSION	19
ANNEXE A Différentes hypothèses de recherche	21
ANNEXE B Caractéristiques des patientes et de la maladie.....	22
ANNEXE C Résultats des analyses multivariées concernant la survie.....	26
ANNEXE D Résultats complémentaires concernant la récurrence locorégionale	27
RÉFÉRENCES.....	28

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Nombre total de ganglions lymphatiques métastatiques (y compris les ganglions sentinelles).....	8
Tableau 2 Taille maximale des métastases aux ganglions sentinelles	8
Tableau 3 Fréquence des récurrences locorégionales au cours d'un suivi médian de 6,3 ans	11
Tableau A-1 Hypothèse nulle et contre-hypothèse selon le type de comparaison.....	21
Tableau B-1 Caractéristiques des patientes et de la maladie de l'ensemble d'analyse intégral	22
Tableau B-2 Caractéristiques des patientes et de la maladie de l'ensemble d'analyse « conforme au protocole »	24
Tableau C-1 Rapport des risques instantanés ajustés concernant la survie globale comparant le groupe CA et le groupe BGS seule	26
Tableau C-2 Rapport des risques instantanés ajustés concernant la survie sans récurrence comparant le groupe CA et le groupe BGS seule	26
Tableau D-1 Association entre différents facteurs pronostiques et l'observation d'une récurrence locorégionale selon Giuliano et ses collaborateurs [2010]	27

FIGURE

Figure 1 Taille de l'échantillon recruté et populations d'analyse	6
---	---

SOMMAIRE

Jusqu'à récemment, les patientes atteintes d'une tumeur du sein de stade T1-2 qui présentaient une biopsie des ganglions sentinelles (BGS) positive se voyaient proposer un curage axillaire d'emblée. La publication, en 2011, des résultats principaux de l'essai Z0011 de l'American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) est venue bouleverser cette pratique. Ces résultats indiquent que la survie globale des patientes présentant un ou deux ganglions sentinelles positifs qui ne subissent pas de curage axillaire n'est pas inférieure à celles des patientes qui le subissent, dans la mesure où elles bénéficient d'une chirurgie mammaire conservatrice et qu'elles reçoivent une radiothérapie du sein complet et une thérapie systémique adjuvante. Depuis leur publication, les résultats de cet essai sont critiqués. La présente note informative pose un regard critique sur la qualité méthodologique de l'essai Z0011.

Bien que les résultats de cet essai clinique randomisé soient encourageants, à savoir une probabilité de survie globale élevée et une faible fréquence de récurrence dans le groupe des patientes ayant subi seulement une BGS, ci-après appelé « groupe BGS seule », plusieurs lacunes méthodologiques ont été répertoriées, notamment :

- des difficultés dans le recrutement des patientes et une interruption prématurée de l'essai;
- un faible nombre de décès (94) observés par rapport au nombre requis aux fins de l'analyse finale (500), combiné à l'absence d'ajustement du seuil de signification en fonction de la fraction d'information disponible (19 %);
- une possible invitation sélective des patientes, pouvant limiter la validité externe de l'essai;
- une importante proportion (12 %) de patientes ne répondant pas aux critères d'admissibilité établis;
- une proportion plus importante de patientes qui ne présentaient aucun envahissement ganglionnaire dans le groupe BGS seule que dans le groupe de patientes ayant subi un curage axillaire, ci-après appelé « groupe CA » (7 % contre 1 %; non-respect d'un critère d'admissibilité);
- le déséquilibre entre les groupes au regard de la taille des métastases aux ganglions sentinelles (taille significativement moins importante dans le groupe BGS seule) et l'absence d'ajustement des mesures relatives à ce facteur;
- les violations du protocole (chirurgie axillaire [5 %] et radiothérapie [11 %]);
- l'absence d'information concernant le traitement de radiothérapie chez 30 % des patientes;
- l'absence d'information concernant l'étendue des champs d'irradiation et la comparabilité des groupes;
- l'absence d'information concernant le délai de début du traitement et la dose-intensité de la chimiothérapie adjuvante ainsi que la comparabilité des groupes;
- les nombreuses données manquantes concernant les caractéristiques des patientes et de la maladie (ex. : le grade histologique [25 %], l'envahissement lymphovasculaire [25 %], la taille des métastases [15 %] et le statut des récepteurs hormonaux [9 %]);
- la proportion importante de cas de suivi impossible (en anglais, *lost to follow-up* [19 %]), l'écart entre les groupes (22 % contre 17 %) et l'absence d'examen de l'effet potentiel de ce déséquilibre sur les résultats;

- la présentation de l'analyse selon l'intention de traiter uniquement, considérant le fait que l'analyse selon le respect du protocole doit être favorisée lors d'un essai de non-infériorité.

Compte tenu des nombreuses lacunes méthodologiques et des considérations statistiques soulevées, il est raisonnable de dire que l'essai Z0011 n'apporte pas, à lui seul, la preuve statistique solide que l'omission d'un curage axillaire après une BGS positive soit une option de traitement qui n'est pas inférieure à la réalisation d'un curage axillaire complémentaire. Un essai de non-infériorité constitue un devis d'étude particulièrement sensible aux divers biais et doit donc être mené de façon exemplaire afin que la validité de sa conclusion soit assurée.

Néanmoins, l'essai Z0011 laisse supposer qu'il est possible de maintenir à de faibles niveaux la mortalité et la fréquence des récidives locorégionales chez certaines patientes présentant un ou deux ganglions sentinelles positifs sans qu'elles aient à subir de curage axillaire. Cependant, il importe de mettre en garde contre l'application trop large des résultats de cet essai. D'une part, les patientes qui pourraient être exemptées d'un curage axillaire devraient répondre de façon stricte aux critères d'admissibilité de l'essai. À cet égard, il semble clair que les résultats **ne s'appliquent pas** aux patientes qui :

- présentent une tumeur de stade T3 à l'examen clinique (> 5 cm);
- présentent un ganglion axillaire palpable;
- présentent trois ganglions sentinelles positifs ou plus;
- présentent un cancer du sein bilatéral;
- subissent une mastectomie totale;
- ne reçoivent aucune radiothérapie du sein;
- reçoivent une radiothérapie autre qu'une irradiation au sein complet par faisceaux tangentiels opposés (par exemple une irradiation partielle du sein, une irradiation peropératoire);
- reçoivent une radiothérapie du sein dans la position ventrale;
- ne reçoivent aucune thérapie systémique adjuvante (chimiothérapie ou hormonothérapie);
- reçoivent une thérapie néoadjuvante.

D'autre part, comme le portrait clinique des patientes de l'essai randomisé est très favorable, il importe également de faire preuve de prudence lors de l'application des résultats de l'essai à des patientes dont le pronostic serait moins favorable et qui pourraient être sous-représentées dans l'échantillon de l'essai. On pense aux patientes qui présentent des macrométastases à plus d'un ganglion sentinelle ou qui présentent plusieurs autres facteurs pronostiques défavorables, à savoir un jeune âge au moment du diagnostic, une tumeur T2 de grande taille, des récepteurs hormonaux négatifs (RE- ou RP-), une tumeur triple négative (RE-, RP- et HER2-), un statut HER2+, un envahissement lymphovasculaire ou un grade histologique III.

De plus, en attendant la divulgation des résultats de la collecte rétrospective des données concernant la couverture des champs d'irradiation utilisés, les radio-oncologues devraient porter une attention particulière à la couverture des ganglions axillaires de niveaux I et II lors de la planification de la radiothérapie des patientes chez qui le curage axillaire n'est pas pratiqué.

Enfin, le présent avis ne constitue pas un guide de pratique clinique ni se substitue au jugement des cliniciens. Il importe de discuter des cas particuliers lors de réunions interdisciplinaires et d'impliquer les patientes dans un processus de décision éclairée.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

ACOSOG	American College of Surgeons Oncology Group
AJCC	American Joint Committee on Cancer
BGS	Biopsie des ganglions sentinelles
CA	Curage axillaire
CEPO	Comité de l'évolution des pratiques en oncologie
CHAUQ	Centre hospitalier affilié universitaire de Québec
CHU	Centre hospitalier universitaire
CHUM	Centre hospitalier de l'Université de Montréal
cm	Centimètre
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i> (critères de qualité pour rendre compte des essais cliniques)
CTI	Cellules tumorales isolées
CUSM	Centre universitaire de santé McGill
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Agence européenne des médicaments (en anglais : <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Food and Drug Administration
FRQS	Fonds de recherche du Québec - Santé
HER2	<i>Human Epidermal growth factor Receptor 2</i> (récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2))
HER2+	Statut HER2 positif
HER2-	Statut HER2 négatif
IC	Intervalle de confiance
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
M0	Absence de métastase à distance à l'examen clinique ou radiologique
mm	Millimètre
MSAC	Medical Services Advisory Committee
n	Nombre (de patientes)
n. d.	Non disponible
n. s.	Non significatif
N0	Absence de ganglion régional métastatique
NCCN	National Comprehensive Cancer Network

RE+	Statut des récepteurs de l'estrogène positif
RE-	Statut des récepteurs de l'estrogène négatif
RP+	Statut des récepteurs de la progestérone positif
RP-	Statut des récepteurs de la progestérone négatif
RRI	Rapport des risques instantanés
s. o.	Sans objet
T1	Tumeur dont le diamètre maximal est de 2 cm ou moins
T2	Tumeur dont le diamètre maximal est supérieur à 2 cm, sans excéder 5 cm

INTRODUCTION

La biopsie des ganglions sentinelles (BGS) constitue, pour la majorité des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce (T1-2, N0, M0), la technique chirurgicale de choix pour déterminer l'état d'envahissement des ganglions lymphatiques axillaires. Lorsque les ganglions sentinelles prélevés ne sont pas atteints par des métastases, les preuves scientifiques montrent que les patientes peuvent être exemptées d'un curage axillaire sans diminuer significativement la probabilité de survie et le risque de récurrence de ces patientes [INESSS, 2012].

Dans le cas des patientes présentant un ganglion sentinelle positif, les lignes directrices consensuelles du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) et de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) recommandaient, en 2011 et 2005 respectivement, de procéder à un curage axillaire complémentaire [NCCN, 2011; Lyman *et al.*, 2005]. Le curage axillaire, soit l'exérèse d'un grand nombre de ganglions axillaires de niveau I et II, permet de déterminer le nombre total de ganglions lymphatiques atteints (nécessaire à une stadification complète), lequel permet de dresser un portrait plus exact du pronostic et pourrait aider les cliniciens à choisir les traitements subséquents les plus appropriés. En procédant ainsi, on espère également un contrôle régional de la maladie. Cette procédure entraîne toutefois une morbidité non négligeable.

Depuis la publication, par Giuliano et ses collaborateurs [2011a; 2010], des résultats de l'essai clinique randomisé Z0011 de l'American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG), la pertinence de pratiquer un curage axillaire chez les patientes atteintes d'un cancer du sein de stade clinique T1-2 N0 M0, présentant un ou deux ganglions sentinelles positifs et bénéficiant d'une chirurgie conservatrice du sein, d'une radiothérapie du sein complet et d'une thérapie systémique adjuvante, est remise en question. Les résultats de cet essai indiquent que la survie globale des patientes qui ne subissent pas de curage axillaire complémentaire n'est pas inférieure à celle des patientes qui le subissent. Ces résultats, qui viennent bouleverser la pratique clinique, ont toutefois été critiqués en raison de la qualité de l'essai. Le présent avis pose un regard critique sur la qualité méthodologique de l'essai Z0011 de l'ACOSOG.

