

**L'effet du délai de la radiothérapie
adjuvante sans chimiothérapie
sur les résultats du traitement
conservateur du cancer du sein
(édition révisée)**

Revue systématique

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 (édition révisée)

Revue systématique

Rapport préparé pour l'AETMIS par

Rolf Heinmüller

Novembre 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 est également offert 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 (édition révisée) : 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 2-550-48437-1 (version imprimée)
ISBN 978-2-550-48437-0 (version imprimée)
ISBN 2-550-48438-X (PDF)
ISBN 978-2-550-48438-7 (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 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 dans les études examinées, 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, et elle ne doit être interprétée que comme une approximation du risque à cause de l'incertitude relevant des limites méthodologiques de la littérature scientifique disponible à l'heure actuelle.

■ Moyenne de toutes les patientes :

Il faut réitérer que la réponse se fonde sur les résultats des neuf études examinées (voir l'annexe C) et tient compte des problèmes méthodologiques notés dans ces études. Comme nous l'avons préalablement mentionné, certains de ces problèmes font *sous-estimer* le risque de récurrence, tandis que la direction du biais causé par d'autres reste inconnue. En effet, même les études de meilleure qualité ne nous permettent pas de chiffrer avec certitude le risque excédentaire de récurrence locale lié aux délais de la radiothérapie pour les femmes atteintes du cancer du sein après une chirurgie mammaire conservatrice sans chimiothérapie. Les informations disponibles ne permettent pas d'exclure que le risque soit nul, faible ou important.

- Les résultats des études de plus grande qualité les plus récentes réalisées au Québec semblent indiquer que le risque de récurrence locale pourrait se multiplier par 1,1 à 1,2 pour chaque mois d'attente ajouté au délai minimal nécessaire, soit une augmentation de 10 à 20 %.
- Toutefois, étant donné l'incertitude entourant les résultats de ces études, on ne peut exclure un risque excédentaire de 0 % ni de 40 % ou plus pour chaque mois d'attente additionnel.
- 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 du risque pour une femme donnée 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.

LISTE DES ABRÉVIATIONS ET DES ACRONYMES

AMC	Association médicale canadienne
ATA	Alliance sur les temps d'attente
CHUQ	Centre hospitalier universitaire de Québec
CMQ	Collège des médecins du Québec
CQLC	Conseil québécois de lutte contre le cancer
EBCTCG	<i>Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group</i>
EIC	<i>Extensive intraductal component</i> (composante intracanalair extensiv)
IC	Intervalle de confiance
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NCI	National Cancer Institute
QRI	Quotient de risque instantané (<i>hazard ratio</i>)
RC	Rapport de cotes (<i>odds ratio</i>)
RR	Risque relatif
SCC	Société canadienne du cancer
SGAS	Système de gestion de l'accès aux services
TNM	Sigle du système de classification de l'état d'avancement des tumeurs. T = tumeur, N = ganglions lymphatiques (de l'anglais <i>node</i>), M = métastases.

Analyse de survie

Méthode statistique servant à analyser le temps passé entre l'instauration d'un traitement ou d'une intervention jusqu'à l'apparition d'un événement d'intérêt (dans ce rapport : une récurrence ou la mort). Cette méthode permet d'utiliser des données incomplètes, c'est-à-dire des données portant sur les personnes chez qui l'événement ne s'est pas produit pendant la durée du suivi, soit parce que l'observation s'est terminée avant que l'événement se produise, soit parce que la personne s'est retirée de l'étude. Voir également **courbe de survie** et **incidence cumulative**.

Chimiothérapie adjuvante

Voir **thérapie systémique adjuvante**.

Chirurgie mammaire conservatrice

Traitement chirurgical à visée curative du cancer du sein qui enlève la tumeur cancéreuse sans amputer la totalité du sein, contrairement à la **mastectomie**, qu'elle a aujourd'hui largement remplacée (voir la section 2.1). Il y a plusieurs variantes : exérèse-biopsie, exérèse large (qui peuvent équivaloir à une tumorectomie), segmentectomie, quadrantectomie, mastectomie partielle (ce dernier terme incluant parfois les autres). Le volume de tissu (à l'œil nu) normal enlevé avec la tumeur augmente dans le même ordre.

Classification TNM

Voir **stade tumoral**.

Complément d'irradiation (*boost*)

Voir **radiothérapie adjuvante**.

Composante intracanalairre extensive (*extensive intraductal component : EIC*)

Certaines patientes atteintes du cancer du sein présentent, *en plus* d'un carcinome infiltrant, un carcinome *intracanalairre* (donc *non* infiltrant), tant à l'intérieur de la tumeur proprement dite que dans le tissu avoisinant. La présence d'une composante intracanalairre extensive est parfois considérée comme un *facteur de risque de récurrence locale*, mais son importance semble moindre depuis l'évaluation systématique des **marges de résection**.

Courbe de survie

Résultat typique d'une **analyse de survie** : courbe montrant la probabilité *décroissant* avec le temps de ne pas avoir subi un certain événement (dans le présent rapport : une récurrence ou la mort).

Cox

Nom de la méthode la plus répandue de *régression* en **analyse de survie**. Elle est utilisée pour déterminer dans quelle mesure différentes variables pronostiques sont associées à l'apparition d'un événement dans le temps. Les suppositions s'apparentent à celles de la méthode de Kaplan-Meier.

Curiethérapie

Radiothérapie interne, par implant de produit irradiant. Voir **radiothérapie adjuvante**.

Différenciation histologique

Degré auquel l'organisation microscopique du tissu cancéreux ressemble à celle du tissu normal. Une bonne différenciation indique un bon pronostic. Par contre, une faible différenciation est signe d'un cancer plutôt agressif. La différenciation histologique est l'une des trois composantes du **grade histologique**. Voir également l'annexe D.

Entrée tardive (*late entry*)

Cas spécial en **analyse de survie** où l'observation des (ou de certains) sujets commence *après* le temps zéro et où un certain nombre d'autres sujets pertinents pour l'étude sont exclus de l'observation parce qu'ils n'ont pas « survécu » jusqu'à leur entrée dans l'étude. Cette situation enfreint l'une des suppositions des méthodes de Kaplan-Meier et de Cox et nécessite une technique d'analyse spécialisée. Voir la section 5.3.2.2 et l'annexe G.

Exérèse

Voir **chirurgie mammaire conservatrice**.

Grade histologique

Évaluation microscopique des signes d'agressivité d'une tumeur. Le grade I indique un pronostic relativement bon, le grade III, le pire pronostic. Le grade histologique s'évalue à partir des trois aspects suivants : la **différenciation histologique**, le **grade nucléaire** et la fréquence des mitoses (cellules en phase de duplication). Voir l'explication détaillée à l'annexe D.

Grade nucléaire

Degré auquel l'aspect microscopique des noyaux cellulaires s'écarte de la normale. Le grade nucléaire est l'une des trois composantes du **grade histologique**. Voir également l'annexe D.

Hormonothérapie adjuvante

Voir **thérapie systémique adjuvante**.

Incidence cumulative

Estimation de la courbe de probabilité cumulative d'un événement (dans ce rapport, l'événement est un type de récurrence) qui aurait été directement observée si l'observation avait été complète (dans une situation où il y a des risques compétitifs). Cette définition d'incidence cumulative est celle qui s'applique dans la littérature scientifique portant sur les récurrences du cancer du sein. La courbe de l'incidence cumulative de la récurrence locale est généralement moins élevée que celle de la probabilité cumulative « nette », qui suppose que l'observation d'une récurrence locale n'est pas influencée par l'apparition d'autres types de récurrences (ce qui est faux si l'on parle de récurrence locale en présence de métastases à distance). La courbe de probabilité cumulative nette est le complément (ou l'image en miroir) de la **courbe de survie**.

Intervalle de confiance

Fourchette des valeurs probables autour de la valeur estimée. Un intervalle de confiance (IC) à 95 % indique que la vraie valeur du résultat se trouve à l'intérieur de la fourchette, avec une marge d'erreur de 5 %. Lorsqu'un résultat est statistiquement significatif, son intervalle de confiance exclut la valeur neutre.

Kaplan-Meier

Nom de la méthode la plus répandue d'**analyse de survie**. Cette méthode suppose, entre autres : que les événements causant l'incomplétude de certaines observations sont indépendants de l'événement d'intérêt, et que tous les sujets sont observés à partir du temps zéro (soit, selon l'échelle de temps choisie, l'apparition de symptômes de cancer, le début du traitement initial, etc.).

Marges de résection

Zone de sécurité entre les bords de la tumeur et ceux du tissu réséqué lors d'une **chirurgie mammaire conservatrice**. L'examen microscopique des marges déterminera si elles sont indemnes, proches, insuffisantes ou envahies. Des marges envahies sont considérées comme un *facteur de risque de récurrence locale*. Si les marges exemptes de cellules cancéreuses sont minces, elles sont appelées « proches » (le critère peut varier entre un et plusieurs millimètres).

Mastectomie

Amputation du sein, par opposition à la **chirurgie mammaire conservatrice**.

Méta-analyse

Revue systématique qui combine, à l'aide des techniques d'analyse statistique appropriées, les résultats quantitatifs de plusieurs études et calcule une valeur moyenne de l'indicateur de résultat choisi. La plupart des méta-analyses se fondent sur les résultats publiés dans les études originales et leurs variances.

Méta-régression

Méta-analyse qui quantifie l'influence de certaines caractéristiques des études sur la moyenne de l'effet étudié.

Proportion brute

Mesure de risque ou de probabilité obtenue par la division du nombre d'événements (décès, récurrences, etc.) par le nombre de personnes, épisodes, etc., étudiés. Méthode *déconseillée* si les observations sont incomplètes, car les résultats et leur comparaison intergroupes peuvent être biaisés de façon imprévisible, surtout si les proportions d'observations incomplètes par groupe varient. Voir **analyse de survie**.

Quadrantectomie

Variante de la **chirurgie mammaire conservatrice**.

Quotient de risque instantané (QRI) (*hazard ratio*)

Paramètre d'**analyse de survie** indiquant le risque qu'un sujet jusqu'à l'indemnité subisse l'événement étudié juste après ce moment.

Radiothérapie adjuvante

Thérapie par rayons ionisants appliquée après une **chirurgie mammaire conservatrice** dans le but de prévenir ou de retarder une récurrence locale.

Rapport de cotes (RC) (*odds ratio*)

Quotient de deux cotes. Celui-ci correspond aux « chances » qu'un événement se produise, par exemple, 1 sur 5 (sur un total de six essais, l'événement se produit une fois « contre » cinq fois où il ne se produit pas). Dans cet exemple, le rapport de cotes est de $1/5 = 0,2$. Il est différent du risque relatif au sens strict, dont le dénominateur contient le numérateur (soit, pour le même exemple : $1/[1 + 5] = 1/6 = 0,17$). Souvent, cette différence est pourtant négligeable (voir la définition du **risque relatif**).

Révision du matériel pathologique

Révision du spécimen histologique d'une tumeur aux fins d'une étude scientifique, juste avant l'analyse des données. Elle sera préférablement réalisée : a) par un seul pathologiste pour l'ensemble des spécimens ou par une équipe s'entendant sur une application harmonieuse des jugements morphologiques; et b) dans une période relativement courte, pour mieux assurer l'homogénéité des jugements, qui contiennent nécessairement un élément subjectif. Voir également **grade histologique** et l'annexe D.

Revue systématique

Synthèse des études portant sur un thème défini, fondée sur des méthodes explicites de recherche et d'analyse critique de la littérature scientifique. Une revue systématique ne calcule pas de moyenne des résultats évalués. Lorsqu'elle est complétée par une combinaison des résultats à l'aide des méthodes statistiques appropriées, elle est appelée **méta-analyse**.

Risque compétitif

Cas fréquent en **analyse de survie**, où un événement autre que l'événement étudié rend moins probable l'observation de l'événement d'intérêt ou change sa signification. Par exemple, dans la présente évaluation, l'apparition de métastases à distance chez une patiente peut rendre moins pertinente la surveillance d'une récurrence locale ou la rendre moins probable en raison de la survie raccourcie. Dans ce cas, l'une des suppositions des méthodes de Kaplan-Meier et de Cox sera enfreinte, et il faudra employer une technique d'analyse spécialisée pour estimer l'**incidence cumulative**. Voir la section 5.3.2.3.

Risque instantané

Voir **quotient de risque instantané**.

Risque relatif (RR)

Deux significations :

- 1) *Au sens strict*, non employé ici, quotient de deux **incidences cumulatives** ou probabilités, c'est-à-dire le risque de subir un événement pour un sujet du groupe expérimental divisé par le risque de subir l'événement pour un sujet du groupe témoin. Cela diffère du **quotient de risque instantané (QRI)** et du **rapport de cotes (RC)** selon la relation $RR < QRI < RC$.
- 2) *Au sens large*, employé dans le présent document, terme générique incorporant QRI et RC, qui devient valable là où tiennent les conditions de leur équivalence approximative : les risques absolus comparés sont faibles ($\leq 0,1$, par exemple), leur quotient n'est pas très différent (1,5, par exemple) de la valeur d'absence d'effet (1), et le temps d'observation est relativement court, de sorte que la proportion des patients ayant déjà subi l'événement reste petite (0,1, par exemple) (voir Rothman et Greenland [1998a], p. 37; et Green et Symons [1983], qui montrent cette équivalence même dans des conditions moins strictes).

Segmentectomie

Variante de la **chirurgie mammaire conservatrice**.

Signification clinique

Interprétation d'un effet dans la « vraie vie »; c'est la signification clinique qui guide la décision clinique et de santé publique. Elle n'est pas nécessairement reliée à la signification statistique, dépend du contexte, et implique un jugement clinique. Ainsi, la signification statistique ne permet souvent pas de conclure à la présence ou à l'absence d'un effet *cliniquement* significatif.

Signification statistique

Caractéristique d'un résultat qui indique que la probabilité de l'observer par hasard (valeur de p) est égale au seuil de signification fixé ou plus petite (ce seuil correspond généralement à une valeur de p égale à 0,05). Un résultat statistiquement significatif diffère d'une valeur neutre (soit 0 pour une différence, soit 1 pour un risque relatif) et survient par chance au maximum 1 fois sur 20. Il est, sous réserve de ces 5 % d'incertitude, incompatible avec l'hypothèse d'absence d'effet dans les données sous-jacentes, pourvu qu'il n'y ait pas de biais. Les tests de signification statistique dépendent fortement du nombre de cas observés.

Stade tumoral

Indicateur de *l'état d'avancement* d'une tumeur (généralement basé sur la **classification TNM**, par exemple, stade T2N1M0) ou le *stade pronostique* (dans le même exemple, stade IIB). Plus le stade est élevé, moins le pronostic est bon. Voir l'annexe D.

Survie

Voir **analyse de survie** et **courbe de survie**.

Thérapie systémique adjuvante

Thérapie médicamenteuse administrée après la chirurgie afin de prévenir l'apparition de métastases compromettant la survie (en outre, le contrôle local est amélioré). Une telle thérapie peut se fonder sur : a) un effet toxique direct (chimiothérapie); b) un blocage de l'effet hormonal dont dépendent les tumeurs présentant des récepteurs hormonaux (hormonothérapie); ou c) une stimulation des composantes du système immunologique qui s'attaquent aux cellules cancéreuses (immunothérapie).

Tumorectomie

Variante de la **chirurgie mammaire conservatrice**.

Type histologique

Indication du (type de) tissu d'origine probable d'une tumeur.

TABLE DES MATIÈRES

LA MISSION	i
AVANT-PROPOS	iii
REMERCIEMENTS.....	iv
RÉSUMÉ	v
LISTE DES ABRÉVIATIONS ET DES ACRONYMES	ix
GLOSSAIRE.....	x
1 INTRODUCTION.....	1
2 RADIOTHÉRAPIE ADJUVANTE ET DÉLAIS	2
2.1 Radiothérapie adjuvante des cancers du sein.....	2
2.2 Définition des délais	3
2.3 Délais actuels	4
3 MÉTHODE	7
4 CRITIQUE DES ÉTUDES SECONDAIRES.....	9
5 CRITIQUE DES ÉTUDES ORIGINALES	12
5.1 Sélection des études.....	12
5.2 Caractéristiques des études	14
5.3 Aspects méthodologiques	15
5.3.1 Plans d'étude et méthodes de collecte des données	16
5.3.2 Analyse des récurrences	18
5.3.3 Analyse des délais	20
5.3.4 Contrôle statistique des facteurs de confusion	23
6 SYNTHÈSE DES RÉSULTATS DES ÉTUDES	26
6.1 Récurrences locales	26
6.2 Survie.....	28
6.3 Forme observée de la relation délai-récession.....	29
6.4 Effet du délai selon le niveau de risque et la dose d'irradiation	30
6.5 Nouvelle publication.....	30
7 DISCUSSION	32
7.1 Limites de la présente évaluation	32

7.2	Applicabilité des résultats aux patientes individuelles	32
7.2.1	Effet moyen <i>versus</i> effet individuel.....	32
7.2.2	Précision d'un pronostic individuel.....	33
7.3	Peut-on généraliser les résultats ?.....	34
8	CONCLUSIONS.....	35
8.1	Réponses aux questions d'évaluation	35
8.2	Attendre d'autres études ou agir ?	36
ANNEXE A	Énoncés de recherche.....	37
ANNEXE B	Caractéristiques des patientes, des tumeurs et des traitements dans les études originales retenues.....	38
ANNEXE C	Résultats détaillés des études originales retenues	41
ANNEXE D	Grade histologique et stade tumoral.....	47
ANNEXE E	Délais et récurrences précoces dans les essais	50
ANNEXE F	Plan problématique des études originales	52
ANNEXE G	Éléments non standard d'analyse statistique.....	53
ANNEXE H	Conversion des risques relatifs.....	56
ANNEXE I	Méta-régression.....	60
ANNEXE J	Recommandations aux chercheurs	65
RÉFÉRENCES		66

LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

Figure 1	Différentes définitions des délais	3
Figure 2	Périodes de recrutement des études originales.....	14
Figure 3	Distribution des délais dans les études originales	15
Figure 4	Types de classifications du délai d'attente des patientes réopérées.....	22
Figure 5	Modèle théorique des influences confusionnelles sur l'effet du délai	24
Figure 6	Vue d'ensemble des risques relatifs de récurrence locale retenus des études originales	27
Figure G-1	Influence de la troncature à gauche non prise en compte.....	54
Figure G-2	Influence du « temps immortel » non pris en compte	55
Figure I-1	Détermination des limites de confiance de l'effet aléatoire du modèle B-2b du tableau I-1	62
Tableau 1	Description des études secondaires	10
Tableau 2	Études originales sélectionnées : contextes, populations étudiées et indicateurs de résultat	13
Tableau 3	Vue d'ensemble des problèmes méthodologiques des études originales	16
Tableau B-1	Patientes, tumeurs et traitements dans les études originales retenues.....	38

Tableau C-1	Détail des résultats des études originales sur la récurrence locale.....	41
Tableau C-2	Détail des résultats des études originales sur la survie.....	44
Tableau C-3	Détail des résultats des études originales sur des indicateurs combinés de récurrence et de survie	45
Tableau D-1	Grade histologique selon deux systèmes.....	47
Tableau D-2	Classification TNM des cancers du sein : synthèse des éditions en vigueur pendant les études évaluées	48
Tableau D-3	Stades pronostiques des cancers du sein : synthèse des éditions en vigueur pendant les études évaluées	49
Tableau E-1	Délais et récurrences précoces dans les essais	50
Tableau H-1	Vue d'ensemble des risques relatifs de récurrence locale	57
Tableau H-2	Vérification du biais des valeurs centrales chez Froud et Benk.....	58
Tableau I-1	Résultats de la méta-régression.....	64

Attendre pendant des semaines un traitement du cancer est une source d'inquiétude, autant pour les patients et leur famille que pour les soignants. Cela s'explique en partie par 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 [Aronowitz, 2001]. Un public de mieux en mieux informé sur les questions de santé et une médiatisation efficace des expériences de certains patients accroissent également l'inquiétude face aux éventuels délais d'attente. 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.

Plusieurs facteurs liés au système de santé ou aux patients peuvent provoquer des délais, soit pour l'amorce d'un traitement après le diagnostic, soit pour l'obtention du traitement suivant. Par exemple, certains de ces délais peuvent s'expliquer par des problèmes médicaux associés ou par la nécessité d'établir un diagnostic précis avant de traiter. Dans d'autres cas, les délais peuvent relever de motifs personnels du patient.

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. Elle répond 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.

Les causes des délais et les éventuelles stratégies permettant de les raccourcir ne sont pas abordées dans le présent rapport, ces dimensions n'étant pas incluses dans la demande du MSSS.

2.1 Radiothérapie adjuvante des cancers du sein

Après que des études ont démontré que la mastectomie radicale n'améliore pas la survie des patientes atteintes du cancer du sein et que des techniques d'irradiation moins toxiques à court terme ont été mises au point, il a été établi que la chirurgie mammaire conservatrice suivie d'une radiothérapie adjuvante constitue un traitement adéquat pour certains types de cancer du sein. Ce traitement conservateur est efficace, ne diminue pas la survie et n'augmente pas le risque de récurrence locale [Fisher *et al.*, 2002a; Veronesi *et al.*, 2002]. Aujourd'hui, ce traitement conservateur est indiqué pour plus de 90 % des patientes souffrant d'un cancer du sein aux stades I et II [Morrow et Harris, 2004].

La radiothérapie adjuvante a été instaurée dans les années 1970. Son rôle est de prévenir la *récidive du cancer dans le sein traité* après une chirurgie mammaire conservatrice. Les essais cliniques montrent que la radiothérapie adjuvante réduit de deux tiers en moyenne les récurrences locales. En effet, la probabilité moyenne d'avoir une récurrence locale dans les 20 ans qui suivent le traitement initial du cancer est d'environ 30 % chez les femmes qui ont eu une chirurgie conservatrice sans radiothérapie, et d'environ 10 % chez celles qui ont été traitées par l'association chirurgie-radiothérapie [EBCTCG, 2000]. La chimiothérapie adjuvante et l'hormonothérapie renforcent cet effet local de la radiothérapie [Morrow et Harris, 2004]. Lorsqu'elles sont détectées précocement, ces récurrences locales sont traitées par mastectomie ou par une deuxième tumorectomie. Une forte proportion d'entre elles auront un bon pronostic. Le pronostic d'une récurrence locale après traitement conservateur est, par ailleurs, nettement meilleur que celui d'une métastase régionale ou à distance [Solin *et al.*, 2004, p. 1082].

Les essais portant sur les effets de la radiothérapie adjuvante chez les patientes atteintes du cancer du sein montrent des tendances non statistiquement significatives vers une légère diminution de la mortalité due au cancer et vers une légère augmentation de la mortalité générale. Cette augmentation de la mortalité générale serait attribuable à l'effet toxique résiduel de la radiothérapie sur l'appareil cardiovasculaire [Cuzick *et al.*, 1994]. Les méta-analyses récentes montrent un changement dans le poids respectif des ces deux effets contraires. Les essais les plus récents relèvent un effet moindre de la radiothérapie sur la mortalité générale et une diminution plus marquée de la mortalité due au cancer. Il en résulte un effet bénéfique sur la survie de l'ordre de 10 à 15 % [Vinh-Hung *et al.*, 2003; EBCTCG, 2000].

Le dépistage du cancer du sein permet de détecter des tumeurs de petite taille bien localisées. Si elles sont traitées précocement, le risque de récurrence est faible. Ce constat et le pronostic relativement peu inquiétant des récurrences locales ont soulevé des doutes sur la nécessité de la radiothérapie pour toutes les patientes. Plusieurs études restreintes à des patientes présentant un très faible risque de récurrence ont comparé les résultats des traitements conservateurs avec et sans radiothérapie adjuvante. Certaines ont conclu que l'omission de la radiothérapie n'est pas justifiée [Morrow et Harris, 2004, p. 732], d'autres recommandent de ne pas traiter les patientes les plus âgées [Hughes *et al.*, 2004; Liljegren *et al.*, 1997].

Les préférences individuelles des patientes peuvent également influencer sur le choix du traitement. Les critères déterminant la qualité de vie selon les médecins ne coïncident pas nécessairement avec ceux des patientes. Ainsi, l'introduction d'un outil d'aide à la décision des patientes a fait légèrement baisser la proportion des femmes qui optaient pour

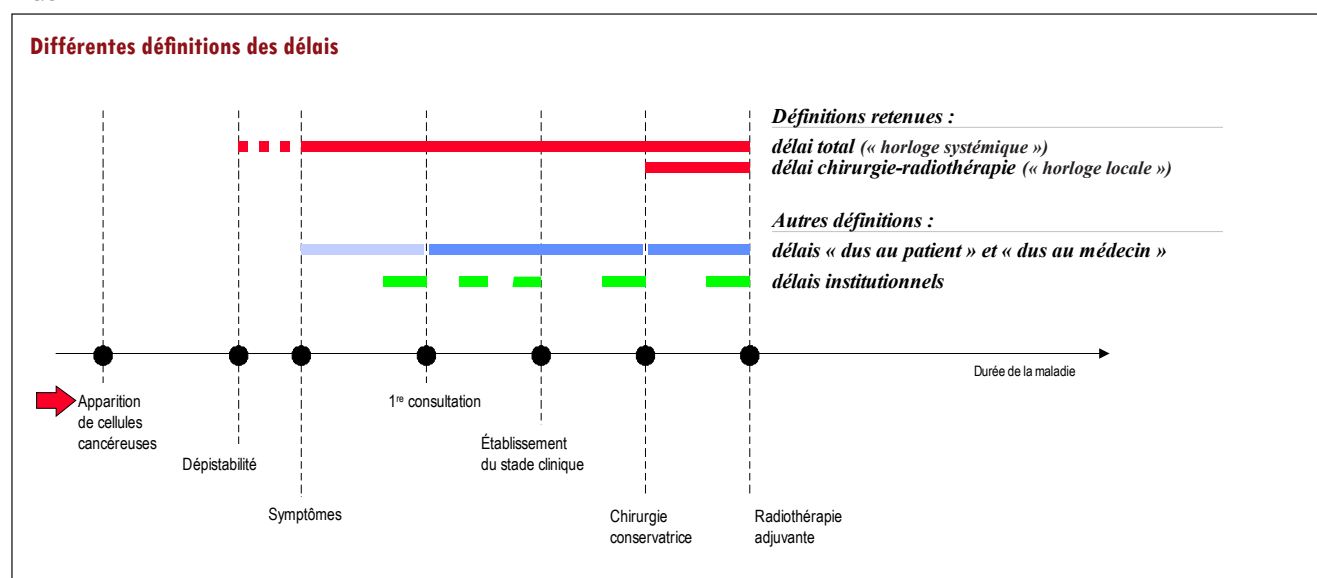
le traitement conservateur : elles choisissaient la mastectomie afin d'éviter la radiothérapie, se souciant plus des effets de cette dernière que de leur image corporelle [Whelan *et al.*, 1999]. Le bénéfice objectif et subjectif de la radiothérapie se relativise avec l'âge, car la probabilité de mourir d'une cause non liée au cancer dépasse celle d'une récurrence du cancer [Punglia *et al.*, 2003].

Les résultats des études qui ont comparé récurrences et survie, avec et sans radiothérapie adjuvante, fournissent un important repère pour l'évaluation des effets du délai de la radiothérapie : l'effet dommageable d'un délai très long devrait s'approcher de l'effet de l'absence de radiothérapie adjuvante. La question est donc de savoir quelle est *la forme de la relation* entre le risque de récurrence et la durée du délai : le risque augmente-t-il rapidement avec le temps d'attente, jusqu'au niveau de celui de l'absence de radiothérapie, ou bien reste-t-il insignifiant jusqu'à un certain délai seuil, pour ensuite monter ? Cette incertitude entourant la définition d'un délai « médicalement acceptable » motive le présent travail.

2.2 Définition des délais

Il y a plusieurs définitions des délais, et certaines pourraient se confondre. Les définitions que nous avons retenues sont présentées à la figure 1 et comparées avec d'autres qui pourraient être source de malentendus.

FIGURE 1



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 [Steeg, 2004], dont dépend la *survie*. La dissémination peut rester longtemps occulte, mais elle débute souvent avant le premier traitement chirurgical [Morrow et Harris, 2004] 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

symptômes¹ 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 « 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 temps d'attente 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 [Benk *et al.*, 2004b; CMQ, 2004]. Cette période est pourtant plus courte que le délai total, puisqu'elle exclut l'attente d'un rendez-vous, le temps qu'a pris le soignant précédent pour adresser la patiente et la durée des symptômes avant le premier contact de la patiente avec le système de soins. De tels intervalles institutionnels ou d'attente proprement dite [Sanmartin, 2003] sont importants pour l'analyse causale des délais et la recherche d'éventuelles stratégies de raccourcissement, mais peu utiles pour la présente évaluation.

Une autre distinction souvent utilisée distingue le délai « dû au patient » du délai « dû au médecin » ou au système (*patient's delay*, *doctor's delay*). Ces délais comprennent essentiellement le temps qui précède et qui suit la première prise de contact avec le système de soins pour un problème donné. Cette simple distinction cadre mal avec la réalité. Il peut tout de même arriver, selon le contexte et les individus, que les soignants accélèrent les services lorsqu'ils considèrent qu'une patiente risque une détérioration rapide, compensant ainsi en partie d'éventuels retards précédents, qu'ils soient ou non « dus à la patiente ». En revanche, les patientes ayant un long délai « dû au médecin » seraient plutôt celles dont le pronostic a été jugé relativement bon dès le départ par le médecin [Afzelius *et al.*, 1994]. Cette considération rappelle l'importance du délai total mentionné plus haut. Elle jouera également un rôle dans l'analyse des études recensées sur l'effet du délai, car leurs résultats peuvent être biaisés par cette tendance à accélérer le traitement dans certains cas. De plus, comme les ressources disponibles ne permettent pas de traiter toutes les patientes sans aucun délai et qu'il faut trier les patientes selon l'urgence du cas, il serait utile de savoir quelles sont les patientes dont le pronostic pourrait s'aggraver pendant l'attente (c'est l'objet de la troisième question d'évaluation).

