

L'effet du délai de la radiothérapie adjuvante sans chimiothérapie sur les résultats du traitement conservateur du cancer du sein

Revue systématique

RÉSUMÉ

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



L'effet du délai de la radiothérapie adjuvante sans chimiothérapie sur les résultats du traitement conservateur du cancer du sein

Revue systématique

Rapport préparé pour l'AETMIS par

Rolf Heinmüller

Juillet 2006

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 ainsi que le résumé anglais, intitulé *The Effect of Delay in Adjuvant Radiotherapy without Chemotherapy on the Outcomes of Conservative Breast Cancer Treatment: A Systematic Review*, sont également offerts en format PDF dans le site Web de l'Agence.

RÉVISION SCIENTIFIQUE

Alicia Framarin, directrice scientifique adjointe

RÉVISION LINGUISTIQUE

Suzie Toutant

MONTAGE ET COORDINATION INTERNE

Jocelyne Guillot

CORRECTION D'ÉPREUVES

Suzie Toutant

VÉRIFICATION BIBLIOGRAPHIQUE

Denis Santerre

COORDINATION

Lise-Ann Davignon

COMMUNICATIONS

Diane Guilbault

Richard Lavoie

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). L'effet du délai de la radiothérapie adjuvante sans chimiothérapie sur les résultats du traitement conservateur du cancer du sein : revue systématique. Rapport préparé par Rolf Heinmüller (AETMIS 06-07). Montréal : AETMIS, 2006, xvi-72 p.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2006

Bibliothèque et Archives Canada, 2006

ISBN 2-550-46149-5 (version imprimée)

ISBN 2-550-46150-9 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2006.

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 Juan Roberto Iglesias,
médecin, président-directeur général de l'AETMIS,
Montréal, Québec

D^{re} Véronique Déry,
médecin spécialiste en santé publique, directrice générale et
scientifique

D^r Reiner Banken,
médecin, directeur général adjoint au développement et aux
partenariats

D^{re} Alicia Framarin,
médecin, directrice scientifique adjointe

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^{re} Marie-Dominique Beaulieu,
médecin en médecine familiale, titulaire de la Chaire Docteur
Sadok Besroun en médecine familiale, CHUM, et chercheure,
Unité de recherche évaluative, Pavillon Notre-Dame, CHUM,
Montréal

D^{re} Suzanne Claveau,
médecin en microbiologie-infectiologie, Hôtel-Dieu de Québec,
CHUQ, Québec

M. Roger Jacob,
ingénieur biomédical, coordonnateur, Immobilisations et
équipements médicaux, Agence de la santé et des services
sociaux 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 de
la recherche et directeur du département d'obstétrique-
gynécologie, CHUS, Sherbrooke

D^r Réginald Nadeau,
médecin spécialiste en cardiologie, Hôpital du Sacré-Cœur,
Montréal, et membre du conseil d'administration du Conseil
du médicament du Québec, Québec

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



L'effet du délai de la radiothérapie adjuvante sans chimiothérapie sur les résultats du traitement conservateur du cancer du sein : revue systématique

Attendre pendant des semaines un traitement pour le cancer est une source d'inquiétude autant pour les patients et leur famille que pour les soignants. Ces dernières années, le Québec a déployé des efforts importants afin de contrôler les délais d'attente pour les chirurgies et les traitements du cancer. Mais au-delà de l'inquiétude certaine que ces périodes d'attente suscitent, les discours professionnels et scientifiques concernant les effets des délais d'attente sur les résultats du traitement sont souvent contradictoires.

Dans ce contexte, la Direction de la lutte contre le cancer du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a demandé à l'AETMIS de se pencher sur la question des délais de la radiothérapie adjuvante (sans chimiothérapie) du cancer du sein après une chirurgie mammaire conservatrice.