1 DESCRIPTION DE L'ESSAI

1.1 Objectifs

L'essai Z0011 de l'American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) est un essai clinique randomisé multicentrique de phase III ayant pour titre *Lymph Node Removal in Treating Women Who Have Stage I or Stage IIA Breast Cancer*. Cet essai, qui a impliqué 115 établissements nord-américains affiliés au Cancer Trials Support Unit et au North Central Cancer Treatment Group, a débuté en 1999 et a été interrompu prématurément en 2004.

L'essai visait deux objectifs principaux, l'un à long terme et l'autre à court terme. L'objectif à court terme était de quantifier et de comparer la morbidité liée à une biopsie des ganglions sentinelles (BGS) suivie ou non d'un curage axillaire. Ces résultats ont été publiés en 2007 [Lucci *et al.*, 2007] et ne sont pas abordés dans le présent document. L'objectif primaire à long terme était de déterminer l'effet du curage axillaire sur la survie globale des femmes atteintes d'un cancer du sein de stade I ou IIA (T1 ou T2, N0, M0), qui présentaient un ou deux ganglions sentinelles métastatiques et qui recevaient une radiothérapie du sein complet en complément d'une chirurgie mammaire conservatrice. Les objectifs secondaires étaient de déterminer et de comparer, chez ces patientes, la fréquence des récurrences locorégionales¹ et à distance après une BGS, suivie et non d'un curage axillaire.

1.2 Plan de l'essai et traitement

Toutes les patientes devaient bénéficier d'une BGS et d'une chirurgie mammaire conservatrice. Les patientes étaient ensuite stratifiées selon l'âge (≤ 50 ou > 50 ans), le statut des récepteurs de l'estrogène (RE) (positif ou négatif) et la taille de la tumeur à l'examen clinique (≤ 1 cm, > 1 cm, mais ≤ 2 cm, ou > 2 cm), puis réparties aléatoirement (randomisées) dans l'un des groupes suivants selon une proportion 1:1 :

- **Groupe I ou groupe CA** : curage axillaire (exérèse d'au moins 10 ganglions axillaires de niveau de Berg I et II) suivi d'une radiothérapie du sein complet par faisceaux tangentiels opposés (à l'exclusion de l'ajout d'un troisième champ supra-claviculaire) à raison de 5 jours par semaine sans dépasser 7 semaines (le curage axillaire devait avoir lieu dans les 42 jours suivant la BGS²);
- **Groupe II ou groupe BGS seule** : radiothérapie du sein identique à celle prescrite dans le groupe I, sans traitement spécifique à l'aisselle.

Toutes les patientes ont été randomisées après la BGS, soit par randomisation peropératoire ou postopératoire lorsque les résultats de l'examen anatomopathologique final des ganglions sentinelles étaient connus. Cette dernière a été la plus utilisée (68 %). Une randomisation peropératoire a eu lieu chez 32 % des patientes³. Elle était effectuée à l'aide d'un système

1 Récidives au sein ou aux ganglions axillaires, supra-claviculaires, sous-claviculaires et de la chaîne mammaire interne (côté ipsilatéral).

2 ClinicalTrials.gov. Lymph node removal in treating women who have stage I or stage IIA breast cancer [site Web]. Disponible à : <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00003855?term=acosog+z0011&rank=1> (consulté le 15 mai 2012).

3 Les investigateurs ont pensé que la randomisation peropératoire allait favoriser la participation des patientes à l'essai [Leitch *et al.*, 2006].

téléphonique automatisé et interactif, dès que l'examen des coupes sous congélation ou la cytologie d'apposition (examen extemporané) révélait un ganglion sentinelle atteint.

La décision d'administrer ou non une thérapie systémique adjuvante et le choix de celle-ci étaient laissés à la discrétion du clinicien. Par la suite, les patientes étaient rencontrées tous les 6 mois (pendant les 36 premiers mois) pour un suivi médical. De plus, une mammographie annuelle était requise et des tests additionnels étaient effectués selon les symptômes et le jugement du clinicien. La période de suivi totale prévue était de 10 ans.

Le plan de l'essai prévoyait quatre analyses intermédiaires et une analyse finale de même qu'un ajustement du seuil de signification par l'approche de O'Brien et Fleming, laquelle propose une fonction croissante de l'erreur de type I (alpha) au fil des analyses.

1.3 Critères d'inclusion et d'exclusion⁴

1.3.1 Caractéristiques de la maladie

- Les patientes admissibles à l'essai présentaient un carcinome invasif du sein, confirmé par un examen histologique, de stade I ou IIA (T1 ou T2, N0, M0), et qui se prêtait à une chirurgie mammaire conservatrice.
- Le diagnostic obtenu à partir d'une cytoponction d'une lésion mammaire (palpable ou non) laissant supposer la présence d'un carcinome invasif était autorisé.
- Les cas de cancers du sein bilatéraux n'étaient pas admissibles.
- Le diagnostic de cancer ne pouvait avoir été établi plus de 60 jours avant la BGS.
- La BGS devait avoir permis de localiser un ganglion sentinelle. Au moins un ganglion devait contenir des métastases à la cytologie d'apposition, à l'examen des coupes sous congélation ou des coupes permanentes colorées à l'hématoxiline et à l'éosine (examen anatomopathologique final). Les patientes n'étaient pas admises si les métastases étaient détectées seulement lors d'une analyse immunohistochimique.
- Les patientes présentant plus de deux ganglions sentinelles positifs, des ganglions enchevêtrés ou une affection macroscopique extraganglionnaire n'étaient pas admissibles.
- Les patientes n'étaient pas admises si elles présentaient, à l'examen clinique ou radiologique, une tumeur multifocale qui ne se prêtait pas à une seule chirurgie mammaire conservatrice.
- Les marges de résection de la chirurgie mammaire conservatrice devaient être négatives.
- Les patientes étaient admises peu importe le statut des récepteurs de l'estrogène.

1.3.2 Caractéristiques des patientes

- Les patients masculins n'étaient pas admis.
- Les patientes admises étaient âgées d'au moins 18 ans.
- Les patientes étaient admises sans égard à leur statut ménopausique.

⁴ ClinicalTrials.gov. Lymph node removal in treating women who have stage I or stage IIA breast cancer [site Web]. Disponible à : <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00003855?term=acosog+z0011&rank=1> (consulté le 15 mai 2012).

- Les patientes devaient obtenir un score de 0 à 2 au statut de performance ECOG⁵.
- Les patientes ne devaient pas être considérées à risque chirurgical en raison d'une autre maladie systémique non cancéreuse.
- Aucune patiente ayant présenté une tumeur maligne dans les cinq années précédentes n'était admise, sauf s'il s'agissait d'un carcinome basocellulaire ou spinocellulaire traité avec succès. Les patientes ayant déjà reçu un diagnostic de carcinome lobulaire *in situ* du sein ipsilatéral ou contralatéral, ou un carcinome *in situ* du col de l'utérus traité par chirurgie n'étaient pas exclues de l'essai.
- Toutes les tumeurs malignes antérieures devaient avoir été traitées de façon curative et le risque de récurrence devait être faible.
- Les patientes enceintes ou qui allaitaient n'étaient pas admises.
- Les patientes ne devaient présenter aucun autre problème médical qui puisse constituer une contre-indication au curage axillaire ou à une radiothérapie adjuvante du sein.

1.3.3 Critères relatifs aux traitements reçus antérieurement

- Les patientes n'étaient pas admises si elles avaient déjà reçu une chimiothérapie néoadjuvante ou une hormonothérapie néoadjuvante pour ce cancer du sein.
- Les patientes ayant eu une chirurgie mammaire conservatrice avant la BGS n'étaient admises que si la chirurgie avait eu lieu dans les 60 jours précédents.
- Les patientes dont les prothèses mammaires étaient implantées au-dessus des muscles pectoraux n'étaient pas admises. Par contre, celles dont les prothèses mammaires étaient implantées sous les muscles pectoraux étaient admissibles.
- Les patientes ne devaient avoir subi aucune chirurgie axillaire antérieurement (ex. : biopsie-exérèse des ganglions lymphatiques ou traitement d'hydrosadénite).

1.4 Hypothèses et calcul de la taille de l'échantillon

1.4.1 Hypothèse principale et calcul de la taille de l'échantillon

Le critère de jugement principal de l'essai est la survie globale des patientes; il est soumis à un **test de non-infériorité**. L'objectif principal de l'essai était donc de montrer que la survie globale des patientes suivant l'absence de traitement spécifique à l'aisselle (groupe BGS seule) n'est pas inférieure (selon une certaine marge) à celle observée suivant un curage axillaire (groupe CA). La borne de non-infériorité qui a été fixée *a priori* est celle d'un rapport des risques instantanés (RRI, en anglais *hazard ratio*) de décès de 1,3. Ainsi, pour conclure que l'efficacité de la BGS seule n'est pas inférieure à celle du curage axillaire, la borne supérieure de l'intervalle de confiance (IC) bilatéral à 90 % du RRI de décès ne devait pas dépasser ce seuil de 1,3. Un RRI de 1,3 peut signifier qu'à tout moment lors du suivi, 1,3 fois plus de patientes dans le groupe BGS seule que dans le groupe CA décèdent. Autrement dit, on accepte que le risque instantané de

⁵ Échelles et critères utilisés par les médecins et les chercheurs afin, d'une part, d'évaluer la manière dont la maladie d'un patient évolue et dont elle affecte les capacités de la vie quotidienne du patient et, d'autre part, de déterminer le traitement approprié et le pronostic. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). ECOG performance status [site Web]. Disponible à : http://www.ecog.org/general/perf_stat.html.

décès soit un peu plus élevé dans le groupe BGS seule que dans le groupe CA, jusqu'à ce seuil (RRI de 1,3).

Le calcul de la taille de l'échantillon nécessaire repose entre autres sur la borne de non-infériorité fixée (RRI = 1,3). Ainsi, on a estimé qu'un total de **500 décès** serait nécessaire pour obtenir une puissance de 90 % afin de confirmer la non-infériorité de la BGS seule. L'erreur de type I (alpha) a été fixée à 5 %. La probabilité de survie globale à 5 ans attendue était de 80 % concernant les patientes randomisées dans le groupe CA. Le recrutement de 1 900 patientes (950 dans chaque groupe) sur une période de 3,8 ans avait donc été planifié; celles-ci devaient être suivies pendant au moins 5 ans.

1.4.2 Hypothèses secondaires

Les critères de jugement secondaires étaient la survie sans récurrence, la survie sans récurrence locorégionale et la fréquence des récurrences. Tous les résultats secondaires ont fait l'objet de **tests de supériorité bilatéraux** où, à l'inverse, on cherche à montrer que les deux traitements sont différents. Le tableau A-1 de l'annexe A présente l'hypothèse nulle et la contre-hypothèse des deux types de comparaison (non-infériorité et supériorité).

