

Évaluation de la thérapie photodynamique au porfimer sodique des cancers de l'œsophage, de la vessie et du poumon

AGENCE D'ÉVALUATION DES TECHNOLOGIES
ET DES MODES D'INTERVENTION EN SANTÉ

Évaluation de la thérapie photodynamique au porfimer sodique des cancers de l'œsophage, de la vessie et du poumon

Rapport préparé pour l'AETMIS
par Lonny Erickson
avec la collaboration de Van Hung Nguyen et de Séraphin Niamba

Mai 2004

*Agence d'évaluation
des technologies
et des modes
d'intervention en santé*

Québec 

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). Ce document est également offert en format PDF sur le site Web de l'Agence.

Révision scientifique

Véronique Déry, m.d., M. Sc. (sciences cliniques), directrice générale et scientifique
Jean-Marie R. Lance, M. Sc. (sciences économiques), conseiller scientifique principal

Révision linguistique

Suzie Toutant

Communications et diffusion

Richard Lavoie, M.A. (communication)

Coordination et montage

Jocelyne Guillot

Correction d'épreuves

Lise Lortie

Collaboration

Lise-Ann Davignon

Pour se renseigner sur cette publication ou toute autre activité de l'AETMIS, s'adresser à :

Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
2021, avenue Union, bureau 1040
Montréal (Québec) H3A 2S9

Téléphone : (514) 873-2563
Télécopieur : (514) 873-1369
Courriel : aetmis@aetmis.gouv.qc.ca
www.aetmis.gouv.qc.ca

Comment citer ce document :

Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). Évaluation de la thérapie photodynamique au porfimer sodique des cancers de l'œsophage, de la vessie et du poumon. Rapport préparé par Lonny Erickson avec la collaboration de Van Hung Nguyen et de Séraphin Niamba. (AETMIS 04-01). Montréal : AETMIS, 2004, xii-54 p.

Dépôt légal

Bibliothèque nationale du Québec, 2004

Bibliothèque nationale du Canada, 2004

ISBN 2-550-42481-6

© Gouvernement du Québec, 2004.

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

LA MISSION

L'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) a pour mission de contribuer à améliorer le système de santé québécois et de participer à la mise en œuvre de la politique scientifique du gouvernement du Québec. Pour ce faire, l'Agence conseille et appuie le ministre de la Santé et des Services sociaux ainsi que les décideurs du système de santé en matière d'évaluation des services et des technologies de la santé. L'Agence émet des avis basés sur des rapports scientifiques évaluant l'introduction, la diffusion et l'utilisation des technologies de la santé, incluant les aides techniques pour personnes handicapées, ainsi que les modalités de prestation et d'organisation des services. Les évaluations tiennent compte de multiples facteurs, dont l'efficacité, la sécurité et l'efficience ainsi que les enjeux éthiques, sociaux, organisationnels et économiques.

LA DIRECTION

D^r Renaldo N. Battista,

président du Conseil, médecin épidémiologue,
directeur du département d'administration de la
santé (DASUM), Université de Montréal,
Montréal

D^r Véronique Déry,

médecin spécialiste en santé publique,
directrice générale et scientifique

M. Jean-Marie R. Lance,

économiste, conseiller scientifique principal

LE CONSEIL

D^r Jeffrey Barkun,

professeur agrégé, département de chirurgie,
Faculté de médecine, Université McGill, et
chirurgien, Hôpital Royal Victoria, CUSM,
Montréal

D^r Marie-Dominique Beaulieu,

médecin en médecine familiale, titulaire de la
Chaire Docteur Sadok Besroun en
médecine familiale, CHUM, et chercheur,
Unité de recherche évaluative, Pavillon
Notre-Dame, CHUM, Montréal

D^r Suzanne Claveau,

médecin en microbiologie-infectiologie,
Pavillon L'Hôtel-Dieu de Québec, CHUQ,
Québec

M. Roger Jacob,

ingénieur biomédical, chef du service de la
construction, Régie régionale de la santé et des
services sociaux de Montréal-Centre,
Montréal

M^{me} Denise Leclerc,

pharmacienne, membre du Conseil
d'administration de l'Institut universitaire de
gériatrie de Montréal, Montréal

M^{me} Louise Montreuil,

directrice générale adjointe aux ententes de
gestion, Direction générale de la coordination
ministérielle des relations avec le réseau,
ministère de la Santé et des Services sociaux,
Québec

D^r Jean-Marie Moutquin,

médecin spécialiste en gynéco-obstétrique,
directeur général, Centre de recherche
clinique, CHUS, Sherbrooke

D^r Réginald Nadeau,

médecin spécialiste en cardiologie, Hôpital du
Sacré-Cœur, Montréal

M. Guy Rocher,

sociologue, professeur titulaire,
département de sociologie, et chercheur,
Centre de recherche en droit public,
Université de Montréal, Montréal

M. Lee Soderstrom,

économiste, professeur, département des
sciences économiques, Université McGill,
Montréal

AVANT-PROPOS

ÉVALUATION DE LA THÉRAPIE PHOTODYNAMIQUE AU PORFIMER SODIQUE DES CANCERS DE L'ŒSOPHAGE, DE LA VESSIE, ET DU POUMON

Le cancer, sous toutes ses formes, contribue de façon importante à la morbidité et à la mortalité qui affligent la population québécoise. Il demeure une cible d'action prioritaire, non seulement pour les politiques de santé et de programmes de soins, mais aussi pour les milieux de recherche. Pour les cliniciens, avoir accès aux meilleures techniques permettant de détruire les cellules cancéreuses et d'assurer ainsi la survie des personnes affectées tout en minimisant les effets indésirables reste un défi constant. Ces techniques servent également à soulager les symptômes et à assurer la meilleure qualité de vie possible lorsque la progression du cancer ne peut être maîtrisée.

C'est dans ce contexte que se situe l'évaluation de la thérapie photodynamique au porfimer sodique. Il s'agit d'une substance photosensibilisante homologuée au Canada en 1993 pour trois indications oncologiques, soit le traitement des cancers du poumon, de la vessie et de l'œsophage. Plus récemment, une nouvelle indication a été homologuée, le traitement de la dysplasie (œsophage) de Barrett, un facteur de risque majeur du cancer de l'œsophage.

Toutefois, comme l'utilité de cette nouvelle technologie non effractive n'était pas encore tout à fait démontrée, le ministère de la Santé et des Services sociaux a demandé à l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) de l'éclairer sur son efficacité et sur les répercussions éventuelles de sa diffusion dans le réseau de soins. Selon son approche habituelle, l'Agence a examiné la documentation scientifique disponible et, au terme de son analyse, propose des recommandations sur l'introduction et la gestion de cette technologie.

En conclusion, la thérapie photodynamique reste davantage un traitement prometteur dont il faut continuer à suivre l'évolution, notamment au chapitre des agents photosensibilisants eux-mêmes. Ses indications éprouvées se limitent au traitement palliatif du cancer avancé de l'œsophage, puisqu'on ne peut situer sa place relative dans l'arsenal thérapeutique disponible pour les autres applications oncologiques. Enfin, il serait opportun d'examiner plus à fond l'application de cette technologie au traitement de la dysplasie (œsophage) de Barrett, car elle toucherait un nombre plus élevé de patients, cette maladie apparaissant après un reflux gastrique, problème aujourd'hui très répandu.

En remettant ce rapport, l'AETMIS souhaite contribuer à l'utilisation optimale des différentes ressources en oncologie au bénéfice de toutes les personnes atteintes.

Renaldo N. Battista
Président

REMERCIEMENTS

Ce rapport a été préparé à la demande de l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) par **Lonny Erickson**, M.Sc., chercheur consultant. L'Agence souhaite souligner la contribution de M. Jean-Marie Lance, de la D^{re} Véronique Déry, de M. Van Hung Nguyen et du D^r Séraphin Niamba.

L'Agence tient aussi à remercier les lecteurs externes qui, grâce à leurs nombreux commentaires, ont permis d'améliorer la qualité et le contenu de ce rapport :

Professeur François Richard

Urologue, Service d'urologie et de transplantation rénale et pancréatique, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France

D^{re} Rita Jean-François

Pneumologue, directrice, Bronchoscopie d'intervention, CHUM, Hôpital Notre-Dame, Montréal

D^{re} Judy Dorais

Gastro-entérologue, Hôtel-Dieu du CHUM, Montréal

D^r Paul Perrotte

Uro-oncologue, Service d'urologie, CHUM, Hôpital Notre-Dame, Montréal

D^r Jacques Jolivet

Oncologue, Shire Biochem inc., Laval

À cet égard, il faut préciser que le D^r Jacques Jolivet était le lecteur externe désigné par le Conseil québécois de lutte contre le cancer (CQLC), qui est un partenaire privilégié de l'Agence dans tout dossier concernant l'oncologie. L'Agence remercie donc le CQLC et son président, le D^r Jean Latreille, pour leur collaboration.

RÉSUMÉ

DESCRIPTION DE LA TECHNOLOGIE

La thérapie photodynamique (TPD) est utilisée pour traiter plusieurs types de cancers. Cette thérapie consiste à marquer des tissus pathologiques avec un agent photosensibilisant, puis à provoquer la destruction sélective de ces tissus en les exposant à une source lumineuse avec une longueur d'onde spécifique. Cette lumière monochromatique est généralement produite par un laser ou une diode laser. En général, l'agent photosensibilisant est administré à toutes les cellules du corps de façon systémique, mais est retenu préférentiellement par les cellules pathologiques.

Les dérivés de l'hématoporphyrine sont employés comme substances photosensibilisantes. Homologué au Canada en avril 1993 pour trois indications oncologiques (cancers du poumon, de la vessie et de l'œsophage), le porfimer sodique (Photofrin[®]) est la substance la plus communément employée en thérapie photodynamique. Plus récemment, ce produit a également été homologué pour traiter la dysplasie de Barrett, qui apparaît après un reflux gastrique et constitue un facteur de risque majeur du cancer de l'œsophage.

Le porfimer sodique est activé par une lumière de 630 nm, mais à cette longueur d'onde, la pénétration est faible, ce qui constitue un sérieux handicap lorsque les tumeurs sont plus larges et plus profondes. En outre, cet agent comporte une autre lacune, soit la persistance de la photosensibilité cutanée jusqu'à six semaines après le traitement. C'est pourquoi plusieurs recherches en cours visent à mettre au point des agents qui n'auront pas les inconvénients ni les limites du porfimer sodique. Enfin, la dosimétrie appropriée, tant du photosensibilisant que de la lumière administrée, reste un défi constant et continue à faire l'objet de recherches.

ORIGINE ET OBJECTIFS DE L'ÉVALUATION

Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a demandé à l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) d'évaluer l'efficacité de la thérapie photodynamique au porfimer sodique dans les indications oncologiques pour lesquelles elle est homologuée. Le présent rapport soumet les résultats de cette évaluation, tente de bien situer la place de ce traitement dans l'arsenal thérapeutique du Québec et, enfin, présente quelques observations préliminaires sur son application au traitement de la dysplasie (ou œsophage) de Barrett.

MÉTHODOLOGIE

La stratégie de recherche documentaire a permis, dans un premier temps, de repérer deux rapports produits par des agences d'évaluation des technologies, soit le Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques (CEDIT), associé à l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, en France (1999), et l'Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), aux États-Unis (1997 et 2002). Pour compléter cette information, nous avons procédé à une recherche additionnelle dans la base de données *MEDLINE* afin de repérer tous les articles pertinents publiés entre janvier 1997 et décembre 2003. L'évaluation des études s'est inspirée de la grille de classification des études par niveau de preuve proposée dans le Guide canadien de médecine clinique préventive.

RÉSULTATS

En ce qui concerne **les cancers du poumon et de la vessie ainsi que les cancers superficiels de l'œsophage**, les données semblent indiquer que la TPD (Pf) a une action thérapeutique, mais elles ne sont pas suffisantes pour permettre

de conclure quant à l'avantage comparatif de la TPD (Pf) sur les autres traitements disponibles.

Pour ce qui est du traitement palliatif du **cancer avancé de l'œsophage**, les études disponibles laissent entrevoir, avec un niveau de preuve faible, que l'efficacité de la TPD (Pf) serait analogue à celle des autres traitements palliatifs (ablation par laser Nd:YAG, prothèses métalliques). Cependant, le coût du traitement au Photofrin serait beaucoup plus élevé que celui du traitement par prothèses. Ce facteur important ainsi que la facilité d'utilisation et l'usage répandu des prothèses diminuent l'intérêt de la TPD (Pf) pour cette indication et la probabilité qu'elle soit adoptée dans le contexte actuel. Toutefois, la TPD (Pf) pourrait être employée comme thérapie complémentaire lorsque l'utilisation d'autres traitements est contre-indiquée.

L'homologation récente de la TPD (Pf) au Canada pour une nouvelle indication, le traitement de **l'œsophage de Barrett**, soulève des enjeux importants. Il est nécessaire d'approfondir les questions de l'efficacité à long terme de la TPD pour cette indication et de sa place dans l'arsenal thérapeutique actuel, qui offre plusieurs possibilités de traitements. Il serait pertinent d'examiner ces questions dans un rapport d'évaluation distinct.

Enfin, de l'ensemble de la littérature se dégage une quasi-unanimité sur le fait que le champ d'application de la TPD s'élargira et qu'elle subira de nombreuses mutations technologiques, notamment quant aux photosensibilisants employés, ce qui pourrait entraîner une utilisation accrue dans les années à venir.

On ne s'attend cependant pas à ce qu'elle remplace la chirurgie, la radiothérapie ou la chimiothérapie, mais plutôt à ce qu'elle en soit complémentaire. Il faudra de meilleures preuves scientifiques sur les avantages de la TPD par rapport aux autres traitements et un examen de ses répercussions sur le système de santé québécois pour en justifier le recours dans ces nouvelles applications.

RECOMMANDATIONS

À la lumière de son analyse, l'AETMIS recommande :

- *pour le traitement des cancers du poumon et de la vessie ainsi que des cancers superficiels de l'œsophage* : que la TPD (Pf) ne soit utilisée que dans un contexte clinique de recherche et ne soit donc pas admissible à une couverture publique;
- *pour le traitement palliatif du cancer avancé de l'œsophage* : que la TPD (Pf) soit considérée comme une option possible lorsque les traitements reconnus sont contre-indiqués, et qu'elle fasse encore l'objet de recherches cliniques;
- *pour le traitement de l'œsophage de Barrett* : que la TPD (Pf) fasse l'objet d'une évaluation complète avant que cette application soit introduite dans la pratique courante.
- qu'une veille technologique soit assurée sur les progrès technologiques de la TPD en général, et sur ses nouvelles applications en particulier.

TABLE DES MATIÈRES

LA MISSION	iii
AVANT-PROPOS	v
REMERCIEMENTS	vi
RÉSUMÉ	vii
LISTE DES ABRÉVIATIONS	xi
GLOSSAIRE	xii
1 INTRODUCTION	1
2 OBJECTIFS DE L'ÉVALUATION	2
3 THÉRAPIE PHOTODYNAMIQUE	3
3.1 Aspects généraux	3
3.1.1 Réactions moléculaires : activation du photosensibilisant	3
3.1.2 Processus de production de l'effet phototoxique	4
3.1.3 Mécanismes de destruction des tumeurs	4
3.2 Agents photosensibilisants	4
3.2.1 Porfimer sodique (Photofrin)	4
3.2.2 Autres agents photosensibilisants	5
3.3 Sources de lumière pour la TPD	6
3.3.1 Lasers	6
3.3.2 Autres sources de lumière	6
3.3.3 Transmission de la lumière aux tissus cibles	6
3.4 Dosimétrie	6
4 STATUT D'HOMOLOGATION DU PORFIMER SODIQUE	7
4.1 Statut d'homologation et indications thérapeutiques	7
4.2 Statut de remboursement et d'utilisation du produit au Québec et ailleurs au Canada	7
5 FARDEAU DES MALADIES VISÉES : DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES	8
5.1 Cancer de l'œsophage	8
5.2 Cancer du poumon	9
5.3 Cancer de la vessie	9
6 MÉTHODOLOGIE	10
6.1 Stratégie de recherche	10
6.2 Grille d'évaluation du niveau de preuve pour les études primaires	11
7 BILAN DES AGENCES D'ÉVALUATION ET DES ÉTUDES PRIMAIRES	12
7.1 Cancer de l'œsophage	12
7.1.1 Bilan des recensions des agences d'évaluation	12
7.1.2 Études primaires récentes	14

7.2	Cancer du poumon.....	15
7.2.1	Bilan des recensions des agences d'évaluation	15
7.2.2	Études primaires récentes.....	16
7.3	Cancer de la vessie	17
7.3.1	Bilan des recensions des agences d'évaluation	17
7.3.2	Études primaires récentes.....	18
8	ASPECTS ÉCONOMIQUES	20
8.1	Coût de la technique et de son utilisation	20
8.2	Rapport coût-efficacité	21
8.3	Répercussions budgétaires de l'utilisation de la TPD au Québec.....	21
9	ANALYSE.....	22
9.1	Cancer de l'œsophage.....	22
9.1.1	Cancers avancés	22
9.1.2	Cancers superficiels.....	23
9.2	Cancer du poumon.....	23
9.3	Cancer de la vessie	23
9.4	Œsophage de Barrett : nouvelle indication de la TPD (Pf).....	24
9.5	Considérations générales	25
10	CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS	27
	ANNEXE A : CLASSIFICATION DES NIVEAUX DE PREUVE DE L'ICSI.....	29
	ANNEXE B : ÉCHELLE DE CLASSIFICATION DES NIVEAUX DE PREUVE UTILISÉE PAR LE CONSEIL QUÉBÉCOIS DE LUTTE CONTRE LE CANCER (CQLC).....	30
	ANNEXE C : DÉTAILS DES ÉTUDES PRIMAIRES RÉPERTORIÉES SUR LE CANCER DE L'ŒSOPHAGE.....	31
	ANNEXE D : DÉTAILS DES ÉTUDES PRIMAIRES RÉPERTORIÉES SUR LE CANCER DU POUMON.....	37
	ANNEXE E : DÉTAILS DES ÉTUDES PRIMAIRES RÉPERTORIÉES SUR LE CANCER DE LA VESSIE	40
	ANNEXE F : CLASSIFICATION TNM DES TUMEURS	42
	ANNEXE G : COÛTS COMPARATIFS DE LA TPD AU PHOTOFRIN POUR LE TRAITEMENT DU CANCER DU POUMON (SELON LE FABRICANT AXCAN PHARMA).....	45
	RÉFÉRENCES	46

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	: Agents photosensibilisants les plus utilisés pour la TPD.....	5
Tableau 2	: Cancer de l'œsophage : incidence et mortalité au Québec et au Canada, 2002	8
Tableau 3	: Cancer du poumon : incidence et mortalité au Québec et au Canada, 2002.....	8
Tableau 4	: Cancer de la vessie : incidence et mortalité au Québec et au Canada, 2002.....	9
Tableau 5	: Grille modifiée de classification des études par niveau de preuve	11
Tableau 6	: Études répertoriées sur les effets de la TPD (cancer de l'œsophage) ..	13
Tableau 7	: Études répertoriées sur les effets de la TPD (Pf) (cancer du poumon).....	17
Tableau 8	: Études répertoriées sur les effets de la TPD (Pf) (cancer de la vessie).....	19
Tableau 9	: Valeur monétaire des coûts.....	20

LISTE DES FIGURES

Figure 1	: Processus photodynamique	3
----------	----------------------------------	---

LISTE DES ABRÉVIATIONS

5-ALA :	Acide 5-aminolévulinique
AFSSAPS :	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (France)
ANAES :	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (France)
BCG :	Bacille de Calmette-Guérin
CCT :	Carcinome à cellules transitionnelles
CEDIT :	Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques (France)
Cis :	Carcinome <i>in situ</i>
DHE :	<i>Dihematoporphyrin Ether</i> (éther de dihématoporphyrine)
HpD :	<i>Haematoporphyrin Derivative</i> (dérivé de l'hématoporphyrine)
ICSI :	Institute for Clinical Systems Improvement
INCC :	Institut national du cancer du Canada
INSPQ :	Institut national de santé publique du Québec
LDL :	<i>Low-density lipoprotein</i> (lipoprotéine de basse densité)
MEB :	Medicines Evaluation Board (Pays-Bas)
MPM :	Mésothéliome pulmonaire malin
Nd:YAG :	Néodyme:Yttrium-Aluminium-Grenat
Pf :	Photofrin
RT :	Radiothérapie
TNM :	<i>Tumours-Nodules-Metastases</i> (tumeur-ganglions-métastases)
TPD :	Thérapie photodynamique
TPD (Pf) :	Thérapie photodynamique au Photofrin

GLOSSAIRE

Agent photosensibilisant : molécule susceptible d'emmagasiner de l'énergie lumineuse, d'être activée par elle et de se prêter ainsi à de nombreuses combinaisons biochimiques.

Apoptose : mort cellulaire isolée génétiquement programmée, terminant le cycle normal d'une cellule.

Dysphagie : difficulté à avaler.

Dysplasie : trouble acquis de la maturation d'un tissu à renouvellement rapide pouvant constituer un état précancéreux.

Hématoporphyrine : porphyrine d'origine sanguine.

Mésothéliome : néoplasme développé aux dépens de l'endothélium des grandes séreuses (plèvre, péricarde, péritoine).

Papillome : tumeur causée par une infection au papillomavirus.