2.3 Délais actuels

Les lignes directrices de l'Association médicale canadienne (AMC) recommandent que la *radiothérapie* soit effectuée « aussitôt que possible après la chirurgie, au plus tard 12 semaines après la chirurgie » [Whelan *et al.*, 2003]. Les experts-auteurs jugeaient raisonnable un délai allant de quatre à huit semaines [Steering Committee, 1998, p. S13] en se fondant sur quatre publications faisant partie des études évaluées dans le présent rapport [Froud *et al.*, 2000; Nixon *et al.*, 1994; Slotman *et al.*, 1994; Clarke *et al.*, 1985]. Cependant, le délai maximal recommandé est de seulement quatre semaines en Grande-Bretagne [Joint Council for Clinical Oncology, 1993]. Tout récemment, plusieurs organisations médicales canadiennes, dont l'AMC, ont proposé une cible de 10 jours ouvrables pour le délai entre le moment où la patiente est orientée vers un spécialiste et la consultation en radio-oncologie, et de 10 jours ouvrables pour le délai entre cette consultation et le début de la radiothérapie [AMC, 2005], ce qui représente environ quatre

1. Il est possible de déterminer le début des symptômes en se fondant sur l'anamnèse réalisée lors des premières consultations, donc à partir du dossier médical des patientes. Cette façon de procéder est courante dans d'autres domaines de la recherche en santé et repose sur des études de validation permettant de quantifier la direction de l'erreur et la marge d'erreur [Means *et al.*, 1989]. Même si ces marges de temps ne sont pas mesurées avec la précision de la date d'un rapport clinique, elles peuvent expliquer une grande partie de l'hétérogénéité des patientes.

semaines mais exclut l'intervalle entre la chirurgie et l'orientation vers le service de radiothérapie. Quant à la *chirurgie*, un délai maximal de quatre semaines entre le diagnostic et l'intervention est recommandé [CQLC, 2001].

Les études qui ont analysé les effets de la radiothérapie adjuvante sur la survie ou la récurrence du cancer du sein l'ont presque exclusivement fait en partant du principe que ce traitement commençait dans les huit semaines suivant la chirurgie². Toutefois, en dehors des études randomisées, bon nombre de patientes dans plusieurs pays reçoivent la radiothérapie adjuvante de plus en plus tard. Des données du Royaume-Uni indiquent que le délai moyen de la radiothérapie adjuvante pour les patientes qui n'ont pas eu de chimiothérapie a doublé, passant de 5 à 10 semaines pendant la période allant de 1986 à 1998 [Stefoski Mikeljevic *et al.*, 2004]. En Ontario, le même délai aurait également doublé entre 1982 et 1991 [Mackillop *et al.*, 1994]. Les chiffres absolus ne sont pas précisés, mais le temps médian entre le diagnostic et le début de la radiothérapie adjuvante serait passé d'environ 40 jours à plus de 70 jours.

Au Québec, les délais ont augmenté de façon similaire : en 1992, 70 % des patientes qui ne recevaient pas de chimiothérapie attendaient plus de huit semaines entre leur dernière chirurgie et le début de la radiothérapie adjuvante, 36 % plus de 12 semaines. En 1998, ces proportions avaient augmenté jusqu'à 82 % (> 8 semaines) et 57 % (> 12 semaines) [Fortin *et al.*, 2006]. Les statistiques postérieures à 1998 ne sont pas publiées, mais nous avons pu obtenir des données du programme SGAS (système de gestion de l'accès aux services) du ministère de la Santé et des Services sociaux qui a, depuis la fin des années 1990, fait des efforts pour suivre et raccourcir les délais en transférant des patients aux États-Unis (de juin 1999 à janvier 2002) et entre les centres de radio-oncologie du Québec. Les statistiques du SGAS utilisent comme indicateur le délai à partir de la date où le patient est « médicalement prêt », un délai *institutionnel*, donc (voir la section 2.2), qui ne représente qu'une partie du délai qui nous intéresse. La base de données du SGAS enregistre périodiquement la *prévalence* des cas en attente : dans un profil allant de mai 2001 à janvier 2006, le nombre de personnes atteintes d'un cancer du sein ou de la prostate en attente d'une radiothérapie depuis plus de huit semaines à partir de la date où elles étaient « médicalement prêtes » était à un maximum de 423 au 30 juin 2001, et le nombre de personnes attendant plus de 12 semaines était de 273. Ces deux statistiques ont été réduites à zéro depuis l'automne de 2005, un succès impressionnant et important. Ce qui ne signifie pas pour autant que les délais d'attente ont été éliminés (comme l'on dit certains médias). Il faut plutôt rappeler deux choses : le maximum acceptable de l'indicateur visé par cette statistique (délais depuis que les patients sont « médicalement prêts ») est de quatre semaines (et non de 8 ou 12 semaines; le SGAS commencerait maintenant à suivre le nombre de patients qui attendent au-delà de quatre semaines). Plus important encore, cet indicateur ne couvre pas le délai *biologiquement* pertinent, c'est-à-dire le délai depuis la chirurgie.

Pour y voir plus clair, nous avons pu faire extraire de la même base de données, grâce à la collaboration du personnel du SGAS, des informations qui répondent davantage aux présentes questions. Pour un seul centre de radio-oncologie et pour une seule année (d'avril 2004 à mars 2005), les patientes atteintes du cancer du sein n'ayant pas reçu de chimiothérapie ont subi un délai chirurgie-radiothérapie médian de 10,1 semaines, 76 % d'entre elles ont attendu plus de huit semaines, et 27 % plus de 12 semaines. Ces chiffres sont légèrement inférieurs à ceux de 1998 [Fortin *et al.*, 2006]. Ils correspondent à la fin de la chute des *prévalences* de patients en attente observée dans le profil du SGAS précité. Pour ce même échantillon, le délai depuis que la patiente est « médicalement prête »

2. Voir la colonne sur les délais entre la chirurgie et la radiothérapie fournis par certains essais randomisés, à l'annexe E.

correspondait à seulement la moitié du délai total entre la chirurgie et la radiothérapie (médiane de 48 %).

Une étude québécoise menée de 1992 à 1997 révèle que les délais précédant la *chirurgie* sont passés de quatre semaines environ à six semaines (médiane) pendant cette période [Mayo *et al.*, 2001]. Cette augmentation a été enregistrée autant chez les femmes ayant un cancer localisé que chez celles qui avaient une extension régionale, et elle persiste après contrôle statistique du nombre d'interventions diagnostiques [Shen *et al.*, 2003]. Toutefois, cette étude ne couvre pas la période qui a suivi l'introduction du programme de dépistage mammographique. Or, le dépistage permet de diagnostiquer des cancers à un stade précoce, ce qui implique qu'il est possible que le délai précédant la chirurgie mammaire conservatrice [Rasuli, 2001] soit plus long.

En conclusion, les chiffres les plus récents sur les délais d'attente de la radiothérapie au Québec sont supérieurs aux délais en fonction desquels les études ont établi que la radiothérapie est efficace.

La présente évaluation est une revue systématique de la littérature scientifique sur l'effet du délai de la radiothérapie adjuvante (sans chimiothérapie) dans le cadre du traitement conservateur du cancer du sein. Les raisons motivant l'exclusion de la chimiothérapie seront expliquées à la fin du présent chapitre. La stratégie de recherche documentaire est présentée à l'annexe A.

Quatre revues systématiques et une méta-analyse ont été repérées. Toutes les études originales incluses dans ces revues ont également été relevées. Pour la période allant de 2001 à 2004, non couverte par les revues précitées, une mise à jour a été faite. Un seul chercheur a procédé à la sélection préliminaire de résumés, à l'extraction des résultats, à l'évaluation de la qualité méthodologique et à l'appréciation des études individuelles. Il n'y a eu aucune restriction quant à la langue de publication des études.

Les critères de sélection des études étaient les suivants :

- Patientes atteintes d'un cancer du sein, traitées par chirurgie conservatrice et radiothérapie adjuvante, n'ayant pas reçu de chimiothérapie (si une étude portait sur des groupes de patientes qui avaient eu et qui n'avaient pas eu de chimiothérapie, elle devait distinguer les résultats du groupe qui n'avait pas eu de chimiothérapie pour être incluse);
- Information suffisante pour permettre de comparer les résultats en fonction de différents délais avant la radiothérapie : seuls les résultats d'analyses de survie ont été acceptés, soit des probabilités cumulatives de récurrence, soit des probabilités de survie globale ou sans récurrence, mais les proportions brutes fondées sur des observations incomplètes n'ont pas été retenues (voir la section 5.1). Ce critère d'inclusion s'applique seulement à la première question d'évaluation, car les études ne contiennent malheureusement que très peu d'informations sur les deux autres questions de recherche.

Dans un premier temps, les études secondaires ont été analysées pour dégager les divergences et lacunes justifiant un examen plus minutieux. Ensuite, les études originales ont été analysées. Comme l'effet du délai d'attente d'un traitement oncologique sur sa réussite ne peut être étudié dans un cadre expérimental impliquant la randomisation des patientes dans différentes catégories de délais d'attente, on a eu exclusivement affaire à des études observationnelles. Pour les évaluer, il faut aller au-delà des critères d'évaluation d'une revue d'essais randomisés, car en l'absence de randomisation, les groupes comparés (délais courts *versus* longs) ne sont pas d'emblée comparables [Deeks *et al.*, 2003].

Notre grille d'extraction des données s'est fondée sur le modèle élaboré par le Cochrane Non-Randomised Studies Methods Group [2001]. Les critères et items principaux formulés par Deeks et ses collègues [2003, p. 27, *core domains* et *core items*] pour l'évaluation des études non randomisées ont également été utilisés. Des *critères spécifiques* pour l'étude des délais d'attente du traitement ont été ajoutés. Le choix de ces critères s'est fondé sur une exploration de la littérature portant sur les délais précédant d'autres traitements du cancer du sein et d'autres cancers, ainsi que de la littérature portant sur la méthodologie. Les *motifs d'exclusion* de certaines études sont détaillés à la section 5.1.

Notre grille d'évaluation de la qualité méthodologique et l'appréciation des études inclut les éléments et critères suivants :

- la comparabilité interétudes et intra-étude du contexte et des caractéristiques des patientes, des tumeurs et des traitements;
- l'adéquation des plans d'étude, des méthodes de collecte des données et du suivi;
- l'adéquation des définitions du délai d'attente et du temps de suivi;
- l'adéquation de l'analyse statistique en ce qui a trait à l'observation incomplète, aux risques compétitifs, à la modélisation du délai ainsi qu'à la détermination et à la modélisation des variables de confusion potentielles et de l'inférence statistique.

Une *méta-régression* a été effectuée afin de quantifier les tendances en fonction des différents délais d'attente observés dans les études. Des études retenues pour la revue systématique, seules celles où l'on pouvait extraire ou calculer l'erreur type pour l'analyse de survie ont été incluses dans la méta-régression. La démarche complète est présentée à l'annexe I. En raison du petit nombre d'études admissibles, cette méta-régression ne peut occuper qu'une place secondaire dans notre évaluation.

Pour des raisons méthodologiques, nous avons restreint l'évaluation aux patientes qui n'ont pas reçu de chimiothérapie, car celle-ci modifie souvent le délai de la radiothérapie. De plus, il est probable que la chimiothérapie modifie l'effet du délai de la radiothérapie en fonction de l'ordre d'administration [Huang *et al.*, 2003, p. 556]. Cet effet changera également selon le type particulier de chimiothérapie. En conséquence, les résultats cliniques selon que les patientes ont eu ou non une chimiothérapie (et selon le protocole de chimiothérapie et le rythme d'application) ne seraient pas directement comparables, mais gagneraient à être analysés séparément. Cette séparation est d'ailleurs facile à faire, car la plupart des études permettent de distinguer les patientes qui ont eu et qui n'ont pas eu de chimiothérapie, ce qui est rarement le cas pour l'hormonothérapie.

Pour ces mêmes raisons, nous avons des réserves quant aux conclusions tirées de certains essais randomisés, auxquelles le discours sur l'effet du délai de la radiothérapie adjuvante accorde parfois une importance indue [NCI, 2005; Hébert-Croteau *et al.*, 2002]. Dans le cadre des études réalisées par Recht, Wallgren et Fisher, des patientes ont été réparties au hasard dans des groupes ayant reçu différents types de traitements adjuvants dans des ordres chronologiques différents, ce qui implique des délais d'attente différents pour la radiothérapie [Recht *et al.*, 1996; Wallgren *et al.*, 1996; Fisher *et al.*, 1990]. Si certains considèrent cette randomisation combinée comme un atout, nous y voyons plutôt un désavantage : l'effet du délai d'attente de la radiothérapie est *inséparable* des effets du protocole de chimiothérapie et de son rythme d'application, d'autant plus que la variation du délai d'attente de la radiothérapie à l'intérieur de chacun de ces groupes randomisés n'a pas été analysée.

Les résultats de certaines des études originales ayant inclus des patientes qui ont eu et n'ont pas eu de chimiothérapie illustrent qu'il n'est pas justifié d'analyser ces groupes de patientes ensemble : tandis que dans les études de Benk et ses collaborateurs [2004b] et de Stefoski Mikeljevic et ses collègues [2004] l'importance de l'effet du délai de la radiothérapie semble équivalente entre ces deux groupes, elle varie chez Hébert-Croteau et ses collaborateurs [2004b].

Dans ce chapitre, les aspects méthodologiques des études secondaires seront analysés, et l'accent sera mis sur les éléments susceptibles d'influer sur l'interprétation de leurs résultats et de leurs conclusions.

Quatre revues systématiques et une méta-analyse ont été publiées entre 1999 et 2004. Elles comparaient l'effet de différents délais d'attente entre la chirurgie mammaire conservatrice et la radiothérapie adjuvante sur les taux de récurrence locale, régionale ou systémique et sur le taux de mortalité due au cancer du sein³. De ces études, nous considérons uniquement les données relatives au délai de la radiothérapie adjuvante sans chimiothérapie. Les études originales incluses dans ces revues ainsi que les conclusions de ces dernières sont présentées au tableau 1.

Les conclusions des études secondaires divergent, allant d'un *effet significatif des délais de plus de huit semaines* [Huang *et al.*, 2003] à des *résultats équivoques* [Hébert-Croteau *et al.*, 2002; Ruo Redda *et al.*, 2002; Fietkau, 2000], jusqu'à l'*absence d'effet des délais de 12 semaines* [Benk *et al.*, 2004a]. Ces résultats laissent perplexe, car l'analyse de l'ensemble des études secondaires ne permet pas de concilier leurs conclusions ni de comprendre pourquoi les résultats divergent.

Les quatre revues systématiques se bornent à présenter les résultats et les grands constats des études originales. La seule revue qui tient systématiquement compte de l'hétérogénéité des caractéristiques des patientes et des traitements est celle d'Hébert-Croteau et ses collègues [2002].

Les auteurs de ces revues reconnaissent qu'ils se fondent sur des études observationnelles, plus sujettes aux biais que les études randomisées. Mais à part ce constat, ils abordent très peu ou pas les différences entre ces études sur le plan de la qualité méthodologique et de leur capacité à contrôler d'éventuelles sources de biais. Toutes les revues présentent dans leurs tableaux comparatifs les résultats des études individuelles principalement en *proportions brutes*, particulièrement susceptibles d'être biaisées (car elles ne tiennent pas compte de la variabilité du temps de suivi des patientes). Par contre, les revues ne commentent pas les analyses plus poussées présentées dans quelques-uns des rapports [Froud *et al.*, 2000; Vujovic *et al.*, 1998; Whelan *et al.*, 1996; Slotman *et al.*, 1994] visant à mieux discerner l'éventuel effet du délai d'attente parmi l'ensemble des influences d'autres facteurs pronostiques. Seul le résultat ajusté de Clarke et ses collaborateurs [1985], qui mettent en relief les résultats de la régression plutôt que les proportions brutes, est cité dans les revues systématiques.

3. La revue de Trovò et ses collaborateurs [1999] aborde également ce thème, mais elle ne peut être considérée comme systématique, car elle couvre seulement deux (Nixon et Slotman) des six études originales qui étaient disponibles. Elle conclut sans réserve à l'absence d'effet du délai d'attente si la radiothérapie commence entre quatre et huit semaines plutôt qu'avant, en se fondant sur le seul résultat de Nixon (l'analyse de Slotman sur les femmes n'ayant pas eu de thérapie systémique n'est pas mentionnée).

TABLEAU 1

Description des études secondaires												
ÉTUDES SECONDAIRES	ÉTUDES ORIGINALES INCLUSES										CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS	
	Clarke 1985	Nixon 1994	Slotman 1994	Fourquet 1995	Leonard 1995	Meek 1996	Whelan 1996	Bahena Huerta 1998	Vujovic 1998	Ampil 1999		Froud 2000
Fietkau, 2000	✓	✓	✓		✓	✓	✓		✓			Les résultats sont considérés comme non concluants en raison des influences superposées d’autres facteurs pronostiques, de la période de suivi plutôt courte et de la non-observance des patientes ayant eu une récurrence avant la radiothérapie. En se fondant sur un raisonnement théorique, l’auteur recommande de continuer à considérer que le délai d’attente peut influencer sur la récurrence locale.
Hébert-Croteau <i>et al.</i> , 2002	✓	✓	✓		✓	✓			✓	✓	✓	Aucune étude restreinte à des patientes à faible risque n’indique que les délais d’attente auraient un effet, selon les auteurs. Ils trouvent quelques éléments indiquant qu’une radiothérapie tardive pourrait compromettre le contrôle local, surtout chez les patientes à risque élevé. Cependant, même tardive, la radiothérapie leur paraît plutôt efficace. Par prudence, ils recommandent « d’appuyer les lignes directrices actuelles, tout en administrant la radiothérapie aussitôt que faisable, surtout si le risque de récurrence locale est élevé ».
Ruo Redda <i>et al.</i> , 2002	✓	✓	✓		✓		✓	✓	✓		✓	Ruo Redda et ses collaborateurs soulignent que les résultats de la plupart des études ne sont pas statistiquement significatifs et citent les limites méthodologiques évoquées par leurs auteurs. Ils recommandent de ne pas retarder la radiothérapie au-delà de huit semaines.
Huang <i>et al.</i> , 2003 (<u>méta- analyse</u>)	✓		✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓	L’analyse combinée des études fournit un rapport de cotes de 1,6 (IC à 95 % : de 1,2 à 2,2) pour les récurrences locales dans des délais de > 8 vs ≤ 8 semaines. Les auteurs recommandent des délais « aussi courts que possible ».
Benk <i>et al.</i> , 2004a	✓	✓		✓			✓		✓		✓	Selon les auteurs, il n’y a aucune différence entre les taux de récurrence locale des patientes qui commencent leur radiothérapie moins de huit semaines après la chirurgie et de celles qui attendent jusqu’à 12 semaines.

Les risques relatifs estimés dans les études originales ne sont pris en compte dans les revues systématiques que si le résultat du *test statistique* est *significatif*. Dans le cas contraire, ils sont interprétés comme une absence d'association. Quant aux risques relatifs qui perdaient leur signification statistique à cause du contrôle (par les études originales) d'autres facteurs pronostiques, aucune des revues n'a tenu compte de la *signification clinique* de la valeur du risque. Pourtant, **des tendances statistiquement non significatives sont souvent le seul résultat que l'on peut obtenir lorsque l'effet est modéré et que le nombre de patientes est restreint**. Ces tendances deviennent pertinentes si les données de plusieurs études concordent [Greenland, 1998, p. 671; Rothman et Greenland, 1998c, p. 187-8].

En somme, les revues systématiques ont sous-exploité l'information fournie par les études originales et n'ont pas pris tout le soin indiqué pour évaluer des études observationnelles de qualité méthodologique différente. Elles ne fournissent donc qu'une aide partielle à l'interprétation des résultats des études originales.

En recourant à la **méta-analyse**, Huang et ses collègues [2003] ont montré une augmentation du risque après le regroupement (*pooling*) des résultats significatifs ou non des études originales, apportant ainsi de l'information nouvelle. Mais leur méthode suscite aussi des critiques. Les études incluses, bien qu'elles soient *hétérogènes* (le contexte, les patientes, la nature des tumeurs, la présence de chimiothérapie et les biais potentiels diffèrent : voir à ce sujet le chapitre 5), sont traitées comme étant comparables. Aucun ajustement n'a été fait pour explorer l'influence de cette hétérogénéité sur la conclusion, ce qui a déjà été soulevé par d'autres auteurs [Benk *et al.*, 2004a; Hébert-Croteau *et al.*, 2004a; 2004b; 2002].

Le rapport de Huang fait peu de place à l'explication de la méthode, en particulier pour l'*extraction des résultats* des études originales. Afin de pouvoir combiner les résultats, les auteurs ont choisi un seuil de comparaison de huit semaines⁴ d'attente. Or, toutes les études originales ne présentent pas les résultats en fonction d'un seuil « plus petit ou plus grand » que huit semaines. Huang et ses collègues ont donc recalculé les paramètres de certaines études. Ils disent avoir ajusté les résultats de Froud et de Clarke [Froud *et al.*, 2000; Clarke *et al.*, 1985] à partir des données des études originales, mais ils n'expliquent pas comment l'ajustement a été fait. Les résultats non ajustés des études d'Ampil, de Fourquet et de Slotman [Ampil *et al.*, 1999; Fourquet *et al.*, 1995; Slotman *et al.*, 1994] sont explicitement utilisés tels quels, mais on ignore comment ont été traités les résultats de Bahena Huerta et de Vujovic [Bahena Huerta *et al.*, 1998; Vujovic *et al.*, 1998], qui étaient également non ajustés dans les études originales. Les paramètres retenus semblent intuitivement plausibles pour la majorité des études [Froud *et al.*, 2000; Vujovic *et al.*, 1998; Whelan *et al.*, 1996; Fourquet *et al.*, 1995; Slotman *et al.*, 1994; Clarke *et al.*, 1985], mais pas pour les autres [Ampil *et al.*, 1999; Bahena Huerta *et al.*, 1998] (voir la section 5.1). Les résultats utilisés peuvent donc à première vue sembler différents de ceux qui sont présentés dans les rapports originaux (voir les exemples de Vujovic et de Froud aux sections 5.3.2.1 et 5.3.3.1).

Par ailleurs, le seuil de huit semaines choisi a amené Huang et ses collaborateurs à exclure l'étude originale la plus citée [Nixon *et al.*, 1994] parce que les patientes ayant attendu plus de huit semaines n'étaient pas comparables aux autres [Mackillop *et al.*, 2004]. Cette absence de comparabilité n'a pas été vue par d'autres [Recht, 2004], et certains [Hébert-Croteau *et al.*, 2004a; 2004b] considèrent qu'encore d'autres études [McCormick *et al.*, 1996; Meek *et al.*, 1996; Leonard *et al.*, 1995] auraient dû être ajoutées. Ces dernières sont cependant exclues de notre évaluation (voir la section 5.1).

L'ensemble des études secondaires ont donc des limites méthodologiques. Leurs conclusions divergentes semblent plutôt dues à leurs approches différentes qu'aux quelques variations dans l'exclusion et l'inclusion d'études. D'un point de vue scientifique, on pourrait se contenter de cette explication.

Sous l'angle de la prise de décision en santé, par contre, on ne peut exclure que la coexistence de ces conclusions et recommandations opposées, dans un climat de controverse et sans explication crédible, puisse conduire à des décisions mal fondées. Les limites méthodologiques des études secondaires et le traitement divergent de leurs résultats nous ont amenés à réexaminer les études originales afin de mieux répondre aux questions d'évaluation.

4. Plus précisément, une comparaison serait faite entre des patientes ayant attendu de 9 à 16 vs de 0 à 8 semaines. Toutefois, les nombres de patientes indiqués dans la figure 1 de l'article donnent à penser que les patientes de l'étude de Froud ayant eu des délais d'attente de > 16 semaines étaient incluses.

5.1 Sélection des études

Au total, nous avons recensé 17 études originales. Elles comparaient des résultats de santé selon différents délais d'attente chez des patientes traitées par chirurgie mammaire conservatrice et radiothérapie adjuvante, mais sans chimiothérapie. En font partie cinq nouvelles études originales qui n'étaient incluses dans aucune des études secondaires, dont trois sont de meilleure qualité méthodologique que les études plus anciennes.

Sept études ont été exclues. Ces études, ainsi que les raisons de leur exclusion, sont les suivantes :

- Les études publiées par Ampil, Meek et Leonard ont été jugées non analysables parce que leurs résultats sont basés exclusivement sur des *proportions brutes* fondées sur des observations incomplètes, qui donnent souvent une estimation biaisée des probabilités de récurrence et de survie. Le nombre restreint de patientes rendrait d'ailleurs une analyse de survie peu pertinente [Ampil *et al.*, 1999; Meek *et al.*, 1996; Leonard *et al.*, 1995].
- Cinquante-huit pour cent des patientes incluses dans l'étude de Bahena Huerta et ses collègues [1998] ont eu une mastectomie radicale modifiée; leur proportion diminue avec le délai, n'est pas contrôlée, et confond donc le résultat de l'analyse sur la récurrence locorégionale. De plus, l'étude introduit les récurrences locorégionales comme variable de contrôle dans l'analyse des facteurs pronostiques de la survie sans maladie. Ces récurrences sont traitées comme un facteur fixe alors qu'elles peuvent survenir tout au long de la période de suivi, ce qui biaise probablement le résultat.
- L'étude de Fortin et ses collègues [2001], disponible seulement sous forme d'un très bref résumé de 14 lignes, ne fournit aucune information permettant de distinguer les patientes qui ont eu et n'ont pas eu de chimiothérapie.
- Le rapport de McCormick et ses collaborateurs [1996] compare les résultats de trois groupes de patientes ayant reçu une radiothérapie adjuvante seule ou associée à une chimiothérapie adjuvante en différents ordres chronologiques. Pourtant, les *délais* d'attente et leur association avec les résultats ne sont brièvement abordés *que* pour les femmes qui ont reçu une chimiothérapie, mais pas pour le groupe qui n'en a pas eu. Le rapport ne contient donc pas d'information utile pour la présente évaluation.
- L'étude de Rajan et ses collaborateurs [2000] est disponible sous forme de résumé. Les données présentées ne permettent pas de distinguer les résultats des patientes ayant reçu une chimiothérapie de ceux des patientes qui n'en ont pas eu. Lors d'une communication personnelle, l'auteur nous a informés que l'analyse de ces deux groupes de patientes n'a pas montré de résultats différents. Toutefois, la méthode et les résultats de cette analyse spécifique ne sont pas disponibles. La publication de l'étude est fort attendue, puisqu'il s'agit d'une étude québécoise populationnelle couvrant 2 589 patientes traitées sans chimiothérapie dans neuf centres régionaux du Québec entre 1991 et 1995.

Les 10 études sélectionnées et leurs principales caractéristiques sont présentées au tableau 2. Toutes, sauf celle de Whelan, sont basées sur des séries de cas (voir la section 5.3.1 pour les plans d'étude). Seulement 6 de ces 10 études ont été utilisées pour la méta-régression (voir l'annexe I).

TABLEAU 2

Études originales sélectionnées : contextes, populations étudiées et indicateurs de résultat						
ÉTUDE, ANNÉE, PAYS	PÉRIODE DE RECRUTEMENT	ÉTUDE POPULATIONNELLE ?	POPULATION SOURCE	N	SUIVI MÉDIAN (ans)	INDICATEURS DE RÉSULTAT (résultats principaux en gras)
Clarke <i>et al.</i> , 1985 France	1970-81	Non	Institut Gustave-Roussy, Villejuif	436	5*	Récidive locale[†] Récidives locales et régionales confondues
Nixon <i>et al.</i> , 1994 États-Unis	1968-85	Non	Harvard Joint Center for Radiation Therapy	645	8,3	Récidive locale Métastases à distance Récidives locales, régionales et métastases à distance confondues
Slotman <i>et al.</i> , 1994 [‡] Pays-Bas	1980-89	Non	Free University Hospital, Amsterdam	349 [§]	5,7	Récidive locale
Fourquet <i>et al.</i> , 1995 [¶] France	1981-88	Non	Institut Curie, Paris	1839	6,5	Récidive locale
Whelan <i>et al.</i> , 1996** Canada	1984-89	Non	Groupe expérimental d'un essai randomisé réalisé au Hamilton Regional Cancer Centre, en Ontario	400	8,4	Récidive locale
Vujovic <i>et al.</i> , 1998 Canada	1985-92	Oui⁺⁺	London Regional Cancer Centre, Ontario	568	5,3	Récidive locale Survie sans maladie
Froud <i>et al.</i> , 2000 Canada	1989-93	Oui	Toute la Colombie-Britannique	1962	5,9	Récidive locale Métastases à distance
Benk <i>et al.</i> , 2004b [‡] Canada	1988-89	Non	Centre universitaire de santé McGill, Montréal, Québec	344 ^{‡‡}	5,7	Récidive locale^{§§}
Hébert-Croteau <i>et al.</i> , 2004b [‡] Canada	1988-94	Oui	Cinq régions sanitaires du Québec	845 ^{‡‡}	7,1 [¶]	Récidive locale Survie globale Survie sans récidive locale Survie sans métastases à distance
Stefoski Mikeljevic <i>et al.</i> , 2004 [‡] Royaume-Uni	1986-98	Oui	Région du Yorkshire	5943 ^{‡‡}	Non indiqué	Survie globale

* Moyenne. La médiane n'est pas disponible.