1.5 Recrutement et interruption de l'essai

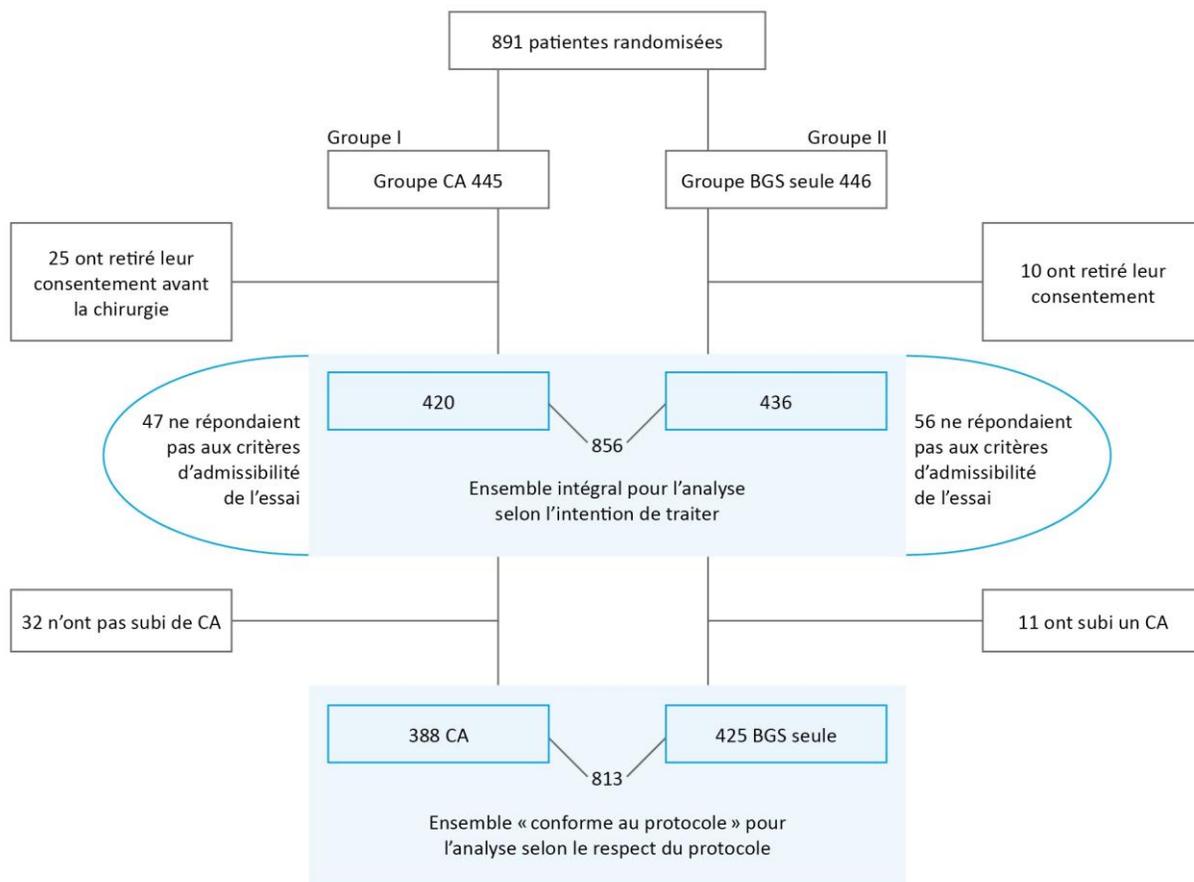
Le recrutement des participantes a débuté en mai 1999. Compte tenu des difficultés de recrutement et du faible taux de mortalité observé chez l'ensemble des patientes à l'étude, le comité indépendant de surveillance de l'essai a décidé d'interrompre celui-ci en décembre 2004, après 5,5 ans de recrutement. Au moment où l'essai a été interrompu, seulement 891 patientes avaient été randomisées. Le dernier examen de suivi a été effectué en mars 2010.

Au terme d'un suivi médian de 6,3 ans (étendue interquartile de 5,2 à 7,7 ans), seulement 94 décès avaient été observés. Selon Giuliano et ses collaborateurs [2011a], même si l'on avait recruté les 1 900 patientes prévues, au rythme où les décès survenaient, il aurait fallu les suivre pendant plus de 20 ans pour observer les 500 décès jugés nécessaires aux fins de l'analyse finale. Comme aucune analyse intermédiaire n'avait été effectuée avant l'interruption de l'essai⁶ et que les analyses présentées dans les publications de Giuliano et ses collaborateurs [2011a; 2010] sont considérées comme finales, une erreur de type I (alpha) de 5 % a été prise en compte⁷.

⁶ Aucune analyse statistique autre que l'observation de la mortalité globale dans les deux groupes de patientes réunis n'avait été effectuée avant la décision d'interrompre l'essai.

⁷ L'erreur de type I est la probabilité de rejeter à tort l'hypothèse nulle (voir les hypothèses nulles et contre-hypothèses des tests de non-infériorité et de supériorité dans l'annexe A).

Figure 1 Taille de l'échantillon recruté et populations d'analyse



Sigles : BGS : biopsie des ganglions sentinelles; CA : curage axillaire.

Source : Adapté de Giuliano et ses collaborateurs [2010].

1.6 Résultats et interprétation

Au total, 891 patientes ont été randomisées, soit 445 dans le groupe CA et 446 dans le groupe BGS seule (voir la figure 1), dont 4 % ont ensuite retiré leur consentement à participer à l'essai, soit 6 % dans le groupe CA et 2 % dans le groupe BGS seule. Les patientes qui ont maintenu leur participation (n = 856) constituent **l'ensemble intégral** ayant servi à l'analyse selon l'intention de traiter. De ces patientes, 5 % n'ont pas reçu le traitement assigné par la randomisation (8 % dans le groupe CA contre 3 % dans le groupe BGS seule). Les patientes qui ont bel et bien reçu le traitement qui leur avait été assigné (n = 813) constituent **l'ensemble « conforme au protocole »** ayant servi à l'analyse selon le respect du protocole.

On constate qu'au total, 9 % des 891 patientes randomisées ont soit retiré leur consentement à participer à l'essai après la randomisation ou n'ont pas reçu le traitement qui leur avait été initialement assigné. Cette proportion est plus importante dans le groupe CA que dans le groupe BGS seule (13 % contre 5 %). Les auteurs ne fournissent pas d'explications claires à ce sujet.

De plus, 103 des 856 patientes (12 %) de l'ensemble d'analyse intégral ne répondaient pas aux critères d'admissibilité de l'essai, soit 11 % dans le groupe CA et 13 % dans le groupe BGS seule. Le non-respect des critères d'admissibilité concernait un nombre inadéquat de ganglions sentinelles atteints dans une proportion de 5,6 %, un envahissement d'un ou de plusieurs ganglions sentinelles mis en évidence uniquement par une analyse immunohistochimique (0,9 %), une marge de résection positive à la tumorectomie (1,5 %), la présence d'un envahissement extracapsulaire des ganglions sentinelles (1,8 %) et d'autres raisons non spécifiées (2,2 %) [Giuliano *et al.*, 2010]. Compte tenu de l'étendue de la taille des tumeurs à l'examen clinique (de 0 à 7 cm), les raisons non spécifiées incluaient visiblement cette caractéristique.

1.6.1 Caractéristiques des patientes et de la maladie

1.6.1.1 Caractéristiques comparables entre les deux groupes

La majorité des caractéristiques des patientes et de la maladie, c'est-à-dire l'âge, le stade T et la taille de la tumeur à l'examen clinique, le statut des récepteurs hormonaux, la présence d'un envahissement lymphovasculaire, le grade histologique et le type de tumeur, étaient semblables dans les deux groupes de l'ensemble d'analyse intégral (voir le tableau B-1 de l'annexe B) et de l'ensemble d'analyse « conforme au protocole » (voir le tableau B-2 de l'annexe B). Cependant, un nombre considérable de valeurs relatives à plusieurs caractéristiques sont manquantes.

1.6.1.2 Caractéristiques non comparables entre les deux groupes

On a prélevé et analysé un nombre médian de 17 ganglions lymphatiques dans le groupe CA (étendue interquartile de 13 à 22) et de 2 ganglions lymphatiques dans le groupe BGS seule (étendue interquartile de 1 à 4). Par conséquent, on a trouvé un nombre significativement plus élevé de ganglions lymphatiques métastatiques (y compris les sentinelles) dans le groupe CA que dans le groupe BGS seule ($p < 0,001$; voir le tableau 1). Cependant, le nombre médian est le même dans les deux groupes, soit de 1 (étendue interquartile de 1 à 2). On remarque également que 4 % des patientes ne présentaient aucun envahissement ganglionnaire (1 % dans le groupe CA contre 7 % dans le groupe BGS seule), ce qui est contraire au critère d'admissibilité de l'essai. Aucune explication n'est fournie à cet égard. Enfin, 11 % des données concernant le nombre total de ganglions lymphatiques envahis sont manquantes; leur proportion est plus élevée dans le groupe CA que dans le groupe BGS seule (18 % contre 5 %).

De plus, en conséquence d'une randomisation qui a parfois eu lieu au cours de la BGS (examen extemporané), un certain nombre de patientes ayant plus de deux ganglions sentinelles envahis ont été admises. On ne rapporte pas leur proportion dans l'échantillon total, mais l'on sait qu'elles représentent environ 3 % des patientes randomisées dans le groupe BGS seule dont les patientes n'ont pas subi de curage axillaire (voir le tableau 1; concernant l'ensemble d'analyse « conforme au protocole »).

Tableau 1 Nombre total de ganglions lymphatiques métastatiques (y compris les ganglions sentinelles)

NOMBRE DE GANGLIONS ENVAHIS	ENSEMBLE D'ANALYSE INTÉGRAL				ENSEMBLE D'ANALYSE « CONFORME AU PROTOCOLE »			
	TOTAL n = 856	GROUPE CA n = 420	GROUPE BGS SEULE n = 436	VALEUR DE <i>p</i>	TOTAL n = 813	GROUPE CA n = 388	GROUPE BGS SEULE n = 425	VALEUR DE <i>p</i>
0	4,4 %	1,2 %	7,0 %	< 0,001	3,9 %	0,9 %	6,9 %	< 0,001
1	65,2 %	58,0 %	71,1 %		61,9 %	58,1 %	71,8 %	
2	19,0 %	19,8 %	18,3 %		18,0 %	19,9 %	18,3 %	
3	4,7 %	7,3 %	2,7 %		10,7 %	21,1 %	3,0 %	
≥ 4	6,7 %	13,7 %	1,0 %					
Valeurs manquantes	11,4 %	18,3 %	4,8 %		8,4 %	12,1 %	4,9 %	

Abréviation et sigles : BGS : biopsie des ganglions sentinelles; CA : curage axillaire; n = nombre de patientes.

Note : Les données relatives à l'ensemble d'analyse « conforme au protocole » proviennent de l'article de Giuliano et ses collaborateurs [2010].

Tableau 2 Taille maximale des métastases aux ganglions sentinelles

TAILLE DES MÉTASTASES AUX GANGLIONS SENTINELLES	ENSEMBLE D'ANALYSE INTÉGRAL				ENSEMBLE D'ANALYSE « CONFORME AU PROTOCOLE »			
	TOTAL n = 856	GROUPE CA n = 420	GROUPE BGS SEULE n = 436	VALEUR DE <i>p</i>	TOTAL n = 813	GROUPE CA n = 388	GROUPE BGS SEULE n = 425	VALEUR DE <i>p</i>
≤ 2 mm (micrométastases et CTI)	41,2 %	37,5 %	44,8 %	0,05	40,1 %	35,4 %	44,6 %	0,02
> 2 mm (macrométastases)	58,8 %	62,5 %	55,2 %		59,9 %	64,6 %	55,4 %	
Valeurs manquantes	14,6 %	13,1 %	16,1 %		14,1 %	12,6 %	15,5 %	

Abréviations et sigles : BGS : biopsie des ganglions sentinelles; CA : curage axillaire; CTI : cellules tumorales isolées; mm : millimètre; n = nombre de patientes.

Note : Les données proviennent de l'article de Giuliano et ses collaborateurs [2010].