Porphyrine : composé formé de quatre noyaux pyrroliques unis par des ponts carbonés, synthétisé dans tous les tissus, particulièrement dans le foie et les tissus érythropoïétiques.

Sténose : diminution pathologique du calibre d'un orifice, d'un canal ou d'un organe creux.

La thérapie photodynamique (TPD) est utilisée pour traiter plusieurs types de cancers, notamment du poumon, de la vessie et de l'œsophage. Cette thérapie consiste à marquer des tissus pathologiques avec un agent photosensibilisant, puis à provoquer la destruction sélective de ces tissus en les exposant à une source lumineuse à une longueur d'onde spécifique [Courtay *et al.*, 1999]. En général, cet agent est administré à toutes les cellules du corps de façon systémique, mais est retenu préférentiellement par les cellules pathologiques.

Les dérivés de l'hématoporphyrine sont employés comme substances photosensibilisantes. Au Canada, le porfimer sodique (Photofrin[®]) est la substance la plus communément employée en thérapie photodynamique. Il est commercialisé par la compagnie pharmaceuti-

que Axcan Pharma (Mont-Saint-Hilaire, Québec, Canada).

Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a demandé à l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) d'évaluer l'efficacité de la thérapie photodynamique au porfimer sodique dans les indications oncologiques pour lesquelles elle est homologuée au Canada. La demande est le résultat d'une proposition de partenariat formulée par la compagnie pharmaceutique Axcan Pharma au MSSS pour l'utilisation généralisée du Photofrin. Celle-ci s'est dite prête à fournir des appareils de diode laser à plusieurs centres hospitaliers afin de répandre l'emploi du médicament dont elle a acquis le droit de commercialisation.

Le présent rapport a pour objectif, d'une part de fournir une recension de la littérature sur l'état des preuves relatives à l'efficacité et à l'efficience du Photofrin pour les indications reconnues au Canada et, d'autre part, d'estimer ses coûts d'utilisation au Québec. Dans un deuxième temps, nous tenterons d'évaluer la place de la thérapie photodynamique (TPD) dans l'arsenal thérapeutique du Québec ainsi que ses répercussions ultérieures.

Le Photofrin a été homologué par Santé Canada en mars 2003 pour une nouvelle indication, soit le traitement de l'œsophage de Barrett [Axcen Pharma, 2003]. Bien que cette application éventuelle de la TPD ne soit pas le sujet principal de la présente analyse, son utilisation aura des répercussions potentiellement importantes sur le système de soins. Cette dernière indication fera l'objet de quelques observations particulières.

3.1 ASPECTS GÉNÉRAUX

La thérapie photodynamique (TPD) utilise un agent photosensibilisant qui se concentre dans les tissus pathologiques. Cet agent est ensuite activé par une lumière d'une longueur d'onde précise produisant des molécules d'oxygène réactives et une cascade de réactions qui détruisent les cellules cancéreuses.

Trois composantes sont nécessaires à la TPD, soit :

- 1) une lumière monochromatique;
- 2) un agent photosensibilisant; et
- 3) de l'oxygène.

3.1.1 Réactions moléculaires : activation du photosensibilisant

Le processus photodynamique est illustré à la figure 1. La première étape est l'absorption d'un photon par l'agent photosensibilisant, qui

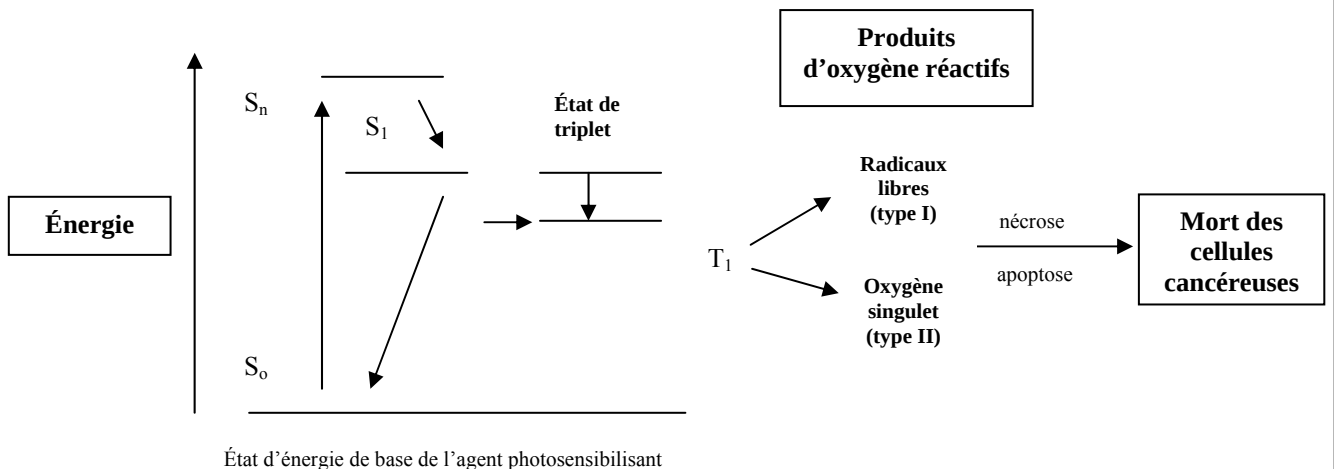
passse de son état d'énergie de base (S_0) à un état d'énergie supérieur (S_n , S_1), appelé état « singulet excité ». Deux situations sont alors possibles : l'agent retourne à son état original en émettant de l'énergie sous forme de fluorescence ou de chaleur, ou il passe à l'état plus stable de « triplet » (T_1).

De l'état de triplet, deux réactions sont possibles avec d'autres molécules [Sibata *et al.*, 2001] :

1. un transfert d'électrons (réaction de type I) produisant des radicaux libres qui interagissent ensuite avec l'oxygène; ou
2. un transfert d'énergie à une molécule d'oxygène ambiante (réaction de type II) produisant de l'oxygène singulet (1O_2).

FIGURE 1

Processus photodynamique



3.1.2 Processus de production de l'effet phototoxique

L'oxygène singulet est un corps oxydant très réactif et toxique [Foote, 1991] qui détruit les cellules cancéreuses dans lesquelles l'agent photosensibilisant est concentré [Rivellès et Bauml, 2000; Sharman *et al.*, 1999; Marengo *et al.*, 1994]. On ne connaît pas le mécanisme exact de cytotoxicité, mais on sait que plusieurs composantes cellulaires telles que les protéines, les lipides et les acides nucléiques subissent des réactions déclenchant un processus d'oxydation cellulaire létal [Sibata *et al.*, 2001]. Plusieurs recherches ont indiqué que la TPD peut également provoquer une réponse apoptotique [Sibata *et al.*, 2001; Dougherty *et al.*, 1998] possiblement associée à des réactions dans les mitochondries [Kessel et Luo, 1998].

3.1.3 Mécanismes de destruction des tumeurs

Outre son effet direct sur les cellules cancéreuses, la TPD produit deux autres mécanismes de destruction tumorale [Sibata *et al.*, 2001; Dougherty *et al.*, 1998; Savary *et al.*, 1998], soit la destruction des vaisseaux sanguins de la tumeur (et l'hypoxie subséquente) et le déclenchement d'une réponse immunitaire. La destruction immédiate de la vascularisation péri-tumorale est un facteur fondamental de l'efficacité de la TPD [Lightdale *et al.*, 1995]. Plusieurs études actuellement en cours visent à mieux comprendre ces modes d'action particuliers.

3.2 AGENTS PHOTOSENSIBILISANTS

Les premières substances photosensibilisantes utilisées étaient des dérivés d'hémoglobine porcine [Dougherty *et al.*, 1998; Marengo *et al.*, 1994]. Ces polymères de porphyrine sont des formes enrichies et partiellement purifiées de l'hématoporphyrine.

3.2.1 Porfimer sodique (Photofrin)

Le Photofrin (porfimer sodique) a été le premier agent homologué pour la TPD au Canada. Cet agent est un mélange purifié d'hématoporphyrine (dérivé de l'hémoglobine porcine). Le Photofrin II est une version plus purifiée du Photofrin. L'abréviation DHE (*dihématoporphyrin ether*) est également utilisée pour désigner le Photofrin.

Les recherches en biologie moléculaire ont montré que les porphyrines peuvent être reconnues par des récepteurs exprimés à la surface des cellules cancéreuses. Cette reconnaissance n'est toutefois pas possible pour les cellules saines [Dougherty *et al.*, 1998; Diamond *et al.*, 1972; Lipson et Baldes, 1960]. L'affinité de l'hématoporphyrine pour les cellules cancéreuses explique l'effet thérapeutique des produits photosensibilisants exposés à une source lumineuse.

Dans le système vasculaire, les porphyrines se lient aux récepteurs des lipoprotéines de basse densité (LDL) par des liaisons de covalence [Diamond *et al.*, 1972]. L'augmentation importante du nombre de récepteurs LDL dans les cellules malignes par rapport aux cellules normales est sans doute un facteur important favorisant la concentration des produits photosensibilisants dans les tissus tumoraux [Savary *et al.*, 1998; Walther *et al.*, 1997; Marengo *et al.*, 1994].

Le Photofrin est administré au patient par voie intraveineuse. Il faut attendre 48 heures avant de procéder à l'activation par une source lumineuse (ce qui nécessite deux visites pour le traitement). En clinique, on active généralement le Photofrin par une lumière de 630 nm. Pourtant, à cette longueur d'onde, la pénétration de la lumière n'est que de 5 à 10 mm, ce qui constitue un sérieux handicap lorsque les tumeurs sont plus larges ou plus profondes [Patterson et Wilson, 1999].

TABLEAU 1

Agents photosensibilisants les plus utilisés pour la TPD					
AGENT PHOTOSENSIBILISANT	NOM COMMERCIAL	VOIE D'ADMINISTRATION	LONGUEUR D'ONDE (λ) POUR LA TPD (nm)	APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES CONNUES	HOMOLOGUÉ AU CANADA
Porfimer sodique Polyhématoporphyrine	Photofrin [®] Photosan [®]	Intraveineuse (IV)	630	Cancer de la vessie, de l'œsophage et du poumon, œsophage de Barrett	Oui
Acide 5-aminolévulinique (5-ALA)	Levulan [®]	Topique 20 %, orale, IV	635	Kératoses actiniques, cancer de la vessie	Non
Tetrasodium-tetraphenyl-porphyrin sulfonate (TPPS ₄)	-	Topique 2 %, intralésionnelle	630		Non
Meta-tetrahydroxyphenyl chlorin (m-THPC) (temoporfrin)	Foscan [®]	IV	652	Tumeurs à la tête et au cou, œsophage de Barrett	Non
Tin ethyl etiopurpurin (SnET ₂)	Purlytin [®]	IV	660-665	Sarcome de Kaposi cutané, cancer de la prostate	Non
N-aspartyl-chlorin e6 (Npe ₆)	-	IV	660-665		Non
Chloro-aluminum sulfonated phthalocyanine (CASPc)	-	IV	670-675		Non
Dérivé monoacide de la benzoporphyrine (BPD-MA), vertéporfine	Visudyne [®]	IV	690-692	Dégénérescence maculaire	Oui
Texaphyrine lutetium, motexafine lutetium	Lutrin [®]	IV	720-760	Mélanomes, cancer du sein	Non

Sources : Ceburkov et Gollnick, 2000; Sibata *et al.*, 2002; Santé Canada, programme des produits thérapeutiques.

La TPD au Photofrin comporte une autre lacune, soit la persistance de la photosensibilité cutanée jusqu'à six semaines après le traitement. Plusieurs recherches en cours visent à mettre au point des agents qui n'auront pas les inconvénients ni les limites du Photofrin. Le tableau 1 présente les agents photosensibilisants les plus utilisés en TPD avec leurs indications spécifiques. On constate que chaque produit possède sa propre longueur d'onde d'activation.

3.2.2 Autres agents photosensibilisants

Les agents autres que le Photofrin sont généralement activés à des longueurs d'onde plus élevées; ils se caractérisent par une élimination plus rapide et ont des propriétés pharmacocinétiques plus avantageuses, car ils provoquent moins de réactions de photosensibilité cutanée que le Photofrin [Sibata *et al.*, 2001]. On peut s'attendre à ce que des études randomisées soient effectuées dans la prochaine décennie pour examiner l'efficacité de ces nouveaux

agents photosensibilisants, et à ce que plusieurs d'entre eux soient homologués au Canada pour le traitement de diverses formes de cancer. Il est cependant difficile pour le moment de prévoir le prix de ces agents et du matériel qui y sera associé (lasers, par exemple).

3.3 SOURCES DE LUMIÈRE POUR LA TPD

Plusieurs sources de lumière peuvent servir à activer l'agent photosensibilisant de la TPD. Chaque agent requiert une longueur d'onde et une intensité spécifiques. La longueur d'onde émise par les lumières d'excitation détermine la profondeur de pénétration sous-cutanée pour atteindre les cellules cancéreuses [ANAES, 1997].

3.3.1 Lasers

Plusieurs types de lasers sont utilisés en médecine. Ils se distinguent par leur milieu actif : lasers à milieu solide, gazeux ou liquide, diodes lasers à semi-conducteurs.

3.3.1.1 Nd:YAG

Les lasers de type Nd:YAG sont ainsi nommés parce qu'ils emploient un cylindre de cristaux d'yttrium-aluminium-grenat (YAG), une certaine quantité d'aluminium étant remplacée par du néodyme (Nd). Ils ont de nombreuses applications [Teppo, 1998], notamment en oncologie pour la thérapie photodynamique et pour l'ablation directe des tumeurs [CORD, 2001].

3.3.1.2 LASERS À COLORANTS POMPÉS

Ces lasers emploient un milieu gazeux comme de l'argon mélangé avec un colorant (*dye*). L'avantage le plus important de ce type de laser est la possibilité de faire varier la longueur d'onde de la lumière produite à l'aide d'un organe de réglage (*tuning element*) ou en modifiant le colorant [CORD, 2001]. Un tel

appareil pourrait être employé pour toutes les thérapies actuelles et à venir.

Des lasers comme le Nd:YAG ou le laser à colorant pompé sont souvent utilisés pour la TPD, mais ils comportent certains inconvénients, tels les coûts élevés d'achat et de fonctionnement [Sibata *et al.*, 2001]. Les diodes laser comme le Diomed 630 nm (Diomed inc., Cambridge, Royaume-Uni), moins dispendieux que les lasers à colorants pompés, suscitent actuellement beaucoup d'intérêt.

3.3.2 Autres sources de lumière

D'autres sources de lumière que les lasers peuvent être employées pour la TPD, comme les DEL (diodes électroluminescentes) [Patterson et Wilson, 1999]. Des sources de lumière à multiples fréquences, telles les lampes de projecteurs à diapositives avec filtre rouge, ont aussi déjà fait l'objet d'études [Dougherty *et al.*, 1998; McCaughan, 1972].

3.3.3 Transmission de la lumière aux tissus cibles

Il existe trois types de supports de transmission de la source lumineuse : la « fibre optique », le « bras optique » et le « guide creux ». Plusieurs types de diffuseurs cylindriques ou de ballons sont également employés pour transmettre la lumière par endoscope afin de traiter les cancers du poumon, de l'œsophage et de la vessie.

3.4 DOSIMÉTRIE

L'absorption de l'agent photosensibilisant et de la lumière administrée est hétérogène, variable et complexe. L'impossibilité de déterminer les niveaux exacts de ces deux composantes dans les tissus cibles rend difficile l'interprétation des études cliniques [Smith et Hahn, 2002]. Plusieurs groupes de recherche réalisent des progrès importants dans le domaine de la dosimétrie pour la TPD [Chen et Hetzel, 1998; Lilge *et al.*, 1998; Star, 1997].

4.1 STATUT D'HOMOLOGATION ET INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Au Canada, le porfimer sodique (Photofrin) a été homologué en avril 1993 pour des indications oncologiques (cancers de l'œsophage, du poumon et de la vessie) par la Direction générale de la protection de la santé de Santé Canada (monographie officielle du Photofrin, 29 septembre 2000). Plus récemment, ce produit a également été homologué pour traiter la dysplasie de Barrett. Cette nouvelle indication sera discutée dans la conclusion du présent rapport.

Le porfimer sodique (Photofrin) est indiqué :

- 1) pour la réduction partielle ou complète de l'obstruction œsophagienne chez les patients atteints d'un cancer de l'œsophage;
- 2) pour la réduction de l'obstruction et le traitement palliatif des symptômes chez les patients atteints d'un cancer endobronchique provoquant une obstruction complète ou partielle et chez les patients pour qui la chirurgie et la radiothérapie ne sont pas indiquées; et
- 3) comme traitement de deuxième intention après une résection transurétrale endoscopique chez les patients atteints d'un cancer papillaire superficiel et récurrent de la vessie qui n'ont pas répondu à un traitement intravésical classique [Axcan Pharma, 2000a].

En France, le Photofrin a été approuvé en 1997 par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) pour le traitement des récidives des cancers des bronches et de l'œsophage [AFSSAPS, 1997].

Aux États-Unis et aux Pays-Bas, il a été approuvé pour le traitement palliatif du cancer de l'œsophage et pour celui des patients atteints d'un cancer pulmonaire détecté précocement pour qui l'opération ou la radiothérapie sont contre-indiquées [MEB, 2001; FDA, 2000].

Au Japon, en plus des indications reconnues aux États-Unis, il est approuvé pour le traitement du cancer de l'estomac [FDA, 2000]. Par ailleurs, il a été approuvé aux États-Unis, au Japon et dans certains pays de l'Union européenne (France, Grande-Bretagne, Pays-Bas, Allemagne) pour le traitement de l'œsophage de Barrett (stades I, II et III) [MEB, 2001; AFSSAPS, 1997].

4.2 STATUT DE REMBOURSEMENT ET D'UTILISATION DU PRODUIT AU QUÉBEC ET AILLEURS AU CANADA

Le Québec et le Manitoba sont les deux seules provinces canadiennes où les régimes publics couvrent directement et indirectement les frais liés à la thérapie photodynamique au Photofrin.

Le produit est sur la liste des médicaments prescrits dans les établissements de santé du Québec depuis juillet 1996. Depuis 1997 jusqu'à aujourd'hui, le Centre hospitalier universitaire de Montréal (pavillon Hôtel-Dieu) a été le seul à utiliser le Photofrin. On peut estimer, à partir des données de la pharmacie de l'Hôtel-Dieu, que quatre ou cinq patients ont été traités à ce jour par la TPD [communication personnelle, service de pharmacie, Hôtel-Dieu].

5.1 CANCER DE L'ŒSOPHAGE

Les cancers de l'œsophage à cellules squameuses et les adénocarcinomes affectent plus fréquemment les hommes que les femmes [Faivre *et al.*, 1998] et apparaissent rarement avant l'âge de 25 ans. Les données sur l'incidence du cancer de l'œsophage et la mortalité qu'il entraîne au Québec et au Canada sont présentées au tableau 2. Le taux de survie est très bas pour ce type de cancer. En 2002, le taux de létalité à cinq ans du cancer de l'œsophage était de 100 % pour les deux sexes au Canada sans traitement. Avec traitement, ce taux diminue à 83 % à un an [Peterson et Mayrand, 2000]. Au Québec, il est de

89 % pour les hommes et de 81 % pour les femmes [INSPQ, 2001]. Selon les données américaines de 1992 à 1998, le taux de survie à cinq ans du cancer de l'œsophage avec traitement était de 13,4 % pour les hommes et de 13,1 % pour les femmes [INCC, 2002].

En Amérique du Nord, moins de 10 % des cancers de l'œsophage sont découverts à un stade précoce [Sharpe et Moghissi, 1996; Moghissi, 1992]. En conséquence, les traitements sont de nature palliative, et consistent à soulager la dysphagie (par plusieurs moyens comme la radiothérapie, la chimiothérapie, la pose de prothèses [tubes] dans l'œsophage, l'ablation par laser Nd:YAG ou la TPD).

TABEAU 2

Cancer de l'œsophage : incidence et mortalité au Québec et au Canada, 2002							
INCIDENCE				MORTALITÉ			
Canada		Québec		Canada		Québec	
Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
980	400	204	77	1 100	400	207	65

Source : INSPQ, 2001.

TABEAU 3

Cancer du poumon : incidence et mortalité au Québec et au Canada, 2002							
INCIDENCE				MORTALITÉ			
Canada		Québec		Canada		Québec	
Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
12 000	8 800	3 900	2 100	10 700	7 700	3 600	2 200

Source : INCC, 2002

5.2 CANCER DU POUMON

L'incidence du cancer du poumon varie énormément d'une province à l'autre. Cette incidence devrait croître dans les années à venir [Statistique Canada, 2002; INCC, 2002]. Les données sur l'incidence du cancer du poumon et la mortalité qu'il entraîne au Québec et au Canada sont présentées au tableau 3.

Le taux de survie est très bas. Au Canada, en 2002, le taux de létalité à cinq ans était estimé à 83 % chez les femmes et à 86 % chez les hommes [INCC, 2002]. Au Québec, ces chiffres sont de 85 % chez les femmes et de 92 % chez les hommes [MSSS, 2002].

5.3 CANCER DE LA VESSIE

Les données sur l'incidence du cancer de la vessie et la mortalité qu'il entraîne au Québec et au Canada sont présentées au tableau 4. En 1996, 1 121 nouveaux cas chez les hommes et 356 nouveaux cas chez les femmes avaient été déclarés au Fichier des tumeurs du Québec. En 1998, ces chiffres étaient passés à 1 186 et à 433 respectivement [MSSS, 2002].