† Récidives locales avec ou sans récidives régionales et métastases à distance.

‡ Ces études incluent des patientes ayant eu une chimiothérapie, mais permettent de dégager un résultat pour les femmes qui n'en n'ont pas reçu.

§ Nombre de patientes qui n'ont pas eu de thérapie systémique adjuvante.

|| Valeur pour l'ensemble des patientes de l'étude, celle du groupe qui n'a pas reçu de chimiothérapie n'étant pas disponible.

¶ Résumé.

** Résumé, mais deux rapports publiés donnent davantage d'informations sur les patientes et les méthodes [Clark *et al.*, 1996; 1992].

++ Un seul centre régional, degré de congruence entre la population source et la population régionale inconnu.

‡‡ Nombre de patientes qui n'ont pas eu de chimiothérapie.

§§ Récidive locale définie dans le faisceau d'irradiation (qui comprenait dans 7,6 % des cas, probablement concentrés dans le groupe ayant reçu de la chimiothérapie, la partie inférieure de l'aisselle).

||| Les récidives locales incluent les foyers suivants : paroi thoracique, cicatrice chirurgicale, seconde tumeur primitive du même côté.

5.2 Caractéristiques des études

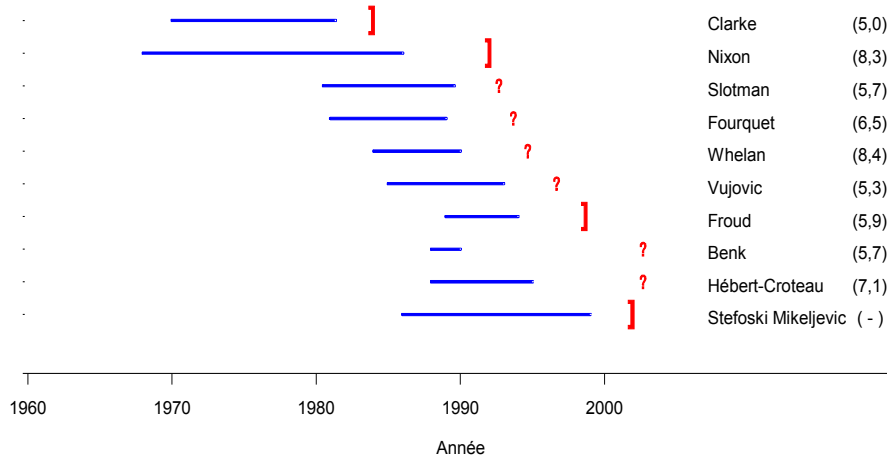
Les périodes de recrutement (figure 2) et de traitement des études recensées se situent entre la fin des années 1960 et 1990. Elles comprennent donc le début de l'ère du traitement conservateur du cancer du sein et de traitements de plus en plus raffinés et efficaces, tant en ce qui concerne la chirurgie du cancer du sein que l'optimisation de la radiothérapie (faisceaux d'irradiation, doses et fractionnements) et l'association avec l'hormonothérapie et la chimiothérapie. Le groupe de patientes qui ne reçoivent pas de chimiothérapie devient plus restreint à mesure que la chimiothérapie est recommandée pour les femmes atteintes de cancers à des stades moins avancés. Par contre, du côté des risques les moins élevés, ce groupe s'élargit grâce au dépistage et à des méthodes diagnostiques plus sensibles. Les périodes de recrutement des études s'étendent entre 2 et 17 ans (médiane de huit ans). Des *biais dus à la période* de l'étude sont donc possibles à l'intérieur d'une même étude, mais aussi d'une étude à l'autre : deux études couvrent les années 1970 et trois autres couvrent le début des années 1980. Par contre, seulement quatre études atteignent les années 1990.

Selon l'ordre chronologique de publication, la première moitié des études originales vient de pays où les délais d'attente ne constituaient pas un important thème dans les médias (France et États-Unis) [Hurst et Siciliani, 2003]. Cinq études canadiennes ont été publiées depuis 1996. Deux d'entre elles ont été réalisées au Québec; elles couvrent en partie les mêmes périodes de temps et peuvent aussi inclure en partie les mêmes patientes.

FIGURE 2

Périodes de recrutement des études originales

Les périodes de recrutement correspondent aux lignes horizontales. Si la date d'analyse est connue, elle est représentée par un crochet fermant («] »); si elle n'est pas indiquée, un point d'interrogation (« ? ») est placé deux ans avant la date de publication. La durée de suivi médiane ou moyenne fournie est indiquée en années après le nom de l'auteur principal (voir le tableau 2).



Les causes du délai d'attente de la radiothérapie le plus souvent mentionnées sont l'orientation tardive des patientes vers les services d'oncologie et des problèmes de cicatrisation. Mais les études n'offrent qu'une information sommaire sur ces aspects. Pourtant, les causes des délais pourraient différer selon les systèmes de santé et les périodes couvertes.

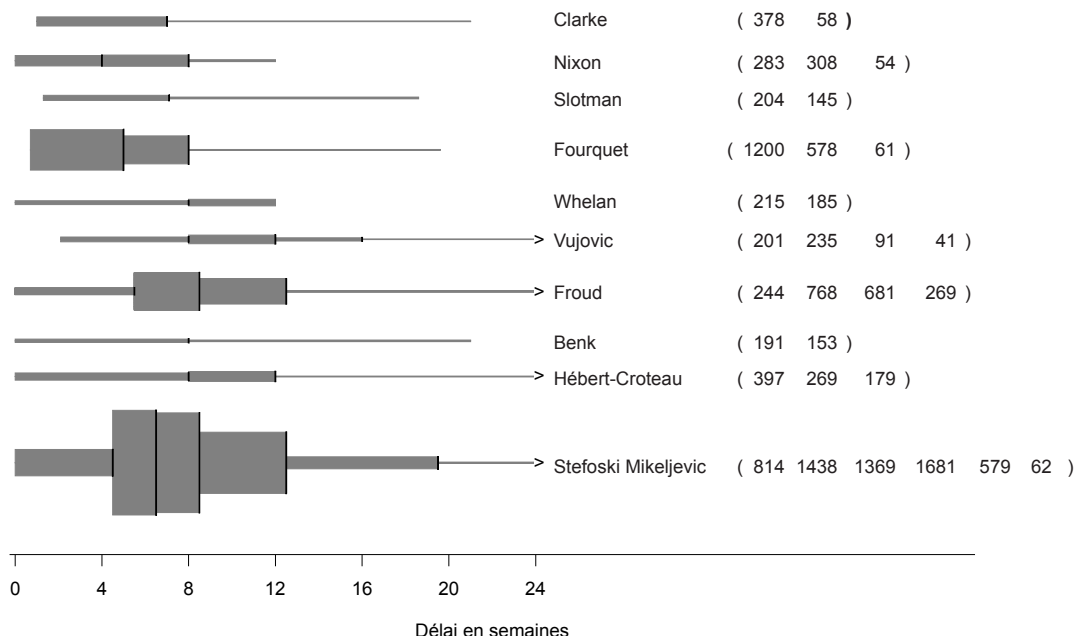
Le délai d'attente médian enregistré varie entre 4 et 12 semaines. La distribution des délais et les valeurs seuil choisies varient également beaucoup d'une étude à l'autre.

Certains auteurs [Nixon *et al.*, 1994] ont établi à quatre semaines la limite de comparaison, d'autres ont établi ce seuil à huit semaines [Whelan *et al.*, 1996; Clarke *et al.*, 1985] ou à 12 semaines [Froud *et al.*, 2000; Vujovic *et al.*, 1998]. La figure 3 présente la distribution des délais d'attente dans les différentes études, les seuils de comparaison et le nombre de patientes dans chaque catégorie.

FIGURE 3

Distribution des délais dans les études originales

Les aires* des tranches de distribution sont proportionnelles au nombre de patientes par catégorie de délai (indiqué entre parenthèses après le nom du premier auteur). Les seuils d'attente comparés dans ces catégories sont marqués par des traits verticaux noirs. Les limites des catégories sont précisées au tableau C-1, deuxième colonne, à l'annexe C).



* L'échelle de ces aires (catégories de délai) s'applique à chaque étude individuellement, et non pas à l'ensemble des études.

Il y a une certaine hétérogénéité entre les études relativement à l'âge des patientes, aux caractéristiques tumorales, à la dose totale d'irradiation et à son fractionnement ainsi qu'au recours à d'autres traitements comme l'hormonothérapie (voir l'annexe B).

Ces multiples aspects d'hétérogénéité réelle compromettent certainement la comparabilité des études originales. Pourtant, l'hétérogénéité réelle ne s'est pas traduite par une hétérogénéité statistique dans la méta-analyse de Huang et ses collaborateurs [2003], ce qui n'est pas étonnant vu la faible puissance des tests d'hétérogénéité (d'où la recommandation de ne pas conclure à l'absence d'hétérogénéité sur le fondement d'un résultat de test négatif [Greenland, 1998, p. 661-2]), mais pourrait s'expliquer également par une neutralisation mutuelle des influences superposées, certains facteurs ayant tendance à augmenter l'effet du délai, d'autres à le réduire.

5.3 Aspects méthodologiques

Les études secondaires n'ont pas poussé l'analyse des aspects méthodologiques des études observationnelles, essentiels lorsqu'on évalue les effets du délai sur les résultats du traitement. Ces aspects méthodologiques et leur influence sur les résultats des études originales sont résumés au tableau 3 et décrits en détail dans les sections suivantes.

L'évaluation suit les étapes générales d'une recherche empirique : plan d'étude, collecte de données et analyse des données. Quant à l'analyse, nous considérons consécutivement le traitement de la variable dépendante (l'apparition de récurrences), de la variable explicative (le délai) et le contrôle d'autres facteurs.

TABEAU 3

Vue d'ensemble des problèmes méthodologiques des études originales		
PROBLÈME ÉVALUÉ	EFFET SUR LES RÉSULTATS	ÉTUDES CONCERNÉES
Plans d'étude et méthodes de collecte des données (section 5.3.1)		
Biais de sélection (orientation vers un centre de radio-oncologie)	Imprévisible	Études non populationnelles (tableau 2)
Nombre de perdus de vue inconnu	Imprévisible	Toutes, sauf celles de Benk, Hébert-Croteau et Whelan
Patientes recrutées au début de la radiothérapie	Patientes ayant eu une récurrence avant la radiothérapie exclues	Toutes
Analyse des récurrences (section 5.3.2)		
Suivi plus court des groupes ayant eu un long délai d'attente	Sous-estimation du risque dans ces groupes	Vujovic, Froud, et probablement d'autres
Entrée tardive non prise en compte	Sous-estimation possible	Possiblement toutes, sauf celle de Nixon
« Temps immortel »* non pris en compte	Sous-estimation	Probablement toutes, sauf celle de Nixon
Risques compétitifs* non pris en compte	Imprévisible (voir aussi l'encadré du chapitre 6)	Possiblement toutes
Analyse des délais (section 5.3.3)		
Délimitation arbitraire des catégories de délais	Imprévisible	Toutes, mais moins dans les études de Stefoski Mikeljevic, Froud et Vujovic
Classement ambigu des patientes réopérées	Sous-estimation	Études où le délai était mesuré depuis la 1 ^{re} chirurgie (annexe C)
Contrôle statistique des facteurs de confusion (section 5.3.4)		
Biais d'indication (gravité perçue)	Sous-estimation	Toutes
Période de traitement	Sous-estimation	Études où la période de recrutement était longue (figure 2)
Durée totale de la maladie	Imprévisible	Toutes
Grade histologique	Imprévisible	Toutes, mais moins dans les études de Clarke, Whelan et Froud
Marges envahies/proches/inconnues	Imprévisible	Toutes, sauf celles de Slotman et Hébert-Croteau

* Concepts définis à la section 5.3.2

5.3.1 Plans d'étude et méthodes de collecte des données

Seront commentées ici les différences entre les études originales sur le plan de la population source, des méthodes de mesure et du suivi. Le problème de l'asymétrie des groupes comparés, accentuée par la méthode de recrutement des patientes dans toutes les études, est également mis en relief. Le plan d'étude et la méthode de collecte des données sont décrits très brièvement dans la plupart des rapports.

La plupart des études *ne sont pas populationnelles*. Plus précisément, ce sont des études de série de cas d'un seul établissement, et leur analyse se fonde sur les données extraites des dossiers des patientes disponibles sur place. Seuls Vujovic et Nixon ont communiqué avec des personnes de l'extérieur de l'établissement, soit des médecins traitants, pour compléter les informations de suivi [Vujovic *et al.*, 1998; Nixon *et al.*, 1994]. En outre, l'étude de Whelan et ses collègues [1996] constitue un cas particulier, car la population étudiée correspondait au groupe expérimental d'un essai randomisé portant sur une autre question. Le procédé de recherche était donc standardisé et le suivi renforcé. L'étude n'est présentée que sous forme de résumé, mais d'autres informations peuvent être extraites des publications sur le même essai randomisé [Clark *et al.*, 1996; 1992].

Quatre des plus récentes études originales [Hébert-Croteau *et al.*, 2004b; Stefoski Mikeljevic *et al.*, 2004; Froud *et al.*, 2000; Vujovic *et al.*, 1998] peuvent être considérées comme des études *populationnelles*, car leurs sujets ne venaient pas d'un seul établissement, mais plutôt d'une zone géographiquement définie. Cela aide à éviter un *biais de sélection*, qui peut se produire lorsque les patientes qui attendent plus longtemps ne viennent pas de la même zone que celles qui attendent moins longtemps. La direction de ce biais et son effet sont habituellement impossibles à évaluer si l'on ne connaît pas le contexte local de l'époque.

Trois études mentionnent une révision du matériel pathologique [Whelan *et al.*, 1996; Nixon *et al.*, 1994; Clarke *et al.*, 1985], et une quatrième indique une révision courante selon des critères « semblables » [Froud *et al.*, 2000], ce qui rend la classification du grade histologique plus comparable. Par contre, si les rapports d'une multitude de pathologistes établis à des années différentes sont évalués, leurs critères d'évaluation peuvent varier considérablement [Genestie *et al.*, 1998; Delides *et al.*, 1982] et rendre impossible le contrôle statistique de cet important facteur de confusion.

Les études indiquent des durées médianes de suivi allant de cinq à huit ans. Toutefois, une étude ne l'indique pas [Stefoski Mikeljevic *et al.*, 2004]. Ces durées de suivi ne sont pas nécessairement comparables, car seulement une partie des études donnent une indication de leur méthode de calcul du temps de suivi, et elle est imprécise. Des différences de méthode peuvent donc fausser l'interprétation des chiffres produits [Schemper et Smith, 1996]. En outre, la majorité des études ne renseignent ni sur le nombre ni sur les raisons des perdus de vue. Or, les longues périodes de recrutement laisseraient supposer des temps de suivi médians plus longs n'eût été des nombreux perdus de vue (figure 2).

Toutes les études n'ont recruté que les patientes qui avaient commencé la radiothérapie (elles auraient aussi pu être recrutées juste après la chirurgie conservatrice, dès que la radiothérapie s'avérait indiquée, ce qui correspondrait d'ailleurs au principe de l'analyse fondée sur l'intention de traiter). Cette façon de recruter les patientes fait une différence, car des récurrences précoces peuvent apparaître avant le début de la radiothérapie, quelle que soit la longueur du délai. Plusieurs études montrent que de telles récurrences précoces peuvent se produire, comme en témoigne l'annexe E (voir la dernière colonne). Ces récurrences précoces existent également dans la population source des études évaluées ici, mais ne sont visibles que dans une minorité de rapports et ne peuvent apparaître que partiellement à cause du mécanisme de recrutement. Bien que ces récurrences précoces soient rares, leur existence a d'importantes conséquences pour la réponse à notre question :

- 1) Les récurrences apparues *avant le début de la radiothérapie* sont entièrement *exclues*. Cela fait perdre une information qui serait pertinente, dans la mesure où ces récurrences peuvent être liées au délai, même si leur nombre est petit.
- 2) Les récurrences apparues *entre le plus court et le plus long délai d'une étude* sont exclues ou incluses de manière *asymétrique* : exclues si elles sont apparues avant le début de la

radiothérapie, incluses si elles sont apparues après. Cela peut invalider les méthodes de calcul des probabilités (voir la section 5.3.2.2).

En outre, le recrutement des patientes à la fin de leur période d'attente rend plus difficile d'observer et de contrôler les facteurs de confusion engendrés par des soignants et des patientes susceptibles d'accélérer le début du traitement, par exemple si une patiente est considérée comme à risque élevé (voir la section 5.3.4.1, biais d'indication).

L'annexe F illustre l'asymétrie fondamentale du plan d'étude de série de cas en fonction du délai et le compare avec les plans bien connus des essais randomisés et des études de cohorte.

5.3.2 Analyse des récidives

On abordera ici la façon dont les études originales ont estimé la fréquence des récidives ou le taux de mortalité, et on en examinera les conséquences pour l'interprétation des résultats.

Deux méthodes d'estimation ont été utilisées : 1) l'analyse de survie simple; et 2) l'analyse de survie corrigée pour tenir compte des risques compétitifs (les études qui indiquent exclusivement des proportions brutes ont été exclues, voir la section 5.1).

5.3.2.1 Sous-estimation de l'effet due au suivi inégal

Il est probable que la durée du suivi diffère entre les groupes et fausse ainsi la comparaison : les délais ayant généralement augmenté tout au long des périodes de recrutement des études, les patientes recrutées plus tard sont plus nombreuses dans les catégories ayant eu des délais plus longs. En même temps, ces patientes sont susceptibles d'avoir eu un suivi plus court, car elles ont reçu leur traitement vers la fin de l'étude, plus près du début de l'analyse. Cela peut entraîner une sous-estimation des récidives dans les catégories ayant eu des délais plus longs. Le problème serait lié au non-respect de la règle fondamentale voulant que l'analyse des données se limite aux valeurs couvertes par les observations : si pour l'un des groupes comparés l'observation fiable⁵ se limite par exemple à quatre ans ou moins, toute comparaison doit se limiter à cette durée, même si l'autre groupe est observé plus longtemps.

Malheureusement, la plupart des études n'indiquent pas la durée de suivi par catégorie de délai, et ne donnent pas non plus le nombre de patientes restant à risque et en observation. Seules deux études permettent une évaluation de ce genre. Elles montrent une relation inversement proportionnelle entre la durée de suivi et le délai d'attente entre les groupes comparés :

- Vujovic et ses collègues [1998] mentionnent que la durée médiane de suivi diminue (6,4 / 5,3 / 4,4 / 4,2 ans) au fur et à mesure que le délai augmente ($p < 0,001$), ce qui entraîne fort probablement une sous-estimation du risque lié aux délais les plus longs. Cela apparaît clairement dans la forme des courbes de contrôle local⁵. La conclusion de cette étude, soit que des délais allant jusqu'à 16 semaines ne sont pas associés à un risque élevé de récidive locale, n'est pas étayée par les données.

5. Examen des courbes de survie ou d'incidence cumulative : le nombre de patientes toujours à risque n'étant pas indiqué [Pocock *et al.*, 2002], on peut s'orienter à l'aide de la distribution des événements (apparaissant comme des escaliers dans les courbes) [Hosmer et Lemeshow, 1999; Klein et Moeschberger, 1997]. Les courbes des groupes ayant eu les plus longs délais (catégories 3 et 4 chez Vujovic, 4 chez Froud) se terminent tôt sur un plateau, enregistrant la *dernière récidive à 4,7 ou même à 2,7 ans*, très tôt donc par rapport aux courbes des délais plus courts, où des récidives apparaissent jusqu'à environ 10 ans de suivi dans les deux études. De plus, l'observation des récidives locales dans le quatrième groupe de Froud est rendue moins probable par la fréquence particulière des risques compétitifs dans cette catégorie.

- Le problème est également présent dans l'étude de Froud et ses collaborateurs [2000] pour la catégorie de délai de 13 semaines et plus lorsqu'on analyse les courbes d'incidence cumulative de récurrence locale. La conclusion des auteurs, selon laquelle la radiothérapie reste efficace même si elle débute de 13 à 20 semaines après la chirurgie, et leur hypothèse d'un délai limite situé quelque part au-delà de 20 semaines se fondent uniquement sur les résultats de cette dernière catégorie et ne sont donc pas convaincantes.

Toutes les autres études n'ont pas présenté des courbes de probabilité par groupe de délai et ne permettent pas, par conséquent, de juger de ces aspects. Mais cela pourrait tout de même affecter la validité de leurs conclusions.

5.3.2.2 Sous-estimation de l'effet due à la comptabilisation asymétrique des récurrences précoces

À la section 5.3.1, on mentionnait que le fait de recruter les patientes en fonction du moment où la radiothérapie commence (plutôt qu'à partir de la chirurgie) peut invalider les méthodes standard d'analyse statistique. La situation présente deux anomalies, dont aucune des études n'a fait cas. Pourtant, nous croyons que le fait de ne pas en tenir compte peut avoir une incidence considérable sur les conclusions. Ces deux problèmes méthodologiques et leur importance probable sont brièvement évalués ici, tandis qu'une explication nécessairement plus technique se trouve à l'annexe G.

Le premier problème, appelé entrée tardive (*late entry*), ou troncature à gauche, concerne la méthode de calcul des probabilités de récurrence ou des incidences cumulatives. La méthode standard suppose que la totalité des membres du groupe examiné sont « dans le jeu » depuis le temps zéro (soit depuis la chirurgie). Par contre, le mécanisme de recrutement choisi dans les études originales fait en sorte que les patientes arrivent seulement au fur et à mesure dans leur catégorie de délai : tandis que la méthode standard utilise comme dénominateur initial le nombre *total* du groupe en question, la méthode correcte emploierait un dénominateur de *zéro* au début, qui augmenterait, puis diminuerait. L'emploi de la méthode standard peut déformer la courbe de survie ou d'incidence cumulative dans le sens d'une *sous*-estimation des récurrences dans le groupe concerné et, comme on l'explique à l'annexe G, entraîner également une *sous*-estimation de l'effet du délai.

Le deuxième problème, appelé « temps immortel », concerne la comparaison des différentes catégories de délais et, par conséquent, l'estimation du risque relatif. Le mécanisme de recrutement choisi dans les études originales crée des phases où certaines catégories de délai sont *incomparables* : par exemple, une récurrence qui apparaît 10 semaines après la chirurgie sera comptabilisée si elle survient dans la catégorie des patientes ayant débuté leur radiothérapie de 0 à 4 semaines après la chirurgie, mais *pas* si elle se produit chez l'une des patientes qui attendent 12 semaines et plus après la chirurgie pour commencer leur radiothérapie. En conséquence, cette dernière catégorie de patientes serait considérée comme immune, ou « immortelle », pendant la période d'attente, et sa comparaison avec une catégorie de délai plus court n'est donc pas pertinente. Ne pas tenir compte de cette situation ne peut que *sous*-estimer l'effet du délai.

Ces deux problèmes paraissent semblables, mais sont *indépendants*. Ils peuvent modifier considérablement les résultats malgré le petit nombre de récurrences précoces incluses, car le risque absolu de récurrence est faible, tout comme l'effet estimé du délai d'attente.

Comme ces récurrences précoces existent, on peut se demander si elles auraient pu être prévenues par une radiothérapie plus prompte. La question est pertinente, mais ne s'applique pas ici. Le problème du « temps immortel » vient du fait que ces récurrences ont été traitées de manière biaisée : comptabilisées dans les groupes ayant eu de courts délais

d'attente, mais pas dans les groupes ayant eu de longs délais. On pourrait contourner le problème en les *excluant* partout lors de l'analyse (voir la section 2 de l'annexe G), ou encore en les *incluant* partout (analyse en intention de traiter), mais pour cette dernière option, il faudrait recueillir les données selon un autre plan d'étude (voir l'annexe J).

5.3.2.3 Influence des risques compétitifs sur l'estimation de l'effet

Même la littérature clinique évoque l'importance des risques compétitifs dans l'analyse des récidives et de la survie des patientes atteintes du cancer du sein [Morrow et Harris, 2004, p. 723]. Deux études [Froud *et al.*, 2000; Nixon *et al.*, 1994] emploient une analyse des risques compétitifs, alors que les autres n'évoquent pas cet aspect. Que change une analyse des risques compétitifs par rapport à la méthode standard ? Influence-t-elle sur l'interprétation des résultats ?

- Pour l'analyse des récidives locales, l'apparition de métastases à distance serait considérée comme un événement compétitif, parce qu'elle exclut la patiente de l'analyse. Dans cette situation, la méthode standard (de Kaplan-Meier, par exemple) donne une *surestimation* systématique de la *probabilité absolue* de récidive locale (voir par exemple : Gooley *et al.* [1999]; Schulgen *et al.* [1998]; Gaynor *et al.* [1993]). Cette surestimation sera d'autant plus importante que les événements « compétitifs » seront fréquents *et* précéderont l'événement d'intérêt (ce qui est le cas des récidives régionales et à distance).
- Cette surestimation de la probabilité ne compromet pas nécessairement l'estimation du *risque relatif*, notamment si elle affecte tous les groupes de la même manière. Cela s'applique aux études originales portant sur l'effet du délai d'attente sur la récidive locale, car les métastases, qui ne sont que faiblement associées à l'administration de radiothérapie (voir la section 2.1), le seront probablement moins avec le délai d'attente de la radiothérapie (les études de Nixon, Slotman, Benk, Hébert-Croteau et Vujovic indiquent des associations neutres entre métastases à distance et délai d'attente).
- L'étude de Froud fait exception, car les métastases y sont fortement associées au délai. Cette association dépasse largement le maximum probable, et il est plausible que, comme le supposent les auteurs, elle s'explique par un facteur de confusion. Cette association entre le risque compétitif et le délai aurait entraîné une *surestimation* de l'effet du délai d'attente sur la récidive locale si la méthode standard avait été utilisée, car la probabilité d'une récidive locale serait *davantage* surestimée dans le groupe ayant eu de longs délais que dans les autres groupes.
- Par contre, pour l'analyse de la survie, une récidive locale ne s'évalue pas comme un risque compétitif, parce que son apparition ne modifiera pas la possibilité d'observer des métastases ou une mort due au cancer chez une patiente donnée.

5.3.3 Analyse des délais

La présente section aborde la façon dont les études originales ont utilisé l'information sur les délais d'attente pour analyser leur éventuelle association avec les résultats du traitement.

5.3.3.1 Biais dû à la méthode de délimitation des catégories de délais

Plusieurs études ont analysé les délais en les classant dans seulement deux ou trois *catégories très longues* regroupant de larges gammes de délais (figure 3). De plus, le choix des catégories peut être qualifié d'arbitraire du point de vue de l'analyse statistique, même si certains auteurs se sont inspirés des catégories choisies dans les études précédentes ou

dans les lignes directrices⁶. Rien n'indique que les auteurs aient cherché à délimiter les catégories de délais en fonction des données et d'une éventuelle relation délai-récidives, ce qui n'est pas sans inconvénients : 1) l'effet obtenu dépend plus ou moins du choix de ces catégories [Greenland, 1995b]; 2) les tests statistiques destinés à apprécier les différences entre les catégories *perdent* beaucoup de *puissance* si les catégories ne permettent pas de représenter adéquatement la véritable relation sous-jacente [Greenland, 1995a]; et 3) la forme d'une éventuelle *relation dose-effet reste inexplorée*, alors que celle-ci devrait être un sujet central de ces études. Les deux premiers points sont bien illustrés par l'analyse secondaire effectuée sur deux des études originales :

- Les courbes de Vujovic et ses collègues [1998] indiquent que le délai d'attente a un effet légèrement *bénéfique* (risque relatif [RR] = 0,77; IC : de 0,30 à 1,99) par rapport à un seuil de comparaison de 12 semaines. En utilisant les mêmes données, mais avec une limite d'attente de huit semaines, les auteurs de la méta-analyse ont plutôt trouvé une augmentation du risque de récurrence locale lorsque l'attente est de huit semaines ou plus (rapport de cotes [RC] = 1,69; IC : de 0,74 à 3,83) [Huang *et al.*, 2003].
- La même situation se présente pour l'étude de Froud et ses collaborateurs [2000]. La publication originale montre une probabilité de récurrence locale plus élevée lorsque les délais d'attente sont plus courts (entre 0 et 5 semaines). Dans leur méta-analyse, Huang et ses collaborateurs [2003] ont refait cette estimation du risque avec une limite de huit semaines et obtenu une augmentation non significative du risque pour les délais de huit semaines et plus (RR = 1,16; IC : 0,66 à 2,03).

Ces exemples donnent à penser que les effets des délais d'attente estimés dans le reste des études et leurs conclusions auraient pu s'avérer différents si d'autres catégories avaient été choisies. Mais ni la direction ni l'importance d'un tel changement ne pourront être connues.

Pour les études ayant analysé le délai *en continu*, c'est-à-dire sans diviser les délais en catégories [Benk *et al.*, 2004b; Slotman *et al.*, 1994], le problème se pose de manière analogue. Rien n'indique non plus qu'une recherche de la forme de l'effet ait été entreprise. La forme standard imposée par la régression de Cox est alors également arbitraire. Celle-ci est log-linéaire, c'est-à-dire qu'elle suppose une forme de type « J » si l'effet est en moyenne dommageable, mais de « J inversé » s'il est bénéfique. La forme de la relation dans les données aurait pu être analysée en introduisant, par exemple, le carré du délai dans le modèle ou en essayant plusieurs catégorisations. En conséquence, l'effet du délai peut également être occulté.