De plus, la taille des métastases aux ganglions sentinelles diffère entre les deux groupes; elles sont de taille inférieure dans le groupe BGS seule, mesurant tout au plus 2 mm dans une proportion de 45 %, comparativement à 38 % dans le groupe CA ($p < 0,05$; voir le tableau 2, ensemble intégral). Cet écart est encore plus marqué dans l'ensemble d'analyse « conforme au protocole » (45 % contre 35 %; $p < 0,02$).

Dans la publication de Giuliano et ses collaborateurs [2010], on appelle les métastases de cette taille des micrométastases. Par contre, comme la 5^e édition de l'AJCC Cancer Staging Manual était en vigueur au moment de l'essai, cette catégorie inclut vraisemblablement des patientes dont les ganglions sentinelles présentaient uniquement des cellules tumorales isolées ($\leq 0,2$ mm). Aujourd'hui, ces patientes sont considérées comme n'ayant aucun envahissement ganglionnaire (stade pN0(i+)). Cependant, comme les résultats d'analyse immunohistochimique n'étaient pas admis, il est possible que la présence unique de cellules tumorales isolées n'ait pas été fréquemment détectée.

Enfin, 15 % des données sur la taille des métastases aux ganglions sentinelles sont manquantes. De plus, rien n'indique clairement si les 33 patientes n'ayant aucun envahissement ganglionnaire (voir le tableau 1) ont été exclues de l'analyse de la taille des métastases aux ganglions sentinelles. Si oui, le déséquilibre concernant cette caractéristique pourrait être plus important que ce que le tableau 2 indique.

1.6.2 Résultat principal : survie globale et test de non-infériorité

Au cours du suivi médian de 6,3 ans, 94 décès ont été observés, soit 52 dans le groupe CA et 42 dans le groupe BGS seule. À tout moment lors du suivi, le risque instantané de décès de toute cause dans le groupe BGS seule a été de 0,79 fois celui du groupe CA (**RRI non ajusté = 0,79 [IC à 90 % : de 0,56 à 1,10]**). Puisque la borne supérieure de l'intervalle de confiance (IC) du rapport des risques instantanés (RRI) est inférieure à la borne de non-infériorité de 1,3, et que le test logarithmique par rang de non-infériorité est significatif ($p = 0,008$)⁸, les auteurs concluent que la survie globale des patientes du groupe BGS seule n'est pas inférieure à celle du groupe CA, au seuil de signification de 0,05.

1.6.3 Analyses secondaires

1.6.3.1 Survie globale

La probabilité de survie à 5 ans est de 91,8 % (IC à 95 % : de 89,1 à 94,5 %) dans le groupe CA et de 92,5 % (IC à 95 % : de 90,0 à 95,1 %) dans le groupe BGS seule.

Les RRI comparant les deux groupes de traitement ajustés selon différentes covariables sont présentés dans le tableau C-1 de l'annexe C. La borne supérieure de l'intervalle de confiance à 90 % du RRI demeure toujours inférieure à 1,3, sauf dans le cas du modèle qui inclut les covariables suivantes : l'âge (≤ 50 ans ou > 50 ans), le traitement adjuvant (reçu ou non) et le statut (positif ou négatif) des récepteurs de l'estrogène (RE). Le RRI est alors de 0,92 [IC à 90 % : de 0,64 à 1,30] et la borne supérieure de l'intervalle de confiance atteint le seuil de la non-infériorité.

Étant donné le nombre restreint de décès observés au cours de l'essai, les auteurs ont dû limiter le nombre de covariables à introduire dans un modèle multivarié, de façon à ne pas affecter la stabilité du modèle. Ainsi, le modèle multivarié de base, qui comprenait le groupe, l'âge et le recours à un traitement adjuvant, n'incluait pas tous les facteurs de stratification de la

⁸ La valeur de p est inférieure au seuil de signification fixé de 0,05, entraînant le rejet de l'hypothèse nulle au profit de la contre-hypothèse (voir les hypothèses dans l'annexe A).

randomisation (âge, taille de la tumeur et statut des RE). De plus, aucun des modèles présentés dans l'article n'a inclus la variable de la taille des métastases aux ganglions sentinelles, une variable qui, pourtant, différait de façon significative entre les deux groupes (voir le tableau 2).

1.6.3.2 Survie sans récurrence

Après un curage axillaire, la probabilité de survie sans récurrence à 5 ans est de 82,2 % (IC à 95 % : de 78,3 à 86,3 %) alors qu'elle est de 83,9 % (IC à 95 % : de 80,2 à 87,9 %) après une BGS seule.

Toutes les analyses qui suivront visent à mettre en évidence une différence entre les deux groupes (CA contre BGS seule). L'analyse univariée n'a pas permis de mettre en évidence un effet du groupe sur la survie sans récurrence (test logarithmique par rang de supériorité, $p = 0,14$). L'intervalle de confiance à 95 % du RRI brut recoupe la valeur de 1 (RRI : 0,82 [IC à 95 % : de 0,58 à 1,17]). Ce résultat, qui n'est pas significatif, peut indiquer deux choses : soit le traitement n'a pas d'effet sur la survie sans récurrence, soit l'analyse manque de puissance pour montrer un écart réel. De la même façon, les analyses multivariées n'ont pas permis de mettre en évidence une différence entre les deux groupes (voir le tableau C-2 de l'annexe C). Les covariables introduites dans les modèles étaient les mêmes que celles des analyses multivariées de la survie globale. Une fois de plus, la variable de la taille des métastases aux ganglions sentinelles n'a été introduite dans aucun modèle.

1.6.3.3 Survie sans récurrence locorégionale

La probabilité de survie sans récurrence locorégionale à 5 ans est de 95,7 % (IC à 95 % : de 93,6 à 97,9 %) après un curage axillaire et de 96,7 % (IC à 95 % : de 94,7 à 98,6 %) après une BGS seule ($p = 0,28$; test non précisé).

1.6.3.4 Fréquence des récurrences locorégionales

Au cours du suivi médian de 6,3 ans, une récurrence locorégionale est survenue chez 3,4 % des patientes (29/856). La proportion des patientes qui ont eu une récurrence locale et celle des patientes qui ont eu une récurrence régionale ne diffère pas entre les deux groupes (voir le tableau 3). Toutefois, ce type d'analyse prend en compte l'ensemble des patientes, sans tenir compte de leur temps de suivi respectif. Ainsi, les patientes qui n'ont eu qu'un court suivi ou qui constituaient des cas de suivi impossible sont considérées de la même façon que les patientes qui ont été suivies sur une longue période. Or, les cas de suivi impossible totalisaient 19 % de l'échantillon.

Par ailleurs, Giuliano et ses collaborateurs [2010] ont effectué des analyses univariées et multivariées afin d'évaluer la présence d'une association entre les différentes caractéristiques des patientes et de la maladie et l'observation d'une récurrence locorégionale. Les résultats sont présentés dans le tableau D-1 de l'annexe D. Toutefois, il faut préciser qu'étant donné le faible nombre de récurrences locorégionales observées (29) et la grande quantité de données manquantes, la puissance nécessaire pour trouver une association statistiquement significative puisse être insuffisante.

Tableau 3 Fréquence des récurrences locorégionales au cours d'un suivi médian de 6,3 ans

RÉCIDIVES	ENSEMBLE D'ANALYSE INTÉGRAL				ENSEMBLE D'ANALYSE « CONFORME AU PROTOCOLE »			
	TOTAL n = 856	GROUPE CA n = 420	GROUPE BGS SEULE n = 436	VALEUR DE <i>p</i>	TOTAL n = 813	GROUPE CA n = 388	GROUPE BGS SEULE n = 425	VALEUR DE <i>p</i>
Locorégionale	3,4 %	n. d.	n. d.	n. d.	3,4 %	4,1 %	2,8 %	n. d.
Locale	2,7 %	3,6 %	1,8 %	0,11	2,7 %	3,6 %	1,9 %	n. d.
Régionale	0,7 %	0,5 %	0,9 %	0,45	0,7 %	0,5 %	0,9 %	n. d.

Abréviations et sigles : BGS : biopsie des ganglions sentinelles; CA : curage axillaire; n = nombre de patientes; n. d. : non disponible.

Note : Les données proviennent de l'article de Giuliano et ses collaborateurs [2010].

2 CRITIQUE DE LA QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE

À notre connaissance, aucune grille d'analyse de la qualité méthodologique n'est conçue spécifiquement aux fins des essais de non-infériorité. La présente critique méthodologique reprend toutefois certains éléments du CONSORT (acronyme de l'anglais *Consolidated Standards of Reporting Trials*, soit les critères de qualité pour rendre compte des essais cliniques) spécifiquement adapté aux études de non-infériorité et d'équivalence [Piaggio *et al.*, 2006]. Cette liste de vérification est un outil qui permet aux auteurs de bien rendre compte des essais cliniques randomisés. Toutefois, le fait que tous les éléments de cette liste soient rapportés n'assure pas la qualité méthodologique de l'essai. Seuls les éléments qui soulevaient des questionnements sont abordés dans le présent document.

2.1 Particularités du devis de non-infériorité

L'essai de non-infériorité doit être utilisé de manière judicieuse, puisqu'il est peu conservateur. De nombreuses lacunes dans le plan et la conduite d'un tel essai tendront à biaiser les résultats dans le sens d'une conclusion de non-infériorité. Sa méthodologie nécessite quelques conditions supplémentaires à l'essai de supériorité (essai de recherche d'écart), y compris l'application stricte du protocole, une hypothèse nulle appropriée et une marge de non-infériorité justifiée. Comme l'essai de non-infériorité est plus sensible aux divers biais que l'essai de supériorité, il doit satisfaire à des critères très rigoureux afin que la validité de ses conclusions soit assurée. Il est primordial de porter une attention accrue à la gestion des désistements, des cas de suivi impossible et des violations du protocole. On doit également réduire au minimum l'incidence du non-respect des critères d'admissibilité et des données manquantes et limiter le plus possible l'effet de ces facteurs sur les analyses. Enfin, l'utilisation de différents types d'analyse est importante afin de montrer la solidité des conclusions [Santé Canada, 2003; Jones *et al.*, 1996].

2.2 Choix de la marge de non-infériorité

L'un des défis des essais de non-infériorité réside dans le choix de la borne de non-infériorité, relative au critère de jugement principal, lequel constitue un élément crucial de la planification de l'essai. Ce choix doit être justifié sur le plan médical et doit découler d'un large consensus d'experts de la maladie étudiée. La borne de non-infériorité correspond généralement à l'effet minimal qui peut être jugé important sur le plan médical. Cet effet doit être inférieur à l'effet que l'on cherche à démontrer dans un essai de supériorité (essai de recherche de différence) [Grouin et Coste, 2006].

Dans l'essai Z0011, la borne de non-infériorité représente la plus grande perte d'efficacité que l'on puisse tolérer en contrepartie d'une diminution de la morbidité et d'un gain sur le plan de la qualité de vie. Son choix demeure toutefois ambigu. D'abord, Giuliano et ses collaborateurs [2011a] indiquent que pour déclarer la non-infériorité de la BGS seule, la probabilité de survie globale à 5 ans des patientes de ce groupe doit équivaloir à au moins 75 % de celle des patientes du groupe CA. Cela revient à dire que si la probabilité de survie à 5 ans du groupe CA avait été de 80 %, tel que prévu, il aurait suffi d'une survie globale à 5 ans de 60 % dans le groupe BGS seule pour déclarer la non-infériorité de ce traitement par rapport au curage axillaire. Cet écart paraît très grand si on le compare à l'écart que l'on a cherché à démontrer dans d'autres essais

sur la BGS dans le contexte du cancer du sein⁹. Cependant, compte tenu du fait que la taille de l'échantillon nécessaire était relativement importante (n = 500 décès), les investigateurs ne peuvent avoir tenu compte uniquement de ce critère dans son calcul [Latosinsky *et al.*, 2012].