Le taux de létalité à cinq ans du cancer de la vessie au Canada est de 30 % chez les hommes et de 33 % chez les femmes [INCC, 2002]. Au Québec, il est de 16 % chez les hommes et de 22 % chez les femmes [INCC, 2002].

TABEAU 4

Cancer de la vessie : incidence et mortalité au Québec et au Canada, 2002							
INCIDENCE				MORTALITÉ			
Canada		Québec		Canada		Québec	
Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
3 700	1 300	1 350	460	1 050	470	260	120

Source : INCC, 2002

6.1 STRATÉGIE DE RECHERCHE

Deux agences d'évaluation ont évalué la TPD au Photofrin : le Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques (CEDIT), associé à l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, en France [Courtay *et al.*, 1999], et l'Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) aux États-Unis [ICSI, 2002; ICSI, 1997].

Le CEDIT a répertorié des études primaires publiées entre 1986 et 1997 sur le cancer de l'œsophage, la dysplasie de Barrett et d'autres cancers gastro-entérologiques (de l'estomac, du côlon et du rectum ainsi que des voies aérodigestives supérieures). L'analyse des études primaires portant sur l'efficacité de la thérapie photodynamique au Photofrin reposait principalement sur une évaluation descriptive de ces études, sans toutefois que leur niveau de preuve ait été établi. Le CEDIT a ainsi analysé huit études primaires sur le cancer de l'œsophage, et sept sur la dysplasie de Barrett.

L'ICSI a quant à lui répertorié dans son premier rapport des études primaires publiées entre 1981 et 1997, et a élargi cette période jusqu'en 2002 dans sa mise à jour. Son évaluation portait sur les cancers de la tête et du cou, les cancers trachéobronchiques et œsophagiens ainsi que sur l'œsophage de Barrett. Par ailleurs, l'analyse de la littérature a été effectuée à l'aide d'une grille d'évaluation comportant trois niveaux de preuve : A (études randomisées), B (études non randomisées bien conçues), C (études de séries de cas non comparatives ou opinions d'experts) (annexe A). Cette grille a été modifiée dans la mise à jour de 2002, mais cela n'entraîne aucune conséquence pour notre analyse. Les rapports de l'ICSI présentent des résumés des études pour chaque indication de la TPD examinée et

une très courte conclusion, mais la démarche qu'ont suivie les auteurs pour y arriver n'est pas exposée.

Comme les données de ces rapports n'étaient plus récentes, nous avons procédé à une recherche additionnelle dans la base de données *MEDLINE* pour repérer des articles-bilans, ou articles présentant des données primaires publiés entre 1997 et décembre 2003 portant sur la thérapie photodynamique des cancers de l'œsophage, de la vessie et du poumon, ou sur l'oncologie.

Les termes utilisés pour repérer les articles incluent : « photodynamic therapy », « Photofrin », « dihematoporphyrin ether », « porfimer sodium », « oesophageal cancer », « bladder cancer », « lung cancer », « oesophageal reflux », « gastroesophageal reflux disease », « neoplasm », « adenocarcinoma », « carcinoma », « Barrett's oesophagus ». Nous avons aussi fait des combinaisons de recherche selon chaque mot-clé avec les termes « cost-utility », « cost-benefit », « cost-effectiveness », « cost-minimization », « porfimer sodium (Photofrin I) », « porfimer sodium (Photofrin II) », « Photofrin », « Photofrin[®] », « Photofrin I », « Photofrin II », « TPD (Photofrin) », « TPD (haematoporphyrin/hematoporphyrin) », « TPD (dihaematoporphyrin ether/dihematoporphyrin ether : DHE/DhE) », « Protoporphyrin IX (PpIX) », « haematoporphyrin derivative (HpD/HPD) ». Par contre, nous n'avons pas inclus de limites quant à la langue de publication. Nous avons également effectué des recherches manuelles dans les résumés des congrès et un examen des bibliographies des articles et autres documents obtenus pour analyser la question de recherche.

6.2 GRILLE D'ÉVALUATION DU NIVEAU DE PREUVE POUR LES ÉTUDES PRIMAIRES

Il existe plusieurs types de grilles d'évaluation des études (annexes A et B). Nous avons choisi la grille de classification des études du Guide canadien de médecine clinique préventive [Groupe d'étude canadien sur l'examen

médical périodique, 1994]. Bien qu'elle soit conçue pour des études orientées vers le dépistage ou les mesures cliniques préventives, elle permet de qualifier les types d'études disponibles dans la littérature de façon individuelle sans qu'il soit nécessaire de les regrouper. Le tableau 5 présente la grille modifiée utilisée pour classer les études primaires retenues selon leur niveau de preuve.

TABEAU 5

Grille modifiée de classification des études par niveau de preuve	
QUALITÉ DES RÉSULTATS DES ÉTUDES	NIVEAU DE PREUVE
Résultats obtenus dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé	I
Résultats obtenus dans le cadre d'essais comparatifs non randomisés bien conçus	II-1
Résultats obtenus dans le cadre d'études de cohortes ou d'études analytiques cas-témoins bien conçues	II-2
Résultats découlant de comparaisons entre différents moments ou différents lieux, ou selon qu'on a ou non recours à une intervention	II-3
Opinions exprimées par des sommités dans le domaine, fondées sur des expériences cliniques, études descriptives ou rapports de comités d'experts.	III

Adapté du Guide canadien de médecine clinique préventive, Santé Canada [Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique, 1994].

Nous avons examiné l'efficacité thérapeutique de la TPD (Pf) en faisant un résumé du bilan des recensions des agences d'évaluation (le CEDIT et l'ICSI) ainsi qu'une synthèse des résultats des études primaires récentes répertoriées (détaillées aux annexes C, D et E).

7.1 CANCER DE L'ŒSOPHAGE

7.1.1 Bilan des recensions des agences d'évaluation

7.1.1.1 FRANCE : CEDIT (1997)

En ce qui a trait au cancer de l'œsophage, l'agence française mentionne quatre champs d'application d'intérêt (potentiel) pour la TPD (Pf) :

- 1) traitement palliatif des tumeurs inopérables permettant d'offrir au patient un plus grand bien-être en fin de vie;
- 2) traitement de substitution au traitement chirurgical pour les patients chez qui la chirurgie est contre-indiquée;
- 3) traitement complémentaire d'autres traitements;
- 4) traitement de lésions cancéreuses détectées précocement : carcinomes *in situ* (Tis) ou tumeurs envahissant la sous-muqueuse (T1) (voir le tableau F-1 à l'annexe F).

Traitement palliatif (cancers avancés)

Le rapport du CEDIT mentionne qu'une étude randomisée comparant la TPD à l'ablation par laser Nd:YAG obtient « des résultats en faveur de la TPD ». Dans l'étude en question, la

TPD exigeait moins d'interventions (1,5 versus 2,4 pour le Nd:YAG) et provoquait moins de perforations de l'œsophage [Lightdale *et al.*, 1995]. Mais malgré les résultats intéressants obtenus par Lightdale, le CEDIT recommande néanmoins d'utiliser le laser Nd:YAG comme traitement palliatif de première intention pour soulager la dysphagie.

7.1.1.2 ÉTATS-UNIS : ICSI (1997, 2002)

Tumeurs avancées

Les auteurs des rapports de l'ICSI concluent que la TPD est efficace pour traiter la dysphagie dans les cas de cancers avancés. La TPD (Pf) est aussi efficace que le traitement au laser Nd:YAG, et elle pourrait offrir l'avantage de meilleurs paramètres cliniques et d'un taux de complications plus faible. Cette conclusion se fonde principalement sur deux études randomisées comparant la TPD au traitement par laser Nd:YAG [Lightdale *et al.*, 1995; Heier *et al.*, 1995].

Tumeurs superficielles

Les auteurs des rapports concluent que les tumeurs de l'œsophage détectées précocement ainsi que les adénocarcinomes associés à l'œsophage de Barrett répondent à la TPD (niveau de preuve équivalent aux catégories C/II-3 (annexe A et tableau 5). Pour des cancers détectés précocement, les taux de réponses complètes observés dans les études examinées varient entre 40 et 81 %, avec un taux de récurrences locales d'environ 30 %.

TABLEAU 6

Études répertoriées sur les effets de la TPD (cancer de l'œsophage)			
NIVEAU DE PREUVE (type d'étude)	AUTEURS ET NOMBRE DE CAS	APPLICATION DE LA TPD ÉTUDIÉE	CONCLUSIONS DES AUTEURS
I (randomisée) (résumé seulement)	Canto <i>et al.</i> , 2002 56 cas	Traitement palliatif de la dysphagie dans les cas de cancers avancés par la TPD (Pf) comparé au traitement par des prothèses	Résultats similaires de la TPD (Pf) et des prothèses quant au soulagement de la dysphagie, mais interventions subséquentes plus nombreuses avec la TPD. Les prothèses offrent un meilleur rapport coût-efficacité.
II-3 (séries de cas)	Litle <i>et al.</i> , 2003* 215 cas	Traitement palliatif de la dysphagie dans les cas de cancers avancés inopérables	La TPD (Pf) est un traitement palliatif sûr et efficace des cancers obstructifs et (ou) associés à des saignements. Des interventions subséquentes peuvent s'avérer nécessaires pour maintenir le soulagement palliatif de la dysphagie chez les patients qui survivent plus de deux ans, et le recours à une approche associant plusieurs modalités thérapeutiques, dont la TPD, est courant.
	Luketich <i>et al.</i> , 2000* 77 cas	Traitement palliatif de la dysphagie dans les cas de cancers avancés inopérables	La TPD (Pf) est un traitement palliatif sûr et efficace des cancers obstructifs et (ou) associés à des saignements. Il faudra procéder à des études supplémentaires pour analyser le rapport coût-efficacité de ce traitement et sa contribution relative à la qualité de vie comparativement à d'autres options palliatives.
	Moghissi <i>et al.</i> , 2000 65 cas	Traitement palliatif de la dysphagie dans les cas de cancers avancés inopérables	La TPD (Pf) est un traitement palliatif sûr et efficace de la dysphagie inopérable. Il y a eu une régression des stades de la dysphagie et une augmentation potentielle de la survie chez les patients à des stades tumoraux moins avancés.
	Grosjean <i>et al.</i> , 1998 15 cas	Traitement des carcinomes superficiels œsophagiens et bronchiques Comparaison de lumières de 514 nm et de 630 nm	La TPD (Pf) est efficace et présente des résultats similaires avec les lumières de 514 nm et de 630 nm. La lumière de 514 nm pourrait réduire le taux de perforations (complication associée) dans le traitement des carcinomes œsophagiens.
II-3 Études sur des dérivés d'hémaporphyrine semblables au Photofrin (séries de cas)	Maier <i>et al.</i> , 2001a; 2001b 49 cas	Comparaison du HpD/Photosan et du 5-ALA dans les cas de carcinomes avancés (deux publications des mêmes résultats)	Malgré les limites d'une étude non randomisée, le HpD/Photosan semble supérieur au 5-ALA pour le traitement des carcinomes avancés de l'œsophage.
	Maier <i>et al.</i> , 2000† 119 cas	Traitement des carcinomes avancés TPD associée avec la radiothérapie comparée à la radiothérapie seule	La TPD suivie de radiothérapie est un traitement palliatif efficace des cancers avancés de l'œsophage. La sélection des patients devrait être effectuée avec soin pour éviter des complications majeures.
	Corti <i>et al.</i> , 2000‡ 62 cas	Traitement de lésions inopérables peu évoluées par la TPD (suivie de radiothérapie au besoin)	La TPD est efficace dans les cas de cancers à un stade précoce. L'ajout de la radiothérapie au besoin augmente le taux de réponses complètes.

* Les publications de Litle, *et al.* [2003] et de Luketich *et al.* [2000] peuvent inclure les mêmes cas durant la période de 1996 à 1998.

† Un dérivé d'hémaporphyrine, le Photosan (polyhémaporphyrine), a été employé dans cette étude.

‡ Un dérivé d'hémaporphyrine (HpD) a été utilisé dans cette étude (et non pas le Photofrin).

Les détails des études figurent à l'annexe C.

7.1.2 Études primaires récentes

Le tableau 6 présente les cinq études répertoriées dans lesquelles le Photofrin a été employé. Trois études additionnelles ayant utilisé des agents très semblables au Photofrin – le dérivé d'hématoporphyrine (HpD), précurseur du Photofrin, et le Photosan[®] (mélange de dérivés de porphyrine très semblable au Photofrin) – ont également été retenues [Maier *et al.*, 2001a et b; Maier *et al.*, 2000; Corti *et al.*, 2000].

Deux publications n'apparaissent pas dans ce tableau : une première incluant un seul patient atteint du cancer de l'œsophage [Mlkvy *et al.*, 1998], et une deuxième ne comprenant que quatre cas [Scheider *et al.*, 1997]. Cette dernière est toutefois pertinente pour ce qui est du traitement palliatif des patients chez qui les prothèses créent des complications. Ces deux études primaires sont détaillées aux tableaux C-2 et C-3 de l'annexe C. Des sept études passées en revue, cinq ont examiné le rôle de la TPD dans le traitement palliatif des cancers de l'œsophage avancés, et deux autres ont examiné le traitement des cancers superficiels ou des cancers aux stades précoces.

7.1.2.1 CANCERS AVANCÉS

Le traitement des cancers avancés de l'œsophage par la TPD est essentiellement palliatif, et les données sur la survie n'indiquent généralement pas d'amélioration de ce paramètre [Luketich *et al.*, 2000]. Trois publications sur des études de séries de cas semblent indiquer que la TPD (Pf) serait efficace pour soulager la dysphagie chez les patients atteints de cancers de l'œsophage inopérables ou de stade avancé. Cliniquement, cela se traduit par une amélioration des scores moyens de dysphagie et (ou) de la période de temps sans dysphagie. Les auteurs concluent qu'il s'agit d'un traitement palliatif sûr et efficace des cancers de l'œsophage avancés, obstructifs, avec saignements et (ou) inopérables [Little *et al.*, 2003; Luketich *et al.*, 2000; Moghissi *et al.*, 2000]. En outre, la plus

récente publication indique explicitement que la TPD pourrait être répétée ou associée avec les autres traitements disponibles (selon le cas); elle présente également un algorithme pour choisir entre la TPD et les autres traitements disponibles [Little *et al.*, 2003].

7.1.2.2 COMPARAISON AVEC LES PROTHÈSES

Une étude randomisée portant sur 56 patients, mais dont seul le résumé est disponible, a comparé la TPD (Pf) aux prothèses métalliques pour le traitement palliatif de la dysphagie des cancers avancés de l'œsophage. Une réduction significative de la dysphagie a été notée dans les deux groupes. Il n'y avait pas de différence de survie. Dix-sept pour cent des patients traités par la TPD (Pf) n'ont pas répondu au traitement et ont eu des prothèses ensuite. Les prothèses n'ont coûté que le tiers du prix de la TPD et présentaient également un meilleur rapport coût-efficacité. Les auteurs concluent que la TPD et les prothèses offrent des avantages similaires pour le traitement de la dysphagie, mais que les prothèses procurent un soulagement plus marqué et plus rapide. En outre, la TPD nécessite plus d'interventions répétées [Canto *et al.*, 2002].

7.1.2.3 TRAITEMENT PALLIATIF DES PATIENTS AYANT DES COMPLICATIONS AVEC LES PROTHÈSES

La TPD peut avoir une autre application palliative intéressante dans les cas de cancers de l'œsophage avancés, soit le traitement des patients chez qui les prothèses œsophagiennes entraînent des complications. Quelques cas de dysphagie causée par la croissance des tumeurs autour des prothèses ont été traités avec succès [Little *et al.*, 2003; Luketich *et al.*, 2000; Moghissi *et al.*, 2000; Scheider *et al.*, 1997]. Il s'agit d'un avantage particulièrement intéressant de la TPD en raison des lacunes des autres traitements et du risque d'endommagement de la prothèse que pose le traitement par laser Nd:YAG [Luketich *et al.*, 2000; Moghissi *et al.*, 2000].

7.1.2.4 CANCERS SUPERFICIELS

Deux études ont constaté que la TPD était efficace pour traiter des tumeurs superficielles ou inopérables à des stades précoces (taux de réponse au traitement variant entre 37 et 68 %, suivi de 6 à 90 mois). Ce taux de réponse diminuait de façon significative pour les tumeurs plus envahissantes (atteinte de la sous-muqueuse ou des tissus musculaires) dans les deux études. Il faut noter que ces études n'ont comparé que des photosensibilisants (Photofrin *versus* HpD) et des lumières activées à des longueurs d'onde différentes [Grosjean *et al.*, 1998; Corti *et al.*, 2000].

7.1.2.5 ASPECTS COMPLÉMENTAIRES DE L'UTILISATION DE LA TPD

Lumière employée — longueur d'onde

Une étude a comparé la lumière verte (514 nm) à la lumière rouge (630 nm) pour l'activation du Photofrin [Grosjean *et al.*, 1998]. La lumière verte de 514 nm pénètre moins profondément dans les tissus de l'œsophage, ce qui peut éviter des complications telles que la perforation œsophagienne. Les taux de réponses complètes aux traitements ont été similaires. Bien qu'aucune complication majeure n'ait été notée dans l'étude, certaines comparaisons histologiques ont révélé une réduction des lésions tissulaires avec les traitements employant la lumière verte de 514 nm.

Nombre de séances

De multiples séances de TPD peuvent être administrées dans plusieurs situations, notamment dans les cas de non-réponse au traitement ou de tumeurs de grande taille [Grosjean *et al.*, 1998; Corti *et al.*, 2000; Luketich *et al.*, 2000; Moghissi *et al.*, 2000]. Pour les tumeurs de grande taille, deux séances d'illumination sont recommandées, soit une première dirigée vers le centre de l'œsophage et une deuxième directement dans la tumeur [Moghissi *et al.*, 2000]. On peut généralement escompter un soulagement de la dysphagie pouvant durer de trois à quatre mois. Ensuite,

la TPD peut être répétée au besoin [Moghissi *et al.*, 2000].

Association avec d'autres thérapies

Les cas qui ne répondent pas complètement à la TPD pourraient bénéficier d'une séance de radiothérapie subséquente. Celle-ci peut également être administrée aux patients ayant une récurrence locale de la tumeur quelques mois après le traitement initial [Corti *et al.*, 2000]. Avec un produit très semblable au Photofrin, le Photosan (polyhématoporphyrine), la TPD suivie de radiothérapie semble donner de meilleurs résultats que la radiothérapie seule [Maier *et al.*, 2000].

La TPD pourrait également être suivie de l'installation de prothèses ou d'une opération en cas de non-réponse. La TPD rend toutefois l'œsophage moins résistant, ce qui augmente le risque de perforation et de complications majeures qu'entraîne l'installation de prothèses [Maier *et al.*, 1999].

7.2 CANCER DU POUMON

7.2.1 Bilan des recensions des agences d'évaluation

7.2.1.1 CEDIT

L'agence française n'a pas analysé le rôle de la TPD (Pf) dans le traitement du cancer du poumon. Elle a toutefois exprimé quelques remarques générales. Selon le CEDIT, le recours à la TPD (Pf) et aux autres traitements (laser Nd:YAG, cryothérapie et endocuriethérapie) n'est pas souhaitable aux stades I, II et III. Son emploi peut cependant être envisagé au stade IV. La TPD (Pf) n'est pas considérée comme un traitement de première intention.

7.2.1.2 ICSI

Dans ses rapports, l'organisme américain a analysé les effets thérapeutiques de la TPD (Pf) sur le cancer trachéobronchique. Toutes les études de séries de cas répertoriées pour cette indication présentaient un niveau de preuve C (équivalent de II-3). Notons qu'au

moment de la publication de ce rapport, il n'y avait pas d'études primaires comparatives randomisées sur cette indication et que les données sur le sujet varient considérablement.

Traitement palliatif des cancers avancés

Les études répertoriées indiquent des taux variables de réponse complète à la TPD et d'autres effets tels qu'une réduction de l'obstruction et une amélioration de la qualité de vie, ainsi que des résultats analogues à ceux de l'ablation par laser Nd:YAG. En conclusion, l'ICSI reconnaît que la TPD (Pf) est efficace pour améliorer la qualité de vie des patients et pour réduire la taille des tumeurs ainsi que les obstructions qui y sont associées. Cette conclusion peut cependant être mise en doute, puisqu'elle se fonde sur des études ayant un faible niveau de preuve.

Cancers superficiels

Les études répertoriées constatent que la TPD est relativement efficace pour produire une réponse complète (destruction locale). L'intérêt d'associer la TPD avec d'autres méthodes comme la radiothérapie et la chirurgie afin d'obtenir des résultats optimaux à long terme est également souligné. En conclusion, l'ICSI considère que la TPD (Pf) est efficace pour traiter les cancers trachéobronchiques et les lésions superficielles. Toutefois, le niveau de preuve des études sur lesquelles se fonde cette conclusion reste insuffisant, notamment en l'absence d'études comparatives valables.

7.2.2 Études primaires récentes

Six études primaires ont été répertoriées. Le tableau 7 en présente un sommaire selon le niveau de preuve ou le type d'étude, l'application de la TPD étudiée et les conclusions générales des auteurs.

7.2.2.1 CANCERS AVANCÉS INOPÉRABLES

Une étude randomisée a noté que la TPD (Pf) était comparable au laser Nd:YAG pour le traitement palliatif de patients souffrant d'une obstruction trachéobronchique inopérable [Diaz-Jiménez *et al.*, 1999]. Les différences observées ne sont pas significatives.