5.3.3.2 Influence du classement des patientes réopérées sur l'estimation de l'effet

Les études ont toutes défini le délai d'attente de la radiothérapie par rapport à la chirurgie, mais avec des nuances : si certaines études ont déterminé le délai à partir de la *première* intervention chirurgicale, d'autres l'ont fait à partir de la *dernière* reprise chirurgicale ou réexérèse, et d'autres encore ne précisent pas cet aspect. Cette nuance de définition influe sur le classement des patientes qui ont eu plus d'une intervention et peut modifier le résultat de l'analyse. L'ambiguïté inhérente à la situation de ces femmes est illustrée à la figure 4, où les femmes réopérées sont représentées par la ligne B. Celles-ci peuvent se retrouver dans une catégorie de délai plus *court* (ligne C) si elles sont classées selon leur *dernière* chirurgie. Si la reprise chirurgicale est réussie, « l'horloge locale » (voir la section 2.2) du siège de la tumeur est remise à zéro à cette dernière intervention et le risque de récurrence *locale* est abaissé (le cas B sera classé correctement avec C). Par contre, si la

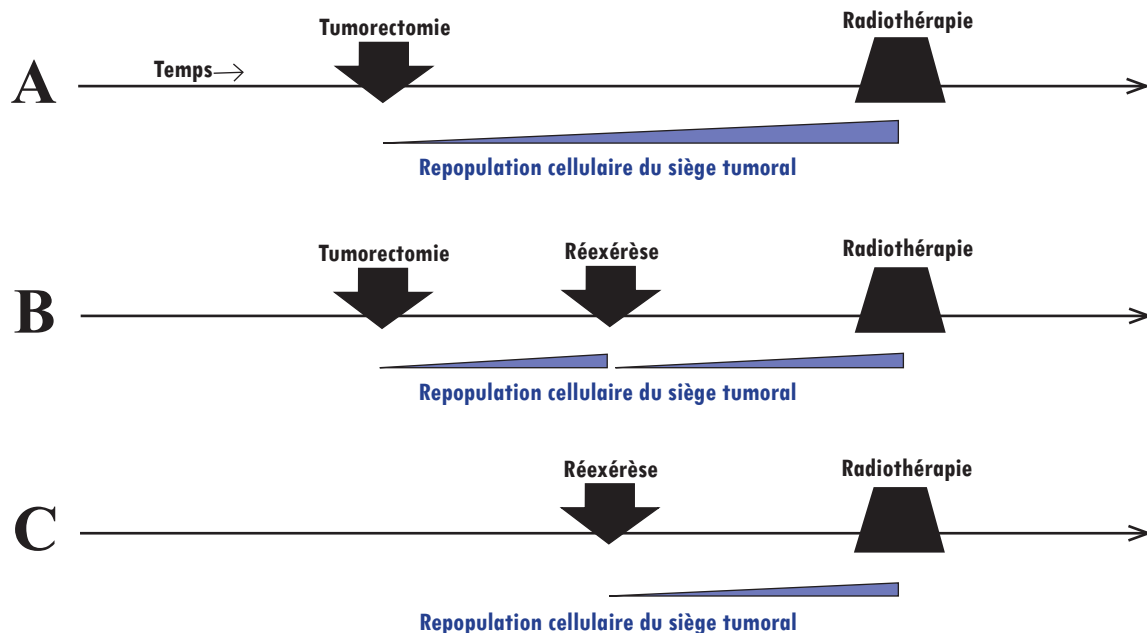
6. Bien entendu, il est souvent utile de présenter des résultats de recherche selon une catégorisation qui permet de les comparer aux recherches précédentes ou aux lignes directrices. Mais les catégorisations préexistantes ne peuvent pas justifier de s'en tenir à ces catégories plutôt que de chercher à adapter l'analyse aux données pour mieux saisir s'il y a ou non une relation entre le délai d'attente et les récurrences et quelle forme prend cette relation, le cas échéant.

reprise chirurgicale n'a pas été entièrement efficace, à cause d'une migration de cellules au-delà du siège tumoral ou de la multifocalité du cancer, par exemple, la patiente serait plutôt correctement classée avec les longs délais (ligne A), en fonction de sa *première* chirurgie, donc. Comme les récidives locales se trouvent le plus souvent dans le siège de la tumeur (ce qui favorise la réussite d'une réexérèse et privilégie un classement par *dernière* chirurgie), il est possible que les études ayant défini le délai en fonction de la première chirurgie aient sous-estimé l'effet du délai d'attente sur la récidive *locale*.

FIGURE 4

Types de classifications du délai d'attente des patientes réopérées

La classification des femmes réopérées (ligne B) en fonction de leur délai d'attente est ambiguë. Le critère de la première chirurgie les joint au groupe ayant eu un délai relativement long, alors que si elles sont classées en fonction de la dernière chirurgie, elles seront regroupées avec des patientes ayant eu des délais relativement courts. L'adéquation de leur classement dépend de la réussite de la réexérèse : typiquement, « l'horloge locale » (voir la section 2.2) est remise à zéro (cette situation est représentée par la ligne B), et le classement selon la dernière chirurgie est approprié. Mais il n'est pas exclu qu'un certain volume de tissu tumoral échappe à la réexérèse, de sorte que ce qui se passe au niveau local serait mieux représenté par A.



Pour les études qui ont analysé le délai d'attente selon différentes catégories, l'importance de cette ambiguïté dépend d'où se situent les deux dates de chirurgie de la patiente par rapport aux limites des catégories de délais de l'étude : si les deux dates tombent dans la même catégorie, le résultat ne sera pas modifié. Par contre, dans les analyses *en continu*, la contribution de chacune de ces patientes aux résultats sera modifiée.

Plus généralement, l'influence de ce problème de classement dépendra du nombre de femmes réopérées et de la distribution des écarts entre les deux chirurgies. Les études ne donnent malheureusement presque pas d'information là-dessus.

- Vujovic et ses collègues [1998] indiquent que, lorsqu'une femme était réopérée, la deuxième intervention avait lieu dans le mois suivant la première. Avec un écart de quatre semaines, il est tout à fait possible qu'une partie des femmes dans cette situation se retrouvent dans une autre catégorie.
- Hébert-Croteau et ses collaborateurs [2004b, p. 194] indiquent qu'une classification selon la dernière intervention plutôt que la première aurait modifié la distribution des délais d'attente⁷ : si tel était le cas, le nombre de réinterventions et l'écart entre ces deux dates seraient donc importants.

Quant à l'estimation de l'effet sur les métastases à distance, ou récurrence *systémique*, le classement des femmes réopérées en fonction de la première chirurgie tiendrait correctement compte du temps additionnel passé avec une maladie résiduelle. Cependant, on contrôlerait mieux l'influence de la plus longue durée totale de la maladie (« horloge systémique », voir la section 2.2) en l'introduisant dans l'analyse comme facteur additionnel de contrôle.

Comme aucune étude n'a analysé les données en fonction de ces deux modes de calcul, il est impossible d'examiner la sensibilité des résultats et de vérifier la sous-estimation présumée.

5.3.4 Contrôle statistique des facteurs de confusion

5.3.4.1 Effet des facteurs de confusion

Toutes les études originales ont couvert un ensemble hétérogène de patientes, présentant de larges variations dans l'âge, le grade histologique, la taille tumorale, l'atteinte ganglionnaire et les cothérapies. L'influence de ces facteurs sur le risque de récurrence du cancer du sein est connue. Il est essentiel de contrôler ces facteurs dans l'analyse des données pour distinguer leurs effets de celui du délai d'attente, d'autant plus que l'effet est relativement faible. De plus, l'asymétrie des plans d'étude sur les délais d'attente (voir la section 5.3.1) permet aux influences des deux principaux déterminants du résultat thérapeutique, soit *l'agressivité* du cancer et son *état d'avancement* prétraitement, de se neutraliser mutuellement (figure 5).

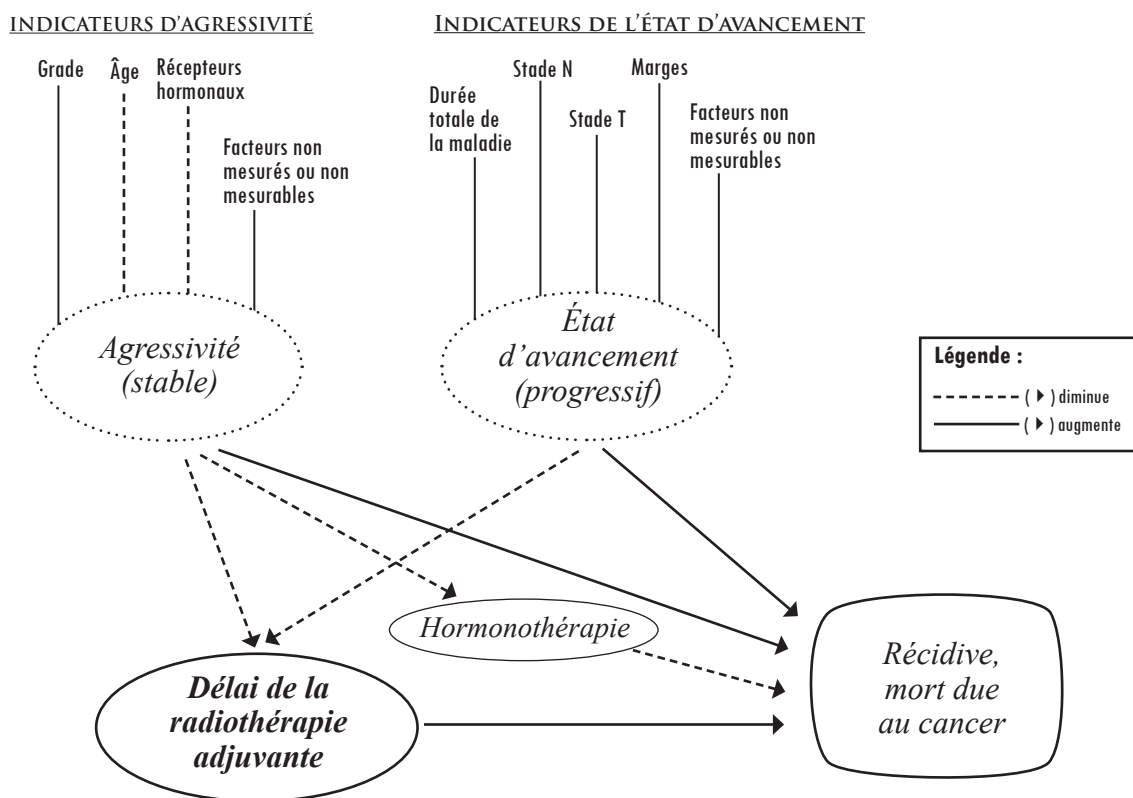
Une plus grande *agressivité* (mesurable, par exemple, par le grade, l'âge, les récepteurs hormonaux) et un *stade plus avancé* (mesurable, par exemple, par la taille tumorale et l'atteinte ganglionnaire) augmentent la probabilité de récurrence. En même temps, ces facteurs indiquent un risque élevé et peuvent motiver un traitement accéléré des patientes, avec par conséquent une *sous-estimation* de l'effet du délai, au point que cet effet paraît *bénéfique*. Cette situation est également appelée *biais d'indication*, et elle est reconnue comme difficile à contrôler parce qu'une importante partie des facteurs déterminant la prise de décision des médecins et des patientes ne sont normalement pas mesurés (*soft data*) [Deeks *et al.*, 2003, p. 2; Feinstein et Horwitz, 1997].

L'association démontrée entre le délai et la période de recrutement et de traitement (sections 5.2 et 5.3.2.1) est également susceptible de fausser l'estimation de l'effet du délai d'attente de la radiothérapie dans le sens d'une sous-estimation.

Le statut des marges de résection, considéré comme un indicateur important du risque de récurrence locale, était disponible (et a possiblement accéléré la radiothérapie pour de nombreuses patientes), mais n'a pas été contrôlé dans plusieurs études.

7. Hébert-Croteau et ses collaborateurs justifient leur choix de la première chirurgie comme critère dans une perspective biologique, mais ne font pas la distinction entre récurrence locale et récurrence systémique.

FIGURE 5

Modèle théorique des influences confusionnelles sur l'effet du délai

Exemple : plus le grade est élevé, plus la tumeur serait agressive et, par conséquent : a) le risque de récurrence serait élevé; mais b) le délai d'attente serait susceptible d'être relativement court, dans la mesure où des signes de risque élevé sont perçus, ce qui compenserait une partie de l'augmentation du risque (biais d'indication).

5.3.4.2 Méthodes de contrôle employées

Les méthodes de contrôle des facteurs de confusion employées dans les études originales n'étaient pas toujours efficaces. La majorité des études n'ont contrôlé que très peu de facteurs à cause de la méthode utilisée pour déceler les facteurs de confusion. En effet, une variable était considérée comme confusionnelle si sa corrélation bivariée avec le délai était statistiquement significative au niveau habituel des tests ($p < 0,05$) ou si elle constituait un facteur prédictif significatif des récurrences dans un modèle univarié ou multivarié. Pourtant, la « confusion » correspond à une surestimation ou à une sous-estimation de l'effet du délai, et le facteur responsable peut ou non avoir une corrélation significative ou constituer un facteur prédictif significatif [Mickey et Greenland, 1989].

Certaines des plus récentes études ont choisi une approche plus judicieuse pour déceler les variables de confusion. Benk et ses collègues [2004b] ont inclus toute variable potentiellement confusionnelle, indépendamment de la signification statistique, et ont uniquement observé comment variait l'estimation de l'effet du délai d'attente selon la présence ou l'absence de la variable de confusion. Hébert-Croteau et ses collaborateurs [2004b] semblent avoir contrôlé toutes les variables disponibles. Stefoski Mikeljevic et ses collègues [2004] ont utilisé une méthode plus restrictive de détection de facteurs de

confusion potentiels, mais ont tout de même contrôlé un nombre et un éventail importants de variables.

L'efficacité du contrôle dépend aussi de la qualité de la mesure et de la modélisation d'une variable. Ainsi, les études de Froud, de Whelan et de Clarke ont probablement mieux contrôlé le facteur d'agressivité du cancer, car le grade histologique était établi par une révision uniformisée du matériel histologique (voir la section 5.3.1) [Froud *et al.*, 2000; Whelan *et al.*, 1996; Clarke *et al.*, 1985]. Par ailleurs, la division en larges catégories des variables confusionnelles peut avoir rendu le contrôle moins efficace (si par exemple l'âge est divisé en deux catégories, disons ≤ 50 vs > 50 ans, alors que l'influence confusionnelle de l'âge varie certainement dans chacune de ces catégories). La majorité des études sont affectées par ce problème, qui s'apparente au problème du biais dû à la méthode de délimitation des catégories de délais (section 5.3.3.1).

5.3.4.3 Importance observée des facteurs de confusion

Là où l'ampleur de l'influence des variables confusionnelles sur l'estimation du risque relatif du délai est indiquée, on observe que le risque est resté équivalent après ajustement (voir les tableaux C-1 et C-2 à l'annexe C) :

- Dans les études de Whelan et de Clarke, le contrôle des facteurs de confusion a légèrement diminué le risque relatif, mais sa valeur restait au même niveau d'importance clinique : le risque relatif de récurrence passait de 3,0 à 2,8 dans la catégorie de < 7 vs ≥ 7 semaines de délai [Whelan *et al.*, 1996] et de 1,7 à 1,6 dans la catégorie de ≤ 8 vs > 8 semaines [Clarke *et al.*, 1985].
- Dans les études de Benk, d'Hébert-Croteau (récurrence locale) et de Stefoski Mikeljevic (survie), le risque estimé a légèrement augmenté : il est passé de 1,08 à 1,13 dans l'étude de Benk et ses collègues [2004b] (analyse en continu); de 1,78 à 1,91 dans la catégorie de > 12 vs ≤ 8 semaines [Hébert-Croteau *et al.*, 2004b]; et de 0,92 à 1,16 dans la catégorie de 13 à 19 vs 1 à 4 semaines contenant un nombre suffisant de patientes qui n'ont pas eu de chimiothérapie [Stefoski Mikeljevic *et al.*, 2004].

Le contrôle statistique de facteurs de confusion peut donc éviter la surestimation ou la sous-estimation du risque relatif selon la nature des facteurs de confusion et la méthode de contrôle employée.

Les auteurs des études originales et des études secondaires ont sous-estimé l'incertitude des résultats. De notre évaluation critique, rappelons que plusieurs problèmes méthodologiques augmentent l'incertitude sans qu'on puisse indiquer dans quelle direction les résultats seront modifiés (méthodes de délimitation des catégories de délais et contrôle des facteurs de confusion). Par contre, plusieurs facteurs sont susceptibles d'entraîner un biais allant plutôt dans le sens d'une sous-estimation du risque relatif du délai (suivi inégal, entrée tardive, définition du début du délai, confusion créée par le biais d'indication et l'effet de période; voir le tableau 3).

Certains auteurs jugent inutile une information susceptible d'être biaisée, même si l'on ne dispose pas de meilleures informations [Higgins et Green, 2005; Cochrane NRSMDG, 2001]. On reconnaît néanmoins que certaines informations importantes sur des effets indésirables ne peuvent provenir que de sources vulnérables aux biais [Loke *et al.*, 2005; Black, 1996; Levine *et al.*, 1994]. Dans une telle situation, l'incertitude contenue dans les résultats doit être rigoureusement examinée et mise en lumière [Deeks *et al.*, 2003, p. 92]. Le présent chapitre tentera de dégager une vue d'ensemble des résultats tout en tenant compte des incertitudes.

Les résultats des études originales sont condensés aux tableaux C-1, C-2 et C-3 de l'annexe C, de pair avec les facteurs susceptibles d'avoir contribué à leur hétérogénéité et aux possibles biais.

De plus, une méta-régression (annexe I) combine les résultats des études originales sur le risque de récurrence locale. Cette méta-régression est limitée par le petit nombre d'études admissibles et ne joue qu'un rôle secondaire dans notre évaluation.

6.1 Récidives locales

Une vue d'ensemble des résultats sur la récurrence locale est illustrée à la figure 6. Celle-ci va au-delà des comparaisons faites dans les revues systématiques et la méta-analyse (chapitre 4), car elle met les risques relatifs obtenus dans les études originales en relation avec les différents délais sous-jacents. Sans cela, les risques relatifs ne seraient pas directement comparables, les valeurs des délais comparés et leur écart variant plutôt fortement d'une étude à l'autre (voir la figure 3). La figure 6 illustre cet aspect en reliant les risques relatifs aux valeurs centrales dans les catégories comparées. Certaines approximations (voir la section 1 de l'annexe H) impliquent une appréciation plutôt conservatrice des risques relatifs (avec une tendance vers l'absence d'effet plutôt que vers l'exagération d'un effet bénéfique ou dommageable).

La majorité des études individuelles ont obtenu des résultats non significatifs. Le regroupement des résultats, 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 le délai augmente. Toutefois, l'hétérogénéité des études, surtout en ce qui concerne les caractéristiques des patientes, le contexte et la qualité méthodologique, doit inciter à la prudence lors de l'interprétation des résultats.

Les deux études originales les mieux contrôlées comptant parmi les plus récentes [Benk *et al.*, 2004b; Hébert-Croteau *et al.*, 2004b] obtiennent un risque relatif statistiquement significatif : chaque mois de délai multiplierait le risque de récurrence locale par 1,1 et 1,2 (les

intervalles de confiance des deux études vont de 1,0 à 1,4)⁸. Cette façon de calculer suppose un effet constant du délai, indépendant de son véritable point de départ. Il est cependant impossible d'aller au-delà de cette simplification, les données des études originales ne le permettant pas (voir la section 6.3).

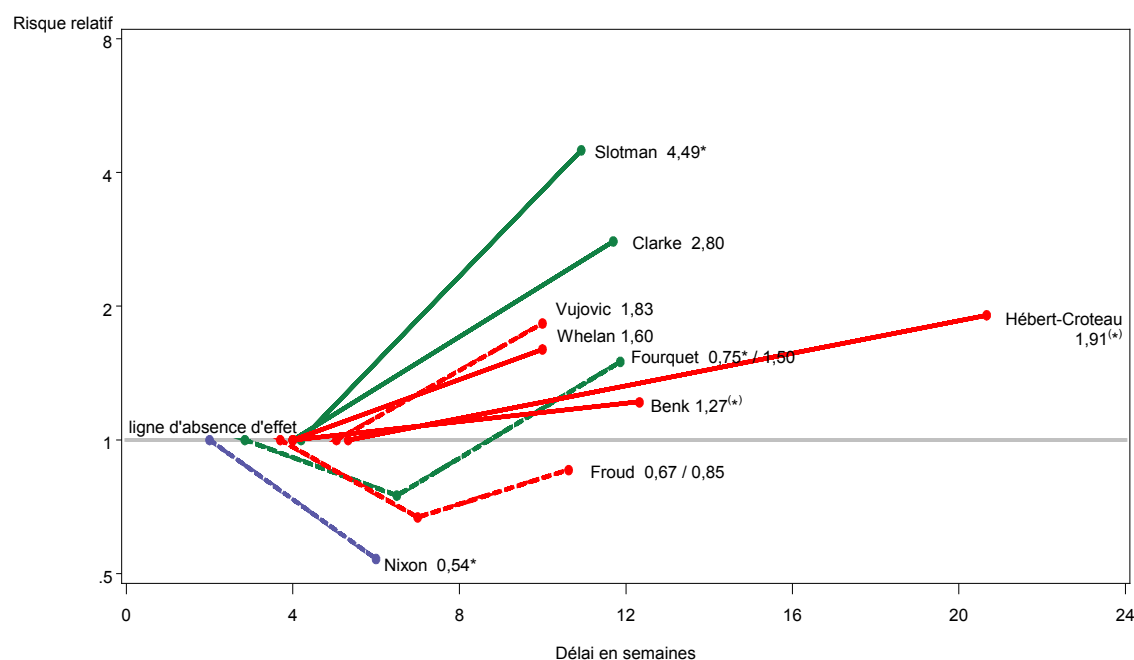
Dans ces deux études récentes, les risques relatifs estimés, extrapolés jusqu'à un délai d'attente hypothétique d'un an⁹, concordent d'ailleurs avec les résultats notés chez les patientes n'ayant pas reçu de radiothérapie adjuvante.

Ce sont les études de Slotman et de Clarke, en plus des tendances également fortes issues des études de Fourquet et de Whelan, qui ont principalement contribué au résultat statistiquement significatif de la méta-analyse de Huang et ses collègues [2003]. En effet, ces études moins récentes [Slotman *et al.*, 1994; Clarke *et al.*, 1985] obtiennent un risque relatif nettement plus élevé que les études récentes et couvrent des patientes traitées pour la plupart avant 1985 en Europe.

FIGURE 6

Vue d'ensemble des risques relatifs de récurrence locale retenus des études originales

Les effets représentés par des lignes solides sont ajustés, ceux représentés par des lignes pointillées ne le sont pas (voir le tableau C-1 à l'annexe C). Les délais comparés sont les moyennes approximatives des catégories (voir la section 1 de l'annexe H). Les risques relatifs statistiquement significatifs ($p < 0,05$) dans l'étude originale sont marqués d'un astérisque. Le symbole (*) indique un résultat à la limite de la signification statistique.



De toutes ces études, celle de Nixon et ses collègues [1994] se distingue par son estimation d'un effet apparemment « bénéfique » du délai, probablement biaisée par l'absence de contrôle de l'influence de plusieurs autres facteurs.

Quant aux tendances apparemment bénéfiques dans les groupes ayant eu un long délai d'attente dans les études de Vujovic (3^e et 4^e catégories) et de Froud (4^e catégorie),

8. Voir l'annexe H pour une explication des calculs.

9. Voir l'annexe H pour l'extrapolation.

elles ont été exclues parce que le suivi était plus court dans ces mêmes groupes (voir la section 5.3.2).

De l'étude d'Hébert-Croteau et ses collaborateurs [2004b], seul le résultat de la troisième catégorie est présenté à la figure 6, car le risque relatif de la deuxième catégorie n'est pas indiqué pour les patientes qui n'ont pas eu de chimiothérapie (le risque relatif de la troisième catégorie de délai d'attente des femmes qui n'ont pas eu de chimiothérapie [RR = 1,91; IC à 95 % : de 1,00 à 3,64] est plus élevé que le risque relatif de cette catégorie pour l'ensemble des patientes [RR = 1,75; IC à 95 % : de 1,00 à 3,08]. Le risque relatif de la deuxième catégorie de l'ensemble des patientes est de 1,22 : voir le tableau C-1 de l'annexe C).

Mis à part les problèmes méthodologiques, les raisons possibles de ces estimations contradictoires du risque relatif – effet allant de fortement dommageable [Slotman *et al.*, 1994; Clarke *et al.*, 1985], à presque neutre et à apparemment bénéfique [Nixon *et al.*, 1994] – sont multiples et incluent : l'effet de période entre les études plus et moins récentes, dû par exemple à la plus grande efficacité des techniques de radio-oncologie; l'hétérogénéité des mécanismes d'attribution des priorités en fonction des profils de risque et de la sensibilisation aux dangers des longs délais d'attente. Une partie de cette hétérogénéité semble cependant s'expliquer par les différences entre les délais couverts par les études (voir la section 6.3).

Le résultat de la *méta-régression* corrobore que le risque relatif augmente au fur et à mesure que le délai d'attente augmente. Pour chaque mois additionnel de délai, le risque relatif se multiplierait par 1,33 (IC à 95%; de 1,05 à 1,70 pour le modèle à effets fixes; de 0,82 à 2,15 pour le modèle à effet aléatoire : voir le tableau I-1 à l'annexe I, modèles A-2a et A-2b, note ‡) selon la moyenne pondérée des six études originales incluses. Cette valeur moyenne est couverte par l'intervalle de confiance combiné des deux études récentes les mieux contrôlées (Benk et Hébert-Croteau). Nous retenons le résultat de ces deux dernières études plutôt que la moyenne obtenue par la méta-régression, car cette dernière se fonde en partie sur des résultats non ajustés ou datant d'une période moins récente (c'est-à-dire sur des techniques thérapeutiques moins efficaces).

6.2 Survie

Pour la survie globale, seules deux études populationnelles relativement bien contrôlées donnent un risque relatif. L'une estime un effet pratiquement nul [Hébert-Croteau *et al.*, 2004b], l'autre un effet légèrement dommageable [Stefoski Mikeljevic *et al.*, 2004]. L'effet sur la survie estimé par Stefoski Mikeljevic est relativement faible (RR : 1,16 [13-19 semaines vs 1-4 semaines de délai]) et signifie que le risque de mortalité se multiplierait par 1,05 pour chaque mois de délai additionnel (voir l'exemple de calcul présenté à la section 2 de l'annexe H).

Cette dernière étude couvre des années plus récentes que toutes les autres évaluées ici, ce qui est important parce que les études qui ont évalué l'efficacité de la radiothérapie ont montré qu'un léger bénéfice de la radiothérapie adjuvante pour la survie apparaît seulement chez les patientes traitées plus récemment (voir la section 2.1). En outre, les délais sont analysés en fonction d'une catégorisation plus fine que dans l'étude d'Hébert-Croteau, ce qui augmente la sensibilité de l'analyse (voir la section 5.3.3.1). Par ailleurs, le résultat de Stefoski Mikeljevic pourrait s'expliquer en partie ou en entier par des facteurs de confusion, comme l'hormonothérapie (qui n'est pas contrôlée), ou le début de l'hormonothérapie (qui n'est pas non plus contrôlé), surtout si la prescription d'une hormonothérapie correspond au début de la radiothérapie¹⁰.

10. Cette dernière possibilité a été suggérée par l'un de nos lecteurs externes.

L'effet du délai d'attente sur la survie a été moins étudié, et les résultats des études qui l'ont examiné contiennent plus d'incertitude que ceux des études qui ont examiné la récurrence locale. Néanmoins, il ne serait pas justifié de conclure à l'absence d'effet.

6.3 Forme observée de la relation délai-récurrence

Pour établir un délai limite médicalement acceptable, il faudrait connaître non seulement l'effet global des délais d'attente sur la récurrence ou la survie, mais aussi à quel rythme cet effet se produit dans le temps. Autrement dit, il faut s'interroger sur la forme de la relation dose-effet. Cette relation peut prendre trois formes différentes : 1) une forme linéaire si le risque augmente de façon constante avec le temps d'attente; 2) une forme de type J (départ plutôt horizontal) si le risque augmente lentement au début de l'attente et rapidement par la suite; ou 3) une forme de type J inversé si le risque augmente rapidement au début et lentement par la suite. La notion de délai médicalement acceptable suppose que la relation dose-effet a une forme de J et implique un faible risque associé à un court délai et une augmentation rapide à partir d'un délai seuil. Nous regarderons d'abord la contribution des études originales à la réponse à la deuxième question d'évaluation, puis ce que peut fournir leur regroupement.

Aucune des *études originales* n'a fait état d'une exploration quelconque de la forme de la relation délai-récurrence (voir la section 5.3.3.1). Seuls Benk et ses collègues [2004b, p. 9] remarquent qu'un « délai 'acceptable' ne peut être défini à partir de leur données ». Froud et ses collaborateurs [2000, p. 370] émettent des hypothèses sur un délai seuil situé quelque part au-delà des 20 semaines du délai « à partir duquel un retard de la radiothérapie [...] est associé à un risque élevé de récurrence locale ». Mais déjà, leur constat de l'absence d'effet du délai *avant* 20 semaines n'est pas étayé par leurs données (voir la section 5.3.2.1 et les suivantes). De toute façon, les études originales auraient, sur la question de la forme de la relation, un problème de contrôle des biais et de puissance statistique : s'il est déjà difficile de démontrer un effet global du délai (voir le chapitre 5), l'analyse de la forme de la relation dose-effet multiplie les incertitudes.

Un premier *regroupement* des études originales est fait à la figure 6, un deuxième dans notre méta-régression. Les résultats peuvent à première vue suggérer une forme de J, mais nous verrons que cette apparence s'explique plutôt par les problèmes méthodologiques soulevés au chapitre 5.