Ensuite, les auteurs ajoutent que, pour déclarer la non-infériorité de la BGS seule, la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 90 % du RRI devrait être inférieure à 1,3. Ce critère semble plus raisonnable que le précédent. Par contre, il n'en demeure pas moins que peu d'indices permettent de justifier le choix de cette marge de non-infériorité. Rappelons qu'un RRI de 1,3 indique qu'à tout moment lors du suivi, la proportion de patientes du groupe BGS seule qui décèdent est 30 % supérieure à celle du groupe CA. Ce choix peut paraître peu conservateur aux yeux de certains cliniciens [Latosinsky *et al.*, 2012].

2.3 Choix d'un intervalle de confiance bilatéral à 90 %

Dans le cas d'un essai de non-infériorité, l'utilisation d'un intervalle de confiance bilatéral à 90 % dans la mesure d'effet du critère de jugement principal (RRI de décès de toute cause), laquelle équivaut à une erreur de type I (alpha) de 5 %, est jugée peu conservatrice, surtout lorsqu'il s'agit du seul essai semblable qui sera mené. Un intervalle de confiance bilatéral à 95 % est généralement recommandé dans ce type d'essai [FDA, 2010; EMEA, 2005], lequel équivaut à une erreur de type I de 2,5 %.

2.4 Sélection des patientes et participation à l'essai

Les critères d'inclusion et d'exclusion des patientes ont été clairement mentionnés et permettent de bien cerner la population à l'étude. Par contre, la façon dont les patientes ont été recrutées n'est pas clairement précisée. On ne sait pas si les patientes qui ont été invitées à participer à l'essai Z0011 constituaient, concernant chacun des sites d'investigation, des séries consécutives de patientes. Il est important que toutes les patientes admissibles, repérées lors de la présélection, soient invitées à participer à l'essai. Idéalement, les investigateurs devraient également examiner les caractéristiques des patientes ayant refusé de participer afin de vérifier si ce groupe présente des caractéristiques particulières [Junker *et al.*, 1996]. Les publications de Giuliano et ses collaborateurs [2011a; 2010] ne mentionnent ni le nombre de patientes présélectionnées ni les caractéristiques des patientes qui n'ont pas été retenues.

On apprend, dans un résumé de Leitch et ses collaborateurs [2006], que 1 003 patientes de l'essai Z0010 de l'ACOSOG, intitulé *A prognostic study of sentinel node and bone marrow micrometastases in women with clinical T1 or T2 N0 M0 breast cancer*, étaient admissibles à l'essai randomisé Z0011, dont seulement 37 % y ont pris part. Au total, 42 % des participantes à l'essai Z0011 étaient des participantes à l'essai Z0010 chez lesquelles on a détecté des métastases aux ganglions sentinelles à l'examen anatomopathologique standard (coloration à l'hématoxyline et à l'éosine).

Leitch et ses collaborateurs [2006] ont examiné les facteurs qui ont influé sur la participation à l'essai Z0011. Ils mentionnent un probable biais clinique en faveur du curage axillaire pour

⁹ Par exemple, dans l'essai NSABP B-32, un essai de supériorité visant à comparer la BGS seule et le curage axillaire relativement à la survie des patientes ayant des ganglions sentinelles non métastatiques, la taille de l'échantillon nécessaire avait été calculé de manière à permettre de détecter une différence de probabilité de survie globale à 5 ans aussi faible que 2 % [Krag *et al.*, 2010].

expliquer les importants problèmes de recrutement. Les cliniciens pourraient avoir orienté les patientes dont le pronostic est moins favorable vers le curage axillaire, de manière à n'inviter que les patientes dont le pronostic est plus favorable à participer à l'essai. Ainsi, l'échantillon à l'étude pourrait ne pas être représentatif de la population-mère à laquelle on souhaite extrapoler les résultats de l'étude. Se poserait alors un problème de validité externe. Cette hypothèse de la présence d'un biais de sélection a également été soulevée par d'autres auteurs [Caudle *et al.*, 2011].

D'une part, on constate que les patientes qui ont participé à l'essai Z0011 avaient reçu un pronostic particulièrement favorable et présentaient un faible envahissement ganglionnaire. Une critique plus détaillée des caractéristiques de la population est présentée dans la section suivante. D'autre part, Leitch et ses collaborateurs [2006] indiquent que 69 % des patientes qui présentaient un envahissement ganglionnaire et qui n'ont pas participé à l'essai Z0011 ont subi un curage axillaire.

2.5 Portrait de l'échantillon de patientes ayant participé à l'essai

Un pronostic favorable

L'échantillon à l'étude est majoritairement constitué de patientes dont le pronostic est favorable (voir le tableau B-1 de l'annexe B), soit :

- âgées de plus de 50 ans (65 %);
- qui présentent une tumeur de stade T1 (69 %), c'est-à-dire une tumeur de taille ≤ 2 cm à l'examen clinique – la taille médiane de la tumeur était d'environ 1,7 cm¹⁰ et les tumeurs de près de 5 cm étaient probablement peu nombreuses;
- qui ne présentent aucun ou présentent un seul ganglion lymphatique (sentinelle ou non) atteint selon l'examen anatomopathologique (70 %)¹¹;
- atteintes d'un cancer bien ou moyennement différencié (grade histologique I ou II; 72 %);
- qui ne présentent pas d'envahissement lymphovasculaire (62 %);
- présentent un statut des récepteurs hormonaux positif (RE+, RP+; 68 %);
- présentent un statut des récepteurs de l'estrogène positif (RE+; 83 %);

Cela pourrait expliquer en partie la probabilité élevée de survie à 5 ans chez les patientes qui ont participé à l'essai et limiter l'extrapolation des résultats à toutes les patientes qui répondraient aux critères d'admissibilité de l'essai.

Des inconnus

Soulignons que les données sur le statut HER2 des patientes à l'étude n'ont pas été recueillies et qu'il est donc impossible de connaître la proportion de patientes présentant une tumeur de statut HER2+ ou triple négative (RE-, RP- et HER2-). Ces tumeurs sont associées à un mauvais pronostic.

10 Précisons que l'étendue interquartile n'est pas disponible.

11 Cette proportion est de 59 % dans le groupe CA et de 78 % dans le groupe BGS seule.

Un faible envahissement ganglionnaire

D'abord, rappelons que 41 % des patientes de l'échantillon total ne présentaient aux ganglions sentinelles que des micrométastases ou des cellules tumorales isolées, et que cette proportion est de 45 % dans le groupe BGS seule. Ensuite, parmi toutes les patientes qui ont subi un curage axillaire à la suite de la BGS, 27 % présentaient des ganglions positifs additionnels. Cette proportion diminue à 10 % dans les cas où les ganglions sentinelles ne présentaient que des micrométastases ou des cellules tumorales isolées. Or, une méta-analyse a établi à 20,2 % (IC à 95 % : de 15,5 à 24,9 %) le risque que d'autres ganglions soient atteints lorsque les ganglions sentinelles présentent des métastases de taille inférieure ou égale à 2 mm (micrométastases ou cellules tumorales isolées) [Cserni *et al.*, 2004]. Une autre méta-analyse a établi ce risque à 12,3 % (IC à 95 % : de 9,5 à 15,7 %) dans les cas où les ganglions sentinelles présentent uniquement des cellules tumorales isolées ($\leq 0,2$ mm) [Van Deurzen *et al.*, 2008]. De plus, seulement 14 % des patientes du groupe CA avaient, au total, au moins 4 ganglions lymphatiques positifs, y compris les ganglions sentinelles (stade pN2).

Enfin, tous ces éléments renforcent l'hypothèse selon laquelle l'échantillon à l'étude est constitué de patientes sélectionnées et qu'il ne reflète pas nécessairement l'ensemble des patientes qui auraient été admissibles à participer à l'essai. Le fait que les patientes présentaient un faible envahissement ganglionnaire a probablement joué un rôle dans la faible fréquence des récurrences.

2.6 Non-respect des critères d'admissibilité

Au total, 12 % des patientes ($n = 103$) de l'ensemble intégral ne répondaient pas à l'un ou l'autre des critères d'admissibilité de l'essai. Le critère le moins respecté était celui du nombre de ganglions sentinelles positifs (5,6 % au total; 3,8 % des patientes du groupe CA contre 7,3 % des patientes du groupe BGS seule; $p = 0,02$). Comme la randomisation peropératoire était permise, il est normal de trouver quelques cas qui présentaient plus de 2 ganglions sentinelles envahis à l'examen anatomopathologique final. Toutefois, il est plus difficile de comprendre de quelle manière 33 patientes ne présentant aucun ganglion lymphatique métastatique ont pu être incluses dans l'essai, sachant que les résultats faux positifs aux examens extemporanés sont des événements très rares [Cserni, 2007; MSAC, 2005]. Bien que ces 33 patientes ne représentent que 4 % de l'échantillon total, leur proportion est plus importante dans le groupe BGS seule que dans le groupe CA (7 % contre 1 %). Ce fait n'est pas commenté, il n'a pas été pris en compte dans l'analyse et il pourrait avoir une incidence sur les résultats et les conclusions.

Les patientes qui ne respectaient pas tous les critères d'admissibilité de l'essai ont été incluses dans les deux types d'analyses (selon l'intention de traiter et selon le respect du protocole). Toutefois, l'analyse selon le respect du protocole ne devrait pas inclure de patientes présentant des écarts majeurs par rapport au protocole, et notamment des cas de non-respect des critères d'admissibilité [Santé Canada, 2003].

2.7 Autres violations du protocole

Giuliano et ses collaborateurs [2011a] mentionnent que 89 % (263/296) des patientes du groupe CA et 90 % (277/309) des patientes du groupe BGS seule ont reçu une radiothérapie du sein complet. Il y aurait donc eu violation du protocole de radiothérapie concernant 11 % des patientes. Ce fait n'a pas été présenté comme une violation et n'a pas été commenté. De plus,

les dénominateurs utilisés dans le calcul de ces proportions ne totalisent pas le nombre de participantes à l'essai (n = 856). Ils excluent 251 patientes, qui représentent 30 % de l'échantillon total. On ignore s'il s'agit de données manquantes. Cela dit, on peut difficilement savoir s'il y a vraiment comparabilité entre les groupes.

2.8 Radiothérapie du sein

Dans l'essai Z0011, toutes les patientes devaient obligatoirement recevoir une radiothérapie du sein complet par faisceaux tangentiels opposés. Bien que cette approche ne vise pas spécifiquement l'aisselle, on estime qu'en utilisant les faisceaux tangentiels de façon standard, plus de 50 % des ganglions de niveau I et de 20 % à 30 % des ganglions de niveau II reçoivent 95 % de la dose optimale [Alco *et al.*, 2010; Reznik *et al.*, 2005; Schlembach *et al.*, 2001]; cela dépend de l'anatomie de la patiente et de l'endroit où le radio-oncologue fixe la limite supérieure des faisceaux tangentiels [Haffty *et al.*, 2011]. Ainsi, il est souvent possible, en procédant simplement à quelques ajustements mineurs, d'inclure la majorité des ganglions axillaires de niveaux I et II dans le champ tangentiel.