Une série de 100 patients atteints d'un cancer du poumon avancé inopérable ont également obtenu un bon taux de réponse sur le plan du soulagement des symptômes et de l'amélioration de l'état général. De plus, une prolongation de la survie a été constatée dans le groupe qui avait le meilleur état général de santé au début de l'étude. Les auteurs soulignent que la chirurgie est efficace pour traiter les cancers à des stades précoces, et concluent que la TPD devrait s'attaquer principalement aux cancers avancés et inopérables [Moghissi *et al.*, 1999].

7.2.2.2 MÉSOTHÉLIOMES PULMONAIRES MALINS (MPM)

Une étude non randomisée a fait état d'un bon taux de survie pour les patients ayant des MPM aux stades I et II traités par la chirurgie et la TPD. La survie était inférieure chez les sujets présentant des MPM de stades III ou IV. Les fistules bronchopleurales ont constitué une complication importante de cette application de la TPD associée à la pneumonectomie [Moskal *et al.*, 1998].

Une étude randomisée a comparé la TPD (Pf) associée avec la chirurgie et l'immunothérapie à un traitement comportant seulement la chirurgie et l'immunothérapie. Cette étude n'a pas noté d'amélioration de la survie ou de la destruction locale des tumeurs chez les patients souffrant de MPM [Pass *et al.*, 1997].

TABLEAU 7

Études répertoriées sur les effets de la TPD (Pf) (cancer du poumon)

NIVEAU DE PREUVE (type d'étude)	AUTEURS ET NOMBRE DE CAS	APPLICATION DE LA TPD ÉTUDIÉE	CONCLUSIONS
I (randomisée)	Diaz-Jiménez <i>et al.</i> , 1999 31 cas	Comparaison avec l'ablation par laser Nd:YAG pour le traitement palliatif d'obstructions trachéo-bronchiques inopérables	Résultats similaires des deux traitements au chapitre de l'efficacité et de l'innocuité.
	Pass <i>et al.</i> , 1997 63 cas	Ajout de la TPD à la chirurgie et à l'immunothérapie pour les patients ayant des mésothéliomes pulmonaires malins (MPM)	L'ajout de la TPD à la chirurgie et à l'immunothérapie n'offre pas d'avantages sur le plan de la survie ou de la destruction locale.
II-2 (comparative, non randomisée)	Shikowitz <i>et al.</i> , 1998* 81 cas	Destruction des tumeurs des voies respiratoires causées par le papillomavirus	La TPD réduit le taux de croissance des papillomes pulmonaires, et cette réduction est plus importante avec une dose plus élevée.
II-3 (séries de cas)	Moskal <i>et al.</i> , 1998 40 cas	Traitement des MPM par la chirurgie et la TPD	Bonne survie dans les cas de MPM de stade I ou II, mais faible dans les stades III et IV; complications importantes.
	Moghissi <i>et al.</i> , 1999 100 cas	Traitement des tumeurs avancées inopérables	La TPD donne de bons résultats pour le traitement palliatif des symptômes dans les cas de tumeurs avancées inopérables.
	McCaughan, 1999 40 cas	Traitement des métastases endobronchiques d'origine non pulmonaire	Réduction des obstructions endobronchiques avec la TPD et amélioration modeste de la qualité de vie.

* Cette étude portant sur les papillomes a été jugée pertinente pour ce rapport.
Les détails des études sont présentés à l'annexe D (tableaux D-1 à D-3).

7.2.2.3 MÉTASTASES PULMONAIRES

La TPD (Pf) utilisée pour traiter des métastases endobronchiques s'est avérée bénéfique sur le plan de la diminution de l'obstruction et de l'amélioration de la qualité de vie [McCaughan, 1999]. Ces résultats permettent de présumer qu'elle pourrait être appliquée aux personnes atteintes d'un cancer primitif non pulmonaire, mais l'absence de comparaison avec d'autres thérapies ne permet pas de tirer une conclusion définitive.

7.2.2.4 PAPILLOMES DES VOIES RESPIRATOIRES

Selon une étude américaine avec groupe témoin (non randomisée), la TPD (Pf) serait plus efficace pour détruire les tumeurs des voies respiratoires supérieures causées par le papillomavirus que les traitements traditionnels, mais le serait davantage à une dose plus élevée (4,25 vs 3,25 mg/kg). Les auteurs de

cette étude poursuivent leurs investigations en employant un nouvel agent photosensibilisant, le *meso-tetra-hydroxyphenyl chlorin* (mTHPC) [Shikowitz *et al.*, 1998].

7.3 CANCER DE LA VESSIE

7.3.1 Bilan des recensions des agences d'évaluation

7.3.1.1 CEDIT

En se fondant sur la recension de la littérature réalisée par Stables et Ash [1995], le CEDIT mentionne que même si la TPD a obtenu des résultats préliminaires encourageants pour le traitement des cancers *in situ* de la vessie, l'apparition de fibroses (qui engendrent une réduction permanente de la capacité vésicale) ne permet pas d'élargir le recours à cette technique. Des essais avec le 5-ALA effectués sur des animaux semblent indiquer que sa pathogénicité serait moindre que celle du Photofrin.

Selon l'agence française, il faudra procéder à d'autres essais cliniques randomisés pour valider ce traitement.

7.3.1.2 ICSI

L'agence américaine n'a pas couvert cette indication dans ses rapports.

7.3.2 Études primaires récentes

Trois études répondant aux critères d'inclusion ont été répertoriées. Le tableau 8 en présente un sommaire selon le niveau de preuve ou le type d'étude, l'application étudiée et les conclusions générales. La TPD est appliquée aux patients atteints d'un carcinome à cellules transitionnelles de la vessie.

Dans le traitement du carcinome à cellules transitionnelles (CCT) superficiel récurrent de la vessie, la TPD (Pf) a obtenu une réponse complète chez 45 % des patients (9 sur 20), mais il y a eu récurrence chez cinq de ces neuf patients dans les six mois suivant le traitement. Vingt-cinq pour cent des sujets ont eu des complications, dont un reflux asymptomatique; un de ces cinq patients a présenté des contractures vésicales et une fibrose. Les auteurs concluent que la TPD est sécuritaire et efficace en ce qui a trait à la réponse des tumeurs au traitement lorsqu'elle emploie une dose de 1,5 mg/kg activée par une dose lumineuse totale de 2 500 à 3 000 J. Ils indiquent cependant que la dosimétrie doit être sélectionnée avec soin, et qu'il faudra procéder à de plus amples recherches pour étudier ce point ainsi que les autres aspects du traitement [Walther *et al.*, 1997].

Une autre étude non comparative a examiné l'intérêt de la TPD (Pf) comme solution de rechange à la cystectomie chez des patients ayant des CCT réfractaires au traitement par le bacille de Calmette-Guérin (BCG) [Nseyo *et al.*, 1998b]. Un taux de réponses complètes de 58 % à trois mois a été noté, mais il diminuait à 31 % à 12 mois. Dix-neuf pour cent des patients ont eu des contractures vésicales, et 38 % ont dû subir une cystectomie. Les auteurs concluent que la TPD (Pf) est un traitement prometteur pouvant constituer une solution de rechange à la cystectomie pour les patients ayant des CCT réfractaires à la BCG-thérapie. Ces conclusions ont cependant été critiquées, car les sujets pouvaient ne pas être réfractaires à la BCG-thérapie, et la durée du suivi était considérée comme trop courte pour permettre de détecter les nombreux échecs thérapeutiques dans les deux premières années suivant le traitement [Herr, 1998].

Une autre recherche a étudié l'effet de la TPD pour le traitement du CCT superficiel réfractaire. Après trois mois de suivi, les taux de réponses complètes ou partielles étaient de 75 % pour le CCT résiduel et de 84 % pour le carcinome *in situ* lorsque la TPD était utilisée dans une visée ablatrice; les taux de réponses ont atteint 90 % lorsque la visée était prophylactique (c'est-à-dire lorsque la TPD était employée après résection complète de la tumeur). Trente-neuf pour cent des patients ont eu des contractures vésicales comme complication. Pour réduire le taux de complications, il est proposé de recourir à trois séances (à 0, 6 et 12 mois) de TPD avec une dose moins forte de photosensibilisant (1,5 mg/kg) et une intensité lumineuse moins élevée (15 J/cm²) [Nseyo *et al.*, 1998a].

TABLEAU 8

Études répertoriées sur les effets de la TPD (Pf) (cancer de la vessie)			
NIVEAU DE PREUVE (type d'étude)	AUTEURS ET NOMBRE DE CAS	APPLICATION DE LA TPD ÉTUDIÉE	CONCLUSIONS
II-3 (série de cas)	Walther <i>et al.</i> , 1997 20 cas	Traitement du carcinome à cellules transitionnelles (CCT) superficiel récurrent de la vessie	La TPD est efficace au chapitre de la réponse des tumeurs au traitement. La TPD est sécuritaire, mais la dosimétrie doit être sélectionnée avec soin.
	Nseyo <i>et al.</i> , 1998a 58 cas	Traitement du CCT superficiel réfractaire dans une visée ablative ou prophylactique	Taux de réponses élevé après 3 mois de traitement, avec taux élevé de complications (contractures vésicales).
	Nseyo <i>et al.</i> , 1998b 36 cas	La TPD comme solution de rechange à la cystectomie pour des patients ayant des CCT réfractaires	La TPD apparaît comme un traitement prometteur et pourrait remplacer la cystectomie pour les patients ayant des CCT réfractaires.

Les détails des études sont présentés à l'annexe E.

8.1 COÛT DE LA TECHNIQUE ET DE SON UTILISATION

Dans son premier rapport, l'ICSI a estimé le coût de la TPD à environ 6 000 \$ US, comparativement à des montants de 12 000 à 15 000 \$ US pour la radiothérapie externe, ou de 10 000 à 60 000 \$ US pour la chirurgie [ICSI, 1997].

Certains experts japonais estiment que le recours à la TPD pour traiter le cancer du poumon offre un meilleur rapport coût-efficacité que les autres thérapies [Kato, 1998], mais les données appuyant cet énoncé restent à vérifier.

Le fabricant du Photofrin au Canada [Axcan Pharma, 2000b] a comparé les coûts du traitement du cancer du poumon en se fondant sur les coûts du traitement de ce cancer enregistrés en France (voir l'annexe G). Les sources d'information n'ont pas été citées (mais sont disponibles sur demande). Ces estimations ne donnent que certains points de référence sur le coût relatif de ces traitements en France. La TPD pourrait théoriquement réduire les coûts dans la mesure où elle est efficace et permet d'éviter d'autres traitements, mais pour effectuer une véritable comparaison des coûts, il faudrait déterminer son efficacité réelle ainsi que les coûts réels des traitements au Québec selon le type spécifique de cancer du poumon.

Au Québec, le coût net par séance pourrait être estimé à 5 514,41 \$. Le tableau 9 présente la valeur monétaire de chaque élément de coût. Étant donné que le nombre de séances n'influe pas sur le coût de l'appareil, ce dernier étant fixe, nous avons seulement considéré les coûts de la fibre optique, du médicament et de l'hospitalisation ainsi que les honoraires des médecins pour estimer le coût net par séance. Le prix d'achat de l'appareil constitue son coût global, incluant l'achat d'une certaine quantité de fibres optiques à usage unique. Par exemple, l'appareil Diomed 630 nm est livré avec seulement 10 fibres optiques, ce qui ne permet qu'un usage très limité. Le coût du médicament est le montant payé par le service de pharmacie de l'hôpital pour le Photofrin. Pour un patient de 70 kg, il faut deux ampoules de 75 mg chacune par traitement.

Le coût moyen d'une journée d'hospitalisation au Québec comprend le coût des services infirmiers, le coût des services diagnostiques et thérapeutiques, les frais d'hôtellerie et les autres frais de soutien général (fonctionnement des installations, entretien et administration). Finalement, les honoraires des médecins sont tirés du Manuel des médecins spécialistes de la RAMQ. Ils sont estimés à 65 \$ par consultation. Deux consultations sont nécessaires pour chaque séance de photothérapie.

TABLEAU 9

Valeur monétaire des coûts	
TYPES DE COÛTS	MONTANT (EN DOLLARS CANADIENS)
Prix d'achat de l'appareil	106 335, 00 \$
Amortissement sur 10 ans	10 633, 50 \$
Coût de la fibre optique	671, 95 \$
Coût du médicament (2 ampoules de 75 mg)	3 770, 00 \$
Coût moyen d'hospitalisation	937, 46 \$
Honoraires du médecin spécialiste	130,00 \$

8.2 RAPPORT COÛT-EFFICACITÉ

Une étude récente a comparé la TPD (Pf) avec des prothèses pour le traitement palliatif du cancer avancé de l'œsophage [Canto *et al.*, 2002]. Selon le résumé de l'étude (aucune publication détaillée n'est encore disponible), la TPD coûterait au moins trois fois plus cher que les prothèses (médiane de 19 754 \$ US versus 5 806 \$ US; $p = 0,0009$).

Le rapport différentiel coût-utilité de la TPD comparativement aux prothèses était très élevé (516 592 \$ US par gain d'années-personnes sans invalidité). Les auteurs concluent que les

prothèses offrent un meilleur rapport coût-efficacité que la TPD (Pf).

8.3 RÉPERCUSSIONS BUDGÉTAIRES DE L'UTILISATION DE LA TPD AU QUÉBEC

Pour le moment, l'estimation du nombre de traitements au Photofrin qui seraient donnés n'est pas chiffrable pour les trois cancers, car il est impossible d'estimer le nombre de patients en phase palliative qui pourraient bénéficier de la TPD au Photofrin.

9.1 CANCER DE L'ŒSOPHAGE

9.1.1 Cancers avancés

De façon générale, les résultats des études primaires récentes concordent avec les conclusions des rapports du CEDIT et de l'ICSI sur la thérapie photodynamique, selon lesquelles la TPD (Pf) est un traitement palliatif efficace et sécuritaire des cancers avancés de l'œsophage. Les résultats préliminaires d'études primaires récentes soulignent l'intérêt d'explorer certaines possibilités comme l'association de la TPD avec d'autres thérapies (radiothérapie, prothèses) et d'employer différentes longueurs d'onde selon l'indication. Il est à noter que la majorité des études primaires ont un faible niveau de preuve et ne comportent pas de groupe de comparaison (niveau II-3 selon notre grille d'évaluation).

Il existe effectivement plusieurs autres options que la TPD pour le traitement palliatif du cancer avancé de l'œsophage, comme l'ablation par laser, l'insertion de prothèses et la dilatation. Cette dernière ne donne qu'un résultat passager, mais constitue souvent la première étape de la plupart des autres mesures palliatives [Lightdale, 2000]. L'obligation d'éviter toute exposition au soleil pendant quatre à six semaines après la TPD pourrait jouer contre cette option de traitement palliatif, surtout pour les patients dont la durée de survie n'est que de quelques mois. Les traitements employés varient énormément à travers le monde, et la question du meilleur traitement est en controverse [Luketich *et al.*, 2000; Moghissi *et al.*, 2000]. Il est donc pertinent de comparer la TPD avec les autres traitements disponibles, comme l'ablation par laser Nd:YAG et les prothèses expansibles.

9.1.1.1 COMPARAISON AVEC LE TRAITEMENT PAR LASER ND:YAG

Même s'il n'y a pas eu de nouvelles études comparant l'efficacité de la TPD avec celle du traitement par laser Nd:YAG depuis les rap-

ports de l'ICSI et du CEDIT, il est généralement accepté dans la littérature scientifique que les deux traitements offrent globalement des résultats comparables. Certains avantages de la TPD ont été établis. Par exemple, on a observé qu'elle constituait un traitement moins désagréable [Marcon, 1994], plus facile à administrer, et qu'elle était appropriée lorsque la morphologie ou le siège de la tumeur rendaient la thérapie au Nd:YAG difficile [Sibata *et al.*, 2001; Dougherty *et al.*, 1998; Lightdale *et al.*, 1995].

9.1.1.2 COMPARAISON AVEC LE TRAITEMENT PAR PROTHÈSES EXPANSIBLES

Les études comparant la TPD avec le traitement par laser Nd:YAG ont été réalisées avant l'arrivée des prothèses expansibles, le traitement le plus utilisé actuellement aux États-Unis [Lightdale, 2000; Nishioka, 1999].

L'arrivée des prothèses métalliques expansibles est considérée par certains comme la percée récente la plus importante dans le traitement palliatif du cancer de l'œsophage [Ponec et Kimmey, 1997], car elle offre plusieurs avantages potentiels [Alderson et Blazeby, 1995; Sturgess et Morris, 1995]. L'application de ces prothèses est facile et à la portée de tous les centres, leur efficacité est immédiate, la morbidité est faible et le coût raisonnable [Courtay *et al.*, 1999]. De plus, l'utilisation des prothèses pourrait améliorer la qualité de vie, en évitant par exemple les inconvénients de la photosensibilisation associée à la TPD (Pf) ou l'obligation d'effectuer de longs déplacements pour recevoir les soins [Narayan et Sivak, 1994].

Une étude randomisée (seul le résumé est disponible) a fait état de résultats similaires pour ces deux traitements [Canto *et al.*, 2002]. Cependant, les prothèses étaient supérieures à la TPD au chapitre de la rapidité de soulagement de la dysphagie, de la simplicité d'emploi et du rapport coût-efficacité [Canto *et al.*, 2002]. De plus, les coûts élevés du Photofrin et le fait

que les prothèses sont devenues le traitement le plus utilisé aux États-Unis [Lightdale, 2000] remettent en question l'intérêt de la TPD pour cette application au Québec.

Compte tenu de ces résultats, on peut s'attendre à ce que la TPD (Pf) soit généralement employée comme thérapie complémentaire du cancer de l'œsophage avancé (lorsque l'utilisation d'autres traitements est contre-indiquée), comme c'est le cas actuellement aux États-Unis [Lightdale, 2000]. Il faut toutefois s'attendre à ce que de nombreuses améliorations soient apportées dans les prochaines années à la TPD et aux prothèses, ce qui se répercutera sur leur emploi éventuel. Il est important d'offrir des soins palliatifs adéquats à ces patients et de tenir compte de facteurs tels que les avantages qu'ils procurent en matière d'autonomie et de maintien à domicile. Finalement, le programme de traitement adopté pour un patient dépend de plusieurs facteurs tels que le matériel disponible, les compétences et les préférences des professionnels, le coût des traitements et la préférence des patients [Luketich *et al.*, 2000].

9.1.2 Cancers superficiels

Pour cette indication, la TPD (Pf) semble bénéfique, mais les études actuellement publiées n'offrent qu'un faible niveau de preuve. Les deux études récentes répertoriées ont constaté que la TPD (Pf) était relativement efficace pour cette indication, ce qui concorde avec les rapports de l'ICSI et du CEDIT. Malgré des résultats prometteurs en ce qui concerne le taux de suppression des lésions superficielles, il n'y a pas assez d'études comprenant un nombre suffisant de sujets et ayant procédé à d'autres comparaisons entre la TPD et la chirurgie pour justifier cette indication possible.

9.2 CANCER DU POUMON

Les études récentes montrent que la TPD est relativement efficace pour le traitement palliatif des cancers avancés, et notamment que la TPD (Pf) est comparable au traitement par laser Nd:YAG [Diaz-Jiménez *et al.*, 1999]. Ces observations concordent avec les conclusions des rapports de l'ICSI et d'articles-bilans

[Chang et Bown, 1997] sur l'efficacité du traitement. Plusieurs études ont également indiqué que la TPD serait bénéfique pour traiter les mésothéliomes pulmonaires malins (MPM). Quant aux cancers superficiels, aucune nouvelle étude n'est venue appuyer la conclusion de l'ICSI, qui considère que la TPD est un traitement efficace des cancers trachéobronchiques et des lésions superficielles.

Bien que l'on constate certains résultats encourageants quant à l'efficacité de la TPD pour le traitement des cancers du poumon, la littérature scientifique n'apporte aucune preuve convaincante que la TPD offre un avantage sur les autres thérapies complémentaires ou la chirurgie seule [Smith et Hahn, 2002; Pass *et al.*, 1997]. D'autres interventions peuvent être moins onéreuses, plus rapides et (ou) plus sécuritaires que la TPD, telles la coagulation à haute fréquence ou la cryothérapie. Il faudra procéder à des études supplémentaires, particulièrement à des études comparatives, pour justifier ces indications de la TPD [Moskal *et al.*, 1998].

9.3 CANCER DE LA VESSIE

La TPD pourrait constituer un traitement complémentaire du carcinome à cellules transitionnelles (CCT) superficiel récurrent de la vessie (par exemple pour les patients non admissibles à la chimiothérapie ou à l'immunothérapie). Elle présenterait l'intérêt d'éviter la cystectomie aux patients réfractaires au traitement par le bacille de Calmette-Guérin (BCG).

Les trois études récentes répertoriées ont enregistré des taux de réponses complètes encourageants, quoique fort variables (de 45 à 84 %) selon le type de carcinome et la durée du suivi. Par ailleurs, un taux élevé de complications a été relevé, et on a également constaté que la dosimétrie doit être sélectionnée avec soin. Ces observations se rapprochent des conclusions du CEDIT et d'autres auteurs [Chang et Bown, 1997], qui font état de résultats préliminaires encourageants mitigés par un taux élevé de complications et l'absence d'études randomisées. En effet, des taux de réponses complètes de 33 à 100 % ont été enregistrés dans huit des études répertoriées

publiées entre 1987 et 1995 [Nseyo, 1998b]. Ce taux variable peut s'expliquer en partie par la différence de suivi entre les études (de 3 à 55 mois), puisqu'on observe un taux élevé de récurrences dans les deux ans suivant les traitements par la TPD [Walther *et al.*, 1997; Nseyo, 1998b; Herr, 1998].