- Lorsque l'effet du délai d'attente a été évalué par rapport à un délai de comparaison très court de quatre ou cinq semaines, le risque semble *élevé pour les plus courts délais et descendre ensuite* (risque de récurrence *locale* : études de Nixon, Fourquet et Froud; risque pour la survie et (ou) de *métastases* à distance : études de Stefoski Mikeljevic et Froud) (voir l'annexe C).
- Par contre, là où une comparaison valide est faite par rapport aux *plus longs délais* de 8 ou 12 semaines, *le risque semble augmenter et dépasser* celui des plus courts délais (risque de récurrence *locale* : études de Clarke, Slotman, Fourquet, Whelan, Vujovic, Benk, Hébert-Croteau et, de manière mitigée, Froud).
- Pour la récurrence locale, ce changement du gradient se reflète dans les résultats de la *méta-régression* :
 - le *risque relatif* (RR) de récurrence locale augmente à mesure que le délai « moyen » (voir le tableau H-1 à l'annexe H) de la catégorie *de référence* s'allonge : le RR se multiplie par 1,6 pour chaque *semaine* additionnelle s'ajoutant au délai de référence d'une étude (IC à 95% : de 1,3 à 2,1 pour le modèle A-3a à effets fixes; de 1,1 à 2,4 pour le modèle A-3b à effet aléatoire, voir le tableau I-1 de l'annexe I);

- le *gradient du risque relatif* (c'est-à-dire la pente des lignes dans la figure 6) augmente à mesure que le délai « moyen » de la catégorie *directement précédente* s'allonge : le gradient se multiplie par 1,2 pour chaque *semaine* additionnelle s'ajoutant au délai de la catégorie précédente (IC à 95% : de 1,0 à 1,4 pour le modèle B-2a à effets fixes; de 0,9 à 1,5 pour le modèle B-2b à effet aléatoire, voir le tableau I-1 de l'annexe I).

L'effet « bénéfique » initial du délai d'attente sur la récurrence locale ne devrait pas être interprété comme tel, et ce, d'abord et avant tout parce qu'il est difficile d'imaginer qu'une radiothérapie précoce puisse augmenter le taux de récurrences locales, mais également en raison de l'influence insuffisamment contrôlée d'autres facteurs, notamment de la tendance à accélérer le traitement des patientes à risque élevé. Par conséquent, la forme *observée* de la partie initiale de la relation délai-récurrence locale est peu crédible.

Ainsi, ni les études originales individuelles ni leur regroupement ne permettent de discerner la *vraie forme de la relation dose-effet*, et encore moins de supposer 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, il faut se limiter à exprimer l'effet du délai de manière simplifiée, en tant qu'effet constant.

6.4 Effet du délai selon le niveau de risque et la dose d'irradiation

Seule l'étude originale de Fourquet et ses collaborateurs [1995] quantifie des résultats différenciés par niveau de risque et indique que le délai d'attente aurait un effet plus important chez les patientes à risque élevé (le risque de récurrence locale jusqu'à cinq ans était de 13 % chez les patientes ayant un indice pronostique élevé (âge, grade histologique, récepteurs hormonaux), comparativement à 3 % chez les autres ($p < 0,0001$). Nixon et ses collègues [1994, p. 20] mentionnent l'analyse d'un sous-groupe de femmes jeunes présentant une composante intracanalalaire extensive et ayant eu une résection limitée, sans donner de chiffres. Le résultat n'est pas significatif, ce qui n'est pas étonnant, car le nombre de patientes comparées était probablement petit.

Dans leur revue systématique, Hébert-Croteau et ses collègues [2002] (voir le tableau 1) concluent que les patientes à faible risque ne souffriront probablement pas d'un délai d'attente. Cette conclusion va à l'encontre de la tendance que montre l'étude bien contrôlée et restreinte à des patientes à faible risque de Whelan et ses collaborateurs [1996].

Certains auteurs indiquent qu'une dose totale d'irradiation plus élevée pourrait compenser l'éventuel effet du délai d'attente [Recht, 2004; Nixon *et al.*, 1994]. Cette observation n'est pas confirmée par les résultats de Slotman et ses collaborateurs [1994], qui ont également appliqué une dose totale minimale de 65 Gy. D'éventuels inconvénients d'une dose plus forte, sur le plan des résultats esthétiques, par exemple, doivent également être pris en compte.

6.5 Nouvelle publication

Une mise à jour de l'étude de Vujovic et ses collaborateurs [1998] est parue juste avant la publication du présent rapport [Vujovic *et al.*, 2006]. Elle porte sur la même étude, mais analyse les résultats après un suivi plus long. En effet, la *période de suivi* médiane de 11,2 ans double celle de l'étude de 1998 et dépasse nettement celle de toutes les autres études originales évaluées ici (voir le tableau 2). Ainsi, la nouvelle analyse peut remédier à un important problème de la première version, soit le suivi inégal des groupes comparés (voir la section 5.3.2.1). Le rapport de l'étude de 1998 comptait déjà parmi les plus détaillés mais, quoique la nouvelle édition ajoute des aspects pertinents, l'analyse statistique n'a pas été poussée et laisse d'importantes questions sans réponse.

L'analyse statistique montre que le délai de la radiothérapie a un effet non significatif sur le risque de récurrence locale. Les risques relatifs tirés des courbes à cinq ans sont d'environ 2,0, 2,0 et 1,0, respectivement, pour les groupes de 8 à 12, 12 à 16 et >16 semaines de délai comparativement à la catégorie de référence de 0 à 8 semaines. À 10 ans, ils sont d'environ 1,2, 1,3 et 0,9 respectivement. Le résultat est également statistiquement non significatif lorsque les délais sont regroupés en deux catégories, soit de 0 à 8 et de 8 à 12 semaines, et qu'une régression de Cox est effectuée. Le résultat est par ailleurs semblable à celui qui avait été obtenu en 1998 avec un suivi médian de 5,3 ans.

Quant à l'effet du délai sur la survie sans maladie, les courbes présentées (figure 2 de l'article) indiquent un effet non significatif mais nettement *protecteur* du délai de la radiothérapie jusqu'à 10 ans après la chirurgie.

Comme en 1998, les auteurs concluent qu'il n'y a pas d'association entre le délai d'attente et le taux de récurrence chez les femmes atteintes du cancer du sein traitées par radiothérapie sans chimiothérapie adjuvante. Ils émettent des réserves quant à la certitude de cette conclusion en raison de la nature rétrospective de l'étude, et recommandent de commencer la radiothérapie aussitôt que possible.

Les courbes de survie sans maladie montrent l'importance des facteurs de risque non contrôlés. L'association bénéfique du délai avec la survie sans maladie peut s'expliquer par le fait que la radiothérapie est accélérée pour les patientes perçues comme à risque élevé (voir les sections 2.2 et 5.3.4.1) et que les facteurs de risque sont plus fréquents dans le groupe des plus courts délais : âge ≤ 40 , taille tumorale > 2 cm, grade histologique > 1 et marges positives (tableau 1 de l'article). Même s'il n'y a pas de différences statistiquement significatives dans les groupes pour chacune de ces variables, elles n'en créent pas moins un effet de confusion (voir la section 5.3.4.2), qui s'accroît encore lorsque leur action est combinée, comme ici.

Les résultats sur la survie sans maladie montrent également l'importance des risques concurrents (soit la récurrence régionale et à distance et la mort due au cancer) et *compromettent sans doute* l'interprétation que font les auteurs de leurs courbes de récurrence locale : en présence de risques concurrents, on peut observer un affaiblissement d'un éventuel effet dommageable des longs délais d'attente de la radiothérapie. En somme, ce nouvel article confirme l'importance de notre critique méthodologique et ses résultats sont, malgré la conclusion des auteurs, tout à fait compatibles avec notre synthèse.

Les nouveaux résultats de Vujovic doivent être exclus de notre *méta-régression* pour les mêmes raisons que les anciens.

7.1 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 résumés au chapitre 6 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, conséquences sur le plan esthétique et autres séquelles.

Certaines difficultés méthodologiques sont *inhérentes* à la recherche *observationnelle* qui veut comparer l'effet de délais d'attente de *différentes durées* (voir la section 5.3.1 et l'annexe F). 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 pourront 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.

La présente analyse s'est restreinte à la radiothérapie adjuvante sans chimiothérapie dans le cadre du traitement conservateur du cancer du sein pour des raisons méthodologiques. Toutefois, la proportion de tumeurs précoces traitées sans chimiothérapie adjuvante dans les études récentes était de l'ordre des trois quarts [Benk *et al.*, 2004b; Stefoski Mikeljevic *et al.*, 2004]. Il serait toutefois pertinent d'examiner aussi l'effet du délai d'attente de la radiothérapie là où celle-ci était associée à une chimiothérapie adjuvante, puisque cette dernière est de plus en plus utilisée pour traiter des stades moins avancés du cancer du sein [Morrow et Harris, 2004; Hébert-Croteau *et al.*, 2002]. Certaines extrapolations sont tout de même permises (voir la section 7.3).

7.2 Applicabilité des résultats aux patientes individuelles

7.2.1 Effet moyen versus effet individuel

Les incertitudes entourant les résultats sur l'effet moyen du délai d'attente dans la population des patientes étudiées ont été résumées ci-dessus et peuvent expliquer pourquoi il est difficile de déceler l'effet du délai de la radiothérapie adjuvante. Par contre, des résultats théoriques laissent supposer que l'effet du délai de la radiothérapie adjuvante se situerait à la limite de la détectabilité empirique, même en l'absence de tels problèmes méthodologiques, à cause du petit nombre de patientes observées dans les études cliniques et épidémiologiques [Wyatt *et al.*, 2003].

Wyatt et ses collègues ont simulé l'influence du délai d'attente sur des patientes individuelles en faisant l'hypothèse qu'on connaît parfaitement certains paramètres qui ne sont habituellement pas disponibles : le volume de cellules cancéreuses restées après la

chirurgie dans le siège de la tumeur, le taux de duplication de ces cellules, leur sensibilité aux rayons thérapeutiques (ces deux derniers paramètres seraient particulièrement hétérogènes chez les patientes atteintes du cancer du sein). Il ressort de la simulation que la probabilité de contrôle local par la radiothérapie peut rester pratiquement la même malgré un délai d'attente allant jusqu'à 12 semaines pour des patientes présentant un profil de risque très faible. Par contre, elle peut diminuer jusqu'à presque zéro en seulement quatre semaines pour les patientes les plus vulnérables [Wyatt *et al.*, 2003, figure 1a]. Ce résultat donne à penser que certaines des récurrences précoces observées (voir la section 5.3.1) peuvent être dues au délai d'attente et auraient pu être prévenues par un traitement plus prompt. Mais cette divergence individuelle sera difficile à démontrer empiriquement, car la simulation montre également que, si seule la *moyenne* de groupe de ces effets est connue (ce qui correspond aux mesures moins fines disponibles dans les études originales), celle-ci *sous-estime* toujours les effets les plus dramatiques, tout comme elle *surestime* les effets minimaux du délai sur la probabilité de contrôle local [Wyatt *et al.*, 2003, figure 1b]. Ce dernier constat illustre la difficulté de déceler l'effet du délai dans les études empiriques. Par contre, la simulation mathématique peut projeter les conséquences de l'action combinée de plusieurs facteurs connus dont l'effet sur l'individu est difficile, voire impossible à vérifier empiriquement.

7.2.2 Précision d'un pronostic individuel

Il a été mentionné que les médecins ont tendance à accélérer le traitement des patientes qu'ils estiment à haut risque. Toutefois, la fiabilité de ce jugement est précaire. Henderson [1995] a étudié la précision des pronostics individuels. Il a comparé : a) les prédictions individuelles des médecins traitants; b) les prédictions fondées sur un modèle de régression incorporant tous les facteurs prédictifs disponibles; et c) l'expérience réelle des patientes consignée dans leurs dossiers. Les prédictions des médecins et les prédictions calculées par le modèle de régression s'éloignent de l'expérience réelle des patientes. De plus, il n'y a pas de concordance entre les prédictions des médecins et celles du modèle. Pourtant, la moyenne des prédictions des médecins coïncide assez précisément avec la moyenne observée.

Henderson a montré la précision maximale sur laquelle pourrait se fonder un système de gestion d'une liste d'attente qui évalue le profil de risque *individuel* des patientes. Un tel système n'est pas opérationnel au Canada présentement, mais certaines propositions, comme celle du *Western Canada Waiting Time Project*, tentent d'aller dans ce sens. Mais même avec un tel système, des patientes se verront très probablement accorder inutilement une priorité élevée sur la liste, tandis que d'autres perdront considérablement leurs chances de contrôle local et d'espérance de vie parce qu'elles seront placées plus bas dans la même liste, et ce, tout simplement parce que la puissance prédictive des paramètres pronostiques disponibles à présent est insatisfaisante. Le nombre de femmes qui perdent leur bon pronostic en raison du délai d'attente est difficile à évaluer, mais pourrait facilement atteindre le dixième et jusqu'au quart des patientes, en fonction des distributions des délais d'attente et de paramètres normalement inconnus comme le temps de doublement du cancer et sa sensibilité aux rayons thérapeutiques [Haustermans *et al.*, 1998; Webb, 1994].

Même si les prédictions seront plus précises à moyen terme (grâce, par exemple, aux profils génétiques saisissant l'agressivité propre d'un cancer pour une patiente donnée [Cleator et Ashworth, 2004; van de Vijver *et al.*, 2002]), une incertitude substantielle persistera très probablement à cause de la complexité et de la dynamique « chaotique » des processus de dormance et de dissémination des cellules cancéreuses. Ces processus dépendent de facteurs individuels et de contextes mesurables, mais aussi d'autres conditions qui changent à court terme et de façon non contrôlable, ce qui rend encore moins adéquats les modèles

de gestion des listes d'attente par grands groupes de cancers (cancer du sein, cancer du poumon, par exemple [CMQ, 2004]), qui ne tiennent pas compte de toute l'hétérogénéité évoquée ici. Mais il n'est pas nécessairement souhaitable de vouloir perfectionner la gestion des listes d'attente, car il est difficile d'assurer l'équité et la transparence dans un système centralisé d'établissement de priorités entre les patients.

7.3 Peut-on généraliser les résultats ?

Les importants éléments d'incertitude soulevés ne se limitent certes pas à l'évaluation de l'effet du délai d'attente de la radiothérapie adjuvante sans chimiothérapie considéré ici.

Pour ce qui est de l'analyse du délai d'attente de la radiothérapie du cancer du sein *en présence d'une chimiothérapie*, l'hétérogénéité des expériences comparées sera plutôt augmentée par les différences dans l'ordre chronologique d'administration de la chimiothérapie, de la radiothérapie et des traitements médicamenteux et par l'évolution constante de ces traitements. Étant donné que les limites des études sur le sujet sont semblables à celles des études qui ont analysé les délais d'attente de la radiothérapie sans chimiothérapie, on peut s'attendre à ce que leur évaluation soit aussi difficile.

Quant aux études sur le délai d'attente du *traitement chirurgical* à visée curative du cancer du sein, l'asymétrie des plans de recherche semble avoir une influence plus importante. Les délais eux-mêmes sont plus longs, et les différences observables entre les délais les plus longs et les plus courts sont plus grandes. En conséquence, les problèmes méthodologiques d'entrée tardive et de temps immortel (voir l'annexe G) deviennent *évidents* [Richards *et al.*, 1999a; Hainsworth *et al.*, 1993; Elwood et Moorehead, 1980]. De plus, le problème du biais de temps de devancement du diagnostic se pose dans certaines études, qui ne le reconnaissent pas toujours suffisamment. Le contrôle des facteurs de confusion est également plus difficile, car l'information sur le stade de la tumeur date le plus souvent du temps de la chirurgie, et est donc une conséquence du délai plutôt qu'un facteur de délai. Il apparaît donc particulièrement pertinent d'appliquer aux études sur le délai de la chirurgie mammaire les critères d'évaluation établis dans le présent document.

8.1 Réponses aux questions d'évaluation

Le présent rapport a pour objectif de répondre aux trois questions suivantes :

- 1) *Les délais d'attente actuels compromettent-ils la réussite du traitement ?*
- 2) *Existe-t-il un délai médicalement acceptable ?*
- 3) *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 ?*

La réponse aux trois questions de départ de ce rapport est donnée sous réserve des problèmes méthodologiques notés dans les études examinées, 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, et elle ne doit être interprétée que comme une approximation du risque à cause de l'incertitude relevant des limites méthodologiques de la littérature scientifique disponible à l'heure actuelle.

■ Moyenne de toutes les patientes :

Il faut réitérer que la réponse se fonde sur les résultats des neuf études examinées (voir l'annexe C) et tient compte des problèmes méthodologiques notés dans ces études. Comme nous l'avons préalablement mentionné, certains de ces problèmes font *sous-estimer* le risque de récurrence, tandis que la direction du biais causé par d'autres reste inconnue. En effet, même les études de meilleure qualité ne nous permettent pas de chiffrer avec certitude le risque excédentaire de récurrence locale lié aux délais de la radiothérapie pour les femmes atteintes du cancer du sein après une chirurgie mammaire conservatrice sans chimiothérapie. Les informations disponibles ne permettent pas d'exclure que le risque soit nul, faible ou important.

- Les résultats des études de plus grande qualité les plus récentes réalisées au Québec semblent indiquer que le risque de récurrence locale pourrait se multiplier par 1,1 à 1,2 pour chaque mois d'attente ajouté au délai minimal nécessaire, soit une augmentation de 10 à 20 %.
- Toutefois, étant donné l'incertitude entourant les résultats de ces études, on ne peut exclure un risque excédentaire de 0 % ni de 40 % ou plus pour chaque mois d'attente additionnel.
- 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.

L'effet du délai d'attente est cependant modéré par rapport à celui d'autres facteurs pronostiques comme le grade histologique ou la taille tumorale au moment de l'opération. Les informations disponibles ne permettent pas de cibler un groupe qui ne serait pas vulnérable au délai d'attente de la radiothérapie, ne serait-ce que pour des patientes où l'indication même de la radiothérapie adjuvante est discutée (patientes âgées de plus de 70 ans, sans atteinte ganglionnaire, avec récepteurs hormonaux positifs) [Hughes et al., 2004; Liljegren et al., 1997].

8.2 Attendre d'autres études ou agir ?

Résumons notre résultat et son incertitude à l'aide de l'analogie des couleurs signalétiques verte, jaune et rouge. Tandis que les patientes, les soignants et les décideurs cherchent à éviter un net désavantage dû au délai (« zone *rouge* ») et à assurer les meilleures chances de succès du traitement (« zone *verte* »), une grande partie des patientes se trouvent plutôt dans une « zone *jaune* » d'ambiguïté : une attente modérément longue (disons, par exemple, de 6 à 10 semaines après la chirurgie) n'affectera pas le pronostic pour certaines patientes, alors que pour d'autres (difficiles à déterminer), l'effet du délai pourrait s'avérer néfaste.

Plusieurs études concluent qu'il faudrait étudier un plus grand nombre de patientes avec de meilleures méthodes pour mieux répondre à la question sur l'effet des délais sur les résultats du traitement du cancer. L'effet moyen du délai pour l'ensemble des patientes pourrait ainsi être estimé avec plus de précision et moins de biais (voir l'annexe J pour des recommandations aux chercheurs). Quant à la capacité de prédire le risque pour une femme donnée, le problème de l'imprécision demeure, et nos observations nous amènent à supposer que de meilleures études ne pourront pas facilement améliorer la preuve à cet égard.

Puisque c'est maintenant que ces femmes perdent des chances de survie sans récurrence, il faudrait agir maintenant. Et ce, d'autant plus qu'il est possible de raccourcir certains délais par des changements organisationnels. L'Alliance sur les temps d'attente (ATA) travaille en ce sens en proposant des stratégies organisationnelles pour réduire les délais d'attente au Canada. Le Québec a aussi fait des efforts considérables pour améliorer la situation (voir la section 2.3). L'on devrait profiter davantage des données déjà colligées par le SGAS et adopter également le délai chirurgie-radiothérapie comme indicateur à surveiller.

ANNEXE A

Énoncés de recherche

RECHERCHES INITIALES

PubMed :

breast cancer AND (timing OR delay) AND (radiation therapy OR radiotherapy OR irradiation)
AND review

PubMed :

breast neoplasms /mh AND (waiting lists/mh OR wait/ti OR waiting/ti OR waits/ti)

OR

breast neoplasms AND (wait* AND DATE: 1998 to 2004/Human)

OR

breast neoplasms AND (time factors/mh OR delay/ti OR delays/ti OR time/ti OR timing/ti OR time/mh) AND
Date: 2000 to 2004/Human AND PT=Review

MISE À JOUR (MAI 2006)

Current Contents :

(breast neoplasm* OR breast cancer)

AND

(sequenc* OR interval OR relapse OR recurren* OR time* OR timing OR delay*)

ANNEXE B

Caractéristiques des patientes, des tumeurs et des traitements dans les études originales retenues

TABLEAU B-1

Patientes, tumeurs et traitements dans les études originales retenues						
ÉTUDE	PATIENTES		TUMEURS	TRAITEMENTS		
	ÂGE			CHIRURGIE MAMMAIRE ET AXILLAIRE	RADIOTHÉRAPIE DU SEIN ET DES RÉGIONS AXILLAIRES	THÉRAPIE SYSTÉMIQUE
Clarke <i>et al.</i> , 1985	Âge moyen : 51 ans		Atteinte ganglionnaire : 30 % Taille tumorale (mm) : ≤ 20 : 84 % > 20 : 8 % Inconnue : 8 % Stade II : 24 % Marges de résection : Envahies : 20 % Indemnes : 63 % Inconnu : 17 %	Biopsie chirurgicale ou quadrantectomie Traitement axillaire : Curage axillaire : 31 % Prélèvement niveau I* : 60 % Aucun : 9 %	Radiothérapie du sein : 45 Gy (2,5 Gy/jour, 4 fois/sem.), complément d'irradiation de 15 Gy, même fractionnement Radiothérapie régionale : 45 Gy (2,5 Gy/jour, 4 fois/sem.; complément occasionnel de 10 à 15 Gy) si la chirurgie a eu lieu dans un autre établissement Radiothérapie sur la chaîne mammaire interne si la tumeur était dans un quadrant médial	Hormonothérapie : non mentionnée (sauf pour les récidives) Chimiothérapie : aucune
Nixon <i>et al.</i> , 1994	Âge médian : 47 ans (délai entre 0 et 4 sem.) 48 ans (délai entre 5 et 8 sem.) 49 ans (délai entre 9 et 12 sem.)		Atteinte ganglionnaire : 0 % Stade T1 : 59 % (délai entre 0 et 4 sem.) 61 % (délai entre 5 et 8 sem.) 65 % (délai entre 9 et 12 sem.)	Chirurgie conservatrice Curage axillaire	Radiothérapie du sein : 45-50 Gy par faisceau tangentiel durant 5 semaines; complément jusqu'à une dose totale d'au moins 60 Gy par curiethérapie interstitielle à l'iridium 192 (1968-82) puis par faisceau d'électrons (1983-85) Radiothérapie régionale non mentionnée	Hormonothérapie : aucune Chimiothérapie : aucune
Slotman <i>et al.</i> , 1994	Âge médian : 51 ans		Atteinte ganglionnaire : 0 % (pas de thérapie systémique) Stade T1 : 76 % Stade II : 43 % Marges de résection : Envahies : 6 % Proches : 5 % Indemnes : 89 %	Exérèse large, réexérèse si les marges étaient envahies Curage axillaire	Radiothérapie du sein : 50 Gy (2 Gy par fraction) ou 50,4 Gy (1,8 Gy par fraction); complément de 15 Gy par faisceau d'électrons. En cas de marges envahies ou insuffisantes, le complément était de 20 Gy par faisceau externe ou de 25-35 Gy par curiethérapie interstitielle Radiothérapie régionale sur les zones apicale, supraclaviculaire et (ou) sur la chaîne mammaire interne : doses et techniques d'irradiation variables, selon le type de chirurgie, le stade de la tumeur et le quadrant où elle se situait	Hormonothérapie et chimiothérapie : chez 165 patientes du groupe ayant reçu une thérapie adjuvante systématique Ce groupe est exclu de la présente analyse
Fourquet <i>et al.</i> , 1995	Âge médian : 51 ans		Taille de la tumeur (médiane) : 21 mm Stades I et II	Exérèse large Curage axillaire	Radiothérapie du sein : 65 Gy (dose totale médiane au siège tumoral) Radiothérapie régionale non mentionnée	Hormonothérapie : non mentionnée Chimiothérapie : aucune

TABLEAU B-1 (SUITE)

Patientes, tumeurs et traitements dans les études originales retenues (suite)					
ÉTUDE	PATIENTES		TRAITEMENTS		
	ÂGE	TUMEURS	CHIRURGIE MAMMAIRE ET AXILLAIRE	RADIOTHÉRAPIE DU SEIN ET DES RÉGIONS AXILLAIRES	THÉRAPIE SYSTÉMIQUE
Whelan <i>et al.</i> , 1996	≥ 50 ans : 68 %	Atteinte ganglionnaire : 0 % Stade T1 : 71 % Marges de résection indemnes : 100 %	Exérèse large, réexérèse si les marges étaient envahies Curage axillaire (niveaux 1 et 2*)	Radiothérapie du sein : 40 Gy en 16 fractions suivies d'un complément de 12,5 Gy en 5 fractions au siège de la tumeur primitive Radiothérapie régionale : aucune	Hormonothérapie : aucune Chimiothérapie : aucune
Vujovic <i>et al.</i> , 1998	Âge médian : 60 ans	Atteinte ganglionnaire : 0 % Taille tumorale médiane : 15 mm Marges de résection : Envahies : 4 % Insuffisantes : 7 % Indemnes : 87 % Inconnu : 2 %	Exérèse large, réexérèse si les marges étaient envahies (effectuée généralement avec l'exérèse ou après ≤ 1 mois) Curage axillaire	2 schémas de traitement mammaire : 1) 50 Gy par faisceau tangentiel en 25 fractions; complément de 6 à 16 Gy en 3 à 8 fractions par faisceau d'électrons si les marges étaient envahies ou insuffisantes 2) 40 Gy en 15 ou 16 fractions; complément de 10 à 12,5 Gy en 4 ou 5 fractions si les marges étaient indemnes, ou de 15 Gy en 5 fractions si elles étaient envahies Radiothérapie régionale : aucune	Hormonothérapie : aucune Chimiothérapie : aucune
Froud <i>et al.</i> , 2000	< 35 ans : 1 % 36-50 ans : 17 % 51-70 ans : 57 % > 70 ans : 25 %	Atteinte ganglionnaire : 15 % (état des ganglions inconnu dans 5 % des cas) Stade T1 : 70 % Marges de résection : Envahies : 7 % Indemnes : 57 % Inconnu : 36 %	Chirurgie conservatrice Curage axillaire dans 95 % des cas	Différents schémas de traitement mammaire, dose totale souvent relativement basse (~ 50 Gy), fractionnement relativement court (3-4 semaines, 40-45 Gy, 16 fractions), complément administré systématiquement dans 19 % des cas (12,5 Gy), ou en cas de marges envahies (14-20 Gy) Radiothérapie régionale seulement en cas d'atteinte ganglionnaire multiple, massive ou extraganglionnaire (8 % au total)	Hormonothérapie : 35 % des patientes Chimiothérapie : aucune
Benk <i>et al.</i> , 2004b	Âge moyen : 61 ans	Atteinte ganglionnaire : 18 % (état des ganglions inconnu dans 6 % des cas) Stade II : 34 %	Chirurgie conservatrice Chirurgie axillaire non mentionnée	Radiothérapie du sein : dose totale de 50 Gy par 2 faisceaux tangentiels opposés (2 Gy/jour, 5 jour/sem.); complément de 10 Gy si les marges étaient envahies ou insuffisantes après résection Radiothérapie régionale administrée aux patientes ayant reçu une chimiothérapie adjuvante	Hormonothérapie recommandée en cas de récepteurs d'œstrogène positifs Chimiothérapie standard

TABLEAU B-1 (SUITE)

Patientes, tumeurs et traitements dans les études originales retenues (suite)						
ÉTUDE	PATIENTES		TUMEURS	TRAITEMENTS		
	ÂGE			CHIRURGIE MAMMAIRE ET AXILLAIRE	RADIOTHÉRAPIE DU SEIN ET DES RÉGIONS AXILLAIRES	THÉRAPIE SYSTÉMIQUE
Hébert-Croteau <i>et al.</i> , 2004b	≥ 65 ans : 30 %		Atteinte ganglionnaire : 0 % Stade T1 : 73 % Marges de résection : Envahies : 18 % Indemnes : 65 % Inconnu : 17 %	Chirurgie conservatrice Chirurgie axillaire non spécifiée	Radiothérapie non décrite	Hormonothérapie : 54 % Chimiothérapie : 20 %
Stefoski Mikeljivic <i>et al.</i> , 2004	Âge médian : 55 ans		Stade I : 9 % Stade II : 39 % Stade I ou II : 27 % Stade III : 1 % Stade II ou III : 7 % Inconnu : 18 %	Chirurgie conservatrice Chirurgie axillaire non mentionnée	Radiothérapie non décrite	Hormonothérapie : 82 % de toutes les patientes Chimiothérapie : 24 %

NOTE : les facteurs de risque de récurrence locale et de métastases sont l'âge inférieur à 50 ans, la présence d'atteintes ganglionnaires, une tumeur de grande taille, des marges envahies ou insuffisantes. Les pourcentages sont donnés par rapport à la population totale de l'étude, dans la mesure du possible. Certaines études excluent les inconnues dans le calcul des pourcentages.