Bien que le protocole de l'essai Z0011 ait interdit l'ajout d'un champ d'irradiation pour traiter les régions supra-claviculaire et axillaire, on ne connaît pas le degré auquel les faisceaux tangentiels ont couvert les niveaux inférieurs de l'aisselle et l'on ne sait pas si les radio-oncologues ont délibérément déplacé la limite supérieure ou d'autres limites des faisceaux afin d'augmenter la couverture des ganglions axillaires de niveaux I et II, particulièrement lorsque la patiente faisait partie du groupe BGS seule. L'ACOSOG travaillerait actuellement à recueillir ces données [Haffty *et al.*, 2011]. Tant que ces données ne seront pas disponibles, le champ d'irradiation optimal à utiliser chez les patientes ayant des ganglions sentinelles positifs qui n'ont pas recours à un curage axillaire est incertain. Haffty et ses collaborateurs [2011] croient que les résultats de l'essai Z0011 ne devraient pas être appliqués, par extrapolation, aux patientes traitées par mastectomie sans radiothérapie, radiothérapie partielle du sein, radiothérapie en décubitus ventral, radiothérapie peropératoire ou d'autres techniques qui n'incluraient pas du tout, ou dans une plus faible mesure, l'aisselle dans les champs d'irradiation. De plus, Caudle et ses collaborateurs [2011] mentionnent que le groupe de radio-oncologues du MD Anderson Cancer Center (Texas, États-Unis) ont l'intention de modifier les champs d'irradiation utilisés lors d'une radiothérapie du sein complet par faisceaux tangentiels opposés chez les patientes qui n'auront pas subi de curage axillaire.

2.9 Thérapie systémique adjuvante

Au total, 96 % des patientes de l'ensemble d'analyse intégral ont reçu une thérapie systémique adjuvante (96 % dans le groupe CA et 97 % dans le groupe BGS seule). Une hormonothérapie adjuvante a été administrée à 46 % des patientes (46 % dans le groupe CA et 47 % dans le groupe BGS seule)¹². Une chimiothérapie adjuvante, principalement des anthracyclines et des taxanes, a été administrée à 58 % des patientes de chacun des groupes. Le type de chimiothérapie administrée était similaire entre les deux groupes [Giuliano *et al.*, 2010].

12 Selon un clinicien consulté, la proportion de patientes ayant reçu une hormonothérapie (46 %) paraît faible, compte tenu de la proportion de patientes présentant des récepteurs hormonaux positifs (68 %). Cette remarque n'a pas fait l'objet de commentaires de la part des auteurs [Giuliano *et al.*, 2011a; 2010].

Toutefois, on ne connaît ni la dose-intensité de la chimiothérapie ni le délai de début du traitement. Comme l'essai Z0011 a été mené en l'absence d'insu, certains auteurs [Chen *et al.*, 2011] se demandent si les patientes du groupe BGS seule auraient pu recevoir une chimiothérapie plus intensive ou amorcée plus rapidement, ce qui aurait pu influencer sur la fréquence de récurrence et la survie.

2.10 Données manquantes

La proportion de données manquantes concernant les caractéristiques des patientes et de la maladie est parfois considérable, notamment de 25 % concernant le grade Bloom-Richardson modifié de même que l'envahissement lymphovasculaire, de 15 % concernant la taille des métastases aux ganglions sentinelles, de 11 % concernant le nombre de ganglions lymphatiques atteints (18 % dans le groupe CA contre 5 % dans le groupe BGS seule), de 9 % concernant le statut des récepteurs de la progestérone et de 7 % concernant le statut des récepteurs de l'estrogène (voir l'annexe B). En conséquence, il semble difficile de s'assurer, relativement à certaines de ces caractéristiques, d'une bonne répartition entre les groupes.

De plus, dans une lettre à l'éditeur, Vuthaluru et Srivastava [2011] ont souligné le fait que certaines données manquantes concernent des critères de stratification servant à la randomisation, c'est-à-dire le statut des récepteurs de l'estrogène dans une proportion de 7 %, la taille de la tumeur à l'examen clinique (2 %) et l'âge (2 %). Vuthaluru et Srivastava se demandent de quelle manière la randomisation a pu être effectuée sans ces données et de quelle manière l'équilibre entre les deux groupes peut être assuré. En réponse à ce commentaire, Giuliano et ses collaborateurs [2011b] stipulent que ces données, qui étaient bel et bien requises pour procéder à la randomisation, n'ont pas été conservées après celle-ci puisqu'elles devaient être recueillies plus tard dans le cahier d'observations, ce qui soulève un doute sur la qualité du processus de collecte des données. On peut également se demander si des problèmes semblables se sont posés lors de la collecte des données sur les décès et les récurrences.

2.11 Cas de suivi impossible

La proportion de cas de suivi impossible (en anglais, *lost to follow-up*) est considérable (19 %; 166/856). De plus, les circonstances entourant ces événements ne sont pas précisées. Lorsque l'on dépasse une proportion de cas de suivi impossible de 10 %, la validité des conclusions devient hasardeuse [Latosinsky *et al.*, 2012].

Plus important encore, la proportion de cas de suivi impossible diffère considérablement entre les groupes (22 % dans le groupe CA contre 17 % dans le groupe BGS seule), et les investigateurs n'ont pas poussé leurs analyses statistiques¹³ afin de vérifier s'il y avait un déséquilibre important dans les caractéristiques des patientes suivies qui puisse avoir affecté la conclusion de l'essai¹⁴.

¹³ *Univariate and/or multivariate reverse event / censoring analyses* [DiRienzo et Lagakos, 2001].

¹⁴ Nous avons posé la question aux investigateurs afin de savoir s'ils avaient effectué de telles analyses et ils nous ont confirmé que cela n'a pas été fait. Par contre, ils ont vérifié si les patientes qui avaient reçu un suivi complet et celles qui constituaient des cas de suivi impossible présentaient un portrait clinique semblable. Aucune différence n'aurait été notée.

2.12 Choix de l'ensemble d'analyse

Le choix de la population principale d'analyse doit garantir un résultat conservateur, c'est-à-dire ne pas favoriser la conclusion recherchée. Dans la plupart des essais où l'on cherche à mettre en évidence une différence entre deux traitements (essais de supériorité), l'analyse selon l'intention de traiter répond à cet objectif. Dans les essais de non-infériorité, il n'est pas certain que cette approche ait les mêmes conséquences. En effet, considérer toutes les patientes incluses et randomisées, sans considération des violations du protocole, peut avoir pour effet de sous-estimer la différence réelle entre les deux traitements et donc de biaiser les résultats en faveur de la conclusion de non-infériorité. On favorisera donc l'analyse selon le respect du protocole. Cependant, cette dernière, si elle est retenue pour analyse principale, peut être sensible aux biais de sélection. On doit donc veiller à la compléter par l'analyse selon l'intention de traiter afin de s'assurer de la stabilité des résultats obtenus par les deux analyses et de la robustesse des conclusions [Grouin et Coste, 2006; Santé Canada 2003]. Ainsi, une conclusion de non-infériorité n'est acceptable que si les deux analyses sont statistiquement significatives [Elie *et al.*, 2008].

Dans l'essai Z0011, bien que l'on mentionne qu'une analyse selon le respect du protocole a été effectuée, seuls les résultats de l'analyse selon l'intention de traiter sont présentés. Le fait de n'avoir présenté que les résultats de cette dernière analyse en ce qui concerne le critère de jugement principal (survie globale) soulève des questions. Les auteurs auraient eu tout intérêt à présenter les résultats de l'analyse selon le respect du protocole afin de renforcer leurs conclusions, d'autant plus que plusieurs violations au protocole ont été observées.

2.13 Absence d'ajustement du seuil de signification

Il est important que les publications d'essais cliniques basées sur des résultats significatifs à la suite d'une analyse intermédiaire rapportent des seuils de signification ajustés selon le nombre d'analyses et le moment de l'analyse [Kramar et Paoletti, 2007]. Concernant l'essai Z0011, comme une seule analyse a été effectuée et qu'elle était considérée comme finale, le seuil de signification n'a pas été ajusté par les investigateurs, demeurant à 0,05. Toutefois, il faut prendre en considération le fait que l'essai n'a pas pour autant été complété, puisque seulement 94 des 500 décès nécessaires à l'analyse finale ont été observés, soit 19 %.

Si les auteurs avaient présenté le seuil de signification ajusté sur la fraction de l'information disponible au moment de l'analyse (19 %) ¹⁵, cela aurait permis de constater que l'essai ne répondait pas au critère nécessaire à l'arrêt prématuré. En d'autres mots, si cette analyse avait été effectuée dans le but de déterminer si les données recueillies étaient suffisantes pour conclure à la non-infériorité et justifier un arrêt prématuré de l'essai, la réponse aurait été négative. L'essai manque de puissance; d'un point de vue statistique, l'essai Z0011 n'est donc pas concluant.

15 Selon la méthode d'ajustement de Lan et DeMets, une fraction d'information de 18,8 % aurait exigé une valeur de $p < 0,0001$ pour confirmer la non-infériorité. Or, la valeur de p du test de non-infériorité était de 0,0008 (voir la section 1.6.2).

3 CONCLUSION

L'essai Z0011 de l'ACOSOG demeure la plus importante étude jamais menée chez des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade clinique T1-2 N0 M0, dont la biopsie des ganglions sentinelles (BGS) est positive, traitées ou non par curage axillaire (CA) complémentaire. Toutes les patientes devaient subir une chirurgie mammaire conservatrice et une radiothérapie du sein complet. Les investigateurs concluent à la non-infériorité de la BGS seule sur le plan de la survie globale. Comme les résultats de cette étude viennent bouleverser la pratique clinique et qu'il est improbable qu'un tel essai soit répété en Amérique du Nord, il importe d'en évaluer la qualité. Le présent avis pose principalement un regard critique sur la qualité méthodologique de l'essai Z0011.

Bien que les résultats de cet essai clinique randomisé soient encourageants, à savoir une probabilité de survie globale élevée et une faible fréquence de récurrence dans le groupe BGS seule, plusieurs lacunes méthodologiques ont été répertoriées, notamment :

- des difficultés dans le recrutement des patientes et une interruption prématurée de l'essai;
- un faible nombre de décès (94) observés par rapport au nombre requis aux fins de l'analyse finale (500), combiné à l'absence d'ajustement du seuil de signification en fonction de la fraction d'information disponible (19 %);
- une possible invitation sélective des patientes, pouvant limiter la validité externe de l'essai;
- une importante proportion (12 %) de patientes ne répondant pas aux critères d'admissibilité établis;
- une proportion plus importante de patientes qui ne présentaient aucun envahissement ganglionnaire dans le groupe BGS seule que dans le groupe CA (7 % contre 1 %; non-respect d'un critère d'admissibilité);
- le déséquilibre entre les groupes au regard de la taille des métastases aux ganglions sentinelles (taille significativement moins importante dans le groupe BGS seule) et l'absence d'ajustement des mesures relatives à ce facteur;
- les violations du protocole (chirurgie axillaire [5 %] et radiothérapie [11 %]);
- l'absence d'information concernant le traitement de radiothérapie chez 30 % des patientes;
- l'absence d'information concernant l'étendue des champs d'irradiation et la comparabilité des groupes;
- l'absence d'information concernant le délai de début du traitement et la dose-intensité de la chimiothérapie adjuvante ainsi que la comparabilité des groupes;
- les nombreuses données manquantes concernant les caractéristiques des patientes et de la maladie (par exemple le grade histologique [25 %], l'envahissement lymphovasculaire [25 %], la taille des métastases [15 %] et le statut des récepteurs hormonaux [9 %]);
- la proportion importante de cas de suivi impossible (en anglais, *lost to follow-up* [19 %]), l'écart entre les groupes (22 % contre 17 %) et l'absence d'examen de l'effet potentiel de ce déséquilibre sur les résultats;
- la présentation de l'analyse selon l'intention de traiter uniquement, considérant le fait que l'analyse selon le respect du protocole doit être favorisée lors d'un essai de non-infériorité.