Le but du présent rapport est d'établir si les délais actuels compromettent la réussite du traitement, s'il existe un délai médicalement acceptable et s'il est possible de déterminer quelles patientes sont susceptibles de voir leur pronostic se détériorer pendant l'attente afin de les traiter avant d'autres qui le sont moins. Pour ce faire, le présent rapport va au-delà des revues existantes en analysant comment les études originales ont pu répondre aux défis méthodologiques particuliers de la recherche sur l'effet des délais sur la survie et la récurrence du cancer du sein, et comment les limites relevées influent sur la validité des résultats. L'analyse fait ressortir l'importance de bien définir la période à laquelle le délai fait référence afin de pouvoir comparer les résultats des études ou de situations concrètes dans un contexte donné.

Sous réserve des problèmes méthodologiques notés, qui peuvent conduire à une sous-estimation ou à une surestimation de l'effet des délais, la présente analyse indique une augmentation du risque de récurrence locale due au délai d'attente. Les informations disponibles ne permettent pas de cibler un groupe qui ne serait pas vulnérable au délai de la radiothérapie afin de mieux gérer les listes d'attente, et il restera difficile de déterminer s'il existe un délai limite à partir duquel le pronostic se détériore. La survie pourrait également être compromise, mais l'effet moyen est forcément plus faible que l'effet sur le contrôle local et correspond au faible effet de l'absence de radiothérapie sur la survie.

Le Canada et le Québec doivent continuer les efforts importants déployés ces dernières années pour réduire au maximum les délais d'attente afin d'éviter que des femmes perdent des chances de survie sans récurrence et de réduire l'inquiétude qu'engendre l'attente d'un traitement.

En soumettant ce rapport, l'AETMIS souhaite contribuer à l'amélioration des résultats du traitement dans l'intérêt des femmes atteintes du cancer du sein.

Dr Juan Roberto Iglesias
Président-directeur général

REMERCIEMENTS

Le présent rapport a été préparé par le **D^r Rolf Heinmüller**, Dr. Med. (hygiène tropicale), spécialisation en médecine générale, candidat au doctorat (épidémiologie et biostatistique), chercheur-consultant, à la demande de l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS).

Les personnes suivantes ont contribué à la préparation de ce rapport en fournissant soutien, information et conseils clés :

le **D^r Raghu Rajan** a fourni de l'information complémentaire sur son étude;

M^{me} Louise Turgeon, du ministère de la Santé et des Services sociaux, nous a communiqué et a commenté les statistiques du Système de gestion de l'accès aux services (SGAS);

M^{me} Micheline Gagnon et **M. Carl Côté**, du Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ), ont extrait et vérifié des informations spécifiques de la base de données du SGAS;

le **D^r Stéphane Perron**, à une étape préalable au présent travail, a reconnu le besoin et a ouvert la voie à une évaluation axée sur les aspects méthodologiques.

L'Agence aimerait également remercier les lecteurs externes pour leurs précieux commentaires :

D^{re} Nicole Hébert-Croteau, médecin-conseil, direction des systèmes de soins et services, Institut national de santé publique du Québec, Montréal (Québec)

D^{re} Isabelle Germain, radio-oncologue, professeure agrégée, Hôtel-Dieu de Québec, CHUQ (Québec)

Pr^s Serge Koscielny, service de biostatistique et d'épidémiologie, Institut Gustave-Roussy, Villejuif (France)

D^r William Mackillop, professeur et directeur, département de santé communautaire et d'épidémiologie, Queen's University, et radio-oncologue principal, Kingston Regional Cancer Care, Kingston (Ontario)

D^r Richard Margolese, directeur, département d'oncologie, Hôpital général juif, Montréal (Québec)

Pr^e Michèle Rivard, professeure titulaire, département de médecine sociale et préventive, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal (Québec)

DIVULGATION DE CONFLITS D'INTÉRÊTS

Aucun conflit à signaler.

RÉSUMÉ

Attendre pendant des semaines un traitement pour le cancer est une source d'inquiétude autant pour les patients et leur famille que pour les soignants. L'existence d'une théorie répandue dans la communauté médicale et dans la population selon laquelle il est impératif de traiter un cancer aussitôt que possible, le fait que le public est mieux informé sur les questions de santé et la médiatisation efficace des expériences de certains patients alimentent cette inquiétude. Or, les résultats des études sur les facteurs déterminants des résultats post-traitement ne montrent pas que le délai d'attente a une influence dramatique.