L'agent photosensibilisant 5-ALA semble efficace pour cette indication, puisqu'il possède une pathogénicité moins élevée que le Photofrin [Courtay *et al.*, 1999]. Kriegmair et ses collaborateurs [1996] ont noté de bons résultats au chapitre de la réponse au traitement, de la préservation de la vessie et de l'absence de complications majeures.

Il pourrait y avoir plusieurs avantages à ce que la TPD remplace la cystectomie, notamment la préservation d'une meilleure qualité de vie pour les patients. Globalement, cette application de la TPD devrait être étudiée plus à fond et être appuyée par des recherches sur son efficacité et sur les paramètres de traitement optimaux pour minimiser les complications : multiples séances de TPD, moindres quantités d'agent photosensibilisant et (ou) illuminations moins intenses ou moins longues, par exemple [Dougherty, 2002; Nseyo, 1998a].

9.4 ŒSOPHAGE DE BARRETT : NOUVELLE INDICATION DE LA TPD (Pf)

L'œsophage de Barrett apparaît lorsque l'épithélium de l'œsophage est remplacé par un épithélium anormal [Wang et Sampliner, 2001]; il entraîne un risque de cancer de l'œsophage de 30 à 52 fois plus élevé que dans la population générale [Overholt, 1999]. Les hommes de race blanche âgés de 50 ans et plus et les fumeurs atteints de l'œsophage de Barrett présentent un risque élevé [Spechler, 2002b]. Cette transformation tissulaire de l'œsophage apparaît après un reflux gastrique [Enzinger et Mayer, 2003; Spechler, 2002a], un facteur de risque majeur de cancer de l'œsophage [Lagergren *et al.*, 1999]. L'incidence du cancer de l'œsophage est en hausse en Amérique du Nord [Devesa *et al.*, 1998]. Cette augmentation est possiblement associée à la

forte prévalence du reflux gastrique, puisque environ 50 % des adultes aux États-Unis présentent des symptômes de cette maladie chaque mois [Shaheen et Ransohoff, 2002].

Le carcinome de l'œsophage est précédé d'une dysplasie légère suivie d'une dysplasie de haut degré de malignité [Hamilton, 1985]. Mais plusieurs incertitudes subsistent sur l'évolution naturelle de cette maladie. Certaines recommandations sur le traitement de l'œsophage de Barrett aux États-Unis se fondent sur une incidence annuelle de cancer de 1 à 2 % chez les personnes atteintes de l'œsophage de Barrett [Spechler, 2002a]. Pourtant, il est maintenant généralement admis que cette incidence serait plutôt de 0,5 % par année [Enzinger et Mayer, 2003; Spechler 2002a; Shaheen *et al.*, 2000].

Le traitement des personnes atteintes de l'œsophage de Barrett comporte généralement trois volets, soit le traitement du reflux gastrique, la surveillance endoscopique pour détecter la dysplasie, et le traitement de la dysplasie [Enzinger et Mayer, 2003; Spechler, 2002b]. Des guides de pratique sur le traitement de l'œsophage de Barrett ont été publiés récemment [Sampliner *et al.*, 2002; Boyer *et al.*, 2000; Sampliner *et al.*, 1998]. Cependant, le traitement optimal soulève encore plusieurs questions complexes et beaucoup d'incertitudes. Selon les recommandations américaines, une exploration endoscopique est indiquée pour toutes les personnes ayant un reflux gastrique chronique [Sampliner *et al.*, 2002]. Cette recommandation est infirmée par la recension systématique de Shaheen [2002], qui conclut qu'il n'y a pas suffisamment de preuves pour justifier cette pratique. Enzinger et Mayer [2003] concluent également que toute recommandation sur la surveillance endoscopique des patients atteints de l'œsophage de Barrett doit être appuyée par des données objectives.

La pratique de la chirurgie (œsophagectomie) pour ces patients et ceux qui sont atteints d'une dysplasie de haut degré de malignité a également été remise en question récemment. Cette intervention comporte un taux élevé de mortalité (de 3 à 12 %) et de complications (de 30 à 50 %) [Swisher *et al.*, 2000]. Une

étude récente a constaté que, chez des patients ayant reçu un diagnostic d'œsophage de Barrett, la chirurgie n'a pas augmenté la survie plus que la surveillance endoscopique [Schnell *et al.*, 2001]. Cette dernière est reconnue comme une solution de rechange à la chirurgie, particulièrement pour les personnes en bonne santé âgées de 50 ans et plus [Spechler, 2002a].

L'augmentation de l'incidence du cancer de l'œsophage et le taux élevé de complications de la chirurgie incitent les chercheurs à mettre au point de nouveaux traitements endoscopiques. Ces méthodes d'ablation sont de nature thermique, chimique ou mécanique [Van den Boogert *et al.*, 2000] et détruisent les tissus anormaux pour permettre une régénération de l'épithélium normal [Wang et Sampliner, 2001].

Le premier rapport de l'ICSI mentionne dans ses conclusions que l'œsophage de Barrett « répond à la TPD » en se fondant sur trois séries de cas étudiées par un même groupe de chercheurs [Overholt et Panjehpour, 1996a; Overholt et Panjehpour, 1995a; Overholt et Panjehpour, 1995b]. Le rapport du CEDIT mentionne l'intérêt potentiel de cette indication de la TPD sur la foi des publications des mêmes auteurs [Overholt et Panjehpour, 1996a; Overholt et Panjehpour, 1996b]. Des études présentant des résultats similaires (provenant de séries de cas) pour cette indication de la TPD ont été publiées plus récemment [Overholt et Panjehpour, 2000; Panjehpour *et al.*, 2000; Overholt *et al.*, 1999], la deuxième et la troisième étant incluses dans la mise à jour de l'ICSI [2002]. De plus, Étienne et ses collaborateurs [2000] ont obtenu des résultats encourageants en utilisant la TPD avec le temoporfin (Foscan®/mTHPC) pour traiter l'œsophage de Barrett.

Une étude randomisée comparant l'emploi de la TPD (Pf) avec de l'oméprazole à celui de l'oméprazole seul pour le traitement de la dysplasie de haut degré de malignité dans les cas d'œsophage de Barrett est actuellement en cours [Axcán Pharma, 2003]. Les résultats préliminaires font état d'une réduction plus importante de la dysplasie et d'un taux plus

bas de cancer dans le groupe traité avec la TPD (Pf) [Axcán Pharma, 2003]. Les résultats complets de cette étude apporteront des informations précieuses sur cette indication potentielle de la TPD. Plusieurs questions importantes devraient être examinées, telles l'efficacité à long terme de la TPD, les complications et la persistance potentielle des foyers de dysplasie ou de carcinome profonds [Spechler, 2002b].

Le Photofrin a récemment été homologué au Canada pour la thérapie photodynamique de la dysplasie grave associée à l'œsophage de Barrett [Axcán Pharma, 2003]. Cette indication potentielle suscite beaucoup d'intérêt, car elle est attrayante sur le plan théorique et touche un nombre élevé de patients admissibles.

Cette nouvelle situation pourrait initialement entraîner une demande d'application de cette thérapie aux personnes présentant des contre-indications à la chirurgie. Il est également à prévoir qu'un certain nombre de patients préféreront cette thérapie à la chirurgie et à la surveillance endoscopique. Cela aurait des répercussions majeures sur le système de santé du Québec à cause du nombre élevé de patients à traiter, ce qui aura des incidences budgétaires importantes pour les hôpitaux, qui auront besoin d'intervenants ayant la formation spécialisée nécessaire et devront se procurer le matériel servant à administrer la TPD.

9.5 CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

Comme les études portant sur le cancer de l'œsophage, celles qui se sont penchées sur le traitement du cancer du poumon ont souvent appliqué de multiples séances de TPD, allant jusqu'à trois doses de photosensibilisant et six administrations de lumière [Díaz-Jiménez *et al.*, 1999; Moghissi *et al.*, 1999; McCaughan, 1999; Shikowitz *et al.*, 1998]. Mais la TPD pourrait également être associée avec plusieurs autres traitements disponibles, selon l'indication.

Les nouveaux photosensibilisants présenteraient des avantages sur le Photofrin, car ils produisent généralement plus d'oxygène singulet,

restent moins longtemps dans l'organisme et causent moins de photosensibilisation. Par contre, nous ne disposons pas d'informations sur le coût éventuel de ces agents. On s'attend à ce que les résultats de la TPD s'améliorent avec ces innovations et d'autres progrès technologiques [Ninane, 1999].

L'arrivée progressive de nouveaux agents photosensibilisants et de nouveaux traitements au laser risque de nécessiter des sources de lumière de plusieurs longueurs d'onde. Il serait alors logique d'investir dans des sources de lumière ayant la capacité d'émettre plusieurs longueurs d'onde (comme le laser à colorant pompé), ce qui permettrait d'administrer plusieurs types de traitements [CORD, 2001].

L'analyse de l'ensemble des informations actuellement disponibles sur la TPD (Pf) pour le traitement des cancers de l'œsophage, du poumon et de la vessie nous amène à certaines conclusions et recommandations quant à la place de la TPD (Pf) dans l'arsenal thérapeutique du Québec.

- En ce qui concerne **les cancers du poumon et de la vessie ainsi que les cancers superficiels de l'œsophage**, les données semblent indiquer que la TPD (Pf) a une action thérapeutique, mais elles ne sont pas suffisantes pour permettre de conclure quant à l'avantage comparatif de la TPD (Pf) sur les autres traitements disponibles.

L'AETMIS recommande que, pour le traitement des cancers du poumon et de la vessie ainsi que des cancers superficiels de l'œsophage, la TPD (Pf) ne soit utilisée que dans un contexte clinique de recherche et ne soit donc pas admissible à une couverture publique.

- Pour ce qui est du traitement palliatif du **cancer avancé de l'œsophage**, les études disponibles laissent entrevoir, avec un niveau de preuve faible, que l'efficacité de la TPD (Pf) serait analogue à celle des autres traitements palliatifs (ablation par laser Nd:YAG, prothèses métalliques). Cependant, le coût du traitement au Photofrin serait beaucoup plus élevé que celui du traitement par prothèses. Ce facteur important ainsi que la facilité d'utilisation et l'usage répandu des prothèses diminuent l'intérêt de la TPD (Pf) pour cette indication et la probabilité qu'elle soit adoptée dans le contexte actuel. Toutefois, la TPD (Pf) pourrait être employée comme thérapie complémentaire lorsque l'utilisation d'autres traitements est contre-indiquée.

L'AETMIS recommande que, pour le traitement palliatif du cancer avancé de

l'œsophage, la TPD (Pf) soit considérée comme une option possible lorsque les traitements reconnus sont contre-indiqués, et qu'elle fasse encore l'objet de recherches cliniques.

- L'homologation récente de la TPD (Pf) au Canada pour une nouvelle indication, le traitement de **l'œsophage de Barrett**, soulève des enjeux importants. Il est nécessaire d'approfondir les questions de l'efficacité à long terme de la TPD pour cette indication et de sa place dans l'arsenal thérapeutique actuel, qui offre plusieurs possibilités de traitements. Il serait pertinent d'examiner ces questions dans un rapport d'évaluation distinct.

L'AETMIS recommande que, pour le traitement de l'œsophage de Barrett, la TPD (Pf) fasse l'objet d'une évaluation complète avant que cette application soit introduite dans la pratique courante.

- Enfin, de l'ensemble de la littérature se dégage une quasi-unanimité sur le fait que le champ d'application de la TPD s'élargira et qu'elle subira de nombreuses mutations technologiques, notamment quant aux photosensibilisants utilisés, ce qui pourrait entraîner une utilisation accrue dans les années à venir. On ne s'attend cependant pas à ce qu'elle remplace la chirurgie, la radiothérapie ou la chimiothérapie, mais plutôt à ce qu'elle en soit complémentaire [Chang et Bown, 1997]. Il faudra de meilleures preuves scientifiques sur les avantages de la TPD par rapport aux autres traitements et un examen de ses répercussions sur le système de santé québécois pour en justifier le recours dans ces nouvelles applications.

L'AETMIS recommande qu'une veille technologique soit assurée sur les progrès technologiques de la TPD en général, et sur ses nouvelles applications en particulier.

ANNEXE A

CLASSIFICATION DES NIVEAUX DE PREUVE DE L'ICSI

La preuve est classée selon le système suivant :

Catégorie A

La conclusion se fonde sur les résultats d'un essai comparatif randomisé publiés dans une revue dotée d'un comité de révision par les pairs.

Catégorie B

La conclusion se fonde sur les résultats d'une étude bien conçue publiés dans une revue dotée d'un comité de révision par les pairs (mais pas sur un essai comparatif randomisé), comme :

- un essai étudiant une cohorte rétrospective ou tout autre groupe témoin non randomisé;
- une étude de cohorte prospective;
- une étude cas-témoins; ou
- une méta-analyse.

Catégorie C

La conclusion se fonde sur l'une des sources suivantes (mais pas sur l'un des types d'études précités) :

- l'étude non comparative d'une série de cas sans groupe témoin; ou
- l'opinion d'experts.

Les énoncés de position, les protocoles d'accord de groupes d'experts des National Institutes of Health (NIH) ou d'ailleurs, les articles de synthèse et les chapitres de manuels qui citent des études primaires ne reçoivent pas de classement parce qu'il ne s'agit pas de données de première main. Chaque étude citée dans de telles sources secondaires peut être classée dans l'une des catégories précitées.

Source : ICSI, 1997.

ANNEXE B

ÉCHELLE DE CLASSIFICATION DES NIVEAUX DE PREUVE UTILISÉE PAR LE CONSEIL QUÉBÉCOIS DE LUTTE CONTRE LE CANCER (CQLC)

Cette échelle est employée par le CQLC ainsi que par l'European Society of Medical Oncology (ESMO) [2002] et l'American Society for Clinical Oncology (ASCO) [1997].

NIVEAUX DE PREUVES ET CATÉGORIES DE RECOMMANDATIONS

(selon les lignes directrices de l'ASCO)

NIVEAU	TYPE DE PREUVE
I	Les données proviennent de la méta-analyse de multiples études comparatives bien conçues. Essais randomisés comptant un faible taux de faux positifs et de faux négatifs (puissance statistique élevée).
II	Les données proviennent d'au moins une étude expérimentale bien conçue. Essais randomisés comptant un taux élevé de faux positifs et (ou) de faux négatifs (faible puissance statistique).
III	Les données proviennent d'études quasi expérimentales bien conçues, telles que des essais comparatifs non randomisés, des essais avec tests avant-après sur un groupe unique, des études de cohorte, des séries temporelles ou de cas-témoins appariés.
IV	Les données proviennent d'études non expérimentales bien conçues telles que des études comparatives et descriptives corrélationnelles et des études de cas.
V	Les données proviennent d'observations et d'exemples cliniques.

CLASSEMENT DES RECOMMANDATIONS

CATÉGORIE	TYPE DE PREUVE
A	Preuve de type I ou données concordantes de multiples études de type II, III ou IV.
B	Preuve de type II, III ou IV et données généralement concordantes.
C	Preuve de type II, III ou IV, mais données contradictoires.
D	Peu ou pas de données empiriques systématiques.

Source : European Society of Medical Oncology (ESMO), 2002.

ANNEXE C

DÉTAILS DES ÉTUDES PRIMAIRES RÉPERTORIÉES SUR LE CANCER DE L'ŒSOPHAGE

TABLEAU C-1

Caractéristiques des études comparatives randomisées publiées entre 1997 et 2003 sur le cancer de l'œsophage								
AUTEURS (pays)	OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	NOMBRE DE PATIENTS, TRAITEMENT ET SUIVI	STADES PATHOLOGIQUES (types cellulaires)	TYPE D'APPAREIL ET PRODUIT UTILISÉ (intensité utilisée)	RÉSULTATS	CONCLUSIONS	COMMENTAIRES	NIVEAU DE PREUVE
Canto <i>et al.</i> , 2002 (États-Unis)	Comparer la TPD (Pf) et les prothèses pour le traitement palliatif des cancers avancés de l'œsophage.	56 patients Durée du suivi non précisée	Cancer inopérable, récidivant, persistant et (ou) cancer métastatique de l'œsophage ou de la jonction œsophagogastrique	Données non disponibles	Pas de différence de survie entre la TPD et les prothèses. 17 % des patients n'ayant pas répondu à la TPD ont été réaffectés au groupe traité par des prothèses. Réduction significative de la dysphagie avec les deux traitements. Réduction significative de la qualité de vie dans le groupe traité par prothèses, mais non dans le groupe traité par TPD. Plusieurs complications avec les deux traitements. Le coût de la TPD était plus de trois fois supérieur à celui des prothèses (19 754 vs 5 806 \$ US).	La TPD (Pf) et les prothèses ont des résultats comparables pour le traitement de la dysphagie. Cependant, la réduction de la dysphagie est plus rapide avec les prothèses, et moins d'interventions subséquentes sont requises. Les prothèses offrent un meilleur rapport coût-efficacité que la TPD (Pf).	Puisque seul le résumé de cette étude est disponible et que plusieurs renseignements sur le plan de l'étude ne sont pas mentionnés, il n'est pas possible d'apprécier sa qualité scientifique ni la validité de ses résultats.	I

TABLEAU C-2

Caractéristiques des études comparatives non randomisées publiées entre 1997 et 2003 sur le cancer de l'œsophage

AUTEURS (durée de l'étude et pays)	OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	NOMBRE DE PATIENTS, TRAITEMENT ET SUIVI	STADES PATHOLOGIQUES	TYPES CELLULAIRES	TYPE D'APPAREIL ET PRODUIT UTILISÉ (intensité utilisée)	RÉSULTATS	CONCLUSIONS	COMMENTAIRES	NIVEAU DE PREUVE
Mlkvy <i>et al.</i> , 1998 (Royaume-Uni)	Évaluer les effets de la TPD (Pf) sur l'ensemble des tumeurs gastro-intestinales.	22 patients : Ge1= 4 ont reçu la TPD (Pf) (1 seul atteint du cancer de l'œsophage et 3 d'un cancer du duodénum) Ge2 = 2 ont reçu le mTHPc (atteints d'un cancer colorectal) Ge3 = 16 ont reçu la TPD (5-ALA) : 6 atteints d'un cancer colorectal, 7 d'un cancer du duodénum, et 3 d'un cancer de l'œsophage Durée du suivi non précisée	Non spécifiés	Carcinomes et adénocarcinomes	1) Laser à vapeur métallique TPD (Pf) 2) Laser à vapeur TPD (mTHPc) 3) Laser à vapeur TPD (5-ALA) Les intensités sont respectivement de : 1) 628 nm (Pf : 2 mg/kg) 2) 650 nm (mTHPc : 0,15 mg/kg) 3) 628 nm (5-ALA : 60 mg/kg)	Un mois après le traitement : Réduction de la taille de la tumeur œsophagienne de 67 % Pour l'ensemble des malades traités par TPD (Pf) : ▪ à court terme (3 jours) : nécrose blanchâtre superficielle ▪ à long terme (1 mois et plus) : réduction de 40 à 70 % de la taille des tumeurs Complications : photosensibilisation chez les 4 sujets	La TPD (Pf) est un traitement idéal lorsqu'il s'agit de petites tumeurs, car elle permet d'éviter la chirurgie. Les résultats du 5-ALA sont encourageants si des modifications importantes sont apportées à la dosimétrie.	L'étude a plus d'un aspect innovateur. Un seul patient ayant été traité pour le cancer de l'œsophage avec la TPD (Pf), on ne peut tirer de conclusions. Pas de données économiques.	II-2

Ge : groupe expérimental; TPD : thérapie photodynamique; Pf : Photofrin ; mTHPc : *meta-tetrahydroxyphenyl chlorin*; 5-ALA : acide 5-aminolévulinique.