Compte tenu des nombreuses lacunes méthodologiques et des considérations statistiques soulevées, il est raisonnable de dire que l'essai Z0011 n'apporte pas, à lui seul, la preuve statistique solide que l'omission d'un curage axillaire après une BGS positive soit une option de traitement qui n'est pas inférieure à la réalisation d'un curage axillaire complémentaire. Un essai de non-infériorité constitue un devis d'étude particulièrement sensible aux divers biais et doit donc être mené de façon exemplaire afin que la validité de sa conclusion soit assurée.

Néanmoins, l'essai Z0011 laisse supposer qu'il est possible de maintenir à de faibles niveaux la mortalité et la fréquence des récurrences locorégionales chez certaines patientes présentant un ou deux ganglions sentinelles positifs sans qu'elles aient à subir de curage axillaire. Cependant, il importe de mettre en garde contre l'application trop large des résultats de cet essai. D'une part, les patientes qui pourraient être exemptées d'un curage axillaire devraient répondre de façon stricte aux critères d'admissibilité de l'essai. À cet égard, il semble clair que les résultats **ne s'appliquent pas** aux patientes qui :

- présentent une tumeur de stade T3 à l'examen clinique (> 5 cm);
- présentent un ganglion axillaire palpable;
- présentent trois ganglions sentinelles positifs ou plus;
- présentent un cancer du sein bilatéral;
- subissent une mastectomie totale;
- ne reçoivent aucune radiothérapie du sein;
- reçoivent une radiothérapie autre qu'une irradiation au sein complet par faisceaux tangentiels opposés (par exemple une irradiation partielle du sein, une irradiation peropératoire);
- reçoivent une radiothérapie du sein dans la position ventrale;
- ne reçoivent aucune thérapie systémique adjuvante (chimiothérapie ou hormonothérapie);
- reçoivent une thérapie néoadjuvante.

D'autre part, comme le portrait clinique des patientes randomisées dans l'essai est très favorable, il importe également de faire preuve de prudence lors de l'application des résultats de l'essai à des patientes dont le pronostic serait moins favorable et qui pourraient être sous-représentées dans l'échantillon de l'essai. On pense aux patientes qui présentent des macrométastases à plus d'un ganglion sentinelle ou qui présentent plusieurs autres facteurs pronostiques défavorables, à savoir un jeune âge au moment du diagnostic, une tumeur T2 de grande taille, des récepteurs hormonaux négatifs (RE- ou RP-), une tumeur triple négative (RE-, RP- et HER2-), un statut HER2+, un envahissement lymphovasculaire ou un grade histologique III.

De plus, en attendant la divulgation des résultats de la collecte rétrospective des données concernant la couverture des champs d'irradiation utilisés, les radio-oncologues devraient porter une attention particulière à la couverture des ganglions axillaires de niveaux I et II lors de la planification de la radiothérapie des patientes chez lesquelles le curage axillaire n'est pas pratiqué.

Enfin, le présent avis ne constitue pas un guide de pratique clinique ni se substitue au jugement des cliniciens. Il importe de discuter des cas particuliers lors de réunions interdisciplinaires et d'impliquer les patientes dans un processus de décision éclairée.

ANNEXE A

Différentes hypothèses de recherche

Tableau A-1 Hypothèse nulle et contre-hypothèse selon le type de comparaison

TYPE DE COMPARAISON	HYPOTHÈSE NULLE	CONTRE- HYPOTHÈSE	RÉSULTATS AUXQUELS S'APPLIQUE LE TEST D'HYPOTHÈSE DANS L'ESSAI Z0011
Test de non-infériorité	Le traitement expérimental est inférieur au traitement de référence.	Le traitement expérimental n'est pas plus mauvais que le traitement de référence.	Résultat principal (survie globale)
Test de supériorité bilatéral	Il n'y a pas de différence d'efficacité entre les deux traitements.	Les deux traitements ont une efficacité différente.	Résultats secondaires (survie sans récurrence, survie sans récurrence locorégionale, etc.)

Note : Le traitement expérimental correspond au groupe BGS seule et le traitement de référence correspond au groupe CA. Lorsque l'on applique un test statistique, on cherche à connaître la vraisemblance d'une hypothèse nulle. Si la valeur de p obtenue est inférieure au seuil de signification fixé *a priori* (généralement 0,05), cela entraîne le rejet de l'hypothèse nulle et l'acceptation de la contre-hypothèse. À l'inverse, si la valeur de p est supérieure au seuil de signification fixé, l'hypothèse nulle est considérée vraisemblable et n'est pas rejetée. L'hypothèse nulle et la contre-hypothèse des essais de non-infériorité diffèrent de celles des études de supériorité. Dans un essai de non-infériorité, le test de non-infériorité ne s'applique qu'au critère de jugement principal; les critères de jugement secondaires font l'objet de tests de supériorité.

ANNEXE B

Caractéristiques des patientes et de la maladie

Tableau B-1 Caractéristiques des patientes et de la maladie de l'ensemble d'analyse intégral

CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTES ET DE LA MALADIE		TOTAL n = 856	GRUPE CA n = 420	GRUPE BGS SEULE n = 436
Âge (ans)	Médiane (étendue)	n. d. (de 24 à 92)	56 (de 24 à 92)	54 (de 25 à 90)
	≤ 50	35,2 %	32,7 %	37,6 %
	> 50	64,8 %	67,3 %	62,4 %
	Valeurs manquantes	2,0 %	1,7 %	2,3 %
Stade T à l'examen clinique	T1	69,3 %	67,9 %	70,6 %
	T2	30,7 %	32,1 %	29,4 %
	Valeurs manquantes	1,1 %	0,5 %	1,6 %
Taille de la tumeur à l'examen clinique (cm)	Médiane (étendue)	n. d.	1,7 (de 0,4 à 7,0)	1,6 (de 0,0 à 5,0)
	Valeurs manquantes	2,3 %	1,4 %	3,2 %
Statut des récepteurs hormonaux	RE+ et RP+	67,9 %	66,8 %	68,9 %
	RE+ et RP-	14,8 %	15,9 %	13,8 %
	RE- et RP+	0,9 %	0,8 %	1,0 %
	RE- et RP-	16,4 %	16,5 %	16,3 %
	Valeurs manquantes	9,5 %	8,8 %	10,1 %
Statut des récepteurs de l'estrogène	RE+	83,0 %	83,0 %	83,0 %
	RE-	17,0 %	17,0 %	17,0 %
	Valeurs manquantes	7,2 %	6,2 %	8,3 %
Statut des récepteurs de la progestérone	RP+	68,8 %	67,7 %	69,9 %
	RP-	31,2 %	32,3 %	30,1 %
	Valeurs manquantes	9,3 %	8,6 %	10,1 %
Envahissement lymphovasculaire	Présente	37,9 %	40,6 %	35,2 %
	Absente	62,1 %	59,4 %	64,8 %
	Valeurs manquantes	25,4 %	24,3 %	26,4 %
Grade histologique de Bloom-Richardson modifié*	I	23,8 %	22,0 %	25,6 %
	II	47,9 %	48,9 %	46,8 %
	III	28,3 %	29,1 %	27,5 %
	Valeurs manquantes	25,4 %	23,1 %	27,5 %

CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTES ET DE LA MALADIE		TOTAL n = 856	GROUPE CA n = 420	GROUPE BGS SEULE n = 436
Type de tumeur	Carcinome canalaire infiltrant	83,3 %	82,7 %	84,0 %
	Carcinome lobulaire infiltrant	7,5 %	6,5 %	8,5 %
	Autre	9,2 %	10,8 %	7,5 %
	Valeurs manquantes	1,9 %	1,0 %	2,8 %

Abréviations : BGS : biopsie des ganglions sentinelles; CA : curage axillaire; n : nombre de patientes; cm : centimètre; n. d. : non disponible; RE+ : statut des récepteurs de l'estrogène positif; RE- : statut des récepteurs de l'estrogène négatif; RP+ : statut des récepteurs de la progestérone positif; RP- : statut des récepteurs de la progestérone négatif; stade T1 : tumeur dont le diamètre maximal est de 2 cm ou moins; stade T2 : tumeur dont le diamètre maximal est supérieur à 2 cm, sans excéder 5 cm.

* Le grade I indique un cancer bien différencié, le grade II, un cancer moyennement différencié et le grade III un cancer indifférencié.

Tableau B-2 Caractéristiques des patientes et de la maladie de l'ensemble d'analyse « conforme au protocole »

CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTES ET DE LA MALADIE		TOTAL n = 813	GROUPE CA n = 388	GROUPE BGS SEULE n = 425
Âge (ans)	Médiane (étendue)	n. d. (de 24 à 92)	56 (de 24 à 92)	54 (de 25 à 90)
	≤ 50	35,1 %	32,6 %	37,4 %
	> 50	64,9 %	67,4 %	62,6 %
	Valeurs manquantes	2,1 %	1,8 %	2,4 %
Stade T à l'examen clinique	T1	34,6 %	67,1 %	70,5 %
	T2	64,1 %	32,9 %	29,5 %
	Valeurs manquantes	0,9 %	0,5 %	1,2 %
Taille de la tumeur à l'examen clinique (cm)	Médiane (étendue)	n. d. (de 0,4 à 6,0)	1,8 (de 0,4 à 6,0)	1,6 (de 0 à 5,0)
	Valeurs manquantes	2,2 %	1,5 %	2,8 %
Statut des récepteurs hormonaux	RE+ et RP+	67,9 %	66,8 %	68,9 %
	RE+ et RP-	14,4 %	15,2 %	13,6 %
	RE- et RP+	0,9 %	0,8 %	1,0 %
	RE- et RP-	16,8 %	17,2 %	16,5 %
	Valeurs manquantes	9,2 %	8,5 %	9,9 %
Statut des récepteurs de l'estrogène	Positif	82,5 %	82,2 %	82,8 %
	Négatif	17,5 %	17,8 %	17,2 %
	Valeurs manquantes	7,0 %	5,7 %	8,2 %
Statut des récepteurs de la progestérone	Positif	68,9 %	67,7 %	70,0 %
	Négatif	31,1 %	32,3 %	30,0 %
	Valeurs manquantes	9,1 %	8,2 %	9,9 %
Envahissement lymphovasculaire	Présente	38,6 %	41,7 %	35,6 %
	Absente	61,4 %	58,3 %	64,4 %
	Valeurs manquantes	25,1 %	23,5 %	26,6 %
Grade histologique de Bloom-Richardson modifié*	I	23,7 %	21,3 %	26,0 %
	II	47,6 %	49,0 %	46,3 %
	III	28,7 %	29,7 %	27,7 %
	Valeurs manquantes	25,3 %	22,7 %	27,8 %
Type de tumeur	Carcinome canalaire infiltrant	83,1 %	82,1 %	84,0 %
	Carcinome lobulaire	7,5 %	6,5 %	8,5 %

CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTES ET DE LA MALADIE		TOTAL n = 813	GROUPE CA n = 388	GROUPE BGS SEULE n = 425
	infiltrant			
	Autre	9,4 %	11,4 %	7,5 %
	Valeurs manquantes	1,7 %	0,5 %	2,8 %

Abréviations : BGS : biopsie des ganglions sentinelles; CA : curage axillaire; n : nombre de patientes; cm : centimètre; n. d. : non disponible; RE+ : statut des récepteurs de l'estrogène positif; RE- : statut des récepteurs de l'estrogène négatif; RP+ : statut des récepteurs de la progestérone positif; RP- : statut des récepteurs de la progestérone négatif; stade T1 : tumeur dont le diamètre maximal est de 2 cm ou moins; stade T2 : tumeur dont le diamètre maximal est supérieur à 2 cm, sans excéder 5 cm.