Par ailleurs, certaines nouvelles techniques de diagnostic et de traitement du cancer imposent des coûts accablants au système de santé et entraînent des mesures de rationnement ou des problèmes organisationnels (à cause du manque de ressources, par exemple), ce qui peut donner lieu à des délais d'attente. C'est alors que d'importantes questions se posent :

- *Les délais actuels compromettent-ils la réussite du traitement ?*
- *Existe-t-il un délai médicalement acceptable ?*
- *Peut-on déterminer quelles patientes sont susceptibles de voir leur pronostic se détériorer pendant l'attente afin de les traiter avant d'autres qui le sont moins ?*

Les réponses courantes à ces questions, dans le discours professionnel et scientifique, sont contradictoires et ne satisfont pas de nombreux intervenants et, surtout, de nombreuses patientes. La présente évaluation s'inscrit dans ce contexte complexe et controversé pour répondre à une demande de la Direction de la lutte contre le cancer du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Le rapport présente une revue des études originales et secondaires ayant examiné ces questions pour la *radiothérapie adjuvante (sans chimiothérapie) du cancer du sein* après une chirurgie mammaire conservatrice. Il va au-delà des revues existantes en analysant comment les études originales ont pu répondre aux défis méthodologiques particuliers de la recherche sur l'effet des délais et comment les limites relevées influent sur la validité des résultats.

Définition des délais

Dans le présent rapport, délai fait référence à la période de temps comprise entre la chirurgie conservatrice et le début de la radiothérapie adjuvante. Cette définition est biologiquement justifiée pour l'analyse de l'effet du délai sur le *contrôle local*, car au moment de l'exérèse complète d'une tumeur, une *horloge locale* (celle du siège tumoral) peut être considérée comme remise à zéro.

Mais il y a aussi une *horloge systémique* indiquant le temps durant lequel des cellules cancéreuses peuvent se disséminer dans l'organisme, dont dépend la *survie*. La dissémination peut rester longtemps occulte, mais elle débute souvent avant le premier traitement chirurgical et pourrait continuer après si l'exérèse n'est pas complète ou si la radiothérapie adjuvante est retardée. Par conséquent, l'analyse de l'effet du délai sur la *survie* devrait tenir compte, en plus du délai entre la chirurgie et la radiothérapie, du temps total d'évolution de la maladie à partir de l'apparition des premiers symptômes ou du premier contact de la patiente avec le système de santé, puisque le moment précis d'apparition du cancer ne peut être entièrement capté par des indicateurs cliniques.

Voilà ce que nous appellerons les « délais de traitement », déterminés par rapport à l'apparition de la maladie et aux étapes clés de son évolution et de son traitement. Ces délais peuvent cependant être confondus avec d'autres qui se définissent par rapport à des responsabilités. Ainsi, des hôpitaux et des organismes qui émettent des lignes directrices considèrent souvent le délai à partir du moment de la première consultation au service d'oncologie ou du moment où toutes les conditions sont réunies pour le traitement (c'est-à-dire de la date où la patiente est « médicalement prête ») jusqu'au début de la radiothérapie.

Situation actuelle au Canada et au Québec

Au Canada, les lignes directrices de l'Association médicale canadienne (AMC) recommandent un délai maximal de quatre semaines entre le diagnostic et la *chirurgie* dans les cas de cancer du sein. Il est également recommandé que, en l'absence de chimiothérapie, la *radiothérapie* soit effectuée « aussitôt que possible, au plus tard 12 semaines après la chirurgie ». Tout récemment, plusieurs organisations médicales canadiennes, y compris l'AMC, ont proposé une cible de 10 jours ouvrables pour le délai entre le moment où la patiente est orientée vers un spécialiste après la chirurgie et la consultation en radio-oncologie, et de 10 jours ouvrables pour le délai entre cette consultation et le début de la radiothérapie, ce qui représente environ quatre semaines mais exclut l'intervalle entre la chirurgie et l'orientation vers le service de radiothérapie.