* Les ganglions axillaires sont situés sur trois niveaux qui se définissent par rapport au muscle petit pectoral. Niveau 1 : sur ou au-dessous du bord externe du petit pectoral. Niveau 2 : sous le petit pectoral. Niveau 3 : à l'interne du petit pectoral dans la fosse sous-claviculaire [Steering Committee, 1998, p. S22-6].

ANNEXE C

Résultats détaillés des études originales retenues

TABLEAU C-1

Détail des résultats des études originales sur la récidive locale					
ÉTUDE	CATÉGORIES DE DÉLAIS ET NOMBRE DE PATIENTES PAR CATÉGORIE	PROBABILITÉ DE RÉCIDIVE À 5 ANS	RISQUE RELATIF NON AJUSTÉ*	RISQUE RELATIF AJUSTÉ†	COMMENTAIRES
Clarke <i>et al.</i> , 1985	Délais à partir de la 1 ^{re} chirurgie : < 7 sem. (n = 378) ≥ 7 sem. (n = 58)	n.d.	Quotient de risque instantané* (QRI) : 3,0 (significatif)	2,8 (ns)	Facteurs contrôlés : grade [§] histologique, <i>Nominal Standard Dose</i> (produit pondéré de la dose, nombre de fractions et durée du traitement) Facteurs non contrôlés mais corrélés : âge, stade de la tumeur, marges de résection NOTE : la « récidive locale » est prise en compte qu'il y ait ou non des métastases régionales.
Nixon <i>et al.</i> , 1994	Délais à partir de la dernière chirurgie : 0-4 sem. (n = 283) 4-8 sem. (n = 308) 8-12 sem. (n = 54)	13 % 7 % 2 %	0,5 0,2 (<i>p</i> = 0,0011)	n.d.	Facteurs contrôlés : aucun Facteurs non contrôlés mais corrélés : période, complément d'irradiation par curiethérapie (seulement 3 ^e catégorie : volume réséqué, taille tumorale, dose d'irradiation, <u>grade histologique</u> , nécrose, etc.)
Slotman <i>et al.</i> , 1994	Délais à partir de la chirurgie : ≤ 7 sem. (n = 204) > 7 sem. (n = 145)	1,7 % 5,6 %	3,3	Analyse en continu 1,25 par semaine (<i>p</i> = 0,003) Voir analyse séparée	Facteurs contrôlés : stade T, marges de résection Facteur non contrôlé mais corrélé : âge (moyennes par catégorie: 52 et 43 ⇒ surestimation) Interaction entre le délai d'attente et la thérapie systémique non significative (<i>p</i> > 0,50) <i>Analyse séparée des patientes qui n'ont pas eu de chimiothérapie : l'effet du délai reste significatif (p < 0,01)</i>
Fourquet <i>et al.</i> , 1995	Délais à partir de la chirurgie : < 5 sem. (n = 1200) 5-8 sem. (n = 578) > 8 sem. (n = 61)	Probabilité de récidive à 7 ans : 12 % 9 % 18 % (<i>p</i> = 0,045)	0,7 (<i>p</i> = 0,04) 1,5 (ns)	(significatif) (ns)	Facteurs contrôlés : âge, grade histologique, récepteurs hormonaux Facteurs non contrôlés : taille tumorale, atteinte ganglionnaire, lieu de la chirurgie, dose d'irradiation

TABLEAU C-1 (SUITE)

Détail des résultats des études originales sur la récidive locale (suite)					
ÉTUDE	CATÉGORIES DE DÉLAIS ET NOMBRE DE PATIENTES PAR CATÉGORIE	PROBABILITÉ DE RÉCIDIVE À 5 ANS	RISQUE RELATIF NON AJUSTÉ*	RISQUE RELATIF AJUSTÉ†	COMMENTAIRES
Whelan <i>et al.</i> , 1996	Délais à partir de la 1 ^{re} chirurgie : ≤ 8 sem. (n = 215) > 8-12 sem. (n = 185)	n.d.	(QRI) [‡] : 1,7 (<i>p</i> = 0,10)	1,6 (<i>p</i> = 0,14)	Facteurs contrôlés : âge, taille tumorale, grade nucléaire, marges de résection, maladies concomitantes, atteinte ganglionnaire, hormonothérapie, taille du sein, accès au centre de radiothérapie Facteurs non significatifs non contrôlés : grade histologique, composante intracanalalaire extensive (mais marges indemnes à 100 %)
Vujovic <i>et al.</i> , 1998	Délais à partir de la dernière chirurgie : 0-8 sem. (n = 201) > 8-12 sem. (n = 235) > 12-16 sem. (n = 91) > 16 sem. (n = 41) ≤ 12 sem. (n = 436) > 12 (n = 132)	3 % 5,5 % 6 % 3 % (<i>p</i> = 0,19) 4,5 % 5 % (<i>p</i> = 0,59)	Analyse en continu : 1,002 (<i>p</i> = 0,76, QRI) 0,77 (<i>p</i> = 0,59, QRI)	n.d.	Facteurs contrôlés : aucun Facteur de confusion probable : période de traitement (ce facteur aurait pu causer une sous-estimation des risques relatifs) Suivi inégal (<i>p</i> = 0,001) et trop court dans les groupes ayant eu de longs délais d'attente, les dernières récidives dans les 3 ^e et 4 ^e catégories ayant été enregistrées seulement 4,7 et 2,7 années respectivement après la dernière chirurgie ⇒ sous-estimation du risque de récidive et des risques relatifs dans ces catégories Les indicateurs de catégories sont modélisés comme variable continue
Froud <i>et al.</i> , 2000	Délais à partir de la dernière chirurgie : 0-5 sem. (n = 244) 6-8 sem. (n = 768) 9-12 sem. (n = 681) > 13 sem. (n = 269)	Incidence cumulative 3,3 % 2,2 % (<i>p</i> = 0,57) 2,8 % (<i>p</i> = 0,31) 2,4 % (<i>p</i> = 0,11)	0,7 0,8 0,7	(<i>p</i> = 0,87) (<i>p</i> = 0,67) (<i>p</i> = 0,57)	Facteurs contrôlés : <u>grade histologique</u> , hormonothérapie Facteurs non contrôlés mais corrélés : période de traitement, type d'irradiation, taille de la tumeur, marges de résection, atteinte ganglionnaire, lieu de la radiothérapie Suivi inégal et plus court dans le groupe des délais de >13 semaines (la dernière récidive dans cette catégorie a été enregistrée seulement 4,2 ans après la dernière chirurgie), ce qui a pu causer une sous-estimation du risque de récidive dans cette dernière catégorie
Benk <i>et al.</i> , 2004b (avec et sans chimio)	Délais à partir de la 1 ^{re} chirurgie : analyse en continu (n = 344 sans chimio)	n.d.	1,08 par mois (1,004-1,16)	1,13 par mois (0,96-1,33)	Facteurs contrôlés : âge, grade histologique, hormonothérapie, chimiothérapie, atteinte ganglionnaire, orientation par un hôpital universitaire Analyse séparée des données des patientes qui n'ont pas eu de chimiothérapie : « l'effet était presque identique » NOTE : la « récidive locale » est définie comme toute récidive confirmée par examen anatomopathologique qui apparaît dans la région irradiée, soit dans le sein traité, soit dans la région axillaire inférieure.

TABLEAU C-1 (SUITE)

Détail des résultats des études originales sur la récurrence locale (suite)					
ÉTUDE	CATÉGORIES DE DÉLAIS ET NOMBRE DE PATIENTES PAR CATÉGORIE	PROBABILITÉ DE RÉCURRENCE À 5 ANS	RISQUE RELATIF NON AJUSTÉ*	RISQUE RELATIF AJUSTÉ†	COMMENTAIRES
Hébert-Croteau <i>et al.</i> , 2004b (avec et sans chimio)	Délais à partir de la 1 ^{re} chirurgie : ≤ 8 sem. (n = 397) 8-12 sem. (n = 269) > 12 sem. (n = 179)	Probabilité de récurrence à 7 ans : 7,9 % 8,4 % 14,1 %	1,06 1,78	Groupe sans chimiothérapie : 1,91 (1,0-3,64) [§] Toutes les patientes : 8-12 sem. : 1,22 > 12 sem. : 1,75 (1,0-3,08) [§]	Facteurs contrôlés : âge, maladies concomitantes, curage axillaire, dose d'irradiation, stade de la tumeur, grade histologique, récepteurs hormonaux, atteinte des vaisseaux lymphatiques, marges de résection, hormonothérapie et chimiothérapie associées Analyse séparée des patientes qui n'ont pas eu de chimiothérapie : l'effet du délai sur le risque de récurrence est plus élevé dans ce groupe (voir risque relatif ajusté) NOTE : la « récurrence locale » inclut les récurrences dans la paroi thoracique, sur la cicatrice chirurgicale, ou une seconde tumeur primitive du même côté

n.d. : non disponible; ns : non significatif.

* Risque relatif non ajusté : compare les catégories de délais, la première catégorie étant celle de référence; le « risque relatif » est exprimé en rapport des probabilités ou en quotient de risque instantané (QRI), s'il est disponible; entre parenthèses : intervalle de confiance à 95 % ou valeur de *p*, s'ils sont disponibles.† Risque relatif ajusté par la régression multivariée de Cox; entre parenthèses : intervalle de confiance ou valeur de *p*, s'ils sont disponibles.‡ QRI : quotient de risque instantané (*hazard ratio*), produit par une régression de Cox univariée ou multivariée.

§ Le grade histologique ou nucléaire est souligné lorsqu'il y a eu validation (ou révision) de la pièce d'anatomopathologie durant l'étude.

|| Nixon (récurrences locales, régionales ou à distance) : proportions brutes équivalentes à des probabilités corrigées pour les risques compétitifs, grâce à un suivi quasi complet allant jusqu'à 5 ans (test chi carré effectué par l'auteur du présent rapport).

¶ Hébert-Croteau (récurrences locales et survie) : l'intervalle de confiance à 95 % est présenté seulement pour le risque calculé entre la première et la dernière catégorie (la seule différence statistiquement significative).

TABLEAU C-2

Détail des résultats des études originales sur la survie					
ÉTUDE	CATÉGORIES DE DÉLAIS ET NOMBRE DE PATIENTES PAR CATÉGORIE	PROBABILITÉ DE SURVIE	RISQUE RELATIF NON AJUSTÉ*	RISQUE RELATIF AJUSTÉ†	COMMENTAIRES
Hébert-Croteau <i>et al.</i> , 2004b	Délais à partir de la 1 ^{re} chirurgie : ≤ 8 sem. (n = 397) 8-12 sem. (n = 269) > 12 sem. (n = 179)	Patientes sans chimiothérapie (à 7 ans) : 84,6 % 85,9 % 85,9 %	0,98 0,98	Toutes les patientes, avec ou sans chimiothérapie : 0,92 0,93	Facteurs contrôlés : âge, maladies concomitantes, curage axillaire, dose d'irradiation, stade, grade histologique, récepteurs hormonaux, atteinte des vaisseaux lymphatiques, marges de résection, hormonothérapie et chimiothérapie associées
Stefoski Mikeljevic <i>et al.</i> , 2004	Délais à partir de la 1 ^{re} chirurgie : 1-4 sem. (n = 814) 5-6 sem. (n = 1438) 7-8 sem. (n = 1369) 9-12 sem. (n = 1681) 13-19 sem. (n = 579) 20-26 sem. (n = 62)	Toutes les patientes, avec ou sans chimiothérapie (à 5 ans) : 80,1 % 80,1 % 84,4 % 84,3 % 81,0 % 75,7 %	Toutes les patientes, avec ou sans chimiothérapie (QRI)‡ 0,95 0,81 0,80 0,92 1,25	Toutes les patientes, avec ou sans chimiothérapie 1,04 0,99 1,04 1,16 1,49 (1,16-1,92)§	Facteurs contrôlés : âge, stade de la tumeur, grade histologique, niveau socio-économique selon le quartier de résidence (en 4 catégories), période de traitement (en 6 catégories), chimiothérapie Analyse séparée des patientes qui n'ont pas eu de chimiothérapie : la tendance observée vers une augmentation du risque avec des délais plus longs existe aussi très probablement chez les patientes qui n'ont pas eu de chimiothérapie, étant donné qu'elles représentent une proportion importante dans chaque catégorie (54 % à 87 %), sauf pour la dernière catégorie de 20 à 26 semaines (15 %) Facteurs non contrôlés mais corrélés : hormonothérapie, établissement où le traitement chirurgical a eu lieu, centre de radiothérapie, temps de déplacement pour se rendre au centre de radiothérapie, deuxième chirurgie

* Risque relatif non ajusté : compare les catégories de délais, la première catégorie étant celle de référence; le « risque relatif » est exprimé en rapport des probabilités ou en quotient de risque instantané (QRI), s'il est disponible ; entre parenthèses : intervalle de confiance à 95 %, s'il est disponible.

† Risque relatif ajusté par la régression multivariée de Cox; entre parenthèses : intervalle de confiance, s'il est disponible.

‡ QRI : quotient de risque instantané (*hazard ratio*), produit par une régression de Cox univariée ou multivariée.

§ L'intervalle de confiance à 95 % est présenté seulement pour le risque calculé entre la première et la dernière catégorie (la seule différence statistiquement significative).

TABLEAU C-3

Détail des résultats des études originales sur des indicateurs combinés de récidive et de survie						
ÉTUDE	INDICATEUR*	CATÉGORIES DE DÉLAIS	PROBABILITÉ DE RÉCIDIVE À 5 ANS	RISQUE RELATIF NON AJUSTÉ†	RISQUE RELATIF AJUSTÉ‡	COMMENTAIRES
Clarke <i>et al.</i> , 1985	LR	< 7 sem. ≥ 7 sem.	n.d.	QRI§ : 3,3 (<i>p</i> = 0,01)	ns	Facteurs contrôlés : grade histologique, <i>Nominal Standard Dose</i> (produit pondéré de la dose, nombre de fractions et durée du traitement) Facteurs non contrôlés mais corrélés : âge, stade de la tumeur, marges de résection
Nixon <i>et al.</i> , 1994	LRD	0-4 sem. 5-8 sem.	24 % 21 %	QRI : 0,89 (<i>p</i> = 0,44)	n.d.	Facteurs contrôlés : possiblement aucun Facteurs non contrôlés mais corrélés (QRI) : période, complément par curiathérapie
	RD	0-4 sem. > 4-8 sem. > 8-12 sem.	11 % 14 % 13 %	1,3 1,2	n.d.	Facteurs contrôlés : aucun Facteurs non contrôlés mais corrélés : période, complément d'irradiation par curiathérapie (seulement 3 ^e catégorie : taille tumorale, dose d'irradiation, <u>grade histologique</u> , nécrose, etc.) Facteur de confusion : volume réséqué de la tumeur (ce facteur aurait pu causer une sous-estimation du risque de la 3 ^e catégorie)
Froud <i>et al.</i> , 2000	RD	0-5 sem. 6-8 sem. 9-12 sem. > 13 sem.	<u>Incidence cumulative :</u> 9,6 % 7,9 % 8,5 % 14,0 % (<i>p</i> = 0,027)	2,4 2,6 4,2	<i>p</i> = 0,497 <i>p</i> = 0,889 <i>p</i> = 0,055	Facteurs contrôlés : <u>grade histologique</u> , taille tumorale, atteinte ganglionnaire Facteurs non contrôlés mais corrélés : période de traitement, type d'irradiation, taille de la tumeur, marges de résection, atteinte ganglionnaire, lieu de la radiothérapie, moment du début de l'hormonothérapie (principal facteur de confusion selon les auteurs de l'étude)
Vujovic <i>et al.</i> , 1998	SSM	0-8 sem. > 8-12 sem. > 12-16 sem. > 16 sem. ≤ 12 sem. > 12 sem.	(analysé mais pas indiqué) (analysé mais pas indiqué)	(<i>p</i> = 0,4) (<i>p</i> = 0,21)	n.d.	Facteurs contrôlés : aucun Facteur de confusion probable : période de traitement (ce facteur aurait pu causer une sous-estimation des risques relatifs) Suivi inégal (<i>p</i> = 0,001) et trop court dans les groupes ayant eu de longs délais d'attente, les dernières récidives dans les 3 ^e et 4 ^e catégories ayant été enregistrées seulement 4,7 et 2,7 années respectivement après la dernière chirurgie ⇒ sous-estimation du risque de récidive et des risques relatifs dans ces catégories

TABLEAU C-3 (SUITE)

Détail des résultats des études originales sur des indicateurs combinés de récidive et de survie (suite)						
ÉTUDE	INDICATEUR*	CATÉGORIES DE DÉLAIS	PROBABILITÉ DE RÉCIDIVE À 5 ANS	RISQUE RELATIF NON AJUSTÉ†	RISQUE RELATIF AJUSTÉ‡	COMMENTAIRES
Hébert-Croteau <i>et al.</i> , 2004b	SSL	≤ 8 sem.	Probabilité de récidive à 7 ans :		Toutes les patientes, avec ou sans chimiothérapie :	Facteurs contrôlés : âge, maladies concomitantes, curage axillaire, dose d'irradiation, stade de la tumeur, grade histologique, récepteurs hormonaux, atteinte des vaisseaux lymphatiques, marges de résection, hormonothérapie et chimiothérapie associées NOTE : la « récidive locale » inclut les récidives dans la paroi thoracique, sur la cicatrice chirurgicale, ou une seconde tumeur primitive du même côté
		8-12 sem.	77,8 %	1,00	1,02	
		> 12 sem.	77,6 %	0,96	1,19	
			74,6 %			
	SSM	≤ 8 sem.	Probabilité de récidive à 7 ans :		Toutes les patientes, avec ou sans chimiothérapie :	Facteurs contrôlés : âge, maladies concomitantes, curage axillaire, dose d'irradiation, stade de la tumeur, grade histologique, récepteurs hormonaux, atteinte des vaisseaux lymphatiques, marges de résection, hormonothérapie et chimiothérapie associées
		8-12 sem.	75,5 %	1,03	0,96	
		> 12 sem.	77,5 %	1,01	0,96	
			75,9 %			

n.d. : non disponible ; ns : non significatif.

* Indicateurs de résultat : **L** : récidive locale, **R** : récidive régionale; **D** : métastases à distance; **LR** : récidive locale et (ou) régionale; **LRD** : récidives locales, régionales et (ou) métastases à distance; **RD** : récidives régionales et (ou) métastases à distance; **S** : survie; **SSL** : survie sans récidive locale; **SSM** : survie sans maladie.

† Risque relatif non ajusté : compare les catégories de délais, la première catégorie étant celle de référence; le « risque relatif » est exprimé en rapport des probabilités ou en quotient de risque instantané (QRI), s'il est disponible; entre parenthèses : valeur de p , si elle est disponible.

‡ Risque relatif ajusté par la régression multivariée de Cox; entre parenthèses : valeur de p , si elle est disponible.

§ QRI : quotient de risque instantané (*hazard ratio*), produit par une régression de Cox univariée ou multivariée.

|| Nixon (récidives locales, régionales ou à distance) : proportions brutes équivalent à des probabilités corrigées pour les risques compétitifs, grâce à un suivi quasi complet allant jusqu'à 5 ans (test chi carré effectué par l'auteur du présent rapport).

ANNEXE D

Grade histologique et stade tumoral

Grade histologique

L'agressivité d'une tumeur est souvent mesurée par son grade histologique, allant de I à III (le meilleur pronostic étant désigné par le grade I, le pire par le grade III). Le grade combine trois critères de l'examen microscopique d'une tumeur (ou d'un échantillon obtenu par biopsie) : le degré de différenciation (ou de ressemblance à la structure normale) de l'architecture tissulaire, le degré d'anomalie des noyaux cellulaires (grade nucléaire) et la fréquence des mitoses. Le grade nucléaire peut être utilisé et interprété de façon indépendante.

Il existe plusieurs systèmes de classification du grade histologique. Le tableau D-1 présente deux systèmes : 1) le système de Scarff, Bloom et Richardson, qui était en vigueur au début de la période de recrutement des études originales évaluées ici et constitue une référence pour un grand nombre des versions publiées par la suite; et 2) la modification d'Elston et Ellis, qui est actuellement acceptée [Elston et Ellis, 2002; D'Eredità *et al.*, 2001] mais n'est utilisée que dans les études les plus récentes.

TABEAU D-1

Grade histologique selon deux systèmes			
CRITÈRE	SCORE	SYSTÈME DE SCARFF, BLOOM ET RICHARDSON	MODIFICATION D'ELSTON ET ELLIS
Architecture tissulaire	1	La tumeur ne comprend que des tubules	Tubules bien formés dans > 75 % de la tumeur
	2	La tumeur est formée partiellement de tubules	Tubules bien formés dans 10 à 75 % de la tumeur
	3	La tumeur ne comprend aucun tubule	Tubules bien formés dans < 10 % de la tumeur
Anomalies nucléaires	1	Noyaux réguliers	Les noyaux sont petits, avec contours réguliers et chromatine uniforme
	2	Anomalies nucléaires modérées	Les noyaux sont plus volumineux, avec chromatine vésiculeuse et nucléole visible
	3	Noyaux avec anomalies marquées	Les noyaux sont de forme et de taille variables, avec chromatine vésiculeuse et nucléoles grands et multiples
Mitoses	1	0-1 mitose sur 20 champs microscopiques	Nombre de mitoses sur 10 champs microscopiques. Le score varie selon le décompte des mitoses et le diamètre du champ
	2	2 mitoses sur 20 champs microscopiques	
	3	> 2 mitoses sur 20 champs microscopiques	
Grade selon le score total :			
Grade I (score total de 3 à 5) : bonne différenciation (meilleur pronostic)			
Grade II (score total de 6 à 7) : différenciation modérée			
Grade III (score total de 8 à 9) : différenciation faible			

Sources : Feuilhade *et al.*, 1992, p. 44; Elston et Ellis, 1998; 1991.

La reproductibilité des résultats – tant entre les évaluations consécutives d’un même examinateur qu’entre plusieurs examinateurs – pose un défi, car l’évaluation des images microscopiques doit tenir compte d’une multitude d’aspects et comporte des jugements subjectifs. Il est particulièrement difficile de distinguer le grade II des deux extrêmes (I et III), et on observe que jusqu’à la moitié des cancers du sein précoces traités par chirurgie conservatrice et radiothérapie sont classés dans cette catégorie [Harvey *et al.*, 1992]. La valeur du grade pour la comparaison entre plusieurs études est ainsi compromise. Le problème est le même à l’intérieur de la même étude si les examens ont été réalisés par plusieurs pathologistes ou par le même pathologiste sur une longue période. Dans les études où un seul examinateur ou une équipe coordonnée a procédé à une révision du matériel pathologique, l’évaluation est plus homogène et le grade tumoral permet de mieux distinguer l’influence de différents degrés d’agressivité tumorale.

Les systèmes d’évaluation du grade s’appliquent à presque tous les types histologiques de cancer, bien que certains auteurs les aient restreints au type canalaire, qui représente environ 90 % des cas inclus dans les études évaluées ici.

Stade tumoral

L’état d’avancement d’une tumeur est généralement indiqué selon la classification TNM et (ou) par le stade pronostique, une synthèse des indices TNM. Le système TNM prend en compte les trois indices suivants : la taille tumorale, les adénopathies locales et régionales et les métastases à distance. Les études évaluées ici ont appliqué une variété de versions de la classification TNM. Bien qu’elles soient importantes sur le plan clinique, ces variations sont sans conséquences pour les fins de la présente évaluation, qui porte sur des tumeurs relativement peu avancées. Les modifications apportées dans la plus récente édition de la classification TNM de l’American Joint Committee on Cancer Strategy for Breast Cancer [Woodward *et al.*, 2003] ne concernent pas les patientes étudiées ici.

TABLEAU D-2

Classification TNM des cancers du sein : synthèse des éditions en vigueur pendant les études évaluées		
COMPOSANTE	STADE	CRITÈRE
Tumeur (T)	T0, Tis	Cliniquement imperceptible
	T1	Diamètre maximal de 20 mm ou moins
	T2	Diamètre maximal supérieur à 20 mm mais ne dépassant pas 50 mm
	T3	Diamètre maximal supérieur à 50 mm
	T4	Tumeur de tout diamètre, inflammatoire ou avec extension à la paroi thoracique ou à la peau
Ganglions lymphatiques (N pour <i>nodes</i>)	N0	Cliniquement imperceptible
	N1	Adénopathies homolatérales mobiles
	N2	Adénopathies homolatérales fixées
	N3	Adénopathies mammaires internes, susclaviculaires ou sous-claviculaires (selon l’édition)
Métastases (M)	M0	Absentes
	M1	Présentes (l’adénopathie susclaviculaire était classée ici en 1987-2002)

Note : la classification TNM est en évolution. Ce tableau présente une classification qui correspond à celle indiquée dans les études révisées, différente de la version de 2003 en vigueur actuellement.

Sources : Feuilhade *et al.*, 1992, p. 44; Roses, 1999, chapitre 17; Harris *et al.*, 2000, chapitre 28; Woodward *et al.*, 2003.

TABLEAU D-3

Stades pronostiques des cancers du sein : synthèse des éditions en vigueur pendant les études évaluées			
STADE PRONOSTIQUE	STADE T	STADE N	STADE M
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1	N0	M0
Stade IIA	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stade IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T0, T1, T2	N2	M0
	T3	N1 - N2	M0
Stade IIIB	T4	N'importe lequel	M0
	N'importe lequel	N3	M0
Stade IV	N'importe lequel	N'importe lequel	M1

Note : la classification TNM est en évolution. Ce tableau présente une classification qui correspond à celle indiquée dans les études révisées, différente de la version de 2003 en vigueur actuellement.

Sources : Feuilhade *et al.*, 1992, p. 44; Roses, 1999, chapitre 17; Harris *et al.*, 2000, chapitre 28; Woodward *et al.*, 2003.

ANNEXE E

Délais et récides précoces dans les essais

TABLEAU E-1

Délais et récides précoces dans les essais				
ESSAI RANDOMISÉ	PÉRIODE, CONTEXTE, CARACTÉRISTIQUES TUMORALES	TRAITEMENTS COMPARÉS	DÉLAI ENTRE LA CHIRURGIE ET LA RADIOTHÉRAPIE	DÉBUT DES RÉCIDIVES (CHIFFRES APPROXIMATIFS, TIRÉS DES COURBES)
Institut Gustave Roussy (Arriagada <i>et al.</i> , 1996; Sarrazin <i>et al.</i> , 1989; 1984; 1983)	1972-79, Villejuif T1a, N0-N1b	Chirurgie mammaire conservatrice + radiothérapie vs mastectomie modifiée	n.d.	Récidive locale après chirurgie conservatrice : à 3 ans Métastases après chirurgie conservatrice : à 6-12 mois
Milan I-III (Veronesi <i>et al.</i> , 1995; 1981; 1977)	Milan I : 1973-80 Milan II : 1985-87 Milan III : 1988-89 T1N>0	Mastectomie radicale vs quadrantectomie ou tumorectomie + radiothérapie Mastectomie radicale vs tumorectomie seule Chimiothérapie si atteinte ganglionnaire, hormonothérapie si la patiente est en postménopause	2-6 sem.	Récidive locale : à 3 mois (Milan III) et à environ 7 mois (Milan I + II)
NSABP B-06 (Fisher <i>et al.</i> , 2002a; 1985)	1976-84, É.-U., Royaume-Uni et Australie T1,2 (≤ 4 cm) N0,1	Mastectomie totale vs segmentectomie seule ou avec radiothérapie Chimiothérapie si atteinte ganglionnaire	Pas d'atteinte ganglionnaire : ≤ 6 sem. Atteinte ganglionnaire : ≤ 8 sem.	Récidive locale ou métastases à distance : pendant la 1 ^{re} année, sans précision
National Cancer Institute (NCI) (Poggi <i>et al.</i> , 2003; Jacobson <i>et al.</i> , 1995; Lichter <i>et al.</i> , 1992; Straus <i>et al.</i> , 1992)	1979-87, Bethesda T1-2, N0-1	Biopsie chirurgicale + curage axillaire + radiothérapie vs mastectomie + curage Chimiothérapie si atteinte ganglionnaire	n.d.	Récidive locorégionale : à 15 mois dans le groupe avec radiothérapie et à 17 mois dans le groupe avec mastectomie
EORTC Trial 10801 (Van Dongen <i>et al.</i> , 2000; 1992a; 1992b)	1980-86, Pays-Bas, Royaume-Uni et Belgique Majoritairement stade II	Chirurgie conservatrice + radiothérapie vs mastectomie et curage axillaire	n.d.	Récidive locale : 4 mois Métastases à distance : 2 mois
Uppsala-Örebro (Liljegren <i>et al.</i> , 1999; Uppsala-Örebro Breast Cancer Study Group, 1990)	1981-88, Suède Tumeurs de ≤ 20 mm, sans atteinte ganglionnaire	Chirurgie conservatrice + radiothérapie vs chirurgie conservatrice seule Aucune chimiothérapie ni hormonothérapie	n.d.	Récidive locale : entre 2 et 5 mois Récidive régionale et à distance : entre 3 et 10 mois
Renton <i>et al.</i> , 1996	1981-90, Royaume-Uni T1-T2, N0-N1b	Exérèse large avec ou sans radiothérapie Chimiothérapie ou hormonothérapie dans les deux groupes	n.d.	Récidive locale : à 1 mois (sans radiothérapie) et à 5 mois (avec radiothérapie)

TABLEAU E-1 (SUITE)

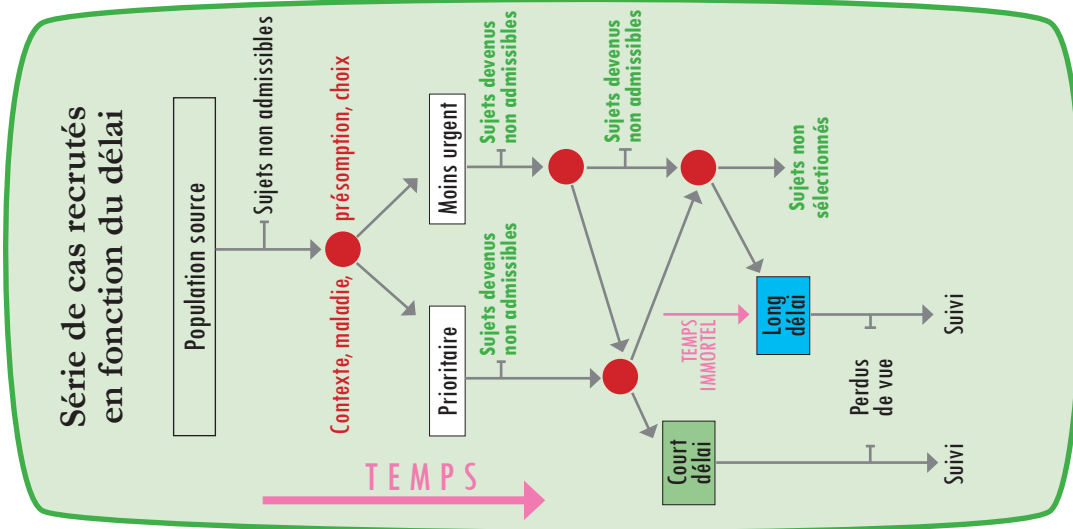
Délais et récurrences précoces dans les essais (suite)				
ESSAI RANDOMISÉ	PÉRIODE, CONTEXTE, CARACTÉRISTIQUES TUMORALES	TRAITEMENTS COMPARÉS	DÉLAI ENTRE LA CHIRURGIE ET LA RADIOTHÉRAPIE	DÉBUT DES RÉCIDIVES (CHIFFRES APPROXIMATIFS, TIRÉS DES COURBES)
DBCg-82TM (Blichert-Toft <i>et al.</i> , 1992)	1983-89, Danemark Stades I à IIIa	Chirurgie conservatrice + radiothérapie vs mastectomie Chimiothérapie ou hormonothérapie pour les patientes à « haut risque »	2-4 sem.	Tout type de récidive : à 4 mois
Toronto (Clark <i>et al.</i> , 1996; 1992)	1984-89, Ontario Sans atteinte ganglionnaire	Chirurgie conservatrice avec ou sans radiothérapie Aucune chimiothérapie ni hormonothérapie	≤ 12 sem.	Récidive locale : à 2 mois (sans radiothérapie) et à 4 mois (avec radiothérapie)
Scottish Conservation Trial (Forrest <i>et al.</i> , 1996)	1985-91, Écosse Tumeurs de ≤ 4 cm	Chirurgie conservatrice avec ou sans radiothérapie Chimiothérapie ou hormonothérapie pour toutes les patientes	n.d.	Récidive locale : à 1,5 mois (sans radiothérapie) et à 3 mois (avec radiothérapie)
NSABP B-21 (Fisher <i>et al.</i> , 2002b)	1989-94, 1996-98, États-Unis et Canada T1a,b (≤ 1 cm incl. EIC) N0	Chirurgie conservatrice + hormonothérapie (groupe 1) vs chirurgie conservatrice + radiothérapie + placebo (groupe 2) vs chirurgie conservatrice + radiothérapie + hormonothérapie (groupe 3)	« Habituellement environ 14 jours »	Récidive locale : Groupe 1 : 4 mois Groupe 2 : 6 mois Groupe 3 : 22 mois
SweBCG 91-RT (Malmström <i>et al.</i> , 2003)	1991-97, Suède Stades I et II sans atteinte ganglionnaire	Chirurgie conservatrice + radiothérapie vs chirurgie conservatrice seule	n.d.	Récidive locale: à partir de 2 mois selon le profil de risque

EIC : *extensive intraductal component* (composante intracanalair extensiv); n.d. : non disponible.