TABLEAU C-3

Caractéristiques d'autres études publiées entre 1997 et 2003 sur le cancer de l'œsophage

AUTEURS (pays)	OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	NOMBRE DE PATIENTS, TRAITEMENT ET SUIVI	STADES PATHOLOGIQUES	TYPES CELLULAIRES	TYPE D'APPAREIL ET PRODUIT UTILISÉ (intensité utilisée)	RÉSULTATS	CONCLUSIONS	COMMENTAIRES	NIVEAU DE PREUVE
Little <i>et al.</i> , 2003 (États-Unis)	Évaluer l'efficacité thérapeutique de la TPD (Pf) au stade palliatif pour des patients présentant un cancer de l'œsophage obstructif ou associé à des saignements.	215 patients Tous traités avec le Photofrin Durée du suivi non précisée	<i>Stades de dysphagie</i> Stade 1 = asymptomatique Stade 2 = difficulté à avaler des repas solides, mais pas des repas semi-solides Stade 3 = difficulté à avaler des repas solides, mais pas les liquides Stade 4 = difficulté à avaler des liquides Stade 5 = difficulté à avaler tout nutriment, même de la salive	Cellules squameuses (Ge1 = 33) Adénocarcinome (Ge2 = 179) Carcinomes non différenciés (Ge3 = 3)	Laser accordable à colorants TPD (Pf) : 2 mg/kg (630 nm)	Après le traitement : 85 % des traitements ont donné une amélioration du score de dysphagie d'au moins un niveau ($p < 0,05$) Complications : sténoses œsophagiennes (1,6 %), œsophagites à <i>Candida</i> (1,6 %), épanchements pleuraux (3,5 %), pneumonie d'aspiration (1,3 %), perforation (1,6 %) et coups de soleil (6,0 %) La médiane du taux de survie était de 4,8 mois Le taux de mortalité lié à l'intervention était de 1,8 %	La TPD (Pf) est un traitement palliatif sûr et efficace du cancer de l'œsophage obstructif et (ou) associé à des saignements. Des interventions subséquentes peuvent être nécessaires pour maintenir le soulagement palliatif de la dysphagie chez les patients survivant plus de deux ans, et le recours à une approche associant plusieurs modalités thérapeutiques, dont la PDT, est courant.	Cette étude aborde les meilleures conditions d'utilisation de la TPD et son association avec les autres options disponibles pour le traitement palliatif des symptômes du cancer de l'œsophage.	II-3
Luketich <i>et al.</i> , 2000 (États-Unis)	Évaluer l'efficacité thérapeutique de la TPD (Pf) pour des patients inopérables au stade palliatif.	77 patients Tous traités avec le Photofrin Durée du suivi non précisée	<i>Stades de dysphagie</i> Stade 1 = asymptomatique Stade 2 = difficulté à avaler des repas solides, mais pas des repas semi-solides Stade 3 = difficulté à avaler des repas solides, mais pas les liquides Stade 4 = difficulté à avaler des liquides Stade 5 = difficulté à avaler tout nutriment, même de la salive	Cellules squameuses (Ge1 = 13) Adénocarcinome (Ge2 = 64)	Laser accordable à colorant TPD (Pf) : de 1,5 à 2 mg/kg (630 nm)	Après le traitement : À 4 semaines, le score de dysphagie est passé de $3,2 \pm 0,7$ à $1,9 \pm 0,8$ (soit 90,8 % des patients, $p < 0,05$) 7 prothèses métalliques ont été posées après échec de la TPD (Pf) Durée moyenne de jours sans dysphagie = $80,3 \pm 0,58$. La médiane du taux de survie était de 5,9 mois Complications : sténoses œsophagiennes (4,8 %), œsophagites à <i>Candida</i> (3,2 %), épanchements pleuraux (3,2 %) et coups de soleil (10,0 %)	La TPD (Pf) est un traitement palliatif sûr et efficace du cancer de l'œsophage obstructif et (ou) associé à des saignements. Il faudra procéder à des études supplémentaires pour étudier le rapport coût-efficacité de ce traitement et sa contribution relative à la qualité de vie comparativement à d'autres options palliatives.	Les avantages présumés de la TPD (Pf) sur le laser Nd:YAG ne sont pas appuyés par des données objectives. Pas de données économiques.	II-3

Caractéristiques d'autres études publiées entre 1997 et 2003 sur le cancer de l'œsophage (suite)

AUTEURS (pays)	OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	NOMBRE DE PATIENTS, TRAITEMENT ET SUIVI	STADES PATHOLOGIQUES	TYPES CELLULAIRES	TYPE D'APPAREIL ET PRODUIT UTILISÉ (intensité utilisée)	RÉSULTATS	CONCLUSIONS	COMMENTAIRES	NIVEAU DE PREUVE
Moghissi <i>et al.</i> , 2000 (Royaume- Uni)	Déterminer le rôle palliatif de la TPD (Pf) chez des patients inopérables atteints d'un cancer de l'œsophage avancé.	65 patients Durée du suivi : jusqu'à 30 mois	Classification TNM des stades du cancer (voir l'annexe F, tableau F-1)	Adénocarci- nomes	Système laser à vapeur de cuivre TPD (Pf) : 2 mg/kg (630 nm)	Répartition des stades de dysphagie <i>avant le traitement</i> : Ge1 = 5, stades 0 et 1 Ge2 = 13, stade 2 Ge3 = 27, stade 3 Ge4 = 20, stade 4 Répartition des stades de dysphagie <i>de 6 à 8 mois après le traitement</i> : Ge1 = 33, stades 0 et 1 Ge2 = 27, stade 2 Ge3 = 5, stade 3 Ge4 = 0, stade 4 Perte de poids corporel de 6 kg et hématémèses chez 61 sujets Survie moyenne des patients : Patients décédés (58) : 7,7 ± 0,8 mois Patients vivants (7) : 16 mois (de 2 à 30) Complications : sténoses et douleurs thoraciques, photosensibilisation (réaction bénigne de photosensibilité cutanée)	La TPD (Pf) est sûre et efficace pour le traitement palliatif de la dysphagie inopérable du cancer de l'œsophage. Une régression des stades de dysphagie a été observée chez l'ensemble des patients, sans que des lésions associées à la chimiothérapie ou à la radiothérapie soient présentes. La TPD (Pf) a le potentiel de prolonger la survie chez les patients dont les tumeurs sont moins avancées ou peu évoluées.	D'autres patients ont dû avoir des prothèses métalliques. Pas de données économiques.	II-3
Scheider <i>et al.</i> , 1997 (Canada)	Évaluer la TPD (Pf) chez des patients ayant des prothèses métalliques.	4 patients inopérables et porteurs d'une prothèse (Ultraflex®) traités avec la TPD (Pf) Durée du suivi non précisée	<i>Stades de dysphagie</i> Stade 0 = avale normalement Stade 1 = avale des repas solides Stade 2 = avale des repas semi-solides et de la purée Stade 4 = avale des liquides seulement Stade 5 = incapable d'avaler	Adénocarci- nomes	Laser utilisé non spécifié TPD (Pf) : 2 mg/kg (630 nm)	<i>Avant le traitement</i> : Stade moyen de dysphagie : 2,25 (2, 2, 2, 4) <i>6 mois après le traitement</i> : Stade moyen de dysphagie = 0,25 (0, 0, 0, 1) La période moyenne sans dysphagie était de 92,75 jours (84, 157, 76, 54) La survie moyenne était de 254 jours pour les trois patients décédés (84, 404, 275), un patient était encore vivant Il n'y a pas eu de complications majeures	La TPD (Pf) est efficace et sûre pour traiter les tumeurs cancéreuses œsophagiennes qui se développent autour de la prothèse.	Petit nombre de sujets. Aucune donnée économique.	II-3

Caractéristiques d'autres études publiées entre 1997 et 2003 sur le cancer de l'œsophage (suite)

AUTEURS (pays)	OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	NOMBRE DE PATIENTS, TRAITEMENT ET SUIVI	STADES PATHOLOGIQUES	TYPES CELLULAIRES	TYPE D'APPAREIL ET PRODUIT UTILISÉ (intensité utilisée)	RÉSULTATS	CONCLUSIONS	COMMENTAIRES	NIVEAU DE PREUVE
Grosjean <i>et al.</i> , 1998 (Suisse)	Procéder à une évaluation comparative des longueurs d'onde de 514 et de 630 nm pour le traitement des carcinomes superficiels œsophagiens et bronchiques	15 patients ayant des carcinomes traités avec le Photofrin 514 nm : Ge1 = 5 (1 patient atteint d'un carcinome bronchique et 4 patients de carcinomes œsophagiens) 630 nm : Ge2 = 10 (3 patients atteints de carcinomes bronchiques et 7 de carcinomes œsophagiens) 8 tumeurs bronchiques et 14 tumeurs œsophagiennes répertoriées 9 tumeurs traitées avec la TPD (Pf) à 514 nm 13 tumeurs traitées avec la TPD (Pf) à 630 nm Durée du suivi : 21 mois (de 6 à 49)	IIIA, IIIB, IV et autres (non définis)	Carcinomes et adénocarci- nomes	Laser à colorant pompé TPD (Pf) : 2 mg/kg (514 nm et 630 nm)	Réponses complètes après 3 mois de traitement : Avec 630 nm : 9 des 13 tumeurs œsophagiennes (69 %) Avec 514 nm : 6 des 9 tumeurs superficielles (67 %) Complications (3 cas) : épanchement pleural, fièvre, douleurs thoraciques, œdème et érythèmes	La TPD (Pf) utilisée avec une longueur d'onde de 514 nm peut guérir le cancer superficiel de l'œsophage et celui des bronches. Ces probabilités de réussite sont analogues à celles obtenues avec 630 nm. Dans le cas des carcinomes œsophagiens, la longueur d'onde de 514 nm prévient les lésions des tissus profonds et, par conséquent, réduit le risque de perforation des tissus.	La petite taille de l'échantillon ne permet pas de tirer des conclusions. Pas de données économiques.	II-3

TABLEAU C-4

Caractéristiques d'autres études sur le cancer de l'œsophage publiées entre 1997 et 2003 portant sur des dérivés de l'hématoporphyrine autres que le Photofrin

AUTEURS (pays)	OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	NOMBRE DE PATIENTS, TRAITEMENT ET SUIVI	STADES PATHOLOGIQUES	TYPES CELLULAIRES	TYPE D'APPAREIL ET PRODUIT UTILISÉ (intensité utilisée)	RÉSULTATS	CONCLUSIONS	COMMENTAIRES	NIVEAU DE PREUVE
Maier <i>et al.</i> , 2001a Maier <i>et al.</i> , 2001b (Autriche)	Comparer le HpD/Photosan et le 5-ALA pour le traitement des carcinomes avancés.	49 patients 22 traités avec du 5-ALA 27 traités avec du HpD/Photosan Durée du suivi non précisée		Carcinomes avancés de l'œsophage	Laser KTP-Nd:YAG TPD (HpD) : 2 mg/kg (630 nm) TPD (5-ALA) : 60 mg/kg	Réduction de la dysphagie, du diamètre de la sténose et de l'étendue de la tumeur avec les deux traitements et au suivi d'un mois; différence statistiquement significative en faveur du Photosan (HpD). Aucun coup de soleil ni autre complication majeure liée au traitement n'ont été observés dans les deux groupes.	Malgré les lacunes d'une étude non randomisée, le HpD/Photosan semble supérieur au 5-ALA pour le traitement des carcinomes avancés de l'œsophage.	La même étude a été publiée dans deux revues scientifiques (voir la section Références).	II-3
Maier <i>et al.</i> , 2000 (Autriche)	Comparer la TPD associée avec la radiothérapie et la radiothérapie seule.	119 patients 21 patients : dilatation et ablation avec le laser Nd:YAG avant la thérapie 44 patients ont reçu la TPD (HpD) suivie d'une brachyradiothérapie 75 patients ont refusé la TPD et ont reçu la brachyradiothérapie seule Durée du suivi non précisée	Classification TNM (annexe F, tableau F-1) : Stade III : 80 patients Stade IV : 39 patients T3 = 46 T4 = 73 N1 = 65 NX = 54 M0 = 80 M1 = 39	Carcinomes avancés de l'œsophage	Laser Nd:YAG HpD/hématoporphyrin polyester : 2 mg/kg (630 nm)	3 mois après le traitement : Réduction de la sténose et de la dysphagie, et augmentation de la survie; différence statistiquement significative en faveur de la TPD. Complications majeures : 11 (9,2 %); les données ne sont pas distinguées selon les groupes.	La TPD suivie de radiothérapie est un traitement palliatif efficace des cancers avancés de l'œsophage. La sélection des patients devrait être effectuée avec soin pour éviter des complications majeures.	Les patients du groupe de comparaison ne voulaient pas recevoir la TPD (Pf) même s'ils répondaient aux critères d'inclusion.	II-3
Corti <i>et al.</i> , 2000 (Italie)	Évaluer les effets de la TPD et de la radiothérapie (RT) chez des patients inopérables.	62 sujets 54 patients inopérables pour des raisons médicales et 8 pour d'autres motifs Les mêmes patients ont été traités deux fois : 1) TPD seule, et 2) TPD + RT dans les cas de réponse partielle ou insatisfaisante après deux séances de TPD Durée médiane de suivi : 32 mois (de 3 à 90)	IIB, IIIA, IIIB	Adénocarcinomes et cellules squameuses	Laser à argon TPD (HpD) : 5 mg/kg (630 nm)	Taux de réponse : TPD seule : Complète : 37 % Partielle : 48 % Insatisfaisante : 15 % TPD avec radiothérapie adjuvante : Complète : 82 % Partielle : 15 % Insatisfaisante : 3 % TPD seule avec réponse complète (23 patients) : Survie médiane globale : 50 mois Survie médiane sans récurrence : 68 mois Complications : Toxicité : trois cas de sténoses œsophagiennes (7 %) et un cas de fistule trachéo-œsophagienne (2,5 %) après la TPD (HpD + RT)	La TPD (Pf) est un traitement efficace du cancer de l'œsophage. Une radiothérapie supplémentaire dans les cas de réponses incomplètes à la TPD (Pf) est efficace et potentiellement curative.	Les données sur les réponses complètes, partielles et minimales et les survies médianes sont difficilement interprétables avec l'ajout de la radiothérapie. Pas de données économiques.	II-3

ANNEXE D

DÉTAILS DES ÉTUDES PRIMAIRES RÉPERTORIÉES SUR LE CANCER DU POUMON

TABLEAU D-1

Caractéristiques des études comparatives randomisées publiées entre 1997 et 2003 sur le cancer du poumon								
AUTEURS (pays)	OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	NOMBRE DE PATIENTS, TRAITEMENT ET SUIVI	STADES PATHOLOGIQUES (types cellulaires)	TYPE D'APPAREIL ET PRODUIT UTILISÉ (intensité utilisée)	RÉSULTATS	CONCLUSIONS	COMMENTAIRES	NIVEAU DE PREUVE
Diaz-Jiménez <i>et al.</i> , 1999 (Espagne)	Faire une évaluation comparative de l'efficacité et de la sécurité thérapeutique de la TPD (Pf) par rapport au laser Nd:YAG.	31 patients inopérables ayant des obstructions trachéo-bronchiques partielles ou totales Ge1 = 14 sujets traités avec la TPD (Pf) Ge2 = 17 sujets traités avec le laser Nd:YAG Durée du suivi : 24 mois	I, II, IIIA, IIIB, IV (adénocarcinomes à petites cellules et cellules squameuses)	Laser à argon TPD (Pf) : 2 mg/kg (630 nm) Nd:YAG (15 à 80 watts)	<i>Avant le traitement</i> (Ge1/Ge2) : I = 3/1 II = 1/0 IIIA = 2/4 IIIB = 3/7 IV = 3/4 <i>Récidives : 2/1</i> <i>Après le traitement</i> (Ge1 vs Ge2) : Réponses une semaine après le traitement : 43 % vs 53 % ($p = ns$) Réponses un mois après le traitement : 38,5 % vs 23,5 % ($p = ns$) Survie : 265 vs 95 jours ($p = 0,007$) Réduction des symptômes similaire dans les deux groupes Complications : photosensibilisation, bronchite, toux et dyspnée Un décès probablement lié à la TPD (Pf)	À titre palliatif, la TPD (Pf) est un traitement valable du cancer du poumon (adénocarcinomes à petites cellules). Les deux techniques sont similaires au chapitre de l'efficacité et de l'innocuité.	Le laser Nd:YAG n'est pas homologué au Canada. Il n'y a pas de comparaison des stades. Cette étude montre que le Photofrin a un effet thérapeutique modeste sur le plan palliatif. Lacune de l'étude : petite taille de l'échantillon. Aucune donnée économique.	I
Pass <i>et al.</i> , 1997 (États-Unis)	Faire une évaluation de l'efficacité de la TPD (Pf) associée à la chirurgie avec immuno-chimio-thérapie post-opératoire dans le traitement des mésothéliomes pleuraux malins.	63 patients, dont 48 randomisés Ge1 = 25, TPD (Pf) avec chirurgie Ge2 = 23, chirurgie sans TPD (Pf) 15 patients retirés de l'étude en raison de l'impossibilité de réduire la tumeur à une épaisseur maximale de 5 mm Suivi médian (du traitement à l'analyse) : 23,1 mois	Mésothéliomes pleuraux malins (tous, mais non classés par stade avant le traitement) Répartition par stade de Ge1/Ge2 selon le classement post-opératoire : Stade I = 2/2 Stades II A et IIIB = 2/2 Stades IIIA et IIIB = 21/17 Stades IV = 0/2	Laser cohérent à colorant pompé TPD (Pf) : 2mg/kg plus chirurgie (630 nm pour la TPD) Chirurgie sans TPD (Pf)	Médiane de survie avec récurrence : Ge1 = 14,1 mois Ge2 = 14,4 mois ($p = ns$) Médiane de survie sans récurrence Ge1 = 8,5 mois Ge2 = 7,7 mois ($p = ns$) Médiane de survie chez les 15 patients retirés : 7,2 mois 1 décès dans le Ge1 dû à la TPD (Pf II) Aucune différence dans le nombre ou la gravité des complications associées à la chirurgie ou à l'immunochimiothérapie Deux fistules bronchopleurales dans chacun des groupes	L'ajout de la TPD (employant la première génération de photosensibilisants) à la chirurgie et à l'immunothérapie n'offre pas d'avantages sur le plan de la survie ou de la destruction locale.	La toxicité et les complications sont restées comparables dans Ge1 et Ge2. Nombre de sujets insuffisant dans chaque groupe. Aucune donnée économique.	I

$P = ns$: probabilité non significative.

TABLEAU D-2

Caractéristiques des études comparatives non randomisées publiées entre 1997 et 2003 sur le cancer du poumon

AUTEURS (pays)	OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	NOMBRE DE PATIENTS, TRAITEMENT ET SUIVI	STADES PATHOLOGIQUES (types cellulaires)	TYPE D'APPAREIL ET PRODUIT UTILISÉ (intensité utilisée)	RÉSULTATS	CONCLUSIONS	COMMENTAIRES	NIVEAU DE PREUVE
Shikowitz <i>et al.</i> , 1998 (États-Unis)	Vérifier l'efficacité du Photofrin pour le traitement des papillomes respiratoires.	81 patients Ge = 48 sujets traités avec la TPD (Pf) : Ge1 = 24 (3,25 mg/kg de Photofrin) Ge2 = 24 (4,25 mg/kg de Photofrin) Gt = 33 (traitement non spécifié, mais refus de la TPD [Pf]) Durée du suivi non précisée	Non spécifiés (tous)	Laser accordable à argon pour la TPD (Pf) Laser au CO ₂ (630 nm)	<i>Avant le traitement</i> Taux médians de papillomes : - Ge1 = 0,143 (23 patients) - Ge2 = 0,563 (16 patients) - Gt = 0,113 (22 patients) <i>1 an après le traitement</i> Taux médians de papillomes : - Ge1 = 0,124 - Ge2 = 0,177 - Gt = 0,071 Dans la première année, la proportion des patients ayant présenté une réduction du taux de récurrence supérieure à 50 % a été plus élevée dans les groupes traités que dans le groupe témoin. Trois ans après le traitement, l'amélioration se maintient pour un sous-ensemble de patients de Ge2 et selon les données d'autres études. Aucune mention des effets secondaires.	Réduction des papillomes pulmonaires avec la TPD (Pf) (4,25 mg/kg). La TPD (Pf) modifie les taux de récurrence mais ne fait pas disparaître complètement la persistance latente de l'ADN des papillomes pulmonaires. Traitement très prometteur.	Les traitements du groupe témoin n'ont pas été spécifiés. Les patients du groupe témoin ne voulaient pas recevoir la TPD (Pf) même s'ils répondaient aux critères d'inclusion. L'interprétation de l'ensemble des résultats obtenus est difficile. Pas de données économiques.	II-2

Ge : total des groupes expérimentaux; Gt : groupe témoin.