Au Québec, un travail important a été accompli ces dernières années afin de raccourcir les délais d'attente en radio-oncologie. Les statistiques calculées à partir de la base de données du système de gestion de l'accès aux services (SGAS) montrent une diminution notable des délais à partir du moment où la patiente est « médicalement prête » à commencer la radiothérapie. Ainsi, à l'automne 2005, le système n'enregistrait aucune patiente qui attendait depuis huit semaines ou plus pour une radiothérapie du cancer du sein, ce qui ne signifie pas pour autant que les délais ont été éliminés. En effet, les données d'un seul centre hospitalier québécois montrent que le délai médian d'attente entre la chirurgie et la radiothérapie (sans chimiothérapie) était de 10,1 semaines en 2004-2005, et que le délai calculé à partir du moment où la patiente est « médicalement prête » à commencer la radiothérapie représente la moitié de la période comprise entre la chirurgie et la radiothérapie.

Résultats de la présente revue systématique sur les effets des délais d'attente sur la survie et la récurrence du cancer du sein

Quatre revues systématiques et une méta-analyse ont été publiées sur le sujet. L'ensemble de ces études ont des limites méthodologiques et arrivent à des conclusions divergentes, même si la plupart des auteurs concluent prudemment qu'il faut tenter de réduire au maximum les délais d'attente. Étant donné ces divergences, 10 études originales ont été décrites et analysées dans le présent rapport dans le but de mettre en relief les aspects méthodologiques des études qui sont associés à des biais et ont pu conduire à des sous-estimations ou à des surestimations de l'effet des délais sur le succès des traitements du cancer du sein sur le plan de la survie et des récurrences locales, régionales ou à distance. À l'aide de graphiques et de tableaux, nous avons fait ressortir l'hétérogénéité des études quant au nombre et aux caractéristiques des patientes, aux caractéristiques tumorales, à la période de l'étude, aux catégories de délais, à la durée du suivi, etc. La plupart des auteurs n'ont pas tenu compte de cette hétérogénéité ni d'autres sources de biais dans leurs calculs des effets des délais sur la réussite du traitement.

La majorité des études ont été réalisées à partir des patientes d'un seul établissement, recrutées seulement au début de la radiothérapie. Les patientes décédées ou ayant eu une

récidive pendant la période d'attente ne sont donc pas incluses. Par ailleurs, dans certaines études, les groupes ayant eu un plus long délai ont eu également un suivi plus court, et les patientes réopérées ont été classées selon la date de leur première chirurgie. De plus, les études ne sont pas explicites sur la possibilité d'un biais d'indication, c'est-à-dire que les patientes dont le risque était évalué comme plus élevé par leur médecin aient moins attendu pour la radiothérapie que celles qui étaient considérées comme à moindre risque. Ces facteurs, parmi d'autres, ont pu introduire une sous-estimation de l'effet du délai sur les résultats du traitement du cancer du sein.

D'autres problèmes méthodologiques sont la cause de biais à direction inconnue. Citons, par exemple, l'absence de renseignements sur le nombre et les raisons des perdus de vue, la détermination arbitraire des catégories de délais et l'absence de contrôle statistique de facteurs tels que la durée totale de la maladie, le grade histologique ou la présence de marges de résection chirurgicale envahies.

En ce qui concerne l'effet des délais sur la récurrence locale, la majorité des études originales ont obtenu des résultats non significatifs. Or, le regroupement des résultats des études originales, réalisé pour surmonter le manque de puissance statistique de chaque étude individuelle, permet d'observer une tendance vers une augmentation du risque de récurrence locale au fur et à mesure que les délais s'allongent.