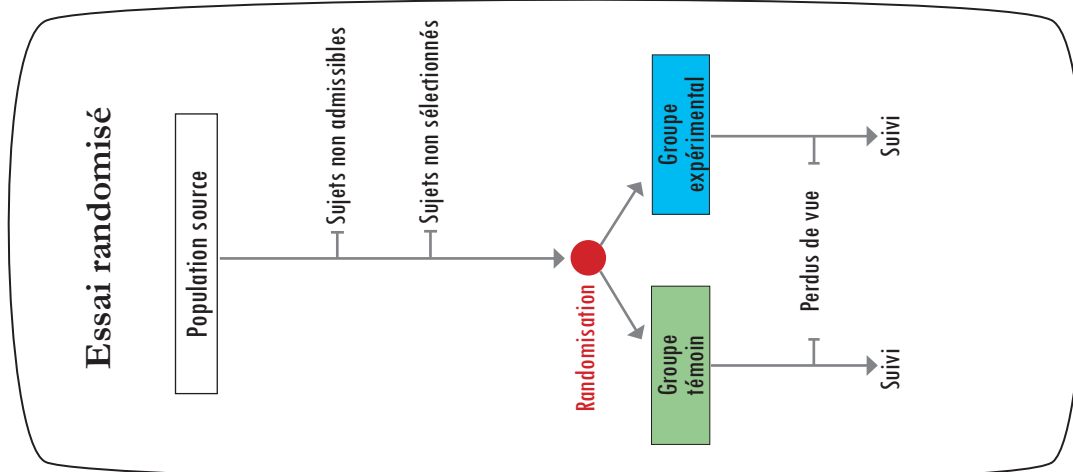
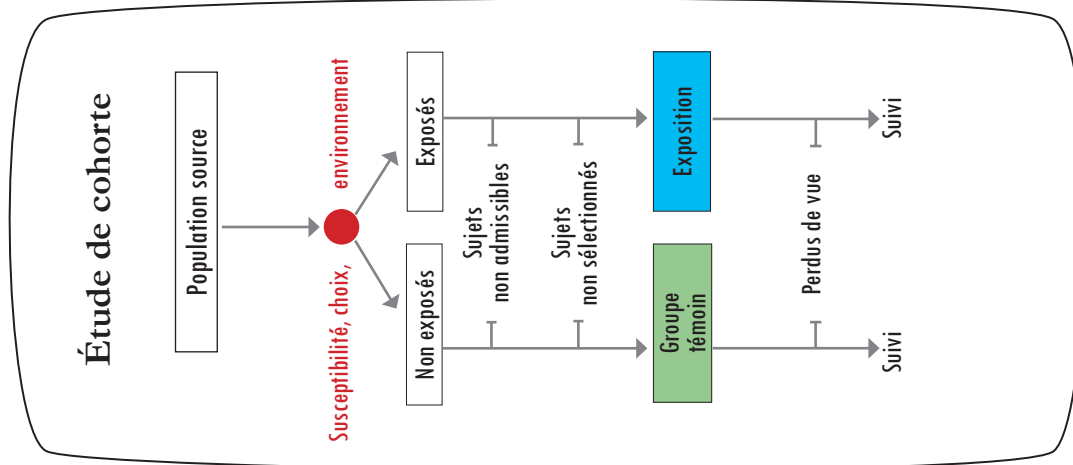
ANNEXE F

Plan problématique des études originales

Plan des études originales :
disposition inhérente aux biais de sélection
et de confusion



À titre de comparaison : plans d'étude d'un essai randomisé et d'une étude de cohorte



Éléments non standard d'analyse statistique

Les récurrences qui apparaissent avant le délai d'attente le plus long observé constituent la cause commune des deux problèmes abordés à la section 5.3.2.2 (entrée tardive et temps immortel). Sans ces récurrences précoces, ces problèmes n'existeraient pas et les méthodes standard seraient applicables. Les données disponibles montrent cependant qu'elles existent (voir la section 5.3.1). Malgré le petit nombre de récurrences précoces incluses, les deux aspects suivants peuvent modifier significativement les résultats à cause de la petite taille des risques absolus et de l'effet estimé.

1. Entrée tardive/troncature à gauche

Les techniques statistiques de l'analyse de survie traitent de quatre types d'incomplétude des données : la censure à droite et à gauche et la troncature à droite et à gauche. Les techniques généralement connues (courbes de Kaplan-Meier et régression de Cox) traitent uniquement la censure à droite. Par contre, les trois autres types d'incomplétude faisant l'objet de la généralisation de la méthode de Kaplan-Meier par Turnbull [1976] sont beaucoup moins abordés.

Ici, nous nous intéressons uniquement à la troncature à gauche¹¹. Dans les études originales évaluées, elle est due à l'anomalie suivante : le temps de suivi est mesuré à partir du diagnostic ou de la chirurgie, tandis que les patientes sont incluses dans l'étude en fonction de la réalisation d'un événement survenant plus tard (d'où l'appellation entrée tardive, ou *late entry*), à condition qu'elles aient « survécu » sans récurrence à leur attente et commencé la radiothérapie adjuvante. Le dénominateur R_i des risques instantanés d_i/R_i dans la formule habituelle de la probabilité de survie S_t , t semaines après chirurgie,

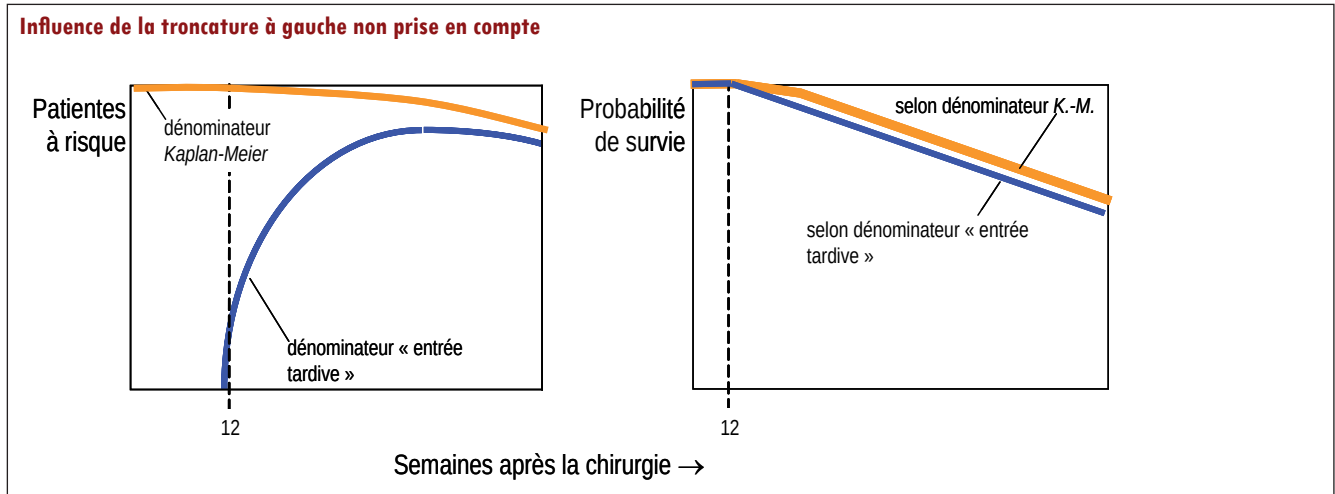
$$S_t = \prod_{i=1}^t \left(1 - \frac{d_i}{R_i} \right); i = 1, 2, \dots, t$$

doit donc être modifié (d_i : nombre de récurrences dans la $i^{\text{ème}}$ semaine; R_i : nombre de patientes à risque dans la $i^{\text{ème}}$ semaine, c'est-à-dire ayant attendu jusque-là). Toujours selon les études originales, pour un groupe de patientes ayant attendu 12 semaines et plus, le nombre de patientes encourant un risque de récurrence *dès le début de la radiothérapie* est $R_0 = 0$ immédiatement après la chirurgie et reste ainsi jusqu'à 12 semaines. Puis, R_i est déterminé par deux processus : l'arrivée des patientes dans le groupe et la sortie du groupe des patientes ayant eu une récurrence, ce qui fait en sorte que R_i augmente d'abord, pour ensuite diminuer (voir la figure G-1 à gauche). Par contre, sans troncature, R_0 égale le nombre total des membres du groupe et diminue monotonement, en fonction du seul processus des récurrences (voir la figure G-1 à gauche). La division d'un même nombre d'événements d_i par le dénominateur habituel plutôt que par le dénominateur correct peut *sous-estimer* le quotient de risque instantané par un multiple, surtout pendant la phase où le groupe *commence* à se remplir. En conséquence, la courbe de probabilité serait aplatie (voir la figure G-1 à droite).

11. Voir *left truncation* dans Hosmer et Lemeshow [1999, section 1.2] et Klein et Moeschberger [1997, chapitre 3]. Le terme français *troncature à gauche* est ambigu et peut signifier autre chose (*left censoring*), surtout en français européen (voir Courgeau et Lelièvre [1989, p. 54]; et Lelièvre et Bringé [1998, p. 6]).

Comme les récurrences précoces tomberont normalement dans les tranches des *longs délais*, ne pas prendre en compte la troncature à gauche aura forcément pour effet une sous-estimation du risque relatif.

FIGURE G-1



2. Temps « immortel »

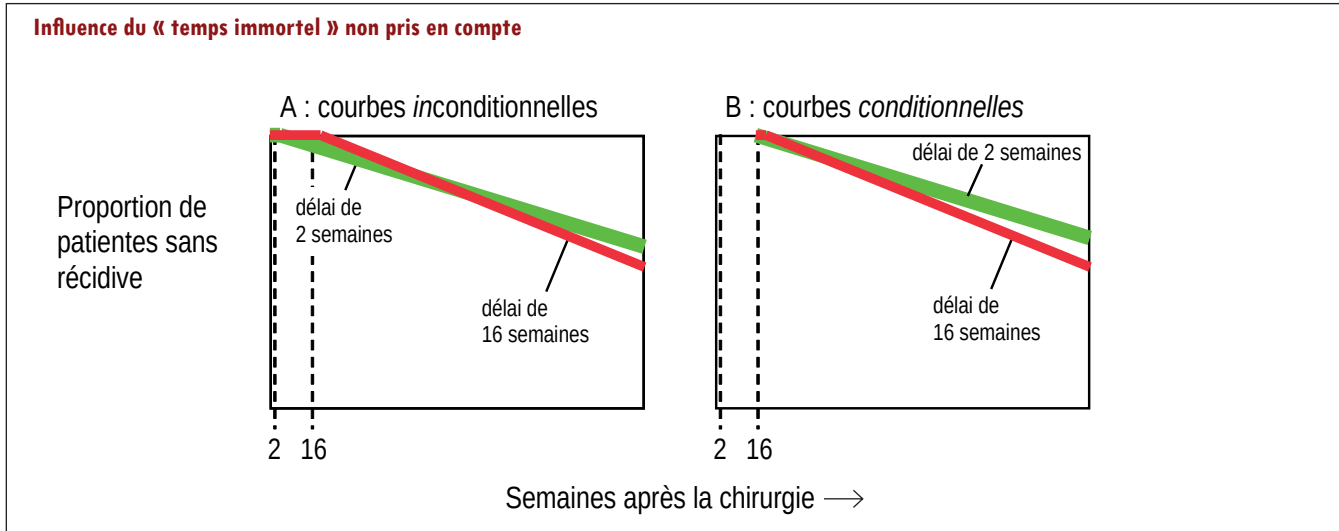
Le temps « immortel » [Rothman et Greenland, 1998b, p. 87, *immortal person-time*) est également lié aux récurrences précoces, mais est indépendant de la troncature à gauche. Comme le risque n'est pas observé jusqu'à l'atteinte du délai minimum du groupe (12 semaines, par exemple), les patientes du groupe paraissent immortelles ou invulnérables jusqu'au « début » du groupe. De surcroît, cette « immortalité » diffère entre les groupes, les patientes ayant eu des délais d'attente plus courts devenant « mortelles » avant celles qui ont eu de longs délais d'attente. La phase d'incomparabilité entre deux groupes dure du début de la tranche du délai le plus court jusqu'au début de la tranche du délai le plus long. Pendant cette phase, la comparaison entre les deux groupes peut être faussée et le risque relatif sera forcément sous-estimé (voir la figure G-2 A).

Le risque du groupe ayant eu de longs délais d'attente (courbe foncée) paraît initialement inférieur à celui du groupe témoin, mais seulement parce que le début de la comptabilisation des événements du premier groupe est reporté. Le renversement ultérieur de la relation peut se situer vers la fin de la période d'observation et échapper à l'analyse (il est à noter que le schéma n'est pas à l'échelle). Une régression de Cox pourrait même « paralléliser » ces deux courbes et ainsi occulter davantage leur différence de pentes.

Une solution serait de restreindre la comparaison à la période où tous les groupes sont « mortels » et d'écarter les autres périodes, comme Rothman le recommande. En termes d'analyse de survie, on devrait calculer pour tous les groupes à comparer des courbes *conditionnelles* de survie, en employant chaque fois la même condition, par exemple le temps où la dernière tranche de délai commence [Klein et Moeschberger, 1997] (voir la figure G-2 B). Cette méthode fait perdre de l'information, mais rend les groupes comparables.

L'autre solution serait d'inclure dès la chirurgie toute patiente pour qui l'indication d'une radiothérapie adjuvante est médicalement justifiée (intention de traiter), mais cela exige que la collecte de données se fasse selon un plan d'étude différent.

FIGURE G-2



Conversion des risques relatifs

1. « Moyennes » des catégories de délai

Les risques relatifs (au *sens large*, voir la définition au glossaire) des études originales ne sont pas directement comparables, car ils ont été trouvés par rapport à différentes catégories de délais et à différentes distributions sous-jacentes des délais (voir la figure 3, chapitre 5). La figure 6 (chapitre 5) illustre cet aspect en reliant les risques relatifs aux valeurs centrales des catégories comparées. Nous expliquons ici comment ces valeurs centrales ont été déterminées.

Les vraies moyennes des catégories de délai étant inconnues (à l'exception de l'étude de Froud et ses collaborateurs [2000]), elles doivent être approximées. Les choix suivants s'offrent à nous : on peut soit se servir d'une distribution disponible qui est très proche de celle de la population originale de l'étude, soit supposer une distribution paramétrique et l'adapter aux données, soit attribuer des points milieu (*midpoints*) aux catégories (c'est-à-dire la valeur centrale entre le début et la fin de la catégorie).

- Une distribution proche n'est fournie que dans les études de Benk et ses collègues [2004b; 1998], qui donnent la distribution des délais dans les mêmes établissements quatre ans plus tard, pour janvier 1992 à décembre 1993 (l'étude originale se base sur les patientes étudiées entre janvier 1988 et décembre 1989).
- Pour recourir à la distribution paramétrique de Chêne et Thompson [1996], il faut au moins cinq catégories pour que l'adéquation de l'hypothèse paramétrique puisse être vérifiée, ce qui n'est pas applicable dans notre cas.
- Ne reste que la solution la moins satisfaisante, l'attribution de points milieu aux catégories [Greenland, 1998; 1987], qui fournit une approximation plutôt grossière de la véritable distribution. Dans les catégories extrêmes, les points milieu s'éloigneront particulièrement de la vérité, surtout si ces catégories incorporent une large gamme de délais.

Nous avons déterminé les « valeurs centrales » des catégories de toutes les études originales de la même manière (tableau H-1), en distinguant deux cas : A) Les points milieu ont été utilisés pour les catégories non extrêmes; ils ont également été utilisés pour des catégories extrêmes si elles étaient voisines de la catégorie centrale abritant la moyenne ou la médiane globale et si la densité des cas dans la catégorie extrême était semblable à celle de la catégorie centrale (voir la figure 3); B) Par contre, pour les catégories extrêmes non voisines de la moyenne ou de la médiane globale, ou de très longue étendue, la limite du tiers central a été choisie.

Les valeurs centrales de type A coïncideraient avec les vraies moyennes des catégories si les délais étaient uniformément distribués à l'intérieur de chaque catégorie, ce qui est très improbable. Il est beaucoup plus probable que les vraies moyennes des catégories soient plus rapprochées du centre de la distribution globale – et, en conséquence, les unes des autres – que les points milieu, et aussi des « limites de tiers centraux » choisies pour certaines catégories extrêmes. Si nos valeurs centrales sont plus dispersées que les vraies moyennes, le biais introduit dans la présentation graphique des risques relatifs (figure 6) est alors un affaiblissement des pentes positives et négatives qui les rapprochent de la ligne

d'absence d'effet. Le tableau H-2 présente cet exercice pour les deux études permettant de comparer les valeurs centrales ainsi déterminées avec les valeurs vraies ou proches d'une distribution publiée.

TABEAU H-1

Vue d'ensemble des risques relatifs de récidence locale (données sur lesquelles est fondée la figure 6)							
Les colonnes 2 à 6 présentent les informations utilisées pour calculer les valeurs centrales des catégories.							
ÉTUDE	DÉLAI MÉDIAN/ MOYEN (EN SEM.)*	CATÉGORIE	DÉBUT DE CATÉGORIE	FIN DE CATÉGORIE	DIVISION†	VALEUR CENTRALE	RISQUE RELATIF
Clarke <i>et al.</i> , 1985	4,4	1	1	< 7	2	4	1
		2	7	21	3	11,7	2,8
Nixon <i>et al.</i> , 1994	(5)	1	0	4	2	2	1
		2	> 4	8	2	6	0,54
Slotman <i>et al.</i> , 1994	6,4	1	1,3	7,1	2	4,2	1
		2	7,1	18,6	3	10,93	4,49
Fourquet <i>et al.</i> , 1995	4,6	1	0,7	5	2	2,85	1
		2	5	8	2	6,5	0,75
		3	8	19,6	3	11,87	1,5
Whelan <i>et al.</i> , 1996	(7)	1	0	8	2	4	1
		2	8	12	2	10	1,6
Vujovic <i>et al.</i> , 1998	9,4	1	2,1	8	2	5,05	1
		2	8	12	2	10	1,83
Froud <i>et al.</i> , 2000	7,9	1	0	5,5	3	3,7	1
		2	5,5	8,5	2	7	0,67
		3	8,5	12,5	2	10,5	0,85
Benk <i>et al.</i> , 2004b	(7)	1	0	8	2	4	1
		2	8	21	3	12,33	1,27‡
Hébert-Croteau <i>et al.</i> , 2004b	9,3	1	0	8	3	5,33	1
		3§	12	38	3	20,67	1,91

* Valeurs entre parenthèses : la valeur exacte n'étant pas donnée dans ces études, la valeur approximative entre parenthèses sert à indiquer la catégorie centrale.

† La division par 2 fournit le point milieu comme valeur centrale, la division par 3, la limite du tiers central.

‡ Ce risque relatif catégoriel est calculé à partir du risque relatif « continu » publié, selon la section 2 de l'annexe H : $RR_{\text{catégoriel}} = RR_{\text{continu}}^{(\text{distance en mois})} = 1,13^{(1,94)} = 1,27 =$

§ Pour les patientes qui n'ont pas eu de chimiothérapie dans cette étude, le risque relatif ajusté est seulement fourni pour comparer les catégories 3 et 1.

TABLEAU H-2

Vérification du biais des valeurs centrales chez Froud et Benk				
ÉTUDE	VALEUR CENTRALE	CATÉGORIE		
		1	2	3
Froud <i>et al.</i> , 2000	Attribuée :	3,7	7	10,50
	Vraie :	4,01	6,58	9,72
Benk <i>et al.</i> , 1998	Attribuée :	4	12,33	
	Vraie :	5,69	12,13	

Les valeurs centrales « vraies » et « proches » sont plus rapprochées que les valeurs « attribuées ». La distribution des données de Froud et ses collègues [2000] a été reconstruite à partir de l'histogramme publié (figure 1 du même article). La distribution proche de celle de Benk et ses collaborateurs [2004b] a été reconstruite à partir de l'histogramme publié par Benk en 1998 [Benk *et al.*, 1998, figure 1].

2. Risques relatifs sur la base d'un mois

Pour indiquer un risque relatif comparable unique, on peut rapporter les risques relatifs des études originales à un intervalle générique de référence, par exemple un mois. Pour ce faire, les valeurs centrales déterminées ci-dessus ont été utilisées :

- calcul de la distance entre les valeurs centrales de la catégorie en question et de la catégorie de référence (des plus courts délais);
- calcul du risque relatif par mois, en élevant le risque relatif original à la puissance de la réciproque de la distance correspondante.

Cette façon de procéder tend à *affaiblir* le risque relatif par mois, c'est-à-dire à l'approcher d'une absence d'effet en raison du biais inhérent à l'utilisation de nos valeurs centrales (voir la section 1, annexe H).

Exemple de calcul (3^e catégorie d'Hébert-Croteau et ses collaborateurs [2004b]) :

- valeur centrale de la 3^e catégorie (étant une catégorie extrême ne contenant pas la moyenne ou médiane globale) : limite inférieure + (limite supérieure - limite inférieure) / 3 = 12 + (38 - 12) / 3 = 20,67;
- valeur centrale de la catégorie de référence (étant également une catégorie extrême ne contenant pas la moyenne ou médiane globale) : limite supérieure - (limite supérieure - limite inférieure) / 3 = 8 - (8 - 0) / 3 = 5,33;
- distance entre ces valeurs centrales :
 - en semaines : 20,67 - 5,33 = 15,34;
 - en mois : 15,34 * 7 / 30 = 3,58;
- risque relatif par mois : risque relatif original (réciproque de la distance en mois) = 1,91 ^(1/3,58) = 1,20.

3. Extrapolation des risques relatifs

Afin d'extrapoler le risque par mois sur plusieurs mois, il faut élever le risque relatif par mois à la puissance du nombre de mois, par exemple, sur deux mois : $1,1 * 1,1 = 1,1^2 = 1,21$; ou bien, sur une année entière : $1,1^{12} = 3,14$. Bien entendu, cette dernière extrapolation est hypothétique, car elle va au-delà des observations réelles (aucun délai d'une année n'a été signalé).

4. Risque attribuable¹² dans la population de patientes

En supposant un taux de base de récurrence locale de 5 % à cinq ans de la chirurgie [EBCTCG, 2000; Forrest *et al.*, 1996], par exemple, et en prenant la fourchette du risque relatif par mois retenue aux sections 6.1 et 8.1 basée sur les études de Benk et d'Hébert-Croteau, soit 1,1 - 1,2 (IC à 95% : de 1,0 à 1,4), on obtient :

augmentation du délai par 1 mois : $5 \% \times 1,1 = 5,5 \%$

risque attribuable dans la population = $5,5 - 5 = 0,5 \%$

augmentation du délai par 2 mois : $5 \% \times 1,1 \times 1,1 = 5 \% \times 1,21 = 6,05 \%$

risque attribuable dans la population = $6,05 - 5 = 1,05 \%$

etc. pour la valeur 1,2 et la limite supérieure de l'intervalle de confiance, soit 1,4 :

pour 1 mois : 1,0 et 2,0 %;

pour 2 mois : 2,2 et 4,8 %.

Supposons que le délai d'attente de la radiothérapie est en moyenne de un à deux mois pour la population des patientes atteintes du cancer du sein, on obtient pour le risque excédentaire :

0,5 à 2,2 % (IC à 95 % : de 0,0 à 4,8 %).

Le risque excédentaire serait alors de l'ordre de 0,5 à 2,2 %, mais on ne peut exclure des risques excédentaires de zéro ni de 5 % sur la base de ces données.

Si le taux de récurrence locale était de 3 ou de 7 %, on obtiendrait les chiffres suivants :

0,3 à 1,3 % (IC à 95 % : de 0,0 à 2,9 %) et 0,7 à 3,1 % (IC à 95 % : de 0,0 à 6,7 %).

5. Nombre approximatif de patientes

Le risque excédentaire calculé à la section H-4 permet d'estimer le nombre annuel approximatif de patientes qui pourraient avoir une récurrence locale à cause d'un délai de la radiothérapie au Québec. Ce calcul, présenté à titre d'exemple, est fondé sur les paramètres suivants :

- Le nombre de nouveaux cas de cancer du sein au Québec était de 5 800 en 2005 [SCC, 2006];
- La proportion des patientes sans atteinte ganglionnaire a été estimée à 60 % [Perron *et al.*, 2005; Ries, 1995];
- Le risque excédentaire dans la population de patientes a été estimé à entre 0,5 et 2,2 %.

Le nombre annuel approximatif de patientes au Québec qui pourraient avoir une récurrence locale à cause d'un délai d'attente de la radiothérapie se situerait alors à entre 17 et 77 ($5\,800 \times 60 \% \times [0,5 \% \text{ ou } 2,2 \%]$).

12. Correspond au risque excédentaire causé par une augmentation donnée du délai d'attente.

Méta-régression

Objectifs. Notre objectif n'est pas de calculer une moyenne des risques relatifs des études originales pour la retenir comme résultat principal de notre évaluation (cette moyenne ne serait pas pertinente aujourd'hui, dans la mesure où l'efficacité des traitements a changé et, possiblement, l'effet du délai d'attente de la radiothérapie sur les récurrences; voir à ce sujet la section 6.1). Nous cherchons plutôt à quantifier les tendances en fonction des différents délais d'attente examinés dans les études, illustrés à la figure 6 (chapitre 6). Il aurait été souhaitable de quantifier, en plus, la relation des risques relatifs avec d'autres facteurs d'hétérogénéité des études (voir les sections 5.2 et 5.3), mais le petit nombre d'études ne le permet pas.

Méthode. Notre démarche se fonde sur les recommandations relatives à la méta-analyse de Greenland [1998] et de van Houwelingen et ses collaborateurs [2002], et est formulée en tant que régression multiniveaux [Snijders et Bosker, 1999]. Elle a été appliquée avec SAS version 8.2 (*proc mixed*) selon les indications de Yang [2003].