TABLEAU D-3

Caractéristiques des études sur le cancer du poumon publiées entre 1997 et 2003 dont les résultats découlent de comparaisons à différents moments ou à différents lieux

AUTEURS (pays)	OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	NOMBRE DE PATIENTS, TRAITEMENT ET SUIVI	STADES PATHOLOGIQUES (types cellulaires)	TYPE D'APPAREIL ET PRODUIT UTILISÉ (intensité utilisée)	RÉSULTATS	CONCLUSIONS	COMMENTAIRES	NIVEAU DE PREUVE
Moskal <i>et al.</i> , 1998 (États-Unis)	Évaluer l'efficacité de la TPD (Pf) adjuvante associée à une intervention chirurgicale pour le traitement des mésothéliomes pleuraux malins.	40 patients Traitement post-résection avec la TPD (Pf) Durée du suivi non précisée	I, II, III, et IV (classification TNM, annexe F, tableau F-2) Les classes II et III sous-entendent (IIA + IIB) et (IIIA + IIIB) Selon le classement post-opératoire : Stade I = 12 patients Stade II = 1 patient Stade III = 25 patients Stade IV = 2 patients (Tous) Carcinomes = 25 Sarcomes = 5 Les deux = 10	Chirurgie Laser à argon pour la TPD (Pf) : 2 mg/kg (630 nm)	Médiane de survie à 2 ans : Tous les patients = 15 mois Stades I et II = 36 mois Stades III et IV = 10 mois Pourcentage de survie estimé à 2 ans : - Tous les patients = 23 % - Stades I et II = 61 % - Stades III et IV = 0 % Complications chez 18 patients (45 %) : insuffisance respiratoire, septicémie, fibrillation auriculaire, fistule bronchopulmonaire; 5 opérations subséquentes.	La TPD (Pf) et la chirurgie obtiennent de bons résultats au chapitre de la survie aux stades I et II. Pour les stades III et IV, il faudra procéder à d'autres investigations sur les meilleures modalités de traitement. Une détection plus précoce et l'amélioration du stade préopératoire sont nécessaires pour bien choisir les patients les plus susceptibles de bénéficier du traitement.	Les données comparatives ne sont pas présentées. Pas de données économiques.	II-3
Moghisssi <i>et al.</i> , 1999 (Royaume-Uni)	Évaluer l'efficacité de la TPD (Pf) au stade palliatif chez des patients inopérables. Évaluer la survie.	100 patients inopérables (cancers avancés) traités avec la TPD (Pf) uniquement Durée du suivi non précisée	IIIA, IIIB et IV Stade IIIA = 73 patients Stade IIIB = 17 patients Stade IV = 10 patients (90 % de cellules squameuses et 10 % d'adénocarcinomes à petites cellules)	Laser au cuivre pour la TPD (Pf) : 2 mg/kg (630 nm)	De 6 à 8 mois après le traitement : Obstruction pulmonaire : - Avant = 85,8 % - Après = 17,5 % Capacité pulmonaire vitale : - Avant = $2,07 \pm 0,78$ L - Après = $2,50 \pm 0,74$ L Volume expiratoire : - Avant = $1,38 \pm 0,56$ L - Après = $1,66 \pm 0,57$ L % de survie à 2 ans pour l'ensemble des patients : 19 % 10 patients vivants (la survie moyenne était de 36 mois et la médiane de survie de 29 mois) 90 patients décédés (la survie moyenne était de 9 mois et la médiane de survie de 5 mois)	La TPD (Pf) est efficace comme traitement palliatif du cancer du poumon avancé inopérable. L'augmentation de la survie était plus importante chez les patients qui avaient un indice fonctionnel (OMS) supérieur à 2.	D'autres études randomisées sont nécessaires pour valider cette application de la TPD. Les aspects économiques ne sont pas abordés.	II-3

ANNEXE E

DÉTAILS DES ÉTUDES PRIMAIRES RÉPERTORIÉES SUR LE CANCER DE LA VESSIE

TABLEAU E-1

Caractéristiques des études sur le cancer de la vessie publiées entre 1997 et 2003 dont les résultats découlent de comparaisons à différents moments ou à différents lieux

AUTEURS (pays)	OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	NOMBRE DE PATIENTS, TRAITEMENT ET SUIVI	STADES PATHOLOGIQUES (types cellulaires)	TYPE D'APPAREIL ET PRODUIT UTILISÉ (intensité utilisée)	RÉSULTATS	CONCLUSIONS	COMMENTAIRES	NIVEAU DE PREUVE
Walther <i>et al.</i> , 1997 (États-Unis)	Vérifier l'efficacité thérapeutique de la TPD (Pf) sur le carcinome à cellules transitionnelles (CCT) superficiel.	20 patients réfractaires au traitement par le bacille de Calmette-Guérin, la mitomycine, le thiotépa et (ou) la doxorubicine Traités avec la TPD (Pf) uniquement Durée du suivi : de 3 à 56 mois	0a et I (annexe F, tableau F-3) Carcinomes, CCT, Carcinome <i>in situ</i> (Cis)	Laser cohérent à argon ionisé Innova 200 pour la TPD (Pf) : 1,5 ou 2 mg/kg (630 nm)	3 mois après le traitement : ▪ 45 % de réponses complètes (9 patients sur 20). Quatre des neuf patients n'ont pas eu de récurrence durant la période de suivi, qui variait entre 23 et 59 mois). ▪ 80 % (16 patients sur 20) ont eu une récurrence, et 8 des 16 patients ont subi des cystectomies. Complications : reflux vésico-urétéral symptomatique (plus fréquent à des doses plus fortes), irritation aiguë passagère de la vessie, autres problèmes mineurs.	La TPD (Pf) utilisant une dose de 1,5 mg/kg activée par une dose lumineuse totale de 2500 à 3000 J est un traitement sûr et provoque une réponse de la tumeur. Il serait opportun d'étudier les différences de réponse des cellules cancéreuses CCT et Cis selon les doses de TPD. Une analyse approfondie de la dosimétrie est souhaitable. Le traitement semble prometteur pour le cancer de la vessie.	Étude de phase I exploratoire, non concluante. Pas de comparaison avec un autre groupe. Seulement 4 des 20 patients ont eu des réponses complètes, mais à des périodes de suivi différentes. Pas de données économiques.	II-3
Nseyo <i>et al.</i> , 1998a (États-Unis)	Évaluer l'efficacité thérapeutique de la TPD (Pf) chez des patients qui ont eu des récurrences (CCT et Cis) après des traitements traditionnels (chimiothérapie, traitement par le bacille de Calmette-Guérin [BCG] et résection transurétrale)	58 patients 39 patients traités dans une visée ablative 19 patients traités dans une visée prophylactique (après résection complète de la tumeur) Médiane de suivi : 50 mois (de 9 à 110)	Ta = 24 patients T1 = 14 patients Cis = 20 patients	Laser à argon TPD (Pf) : 1,5 ou 2 mg/kg (630 nm)	Taux de réponses complètes ou partielles observées 3 mois après le traitement : <i>Visée ablative</i> ▪ 84 % chez les 19 sujets ayant un CCT résiduel réfractaire ▪ 75 % chez les 20 sujets ayant un Cis réfractaire <i>Visée prophylactique</i> ▪ 90 % Survie (tous les patients) : À 50 mois, 59 % (34/58) vivaient encore, et 31 n'avaient pas eu de récurrence Taux de survie projeté à 5 ans : 45 % Mortalité : 24 décès chez les 58 patients Complications : photosensibilisation chez 22 % des patients, contractures vésicales chez 39 % et 0 % des sujets ayant reçu la dose de 2 et de 1,5 mg/kg, respectivement	La TPD (Pf) utilisant une dose de 1,5 mg/kg et 15 J/cm ² de lumière devrait être considérée comme un traitement sûr et efficace des Cis et des CCT réfractaires.	Les résultats de l'étude ne sont pas concluants, car un groupe comparatif n'y était pas associé. Des études comparatives randomisées seraient nécessaires. Aucune donnée économique.	II-3

Caractéristiques des études sur le cancer de la vessie publiées entre 1997 et 2003 dont les résultats découlent de comparaisons à différents moments ou à différents lieux (suite)

AUTEURS (pays)	OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	NOMBRE DE PATIENTS, TRAITEMENT ET SUIVI	STADES PATHOLOGIQUES (types cellulaires)	TYPE D'APPAREIL ET PRODUIT UTILISÉ (intensité utilisée)	RÉSULTATS	CONCLUSIONS	COMMENTAIRES	NIVEAU DE PREUVE
Nseyo <i>et al.</i> , 1998b (États-Unis)	Vérifier l'efficacité thérapeutique de la TPD (Pf) comme solution de rechange à la cystectomie après échec de la BCG-thérapie.	36 patients Après que la BCG-thérapie se soit avérée inefficace Durée du suivi non précisée	0a, 0is et I (annexe F, tableau F-3) Carcinomes <i>in situ</i>	Laser à argon pour la TPD (Pf) : 2 mg/kg (630 nm)	<i>Avant le traitement :</i> Tous les patients sélectionnés avaient eu des récurrences (les stades n'étaient pas précisés) <i>3 mois après le traitement :</i> ■ 58 % de réponses complètes (21 patients) ■ 42 % sans réponses complètes (15 patients) <i>12 mois après le traitement :</i> ■ 31 % sans récurrence (11 patients), survie médiane de 12 mois (de 9 à 48) ■ 28 % avec récurrence (10 patients) Complications : ■ Cystectomie en raison de carcinomes persistants : 14 malades (38 %) ■ Contractures vésicales à 12 mois ou plus : 7 des 36 malades (19,4 %) ■ Photosensibilité : 11 malades (31 %) ■ Incontinence, spasmes, dysuries et douleurs pubiennes	La TPD (Pf) apparaît comme un traitement prometteur et une solution de rechange à la cystectomie pour les patients ayant des carcinomes <i>in situ</i> réfractaires. Les effets secondaires dus à la photosensibilisation en limitent l'efficacité thérapeutique.	L'étude porte seulement sur des patients ayant des récurrences. La TPD (Pf) est suggérée pour traiter des cas de récurrences (carcinomes <i>in situ</i> réfractaires). Pas de groupe témoin. Les aspects économiques n'ont pas été abordés.	II-3

ANNEXE F

CLASSIFICATION TNM DES TUMEURS

TABLEAU F-1

Classification TNM des stades du cancer de l'œsophage			
STADES PATHOLOGIQUES	TUMEUR PRIMITIVE	GANGLIONS LYMPHATIQUES RÉGIONAUX	MÉTASTASES À DISTANCE
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1	N0	M0
Stade IIA	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Stade IIB	T1*	N1	M0
	T2	N1	M0
Stade III	T3	N1	M0
	T4	Plusieurs N	M0
Stade IV subdivisé en :	Plusieurs T	Plusieurs N	M1
Stade IVA	Plusieurs T	Plusieurs N	M1a
Stade IVB	Plusieurs T	Plusieurs N	M1b

Source : Union internationale contre le cancer (2002).

Légende

T = Tumeur primitive

TX = Tumeur primitive non évaluable

T0 = Pas de tumeur primitive

Tis = Carcinome *in situ*

T1 = Tumeur envahissant la sous-muqueuse*

T2 = Tumeur envahissant des tissus musculaires

T3 = Tumeur envahissant la tunique externe

T4 = Tumeur envahissant les structures tissulaires adjacentes

N = Ganglions lymphatiques régionaux

NX = Ganglions lymphatiques régionaux non évaluable

N0 = Pas de métastases aux ganglions lymphatiques régionaux

N1 = Métastases aux ganglions lymphatiques régionaux

M = Métastases à distance des ganglions lymphatiques autres que les ganglions régionaux

MX = Présence de métastases à distance non évaluable

M0 = Pas de métastases à distance

M1 = Métastases à distance

M1a = Métastases à distance au niveau cervical et coeliaque (selon le siège des tumeurs dans le tractus œsophagien)

M1b = Autres types de métastases à distance

*T1 est subdivisé en T1m et T1sm : T1m pour le cancer confiné à la muqueuse, et T1sm pour le cancer envahissant la sous-muqueuse.

TABLEAU F-2

Classification TNM des stades du cancer du poumon			
STADES PATHOLOGIQUES	TUMEUR PRIMITIVE	GANGLIONS LYMPHATIQUES RÉGIONAUX	MÉTASTASES À DISTANCE
Cancer occulte	TX	N0	M0
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1	N0	M0
Stade IB	T2	N0	M0
Stade II A	T1	N1	M0
Stade IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	
Stade IIIA	T1*	N2	M0
	T2	N2	
	T3	N1, N2	
Stade IIIB	T1 à 4	N3	M0
	T4†	N0 à 3	
Stade IV	T1 à 4	N0 à 3	M1

Source : Santé Canada, Direction générale de la santé de la population et de la santé publique. Cancer du poumon, lignes directrices pour le traitement des échantillons et la déclaration du stade des tumeurs. Annexe 4, Classification TNM. Disponible : http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/lung-poumon/kg_i_f.html (page consultée le 1^{er} avril 2004).

Légende

T = Tumeur primitive

TX = Tumeur primitive ne pouvant être évaluée ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les crachats ou les sécrétions bronchopulmonaires, mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques

T0 = Pas de tumeur primitive

Tis = Carcinome *in situ*

T1 = Tumeur de 3 cm ou moins dans sa plus grande dimension, entourée par du tissu pulmonaire ou de la plèvre viscérale, sans signe d'envahissement plus proximal que la bronche lobaire (c'est-à-dire pas dans la bronche souche)*

T2 = Tumeur ayant l'une des caractéristiques de taille ou d'extension suivantes : plus de 3 cm dans son plus grand diamètre; atteinte de la bronche souche, à 2 cm ou plus de distance de la carène; envahissement de la plèvre viscérale; associée à une atélectasie ou à une pneumopathie obstructive qui s'étend à la région hilare mais pas à l'ensemble du poumon

T3 = Tumeur, quelle que soit sa taille, avec extension directe soit à la paroi thoracique (y compris les tumeurs de l'apex), soit au diaphragme, à la plèvre médiastinale ou au feuillet pariétal du péricarde; ou tumeur de la bronche souche située à moins de 2 cm de la carène sans envahissement; ou tumeur associée à une atélectasie ou à une pneumopathie obstructive touchant l'ensemble du poumon

T4 = Tumeur, quelle que soit sa taille, envahissant soit le médiastin, soit le cœur, les gros vaisseaux, la trachée, l'œsophage, le corps vertébral ou la carène : un ou des nodules satellites séparés dans le même lobe; tumeur associée à un épanchement pleural malin†

* La prolifération superficielle inhabituelle d'une tumeur de toute taille confinée à la paroi bronchique, qui peut s'étendre en amont de la bronche souche, est également classée dans le stade T1.

† La plupart des épanchements pleuraux dans les cas de cancers du poumon sont dus à la tumeur. Chez quelques patients, cependant, plusieurs examens cytopathologiques du liquide pleural n'indiquent pas la présence d'une tumeur; le liquide ne contient pas de sang ni n'est un exsudat. Si, selon ces éléments et le jugement clinique, l'épanchement n'est pas lié à la tumeur, il devrait être exclu comme élément de classification dans les stades et le patient devrait être classé au stade T1, T2 ou T3. Cela s'applique également aux épanchements péricardiques.

N = Ganglions lymphatiques régionaux**NX** = Atteinte ganglionnaire régionale non évaluable**N0** = Aucune atteinte métastatique des ganglions régionaux**N1** = Métastases aux ganglions péribronchiques ou hilaires homolatéraux, y compris par extension directe**N2** = Métastases aux ganglions médiastinaux homolatéraux ou sous-carénaux**N3** = Métastases dans les ganglions médiastinaux controlatéraux, les ganglions hilaires controlatéraux, les ganglions scalènes homolatéraux ou controlatéraux ou les ganglions sous-claviculaires**M = Métastases à distance****MX** = Atteinte métastatique ne pouvant être établie**M0** = Aucune métastase à distance**M1** = Métastases à distance, y compris un ou des nodules dans un autre lobe (homolatéral ou controlatéral)

TABLEAU F-3

Classification TNM des stades du cancer de la vessie

STADES PATHOLOGIQUES	TUMEUR PRIMITIVE	GANGLIONS LYMPHATIQUES RÉGIONAUX	MÉTASTASES À DISTANCE
Stade 0a	Ta	N0	M0
Stade 0is	Tis	N0	M0
Stade I	T1	N0	M0
Stade II	T2	N0	M0
	T3a	N0	M0
Stade III	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
Stade IV	T4b	N0	M0
	Plusieurs T	N1, N2 et N3	M0
	Plusieurs T	Plusieurs N	M1

Source : Union internationale contre le cancer (2002).

Légende**T = Tumeur primitive****TX** = Tumeur non évaluable**T0** = Pas de tumeur**Ta** = Carcinome papillaire superficiel respectant la membrane basale**Tis** = Carcinome *in situ* plan respectant la membrane basale**T1** = Carcinome papillaire envahissant le chorion de la muqueuse**T2** = Carcinome papillaire envahissant le muscle**T3** = Carcinome envahissant la graisse périvésicale (T3a pour l'envahissement microscopique et T3b pour l'envahissement macroscopique)**T4** = Carcinome papillaire envahissant les structures périvésicales (T4a pour l'envahissement de la prostate ou de l'utérus, et T4b pour l'envahissement de la paroi abdominale et de la paroi pelvienne)**N = Ganglions lymphatiques régionaux****NX** = Envahissement non évaluable**N0** = Pas de ganglions envahis**N1** = Adénopathie unique < 2 cm**N2** = Adénopathie unique > 2 cm mais < 5 cm, ou plusieurs adénopathies < 5 cm**N3** = Adénopathies > 5 cm**M = Métastases à distance****MX** = Métastases non évaluables**M0** = Pas de métastases**M1** = Une ou plusieurs métastases à distance

ANNEXE G

COÛTS COMPARATIFS DE LA TPD AU PHOTOFRIN POUR LE TRAITEMENT DU CANCER DU POUMON (SELON LE FABRICANT AXCAN PHARMA)

TRAITEMENT	DURÉE D'HOSPITALISATION	COÛTS	COMMENTAIRES
Chirurgie	15,6 jours	40 700 FF 8 383 \$ CA	▪ Durée et coûts à vérifier pour le Québec. ▪ Il n'y a pas d'information sur les composantes des coûts. ▪ Il est peu probable qu'on puisse avoir la TPD seule sans de multiples interventions.
Chimiothérapie (cisplatine + gemcitabine)	3 jours (un jour par semaine pendant 3 semaines)	54 000 FF 11 122 \$ CA	
Radiothérapie	30 jours (5 jours par semaine pendant 6 semaines)	8 960 à 17 000 FF 1 922 à 3 648 \$ CA	
TPD	2 jours	19 500 FF 4 016 \$ CA	

Source : Axcan Pharma, 2000b.

RÉFÉRENCES

- Ackroyd R, Brown NJ, Davis MF, Stephenson TJ, Marcus SL, Stoddard CJ, et al. Photodynamic therapy for dysplastic Barrett's oesophagus: a prospective, double blind, randomised, placebo controlled trial. *Gut* 2000;47(5):612-7.
- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). Répertoire des spécialités pharmaceutiques, 1997. Disponible : <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/7/pl5000c.htm> (page payante consultée le 30 septembre 2002).
- Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES). Indications thérapeutiques des lasers en dermatologie, 1997. Disponible : <http://www.anaes.fr> (page consultée le 30 août 2002).
- Alderson D, Blazeby JM. Expanding metal stents in the gastrointestinal tract. *Br J Surg* 1995;82(11):1441-3.
- American Lung Association. Facts about lung cancer, 2001. Disponible : <http://www.lunusa.org/diseases/lungcanc.html> (page consultée le 31 juillet 2002).
- American Society of Clinical Oncology. Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer. Adopted on May 16, 1997, by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1997;15(8):2996-3018.
- Association des urologues du Québec. Guide de pratique, 2001. Disponible : <http://www.auq.org/guidef.html> (page consultée le 2 août 2002).
- Association médicale canadienne. Principes directeurs concernant les guides de pratique clinique au Canada / Guidelines for Canadian clinical practice guidelines. [S.l.]: AMC, 1994. Programme de la qualité des soins / Quality of care program.
- Association pulmonaire canadienne. Cancer du poumon, 2002. Disponible : http://www.lung.ca/fr/maladies/cancers_poumon.html (page consultée le 3 août 2002).
- Axcan Pharma, inc. Axcan receives Canadian approval for Photofrin in the treatment of high-grade dysplasia associated with Barrett's esophagus, 2003. Disponible : <http://www.newswire.ca/en/releases/archive/March2003/20/c2455.html> (page consultée le 5 novembre 2003).
- Axcan Pharma inc. Recherche et développement. Thérapie photodynamique – Photofrin TPD. Disponible : <http://www.axcan.com/axcan/francais/research/photodynamic.shtml> (page consultée le 15 janvier 2003).
- Axcan Pharma inc. Monographie du produit Photofrin : Porfimer sodique stérile pour injection – photosensibilisant antinéoplasique. Vancouver : Axcan Pharma, 2000a.
- Axcan Pharma inc. Photofrin TPD – proposition au MSSS du Québec. Août 2000b.
- Berkow R, réd. Gastroentérologie. Dans : Manuel Merck de diagnostic et thérapeutique. Paris : Éditions d'Après; 1994 : 693-810.

- Berkow R, réd. Pneumologie. Dans : Manuel Merck de diagnostic et thérapeutique. Paris : Éditions d'Après; 1994 : 559-692.
- Berkow R, réd. Urologie-Néphrologie. Dans : Manuel Merck de diagnostic et thérapeutique. 2^e éd., Paris : Éditions d'Après; 1994 : 1553-664.
- Boyer J, Robaszkiewicz M. Guidelines of the French Society of Digestive Endoscopy: monitoring of Barrett's esophagus. The Council of the French Society of Digestive Endoscopy. *Endoscopy* 2000;32(6):498-9.
- Calzavara F, Tomio L, Corti L, Zorat PL, Barone I, Perrachia A, Norberto L, et al. Oesophageal cancer treated by photodynamic therapy alone or followed by radiation therapy. *J Photochem Photobiol B* 1990;6:167-74.
- Canadian Association of Gastroenterology, Cockeram AW. Practice guidelines for evaluation of dysphagia. Mississauga, Ont. : CAG; 1998.
- Canto MI, Smith C, McClelland L, Kantsevov S, Heath E, Zahurak M, Powe N. Randomized trial of PDT vs. stent for palliation of malignant dysphagia: cost-effectiveness and quality of life. *Gastrointest Endosc* 2002;55(5): AB100 [abstract 600].
- Ceburkov O, Gollnick H. Photodynamic therapy in dermatology. *Eur J Dermatol* 2000;10(7):568-76.
- Center for Occupational Research and Development (CORD), Waco, Texas. Introduction to Lasers. Laser Electro-Optics Technology Curriculum (LEOT), 2001. Disponible : http://www.dewtronics.com/tutorials/lasers/leot/course01_mod01-01.html.
- Chang SC, Bown SG. Photodynamic therapy: applications in bladder cancer and other malignancies [recension]. *J Formos Med Assoc* 1997;96:853-63.
- Chen Q, Hetzel FW. Laser dosimetry studies in the prostate. *J Clin Laser Med Surg* 1998;16:9-12.
- Cortese DA, Edell ES, Kinsey JH. Photodynamic therapy for early stage squamous cell carcinoma of the lung. *Mayo Clin Proc* 1997;72(7):595-602.
- Corti L, Skarlatos J, Boso C, Cardin F, Kosma L, Koukourakis MI, et al. Outcome of patients receiving photodynamic therapy for early esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(2):419-24.
- Courtay A, Cazes A, Baffert S, Perrin JP, Fery-Lemonnier E. Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques. Dossier CEDIT : Photothérapie dynamique en gastro-entérologie et en ORL. Paris : Assistance publique – Hôpitaux de Paris; 1999.
- D'Hallewin MA, Baert L. Long-term results of whole bladder wall photodynamic therapy for carcinoma in situ of the bladder. *Urology* 1995;45(5):763-7.
- Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998;83(10):2049-53.
- Diamond I, Granelli SG, McDonagh AF, Nielsen S, Wilson CB, Jaenicke R. Photodynamic therapy of malignant tumours. *Lancet* 1972;2(7788):1175-7.