Ni les études originales ni leur regroupement ne permettent de discerner l'existence d'un délai limite ou « acceptable » à l'intérieur duquel le pronostic ne serait pas compromis. Comme il est impossible d'indiquer comment changerait l'effet selon le délai, on ne peut qu'exprimer cet effet de manière simplifiée, en tant qu'effet constant. Les deux études originales les mieux contrôlées et les plus récentes obtiennent un risque relatif statistiquement significatif indiquant que chaque mois de délai multiplierait le risque de récurrence locale par 1,1 ou 1,2. L'effet du délai d'attente sur la survie a été moins étudié. Selon les résultats d'une seule étude récente, bien contrôlée, chaque mois de délai multiplierait le risque de mortalité par 1,05.

Limites de la présente évaluation

La présente évaluation est nécessairement limitée par les lacunes des études originales sur lesquelles elle se fonde : bien que les études plus récentes parues après les études secondaires évaluées ici soient de meilleure qualité méthodologique, les résultats conservent d'importantes incertitudes. Ainsi, les données existantes ne permettent pas de se prononcer sur :

- la *vraie forme de la relation dose-effet* de l'attente de la radiothérapie et la question d'un éventuel délai limite;
- la différence dans l'effet du délai par *sous-groupes selon les profils de risque*; et
- l'importance d'autres *indicateurs de résultat* : qualité de vie, y compris les effets psychologiques à long terme, les conséquences sur le plan esthétique et autres séquelles.

Certaines difficultés méthodologiques sont *inhérentes* à la recherche *observationnelle* qui veut comparer l'effet de délais de *différentes durées*. Ces difficultés *persisteront* même si les plans d'étude s'améliorent. La faiblesse la plus souvent soulevée est la nature « rétrospective » du plan de recherche. Pourtant, même un plan d'étude et une collecte de données prospectifs ne pourraient pas facilement éliminer l'effet de confusion engendré par le traitement accéléré de certaines femmes perçues comme à risque élevé. De plus, la randomisation des patientes dans différentes catégories de délais d'attente est inacceptable. D'où l'importance d'exploiter au maximum les données existantes.

En conclusion

La réponse aux trois questions de départ de ce rapport est donnée sous réserve des problèmes méthodologiques notés, qui peuvent conduire à une sous-estimation ou à une surestimation du risque de récurrence sans que l'on connaisse toujours la direction du biais. La réponse est différente pour la population, d'une part, et la patiente individuelle, d'autre part.

- Moyenne de toutes les patientes :
 - À la lumière des résultats des études de plus grande qualité les plus récentes réalisées au Québec, il est possible que le risque de récurrence locale puisse se multiplier par 1,1 à 1,2 (IC : de 1,0 à 1,4) pour chaque mois d'attente ajouté au délai minimal nécessaire.
 - Les études originales n'ont pas cherché la forme de la relation entre le délai et la récurrence locale, et celle-ci restera difficile à clarifier, tout comme l'existence d'un délai limite à partir duquel le pronostic se détériore.
 - L'effet moyen sur la survie est forcément plus faible que l'effet sur le contrôle local, et correspond au faible effet de l'absence de radiothérapie sur la survie.
- Patiente individuelle :
 - Le risque de récurrence locale dû au délai de la radiothérapie est probablement fort variable. Certaines patientes pourront souffrir rapidement des conséquences indésirables d'un délai, tandis que pour d'autres, la détérioration du pronostic pourrait être insignifiante. Comme il est impossible de déterminer exactement le profil de risque d'une patiente donnée, il est plausible que le pronostic de certaines patientes se détériore à cause du délai de la radiothérapie.
 - On ne peut exclure que l'effet du délai sur la survie soit aussi variable, mais on ne dispose d'aucune information à ce sujet.

Les informations disponibles ne permettent pas de déterminer un groupe qui ne serait pas vulnérable au délai de la radiothérapie. De meilleures études pourront permettre d'estimer l'effet moyen du délai pour l'ensemble des patientes avec plus de précision et moins de biais, mais le problème de l'imprécision de la prédiction individuelle restera entier.

Le Canada et le Québec doivent continuer les efforts importants déployés ces dernières années pour réduire au maximum les délais d'attente afin d'éviter que des femmes perdent des chances de survie sans récurrence et de réduire l'inquiétude qu'engendre l'attente d'un traitement.

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

Québec