* Le grade I indique un cancer bien différencié, le grade II, un cancer moyennement différencié et le grade III un cancer indifférencié.

ANNEXE C

Résultats des analyses multivariées concernant la survie

Tableau C-1 Rapport des risques instantanés ajustés concernant la survie globale comparant le groupe CA et le groupe BGS seule

VARIABLES INCLUSES DANS LE MODÈLE DE COX	RRI AJUSTÉ (IC À 90 %)	VALEUR DE p (NON-INFÉRIORITÉ)
Groupe (BGS seule ou CA), âge (≤ 50 ou > 50 ans) et a reçu un traitement adjuvant (oui ou non)	0,87 (de 0,62 à 1,23)	0,03
Variables précédentes (en gras) + taille de la tumeur primitive (par 1 cm, continue)	0,89 (de 0,62 à 1,25)	0,03
Variables précédentes (en gras) + statut des récepteurs de l'estrogène (négatif ou positif)	0,92 (de 0,64 à 1,30)	0,05
Variables précédentes (en gras) + grade histologique (I, II ou III)	0,86 (de 0,61 à 1,21)	0,02
Variables précédentes (en gras) + type de tumeur (canaulaire, lobulaire ou autre)	0,88 (de 0,63 à 1,25)	0,03

Abréviations : BGS : biopsie des ganglions sentinelles; CA : curage axillaire; cm : centimètre; IC : intervalle de confiance; RRI : rapport des risques instantanés.

Note : Il s'agit de l'ensemble d'analyse intégral; le groupe de référence pour le calcul du RRI est le groupe CA.

Tableau C-2 Rapport des risques instantanés ajustés concernant la survie sans récurrence comparant le groupe CA et le groupe BGS seule

VARIABLES INCLUSES DANS LE MODÈLE DE COX	RRI AJUSTÉ (IC À 90 %)	VALEUR DE p
Groupe (BGS seule ou CA), âge (≤ 50 ou > 50 ans) et a reçu un traitement adjuvant (oui ou non)	0,88 (de 0,62 à 1,25)	0,47
Variables précédentes (en gras) + taille de la tumeur primitive (par 1 cm, continue)	0,86 (de 0,60 à 1,22)	0,40
Variables précédentes (en gras) + statut des récepteurs de l'estrogène (négatif ou positif)	0,84 (de 0,58 à 1,20)	0,33
Variables précédentes (en gras) + grade histologique (I, II ou III)	0,87 (de 0,61 à 1,23)	0,43
Variables précédentes (en gras) + type de tumeur (canaulaire, lobulaire ou autre)	0,89 (de 0,62 à 1,27)	0,52

Abréviations : BGS : biopsie des ganglions sentinelles; CA : curage axillaire; cm : centimètre; IC : intervalle de confiance; RRI : rapport des risques instantanés.

Note : Il s'agit de l'ensemble d'analyse intégral; le groupe de référence pour le calcul du RRI est le groupe CA.

ANNEXE D

Résultats complémentaires concernant la récurrence locorégionale

Tableau D-1 Association entre différents facteurs pronostiques et l'observation d'une récurrence locorégionale selon Giuliano et ses collaborateurs [2010]

FACTEURS PRONOSTIQUES	ANALYSE UNIVARIÉE		ANALYSE MULTIVARIÉE	
	VALEUR DE <i>p</i>	RRI (IC À 95 %)	VALEUR DE <i>p</i>	RRI (IC À 95 %)
Statut des récepteurs de l'estrogène Négatif ou positif*	0,0002	0,23 (de 0,11 à 0,50)	n. s.	n. s.
Statut des récepteurs de la progestérone Négatif ou positif*	0,0207	0,41 (de 0,19 à 0,87)	n. s.	n. s.
Taille de la tumeur à l'examen anatomopathologique [†]	0,0012	1,24 (de 0,24 à 1,32)	n. s.	n. s.
Présence d'un envahissement lymphovasculaire Oui ou non	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.
Type histologique de la tumeur Canalaire Lobulaire Autre	s. o. n. s. n. s.			
Taille des métastases aux ganglions sentinelles	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.
Nombre total de ganglions lymphatiques envahis 0, 1, 2 ou ≥ 3	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.
Grade histologique Bloom-Richardson modifié I, II ou III [‡]	0,0002	6,11 (de 2,38 à 15,62)	0,0258	3,54 (de 1,16 à 10,73)
Thérapie systémique adjuvante Non ou oui	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.
Âge ≤ 50 ans ou > 50 ans*	0,0421	0,47 (de 0,22 à 0,97)	0,0260	0,28 (0,09 à 0,86)
Groupe de l'essai CA ou BGS seule	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.

Abréviations : BGS : biopsie des ganglions sentinelles; CA : curage axillaire; IC : intervalle de confiance; n. s. : non significatif; RRI : rapport des risques instantanés; s. o. : sans objet.

Note : Il s'agit de l'ensemble d'analyse intégral; l'analyse multivariée inclut toutes les variables mentionnées au tableau.

* Indique un effet protecteur.

† Plus grande est la taille de la tumeur, plus grand est l'effet aggravant.

‡ Plus le grade est élevé, plus l'effet est aggravant.

RÉFÉRENCES

- Alco G, Igdem SI, Ercan T, Dincer M, Senturk R, Atilla S, et al. Coverage of axillary lymph nodes with high tangential fields in breast radiotherapy. *Br J Radiol* 2010;83(996):1072-6.
- Caudle AS, Hunt KK, Kuerer HM, Meric-Bernstam F, Lucci A, Bedrosian I, et al. Multidisciplinary considerations in the implementation of the findings from the American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011 study: A practice-changing trial. *Ann Surg Oncol* 2011;18(9):2407-12.
- Chen IC, Lin CH, Lu YS. Axillary vs sentinel lymph node dissection for invasive breast cancer. *JAMA* 2011;305(22):2288-9; author reply 2290-1.
- Cserni G. What is a positive sentinel lymph node in a breast cancer patient? A practical approach. *Breast* 2007;16(2):152-60.
- Cserni G, Gregori D, Merletti F, Sapino A, Mano MP, Ponti A, et al. Meta-analysis of non-sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer. *Br J Surg* 2004;91(10):1245-52.
- DiRienzo AG et Lagakos SW. Bias correction for score tests arising from misspecified proportional hazards regression models. *Biometrika* 2001;88(2):421-34.
- Elie C, De Rycke Y, Jais JP, Marion-Gallois R, Landais P. Aspects méthodologiques et statistiques des essais d'équivalence et de non-infériorité. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2008;56(4):267-77.
- European Medicines Agency (EMA). Guideline on the choice of the non-inferiority margin. Londres, Angleterre : EMA; 2005. Disponible à : http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003636.pdf.
- Food and Drug Administration (FDA). Guidance for industry: Non-inferiority clinical trials. Draft guidance. Rockville, MD : FDA; 2010. Disponible à : <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM202140.pdf>.
- Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: A randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305(6):569-75.
- Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch AM, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: The American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg* 2010;252(3):426-33.
- Giuliano AE, Morrow M, Ballman KV. Axillary vs sentinel lymph node dissection for invasive breast cancer—Reply. *JAMA* 2011;305(22):2288-91.
- Grouin JM et Coste M. Essais de non-infériorité et d'équivalence : méthodologie et analyse. Dans : Bouvenot G et Vray M, réd. *Essais cliniques : théorie, pratique et critique*. 4^e éd. Paris, France : Médecine-Sciences Flammarion; 2006 : 69-83.

- Haffty BG, Hunt KK, Harris JR, Buchholz TA. Positive sentinel nodes without axillary dissection: Implications for the radiation oncologist. *J Clin Oncol* 2011;29(34):4479-81.
- Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS). La biopsie des ganglions sentinelles dans le cadre du traitement du cancer du sein : efficacité et innocuité. Rédigé par Raymonde M.-H. Mayot et Cathy Gosselin. *ETMIS* 2012;8(10):1-100.
- Jones B, Jarvis P, Lewis JA, Ebbutt AF. Trials to assess equivalence: The importance of rigorous methods. *BMJ* 1996;313(7048):36-9.
- Junker C, Egger M, Schneider M, Zellweger T, Antes G. The CONSORT statement. *JAMA* 1996;276(23):1876-7.
- Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: Overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11(10):927-33.
- Kramar A et Paoletti X. Analyses intermédiaires. *Bull Cancer* 2007;94(11):965-74.
- Latosinsky S, Berrang TS, Cutter CS, George R, Olivotto I, Julian TB, et al. CAGS and ACS Evidence Based Reviews in Surgery. 40. Axillary dissection versus no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. *Can J Surg* 2012;55(1):66-9.
- Leitch AM, McCall L, Beitsch P, Whitworth P, Reintgen D, Blumencranz P, et al. Factors influencing accrual to ACOSOG Z0011, a randomized phase III trial of axillary dissection vs. observation for sentinel node positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(Suppl 18):A-601 [abstract].
- Lucci A, McCall LM, Beitsch PD, Whitworth PW, Reintgen DS, Blumencranz PW, et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. *J Clin Oncol* 2007;25(24):3657-63.
- Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7703-20.
- Medical Services Advisory Committee (MSAC). Sentinel lymph node biopsy in breast cancer. MSAC application 1065. Canberra, Australie : MSAC; 2005. Disponible à : [http://www.health.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/BCDC2A9D05A33761CA2575AD0082FD32/\\$File/1065%20-%20Sentinel%20Lymph%20Node%20Biopsy%20Report.pdf](http://www.health.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/BCDC2A9D05A33761CA2575AD0082FD32/$File/1065%20-%20Sentinel%20Lymph%20Node%20Biopsy%20Report.pdf).
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical practice guidelines in oncology – v.2.2011: Breast cancer. Fort Washington, PA : NCCN; 2011. Disponible à : http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
- Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG, Pocock SJ, Evans SJ. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: An extension of the CONSORT statement. *JAMA* 2006;295(10):1152-60.

- Reznik J, Cicchetti MG, Degaspe B, Fitzgerald TJ. Analysis of axillary coverage during tangential radiation therapy to the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(1):163-8.
- Santé Canada. Ligne directrice à l'intention de l'industrie. Principes statistiques pour les essais cliniques : ICH thème E9. Ottawa, ON : Santé Canada; 2003. Disponible à : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/efficac/e9-fra.php>.
- Schlembach PJ, Buchholz TA, Ross MI, Kirsner SM, Salas GJ, Strom EA, et al. Relationship of sentinel and axillary level I-II lymph nodes to tangential fields used in breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(3):671-8.
- Van Deurzen CH, de Boer M, Monninkhof EM, Bult P, van der Wall E, Tjan-Heijnen VC, van Diest PJ. Non-sentinel lymph node metastases associated with isolated breast cancer cells in the sentinel node. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(22):1574-80.
- Vuthaluru S et Srivastava A. Axillary vs sentinel lymph node dissection for invasive breast cancer. *JAMA* 2011;305(22):2290; author reply 2290-1.