- Diaz-Jimenez JP, Martinez-Ballarin JE, Llunell A, Farrero E, Rodriguez A, Castro MJ. Efficacy and safety of photodynamic therapy versus Nd-YAG laser resection in NSCLC with airway obstruction. *Eur Respir J* 1999;14(4):800-5.
- Diomed Inc. 630 PDT Laser for Photofrin, porfimer sodium. Londres : Diomed; 2000.
- Dougherty TJ. An update on photodynamic therapy applications. *J Clin Laser Med Surg* 2002;20(1):3-7.
- Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW, et al. Photodynamic therapy. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(12):889-905.
- Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. *New Engl J Med* 2003;349(23):2241-52.
- Étienne J, Dorme N, Bourg-Heckly G, Raimbert P, Fekete F. Local curative treatment of superficial adenocarcinoma in Barrett's esophagus. First results of photodynamic therapy with a new photosensitizer. *Bull Acad Natl Med* 2000;184(8):1731-44.
- European Society of Medical Oncology (ESMO), 2002. Minimum clinical recommendations, levels of evidence and grades of recommendations (as used by ASCO-Guidelines). Disponible : http://www.esmo.org/reference/referenceGuidelines/html/levels_of_evidence_hm.
- Faivre J, Forman D, Esteve J, Gatta G. Survival of patients with oesophageal and gastric cancers in Europe. *Eur J Cancer* 1998;34(14):2167-75.
- Fleshner NE, Herr HW, Stewart AK, Murphy GP, Mettlin C, Menck HR. The National Cancer Data Base report on bladder carcinoma. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1996;78(7):1505-13.
- Food and Drug Administration (FDA), United States. Photofrin homologation, 2000. Disponible : <http://www.fda.gov/cder/da/da1298.htm> (page consultée le 27 juillet 2002).
- Foote CS. Definition of type I and type II photosensitized oxidation. *Photochem Photobiol* 1991;54(5):659.
- Freitas D, Gouveia H, Sofia C, Cabral JP, Donato A. Endoscopic Nd-YAG laser therapy as palliative treatment for esophageal and cardiac cancer. *Hepatogastroenterology* 1995;42(5):633-7.
- Greenwald BD. Photodynamic therapy for esophageal cancer—Update [recension]. *Chest Surg Clin North Am* 2000;10(3):625-37.
- Grosjean P, Wagnieres G, Fontollet C, van den Bergh H, Monnier P. Clinical photodynamic therapy for superficial cancer in the oesophagus and the bronchi: 514 nm compared with 630 nm light irradiation after sensitization with Photofrin II. *Br J Cancer* 1998;77(11):1989-95.
- Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique, Santé Canada. Guide canadien de médecine clinique et préventive. Ottawa : Ministère des Approvisionnements et Services; 1994.
- Hamilton SR. Pathogenesis of columnar cell lined (Barrett's) esophagus. Dans : Spechler SJ, Goyal RK, réd. Barrett's esophagus: pathophysiology, diagnosis, and management. New York : Elsevier; 1985 : 2937.

- Heier SK, Rothman KA, Heier LM, Rosenthal WS. Photodynamic therapy for obstructing esophageal cancer: light dosimetry and randomized comparison with Nd:YAG laser therapy. *Gastroenterology* 1995;109(1):63-72.
- Herr HW. Editorial comment. Dans : Nseyo UO, Shumaker B, Klein EA, Sutherland K. Photodynamic therapy using porfimer sodium as an alternative to cystectomy in patients with refractory transitional cell carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 1998;160(1):44.
- Institut national de la santé publique du Québec (INSPQ), ministère de la Santé et des Services sociaux. Données sur la mortalité, 2001. Disponible : <http://www.inspq.qc.ca/medias/communiques/> (page consultée le 19 juillet 2001).
- Institut national du cancer du Canada (INCC), Société canadienne du cancer. Statistiques canadiennes sur le cancer 2002. Toronto : Institut national du cancer du Canada; 2002.
- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Photodynamic therapy for head and neck, tracheobronchial, and esophageal cancer. Technology Assessment Report update TA no. 39; octobre 2002 : 8 pages.
- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Photodynamic therapy for head and neck, tracheobronchial, and esophageal cancer. Technology Assessment Report TA no. 39; septembre 1997 : 28 pages.
- Jin ML, Yang BQ, Zhang W, Ren P. Combined treatment with photodynamic therapy and chemotherapy for advanced cardiac cancers. *J Photochem Photobiol B* 1992;12(1):101-6.
- Kato H. Photodynamic therapy for lung cancer—a review of 19 years' experience [recension]. *J Photochem Photobiol B* février 1998;42(2):96-9.
- Kessel D, Luo Y. Mitochondrial photodamage and PDT-induced apoptosis. *J Photochem Photobiol B* 1998;42:89-95.
- Kriegmair M, Baumgartner R, Lumper R, Waidelich R, Hofstetter A. Early clinical experience with 5-aminolevulinic acid for the photodynamic therapy of superficial bladder cancer. *Br J Urol* 1996;77:667-71.
- Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999;340(11):825-31.
- Lightdale CJ. Role of photodynamic therapy in the management of advanced esophageal cancer [recension]. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2000;10(3):397-408.
- Lightdale CJ. Esophageal cancer. American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1999;94(1):20-9.
- Lightdale CJ, Heier SK, Marcon NE, McCaughan JS Jr, Gerdes H, Overholt BF, et al. Photodynamic therapy with porfimer sodium versus thermal ablation therapy with Nd:YAG laser for palliation of esophageal cancer: a multicenter randomized trial. *Gastrointest Endosc* 1995;42(6):507-12.

- Lilge L, Molpus K, Hasan T, Wilson BC. Light dosimetry for intra peritoneal photodynamic therapy in a murine xenograft model of human epithelial ovarian carcinoma. *Photochem Photobiol* 1998;68:281-8.
- Lipson RL, Baldes EJ. The photodynamic properties of a particular hematoporphyrin derivative. *Arch Dermatol* 1960;82 (octobre):508-16.
- Little VR, Luketich JD, Christie NA, Buenaventura PO, Alvelo-Rivera M, McCaughan JS, et al. Photodynamic therapy as palliation for esophageal cancer: experience in 215 patients. *Ann Thorac Surg* 2003;76(5):1687-92
- Luketich JD, Christie NA, Buenaventura PO, Weigel TL, Keenan RJ, Nguyen NT. Endoscopic photodynamic therapy for obstructing esophageal cancer: 77 cases over a 2-year period. *Surg Endosc* 2000;14(7):653-7.
- Luketich JD, Nguyen NT, Weigel TL, Keenan RJ, Ferson PF, Belani CP. Photodynamic therapy for treatment of malignant dysphagia. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 1999;9(3):171-5.
- Maier A, Tomaselli F, Matzi V, Rehak P, Pinter H, Smolle-Jüttner FM. Photosensitization with hematoporphyrin derivative compared to 5-aminolaevulinic acid for photodynamic therapy of esophageal carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2001a;72:1136-40 (également publié par Maier *et al.* dans : *Lasers Surg Med* 2001b, voir la référence).
- Maier A, Tomaselli F, Matzi V, Rehak P, Pinter H, Smolle-Jüttner FM. Does new photosensitizer improve photodynamic therapy in advanced esophageal carcinoma? *Lasers Surg Med* 2001b;29:323-7 (également publié par Maier *et al.* dans : *Ann Thorac Surg* 2001a, voir la référence).
- Maier A, Tomaselli F, Gebhard F, Rehak P, Smolle J, Smolle-Jüttner FM. Palliation of advanced esophageal carcinoma by photodynamic therapy and irradiation. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1006-9.
- Maier A, Pinter H, Friehs GB, Renner H, Smolle-Jüttner FM. Self-expandable coated stent after intraluminal treatment of esophageal cancer: a risky procedure? *Ann Thorac Surg* 1999;67(3):781-4.
- Marcon NE. Photodynamic therapy and cancer of the esophagus. *Semin Oncol* 1994;21:20-3.
- Marengo S, Houle D, Brasseur N, Nguyen TL, Ouellet R, van Lier J. Mesure du rendement d'oxygène singulet généré à partir de photosensibilisateurs tumoraux à base de naphthalocyanines. *J Chim Phys* 1994;91:1211-3.
- McCaughan JS. Survival after photodynamic therapy to non-pulmonary metastatic endobronchial tumors. *Lasers Surg Med* 1999;24(3):194-201.
- McCaughan JS. Photodynamic therapy of malignancies: a clinical manual. Austin : RG Landes; 1972.
- Medicare Services Advisory Committee. Photodynamic therapy for skin and mucosal cancer. Canberra, Australie : Medicare Services Advisory Committee; 1999. Notes: Final Assessment Report.
- Medicines Evaluation Board (MEB). Photofrin* homologation, 2001. Disponible : <http://www.cbgb-meb.nl/uk/prodinfo/index.htm> (page consultée le 30 septembre 2002).

- Mimura S, Ito Y, Nagayo T, Ichii M, Kato H, Sakai H, et al. Cooperative clinical trial of photodynamic therapy with Photofrin II and excimer dye laser for early gastric cancer. *Lasers Surg Med* 1996;19(2):168-72.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec (MSSS). Fichiers des tumeurs du Québec; 2002.
- Mrkvý P, Messmann H, Regula J, Conio M, Pauer M, Millson CF, et al. Photodynamic therapy for gastrointestinal tumors using three photosensitizers—ALA induced PPIX, Photofrin and MTHPC. A pilot study. *Neoplasma* 1998;45(3):157-61.
- Mrkvý P, Messmann H, Debinski H, Regula J, Conio M, MacRobert A, et al. Photodynamic therapy for polyps in familial adenomatous polyposis—a pilot study. *Eur J Cancer* 1995;31A(7-8):1160-5.
- Moghissi K, Dixon K, Thorpe JA, Stringer M, Moore PJ. The role of photodynamic therapy (PDT) in inoperable oesophageal cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17(2):95-100.
- Moghissi K, Dixon K, Stringer M, Freeman T, Thorpe A, Brown S. The place of bronchoscopic photodynamic therapy in advanced unresectable lung cancer: experience of 100 cases. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;5(1):1-6.
- Moghissi K. Surgical resection for Stage I cancer of the oesophagus and cardia. *Br J Surg* 1992;79:935-7.
- Morey SS. American Urological Association issues guidelines on the management of bladder cancer. *Am Fam Physician* 2000;61(12):3734, 3736.
- Morton CA, Whitehurst C, Moseley H, McColl JH, Moore JV, Mackie RM. Comparison of photodynamic therapy with cryotherapy in the treatment of Bowen's disease. *Br J Dermatol* 1996;135(5):766-71.
- Moskal TL, Dougherty TJ, Urschel JD, Antkowiak JG, Regal AM, Driscoll DL, Takita H. Operation and photodynamic therapy for pleural mesothelioma: 6-year follow-up. *Ann Thorac Surg* 1998;66(4):1128-33.
- Narayan S, Sivak MV Jr. Palliation of esophageal carcinoma. Laser and photodynamic therapy [recension]. *Chest Surg Clin North Am* 1994;4(2):347-67.
- National Cancer Institute. Surveillance epidemiology and results: esophagus cancer (invasive). Disponible : http://seer.cancer.gov/csr/1973_1999/esoph.pdf (page consultée le 9 juillet 2002).
- National Cancer Institute. Surveillance epidemiology and results: lung and bronchus cancer (invasive). Disponible : http://seer.cancer.gov/csr/1973_1999/lung.pdf (page consultée le 9 juillet 2002).
- National Cancer Institute. Surveillance epidemiology and results: urinary bladder cancer (invasive and in situ). Disponible : http://seer.cancer.gov/csr/1973_1999/bladder.pdf (page consultée le 9 juillet 2002).
- Ninane V. La photothérapie dans le traitement des cancers bronchiques. *Rev Mal Respir* novembre 1999;16(4 Pt 2):633-9.
- Nishioka NS. Photodynamic therapy and the GI tract. Gastrointestinal Unit, Massachusetts General Hospital, Boston MA, 1999 [recension inédite].

- Nishioka NS. Drug, light and oxygen: a dynamic combination in the clinic. *Gastroenterology* 1998;114:604-6.
- Nseyo UO, DeHaven J, Dougherty TJ, Potter WR, Merrill DL, Lundahl SL, Lamm DL. Photodynamic therapy (PDT) in the treatment of patients with resistant superficial bladder cancer: a long-term experience. *J Clin Laser Med Surg* 1998a;16(1):61-8.
- Nseyo UO, Shumaker B, Klein EA, Sutherland K. Photodynamic therapy using porfimer sodium as an alternative to cystectomy in patients with refractory transitional cell carcinoma in situ of the bladder. Bladder Photofrin study group. *J Urol* 1998b;160(1):39-44.
- Overholt BF, Panjehpour M. Photodynamic therapy in the management of Barrett's esophagus with dysplasia. *J Gastrointest Surg* 2000;4(2):129-30.
- Overholt BF, Panjehpour M, Haydek JM. Photodynamic therapy for Barrett's esophagus: follow-up in 100 patients. *Gastrointest Endosc* 1999;49:1-7.
- Overholt BF. Results of photodynamic therapy in Barrett's esophagus: A review. *Can J Gastroenterol* juin 1999;13(5):393-6.
- Overholt BF, Panjehpour M. Photodynamic therapy for Barrett's esophagus: clinical update. *Am J Gastroenterol* 1996a;91:1719-23.
- Overholt BF, Panjehpour M. Photodynamic therapy in Barrett's esophagus. *J Clin Laser Med Surg* octobre 1996b;14(5):245-9.
- Overholt BF, Panjehpour M. Barrett's esophagus: photodynamic therapy for ablation of dysplasia, reduction of specialized mucosa, and treatment of superficial esophageal cancer. *Gastrointest Endosc* 1995a;42:64-70.
- Overholt BF, Panjehpour M. Photodynamic therapy in Barrett's esophagus: reduction of specialized mucosa, ablation of dysplasia and treatment of superficial esophageal cancer. *Sem Surg Oncol* 1995b;11:372-6.
- Panjehpour M, Overholt BF, Haydek JM, Lee SG. Results of photodynamic therapy for ablation of dysplasia and early cancer in Barrett's esophagus and effect of oral steroids on stricture formation. *Am J Gastroenterol* 2000;95(9):2177-84.
- Pass HI, Temeck BK, Kranda K, Thomas G, Russo A, Smith P, et al. Phase III randomized trial of surgery with or without intraoperative photodynamic therapy and postoperative immunochemotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Surg Oncol* 1997;4(8):628-33.
- Patterson MS, Wilson BC. Photodynamic therapy. Dans : Dyh JV, réd. *The modern technology of radiation oncology*. Madison Medical Physics Publishing; 1999 : 941-80.
- Peterson WG, Mayrand S. Oesophage. Dans : Thomson ABR, Shaffer EA, réd. *Principes fondamentaux de gastro-entérologie*. Edmonton : Association canadienne de gastro-entérologie; 2000:101-45.
- Poniec RJ, Kimmey MB. Endoscopic therapy of esophageal cancer (recension). *Surg Clin North Am* 1997;77(5):1197-217.

- PSL Group (2002). Photofrin photodynamic therapy for treating Barrett's esophagus. Disponible : <http://www.pslgroup.com/dg/1dfc-4a.htm>.
- Rivellse MJ, Bauman CR. Photodynamic therapy of eye diseases. *J Ophthalmic Nurs Technol* 2000;19(3):134-41.
- Sampliner RE, and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Updated guidelines for the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus—Practice guidelines. *Am J Gastroenterol* 2002;97(8):1888-95.
- Sampliner RE and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines on the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1028-32.
- Santé Canada, Direction générale de la santé de la population et de la santé publique. Cancer du poumon : lignes directrices pour le traitement des échantillons et la déclaration du stade des tumeurs (2002). Disponible : http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/lung-poumon/kg_i_f.html (page consultée le 1^{er} avril 2004).
- Santé Canada. Programme des produits thérapeutiques. Base de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP). Disponible : <http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/drugs-dpd/> (page consultée le 15 janvier 2003).
- Savary JF, Grosjean P, Monnier P, Fontollet C, Wagnieres G, Braichotte D, van den Bergh H. Photodynamic therapy of early squamous cell carcinomas of the esophagus: a review of 31 cases. *Endoscopy* 1998;30(3):258-65.
- Scheider DM, Siemens M, Cirocco M, Haber GB, Kandel G, Kortan P, Marcon NE. Photodynamic therapy for the treatment of tumor ingrowth in expandable esophageal stents. *Endoscopy* 1997;29(4):271-4.
- Schnell TG, Sontag SJ, Chejfec G, Aranha G, Metz A, O'Connell S, et al. Long-term nonsurgical management of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Gastroenterology* 2001;120:1607-19.
- Shaheen NJ, Crosby MA, Bozyski EM, Sandler RS. Is there publication bias in the reporting of cancer risk in Barrett's esophagus? *Gastroenterology* 2000;119:333-8.
- Shaheen N, Ransohoff DF. Gastroesophageal reflux, Barrett esophagus, and esophageal cancer—Scientific review. *J Am Med Assoc* 2002;287(15):1972-81.
- Sharman WM, Allen CM, van Lier JE. Photodynamic therapeutics: basic principles and clinical applications. *Drug Discov Today* 1999;4(11):507-17.
- Sharpe DAC, Moghissi K. Resectional surgery in carcinoma of the oesophagus and cardia; what influences long-term survival? *Eur J Cardiothorac Surg* 1996;10:359-64.
- Shikowitz MJ, Abramson AL, Freeman K, Steinberg BM, Nouri M. Efficacy of DHE photodynamic therapy for respiratory papillomatosis: immediate and long-term results. *Laryngoscope* 1998;108(7):962-7.

- Sibata CH, Colussi VC, Olenick NL, Kinsella TJ. Photodynamic therapy in oncology [recension]. *Expert Opin Pharmacother* 2001;2(6):917-27.
- Sibille A, Lambert R, Souquet JC, Sabben G, Descos F. Long-term survival after photodynamic therapy for esophageal cancer. *Gastroenterology* 1995;108(2):337-44.
- Smith R, Hahn S. Photodynamic therapy. *Curr Probl Cancer* 2002;26:61-108.
- Spechler SJ. Barrett's Esophagus. Clinical practice. *N Engl J Med* 2002a;346(11):836-42.
- Spechler SJ. Management of Barrett's esophagus. Up to date 2002b:1-14. Disponible : http://www.uptodate.com/patient_info/topicpages/topics/EsophDis/10231.asp (page consultée le 17 janvier 2003).
- Stables GI, Ash DV. Photodynamic therapy. *Cancer Treat Rev* 1995;21(4):311-23.
- Star WM. Light dosimetry in vivo. *Phys Med Biol* 1997;42:763-87.
- Statistique Canada. Tables de mortalité pour le Canada, les provinces et les territoires. Disponible : <http://www.statcan.ca/Daily/Francais/020823/q020823f.htm> (page consultée le 25 juillet 2002).
- Sturgess RP, Morris AI. Metal stents in the oesophagus. *Gut* 1995;37(5):593-4.
- Swisher SG, Deford L, Merriman KW, Walsh GL, Smythe R, Vaporicyan A, et al. Effects of operative volume on morbidity, mortality, and hospital use after esophagectomy for cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:1126-32.
- Teppo E. Nd:YAG Laser: versatile material works in diverse applications. *Photonics Design & Solutions, Photonics Spectra*; 1998:135-8.
- Union internationale contre le cancer. TNM classification of malignant tumours. Sobin LH, Wittekind C, réd. 6^e éd. New York : J Wiley; 2002.
- Van den Boogert J, van Hillegersberg R, Siersema PD, de Bruin RWF, Tilanus HW. Endoscopic ablation therapy for Barrett's esophagus with high-grade dysplasia: a review. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1153-60.
- Vulcan TG, Zhu TC, Rodriguez CE, Hsi A, Fraker DL, Baas P, et al. Comparison between isotropic and nonisotropic dosimetry systems during intraperitoneal photodynamic therapy. *Lasers Surg Med* 2000;26(3):292-301.
- Walther MM, Delaney TF, Smith PD, Friauf WF, Thomas GF, Shawker TH, et al. Phase I trial of photodynamic therapy in the treatment of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology* 1997;50(2):199-206.
- Wang KK, Sampliner RE. Mucosal ablation therapy of Barrett esophagus. *Mayo Clinic Proc* 2001;76(4):433-7.
- World Cancer Research International. Research and Cancer in International Sciences (bulletins, 1997). Disponible : <http://206.239.24.80/research/researchandcancer.lasso?> (page consultée le 23 mars 2002).

**Agence d'évaluation
des technologies
et des modes
d'intervention en santé**

Québec