Cette méta-régression est plus complexe que d'autres méta-analyses publiées, pour les raisons suivantes :

- 1) les risques relatifs se basent sur des délais d'attente différents, dispersés sur une échelle continue (situation illustrée par Greenland [1994], pour laquelle Greenland et Longnecker [1992] et Chêne et Thompson [1996] ont présenté des méthodes spécifiques);
- 2) les délais de référence ne sont pas tous zéro, mais diffèrent également, ce qui constitue une complexité additionnelle par rapport au modèle de Greenland et Longnecker [1992];
- 3) une étude originale peut donner plusieurs risques relatifs (voir la méthode « *pool first* » de Greenland et Longnecker [1992, p. 1306]).

Extraction des résultats des études originales. La méta-analyse exige, en plus des valeurs estimées des risques relatifs présentées à la figure 6 et au tableau H-1, la variance de chacun des risques relatifs. Celle-ci a été calculée à partir des intervalles de confiance ou des valeurs de p exactes, selon les conseils de Greenland [1998, p. 648], comme suit :

- $s_{ij}^2 = \{(LC_{haut, ij} - LC_{bas, ij}) / (2 \cdot 1,96)\}^2$, où LC = limites de confiance de 95 % (pour Benk et Hébert-Croteau);
- $s_{ij}^2 = \{\log_e(RR_{ij}) / Z(p_{ij})\}^2$, où p_{ij} = valeur p et $Z(p_{ij})$ = écart type standard correspondant à ce p (pour Slotman, Nixon, Whelan et Froud);

où les indices ij signifient les valeurs de la $i^{\text{ème}}$ patiente du $j^{\text{ème}}$ groupe comparé.

Limites des études originales admissibles. Seule une partie des études originales portant sur la récurrence locale a pu être analysée. Les études de Clarke et de Fourquet ne donnent leurs valeurs de p qu'en termes de $< 0,05$ ou de $> 0,05$, et Vujovic ne fournit qu'une valeur de p pour l'hétérogénéité entre *plusieurs* catégories (et non pas séparément pour chacune). Des variances auraient pu être calculées à partir des proportions brutes (ce que Huang et ses collaborateurs [2003] semblent avoir fait). Cette solution serait cependant incompatible avec notre exclusion des études qui ne donnent que des proportions brutes (voir la section 5.1). Les études de Clarke, Fourquet et Vujovic étaient donc exclues de notre méta-régression.

Outre la complexité du modèle évoquée ci-dessus, la restriction de l'analyse à seulement six études (avec sept risques relatifs retenus) amène cette méta-régression à la limite de la faisabilité et la contraignent par rapport au nombre de facteurs à inclure dans le modèle. Van Houwelingen et ses collègues [2002, p. 607] proposent comme règle pratique d'inclure au maximum une variable explicative pour chaque 5 ou 10 études originales. L'hétérogénéité des études est donc examinée uniquement pour les délais d'attente.

Modèle. Notre objectif d'analyser la relation entre les délais observés et les risques relatifs des études admissibles exigerait normalement une analyse à trois niveaux : patientes (niveau 1), imbriquées (*nested*) dans leur catégories de délai (niveau 2); les catégories seraient imbriquées dans les études (niveau 3). Toutefois, une telle analyse était impossible, car une seule étude admissible fournissait deux risques relatifs au lieu d'un seul. Les deux risques relatifs de l'étude de Froud ont donc plutôt été traités comme s'ils provenaient de différentes études. L'analyse était ainsi limitée à deux niveaux (patientes et études).

Toutes les régressions ont utilisé le modèle général suivant :

$$\log_e(y_{ij}) = \beta_{00} + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_n x_n + u_j + e_{ij}, \quad u_j \sim N(0, \tau^2), \quad e_{ij} \sim N(0, \sigma_j^2)$$

où y_{ij} = résultat de la $i^{\text{ème}}$ patiente de la $j^{\text{ème}}$ étude; β_{00} = constante (plus précisément, la partie fixe de l'intercepte, ou bien la moyenne des moyennes des études); x_k = valeur de la $k^{\text{ème}}$ variable explicative ($k = 1, \dots, n$); β_k = effet de la $k^{\text{ème}}$ variable explicative; u_j = déviation de la $j^{\text{ème}}$ moyenne d'étude de β_{00} , normalement distribuée avec une moyenne de zéro et une variance τ^2 ; et e_{ij} = déviation de la $i^{\text{ème}}$ patiente du $j^{\text{ème}}$ groupe d'étude de la moyenne de ce groupe, normalement distribuée avec une moyenne de zéro et une variance de σ_j^2 . Les variances σ_j^2 sont considérées comme connues et attribuées selon les calculs précités (elles n'auraient de toute façon pu être estimées parce que l'information sur les e_{ij} n'est pas disponible).

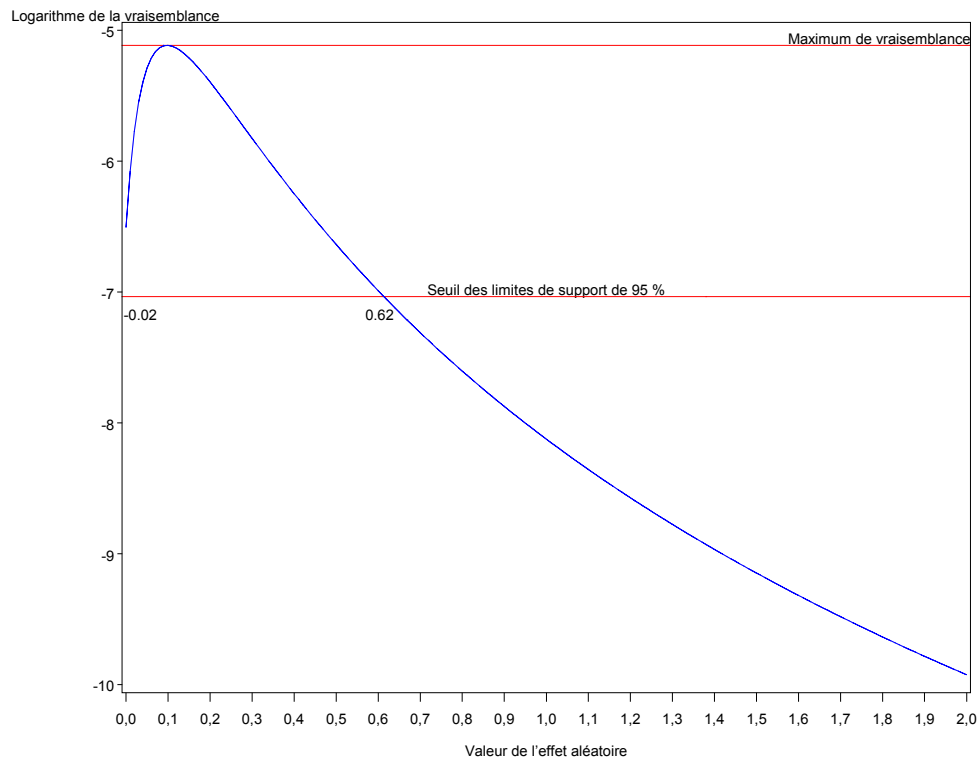
Estimation. Chaque risque relatif est pondéré par la réciproque de sa variance (à l'aide du *weight statement* de *SAS proc mixed*). Tous les modèles ont été estimés selon la méthode du maximum de vraisemblance (option *method=ML*). Cela permet d'évaluer les profils de vraisemblance et les tests à l'aide du paramètre $-2 \log_e \{\text{vraisemblance}\}$. Les tests et profils de vraisemblance tiennent compte de l'estimation des effets fixes dans le même modèle, comme le ferait une estimation selon le maximum de vraisemblance restreint (*method = REML*).

Les intervalles de confiance des effets fixes sont calculés par la méthode de Wald, qui suppose une distribution normale plutôt qu'une distribution de Student (selon van Houwelingen et ses collègues [2002, p. 596], option *ddf=1000*).

L'homogénéité (c'est-à-dire les tests de signification statistique de l'effet aléatoire) a été examinée par des tests χ^2 de $-2 \log_e \{\text{vraisemblance}\}$.

Les intervalles de confiance des effets aléatoires ont été tirés des profils de vraisemblance (les limites de confiance sont mal approximées par les méthodes standard de beaucoup de logiciels et enfreignent presque régulièrement la non-négativité de ces paramètres qui représentent des variances). Pour ce faire, la vraisemblance a été évaluée par rapport à une série de valeurs attribuées de l'effet aléatoire autres que la valeur du maximum de vraisemblance; la courbe obtenue (voir la figure I-1) permet de lire les valeurs de l'effet aléatoire aux deux points de la courbe situés à 1,92 au-dessous du maximum de vraisemblance (la moitié de la valeur $\chi^2_{(1 \text{ degré de liberté})}$ correspondant à une valeur de p de 0,05 [van Houwelingen *et al.*, 2002, p. 596]).

FIGURE I-1

Détermination des limites de confiance de l'effet aléatoire du modèle B-2b du tableau I-1

Résultats. Les résultats sont présentés au tableau I-1. Deux analyses ont été effectuées :

- A) Une régression des risques relatifs (logarithmés pour respecter leur domaine des nombres positifs) modélisant l'augmentation du risque relatif avec le délai d'attente.
- B) Une régression des gradients ou pentes de ces risques relatifs modélisant la forme observée de la relation délai-effet (voir la forme « J » à la section 6.3). Ici, les risques relatifs sont divisés par l'écart sous-jacent des délais d'attente (voir la section 1, annexe H) pour obtenir les gradients, et ensuite logarithmés. Les écarts sont mesurés entre les valeurs centrales de la catégorie comparée et la catégorie *immédiatement précédente*. Les risques relatifs sont calculés relativement au risque relatif immédiatement précédent (cela concerne uniquement la 2^e catégorie de Froud, pour les autres risques relatifs, la catégorie précédente reste la catégorie de référence, et le risque relatif n'est donc pas recalculé).

Les modèles indexés par « a » contiennent uniquement des effets fixes, tandis que les modèles indexés par « b » incorporent un effet aléatoire. L'interprétation des effets aléatoires et leur pertinence dans une méta-analyse reste controversée dans la littérature.

L'estimation d'un effet aléatoire suppose que les études incluses sont l'échantillon d'un univers d'études. La moyenne est donc soumise à une erreur d'échantillonnage (voilà pourquoi les intervalles de confiance des modèles indexés par « b » sont plus larges). Cette supposition implique que les études incluses sont *échangeables*, ce que certains jugent absurde (voir la discussion dans Pettiti [2000], section 7.1.2). C'est pourquoi nous présentons les résultats avec et sans effet aléatoire au tableau I-1.

En outre, la *taille des effets aléatoires* peut être interprétée comme une *hétérogénéité inexpliquée*. Au fur et à mesure que des effets fixes sont inclus dans le modèle, cette hétérogénéité inexpliquée devrait diminuer. Ainsi, les effets aléatoires dans les modèles A-1 et B-1 sont statistiquement très significatifs ($p = 0,0000045$ et $0,000046$, respectivement). L'inclusion du délai « moyen » de la catégorie comparée (A-2b) « explique » 21 % de l'hétérogénéité ($1 - 0,291 / 0,367 = 0,21$)¹³. Pareillement, l'inclusion du délai « moyen » de la catégorie précédente (B-2b) « explique » 37 % de l'hétérogénéité correspondante, et l'effet aléatoire devient presque non significatif par rapport au seuil habituel de 0,05 ($p = 0,047$).

L'effet aléatoire peut s'interpréter comme suit (modèle B-2b) : l'intercepte d'une étude typique peut s'écarter de la moyenne des interceptes de toutes les études possibles $-0,188$ par $0,098^{(1/2)} = 0,313$. Les interceptes de 95 % se trouveraient alors entre $-0,802$ et $0,426$ ($= -0,188 \pm 1,96 \times 0,313$). L'*intervalle de confiance de l'effet aléatoire* (voir la figure I-1) signifie que cette fourchette (de $0,802$ à $0,426$) est estimée avec l'incertitude suivante : on ne peut exclure qu'elle soit de $(-0,188 \text{ à } -0,188)$, ce qui correspond à l'absence d'hétérogénéité, ni de $(-1,731 \text{ à } 1,355)$, ce qui correspond à la limite supérieure de l'intervalle de confiance de l'effet aléatoire, soit $0,62$.

Comparaison avec le résultat de Huang et ses collaborateurs [2003]. Notre modèle excluant l'effet aléatoire (A-1a) est équivalent à celui de la méta-analyse de Huang. Notre estimation (1,4) est différente de celle de Huang (1,6) pour plusieurs raisons :

- nous avons inclus les études de Nixon, de Benk et d'Hébert-Croteau;
- nous avons exclu les études de Clarke, de Fourquet et de Vujovic, ainsi que de celles d'Ampil et de Bahena Huerta; et
- nous avons utilisé des estimations et des variances provenant de l'analyse de survie (Kaplan-Meier, incidence cumulative ou régression de Cox) plutôt que des proportions brutes ou des rapports de cotes bruts.

Nous ne fondons pas de conclusions sur le résultat du modèle A-1 parce qu'il ne tient pas compte de l'hétérogénéité des catégories de délais (cette hétérogénéité est plus importante ici que dans l'étude de Huang).

Effet des délais d'attente sur le risque relatif. L'effet du délai d'attente de la catégorie comparée estimé par le modèle A-2 indique que, dans la moyenne des études incluses, le risque relatif est d'autant plus élevé que le délai augmente. Le délai d'attente dans la catégorie de référence (A-3) semble expliquer davantage les différences entre les études originales. Pourtant, la modélisation complète des délais comparés et de référence exigerait l'inclusion de ces deux termes et, de plus, de celle de leur interaction, ce que le nombre modeste d'études originales ne permet pas.

Effet des délais d'attente sur le gradient des risques relatifs. L'information des études peut aussi être comprimée en calculant les gradients (voir régression « B ») illustrés à la figure 6. Ainsi, une seule variable explicative peut suffire à représenter l'hétérogénéité des délais. En effet, le modèle B-2 s'approche mieux des données et, comme on l'a déjà mentionné, « l'hétérogénéité inexpliquée » est largement réduite.

13. Cette formule fait abstraction du terme de la variance résiduelle du premier niveau divisée par le nombre d'unités du premier niveau [Snijders et Bosker, 1999, p. 105]. Ce terme est négligeable ici, car les nombres d'unités du premier niveau se situent dans l'ordre de une à plusieurs centaines.

TABLEAU I-1

Résultats de la méta-régression**A : Régression du risque relatif* de récidence locale**

	MODÈLE 1a	MODÈLE 1b	MODÈLE 2a	MODÈLE 2b	MODÈLE 3a	MODÈLE 3b
Effets fixes						
Constante	0,332 (0,130 - 0,533) <i>1,393 (1,139 - 1,704)</i>	0,334 (-0,198 - 0,865) <i>1,396 (0,812 - 2,375)</i>	-0,046 (-0,420 - 0,327) <i>0,955 (0,657 - 1,387)</i>	-0,030 (-0,833 - 0,774) <i>0,971 (0,433 - 2,168)</i>	-0,587 (-1,075 - -0,099) <i>0,556 (0,341 - 0,906)</i>	-0,548 (-1,398 - 0,303) <i>0,578 (0,247 - 1,353)</i>
Délai d'attente « moyen » [†] de la catégorie de référence en semaines	–	–	–	–	0,494 (0,255 - 0,733) <i>1,639 (1,291 - 2,082)</i>	0,479 (0,071 - 0,887) <i>1,614 (1,074 - 2,427)</i>
Délai d'attente « moyen » [†] de la catégorie comparée en semaines	–	–	0,067 (0,011 - 0,123) <i>1,070* (1,011 - 1,131)*</i>	0,067 (-0,044 - 0,179) <i>1,069* (0,956 - 1,196)*</i>	–	–
Effet aléatoire[§]	–	0,367 (0,10 - 1,66)	–	0,291 (0,07 - 1,34)	–	0,162 (0,02 - 0,86)
-2 log _e (vraisemblance)	35,6	15,9	30,0	14,7	19,1	12,1

B : Régression du gradient du risque relatif* de récidence locale (RR / [RR précédent])

	MODÈLE 1a	MODÈLE 1b	MODÈLE 2a	MODÈLE 2b
Effets fixes				
Constante	0,186 (-0,015 - 0,388) <i>1,205 (0,985 - 1,474)</i>	0,196 (-0,189 - 0,580) <i>1,216 (0,828 - 1,787)</i>	-0,207 (-0,611 - 0,197) <i>0,813 (0,543 - 1,218)</i>	-0,188 (-0,817 - 0,441) <i>0,829 (0,442 - 1,554)</i>
Délai d'attente « moyen » [†] de la catégorie précédente en semaines	–	–	0,179 (0,020 - 0,339) <i>1,196 (1,020 - 1,403)</i>	0,166 (-0,064 - 0,396) <i>1,180 (0,938 - 1,485)</i>
Effet aléatoire[§]	–	0,156 (0,02 - 0,83)	–	0,098 (-0,02 - 0,62)
-2 log _e (vraisemblance)	17,9	11,9	13,0	10,2

* Chiffres non en italiques : paramètres additifs dans l'échelle logarithmique (où 0 correspond à l'absence d'effet), *chiffres en italiques* : paramètres*multiplicatifs* dans l'échelle naturelle du RR (où 1 correspond à l'absence d'effet).[†] Délai d'attente « moyen » selon la section 1 de l'annexe H, centré sur la valeur minimale (minimum des catégories de référence / précédente / comparée = 2 / 2 / 6 semaines).[‡] Conversion de cet effet par *semaine* en effet par *mois* de délai additionnel : $1,069601589^{(60/7)} \approx 1,3343$ pour le modèle A2a.[§] Les intervalles de confiance des effets aléatoires se basent sur l'évaluation du profil de vraisemblance.

ANNEXE J

Recommandations aux chercheurs

Les recommandations suivantes découlent de la critique des études originales. Elles pourront s'appliquer dans la mesure où les données existantes pourront être réorganisées et enrichies et que de nouvelles données pourront être recueillies.

Si une *nouvelle analyse des données existantes* est envisagée (de l'une des études évaluées ici, par exemple), il faudra :

- tenir compte du « temps immortel » (section 5.3.2.1) en conditionnant l'analyse du temps avant récurrence sur le temps du plus long délai;
- modéliser le délai en continu pour mieux exploiter l'information contenue dans les données et explorer particulièrement la forme de la relation délai-récurrence : effet principal (*main effect*) pour la relation log-linéaire, terme quadratique/carré pour la relation U ou J, et (ou) essayer plusieurs catégorisations alternatives (par exemple selon les tertiles, les quartiles, les quintiles, etc., pour échapper au choix arbitraire de la catégorisation) (section 5.3.3.1).

Si une *nouvelle analyse* peut se fonder sur des *variables additionnelles*, ajoutées aux données existantes, les recommandations suivantes pourront s'appliquer *en plus des précédentes* :

- faire une analyse de sensibilité par rapport à la définition du début (*dates de première ou de dernière chirurgie* à visée curative, hormis le curage s'il est séparé) du délai et expliquer les différences éventuelles par des caractéristiques des patientes ou des tumeurs (section 5.3.3.2);
- ajouter pour l'analyse des récurrences systémiques le *délai avant la chirurgie*, c'est-à-dire depuis la première consultation motivée par des symptômes de cancer ou, mieux, depuis l'apparition des symptômes (voir la section 2.2 et la note de bas de page);
- intégrer, si le nombre de patientes le permet, l'analyse des récurrences locales, régionales et systémiques par une analyse multi-état¹⁴ : temps jusqu'à la 1^{re} récurrence (locale, régionale et à distance séparément), temps jusqu'à la mort (liée au cancer ou non, séparément); cette approche résoudra le problème des risques compétitifs (section 5.3.2.3) et permettra une évaluation synoptique, plus pertinente, donc, pour la prise de décision qui doit simultanément tenir compte de tous ces risques (s'inspirer du graphique d'Albertsen et ses collaborateurs [1998]).

Si une *nouvelle collecte de données* est envisagée, les recommandations suivantes pourront s'appliquer *en plus des précédentes* :

- recruter les patientes directement après la chirurgie, dès que l'indication d'une radiothérapie adjuvante se pose, et observer les récurrences aussi *durant* l'attente, entre la chirurgie et la radiothérapie, et non pas seulement après cette dernière (voir récurrences précoces exclues, section 5.3.1);
- étendre l'analyse multi-état sur plusieurs périodes, en incorporant les intervalles : 1) entre la chirurgie et la radiothérapie; 2) entre la radiothérapie et la première récurrence; et 3) depuis la récurrence (le modèle du graphique cité pourra être adapté à cette situation [Albertsen *et al.*, 1998]).

14. Consulter Courgeau et Lelièvre [1989, chapitre V] pour démythifier cette approche; Hougaard [2000, chapitre 6], pour l'appliquer en utilisant les techniques de l'analyse de survie de base (*plus* Mooney et Duval [1993] et Davison et Hinkley [1997, chapitres 3.5 et 7.3] pour obtenir des écarts types ou des intervalles de confiance); et Andersen [2002] pour une approche directe (mais plus poussée) de l'estimation des modèles de risques compétitifs.

RÉFÉRENCES

- Afzelius P, Zedeler K, Sommer H, Mouridsen HT, Blichert-Toft M. Patient's and doctor's delay in primary breast cancer. Prognostic implications. *Acta Oncol* 1994;33(4):345-51.
- Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280(11):975-80.
- Ampil FL, Burton GV, Li BD, Mills GM. Radiotherapy with and without chemotherapy after breast conservation surgery for early stage breast cancer: A review of timing. *Eur J Gynaecol Oncol* 1999;20(4):254-7.
- Andersen PK, Abildstrom SZ, Rosthøj S. Competing risks as a multi-state model. *Stat Methods Med Res* 2002; 11:203-15.
- Aronowitz RA. Do not delay: Breast cancer and time, 1900-1970. *Milbank Q* 2001;79(3):355-86.
- Arriagada R, Lê MG, Rochard F, Contesso G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: Patterns of failure with 15 years of follow-up data. *J Clin Oncol* 1996;14(5):1558-64.
- Association médicale canadienne (AMC). Plus jamais d'attente ! Pour une meilleure gestion des temps d'attente grâce aux points de repère et aux pratiques exemplaires. Rapport provisoire de l'Alliance sur les temps d'attente. Ottawa : Association médicale canadienne; 2005. Disponible à : http://www.cma.ca/index.cfm/ci_id/43436/la_id/2.htm.
- Bahena Huerta J, Labastida Almendaro S, Ayala Hernandez JR, Fernandez Orozco A. [Impact of the interval between surgery and radiotherapy in the initial phases of breast cancer in patients who did not receive systemic adjuvant therapy]. *Ginecol Obstet Mex* 1998;66(3):87-91 (article en espagnol dont le titre original est : Impacto del intervalo entre la cirugía y la radioterapia, en pacientes con cáncer mamario etapas iniciales, sin manejo sistémico adyuvante).
- Benk V, Fisher A, Glazer D, Paszat L. Répercussions des périodes d'attente avant une radiation sur le risque de récurrence locale du cancer du sein : cancer au stade initial sans chimiothérapie (Rapport technologique n° 46). Ottawa : Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé; 2004a. Disponible à : <http://www.ccohta.ca>.
- Benk V, Joseph L, Fortin P, Zhang G, Belisle P, Levinton C, et al. Effect of delay in initiating radiotherapy for patients with early stage breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2004b;16(1):6-11.
- Benk V, Levinton C, Fortin PR, Zhang G, Freeman CR. Effect of delay in initiating radiotherapy for patients with early stage breast cancer: Results of a natural experiment (abstract no. 2055, 41st Annual ASTRO Meeting). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45 (3 Suppl 1):305-6.
- Benk V, Ho V, Fortin PR, Zhang G, Levinton C, Freeman CR. Predictors of delay in starting radiation treatment for patients with early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41(1):109-15.
- Black N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *BMJ* 1996;312(7040): 1215-8.
- Blichert-Toft M, Rose T, Andersen JA, Overgaard M, Axelsson CK, Andersen KW, Mouridsen HT. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: Six years of life-table analysis. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992;11:19-25.
- Chapman JW, Fish EB, Link MA. Competing risks analyses for recurrence from primary breast cancer. *Br J Cancer* 1999;79(9-10):1508-13.
- Chêne G et Thompson SG. Methods for summarizing the risk associations of quantitative variables in epidemiologic studies in a consistent form. *Am J Epidemiol* 1996;144(6):610-21.
- Clark RM, Whelan T, Levine M, Roberts R, Willan A, McCulloch P, et al. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: An update. Ontario Clinical Oncology Group. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(22):1659-64.
- Clark RM, McCulloch PB, Levine MN, Lipa M, Wilkinson RH, Mahoney LJ, et al. Randomized clinical trial to assess the effectiveness of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992;84(9):683-9.
- Clarke DH, Lê MG, Sarrazin D, Lacombe M-J, Fontaine F, Travagli J-P, et al. Analysis of local-regional relapses in patients with early breast cancers treated by excision and radiotherapy: Experience of the Institut Gustave-Roussy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:137-45.
- Cleator S et Ashworth A. Molecular profiling of breast cancer: Clinical implications. *Br J Cancer* 2004; 90:1120-4.
- Cochrane Non-Randomised Studies Methods Group (NR-SMG). Draft chapters for the guidelines on non-randomised studies in Cochrane reviews (mise à jour 2001). Disponible à : <http://www.cochrane.dk/nrsmg/guidelines.htm> (consulté le 8 août 2005).

- Collège des médecins du Québec (CMQ). La gestion de l'accès aux services en radio-oncologie : pour une approche systématique. Énoncé de position. Montréal : le Collège; 2004.
- Conseil québécois de lutte contre le cancer (CQLC). Avis sur les délais dans le traitement chirurgical du cancer. MSSS; 2001. Disponible à : http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/prob_sante/cancer/download.php?id=170618,38,2 (consulté le 11 mai 2004).
- Courgeau D et Lelièvre E. Analyse démographique des biographies. Paris : INED/PUF; 1989.
- Cronin KA et Feuer EJ. Cumulative cause-specific mortality for cancer patients in the presence of other causes: A crude analogue of relative survival. *Stat Med* 2000;19(13):1729-40.
- Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L, Houghton J, Edwards R, Redmond C, et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol* 1994;12(3):447-53.
- D'Eredità G, Giardina C, Martellotta M, Natale T, Ferrarese F. Prognostic factors in breast cancer: The predictive value of the Nottingham Prognostic Index in patients with a long-term follow-up that were treated in a single institution. *Eur J Cancer* 2001;37(5):591-6.
- Davison AC et Hinkley DV. Bootstrap methods and their application. Cambridge : Cambridge University Press; 1997.
- Deeks JJ, Dinnes J, D'Amico RD, Sowden AJ, Sakarovich C, Song F, et al. Evaluating non-randomised intervention studies. *Health Technol Assess* 2003;7(27):1-173.
- Deeks JJ, Altman DG, Bradburn MJ. Statistical methods for examining heterogeneity and combining results from several studies in meta-analysis. Dans : Egger M, Davey Smith G, Altman DG, réd. *Systematic reviews in health care. Meta-analysis in context*. 2^e éd. Londres : BMJ Publishing Group ; 2001 : 285-312 (chapitre 9).
- Delides GS, Garas G, Georgouli G, Jiortzotis D, Lecca J, Liva T, Elemenoglou J. Intralaboratory variations in the grading of breast carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 1982;106(3):126-8.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: An overview of the randomised trials. *Lancet* 2000;355:1757-70.
- Elston CW et Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: Experience from a large study with long-term follow-up. C. W. Elston & I. O. Ellis. *Histopathology* 1991; 19; 403-10. *Histopathology* 2002; 41(3A):151-3.
- Elston CW et Ellis IO, réd. *Systemic pathology*. 3^e éd., vol. 13 : The breast. Churchill Livingstone; 1998: 368-77 [cité dans *Cancer du sein : Lignes directrices sur l'examen anatomopathologique d'échantillons mammaires et le rapport d'examen*, annexe du document « Déterminants de la qualité des programmes organisés de dépistage du cancer du sein » publié par Santé Canada en 2003].
- Elston CW et Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: Experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991;19(5):403-10.
- Elwood JM et Moorehead WP. Delay in diagnosis and long-term survival in breast cancer. *Br Med J* 1980; 280(6227):1291-4.
- Feinstein AR et Horwitz RI. Problems in the "evidence" of "evidence-based medicine". *Am J Med* 1997; 103(6):529-35.
- Feuillade F, Calitchi E, Le Bourgeois JP. Cancer du sein. Facteurs pronostiques et stratégie thérapeutique. Montpellier : Sauramps médical; 1992.
- Fietkau R. [Effects of the time interval between surgery and radiotherapy on treatment results]. *Strahlenther Onkol* 2000;176(10):452-7 (article en allemand dont le titre original est : Einfluss des Zeitintervalls Operation – Strahlentherapie auf die Behandlungsergebnisse).
- Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002a;347(16):1233-41.
- Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, Wickerham DL, Mamounas EP, Fisher ER, et al. Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. *J Clin Oncol* 2002b;20(20):4141-9.
- Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, Poisson R, Redmond C, Margolese RG, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: Results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncology* 1990;8(9):1483-96.
- Fisher B, Bauer M, Margolese R, Poisson R, Pilch Y, Redmond C, et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1985;312(11):665-73.

- Forrest PA, Stewart HJ, Everington D, Prescott RJ, McArdle CS, Harnett AN, et al. Randomised controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of the Scottish trial. *Lancet* 1996;348:708-13.
- Fortin A. Delaying post-operative radiotherapy may increase risk of local recurrence in people with breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2003;29(5):441-3.
- Fortin A, Larochelle M, Laverdière J. Effect of delaying radiotherapy for patients treated by tumorectomy and postop radiotherapy (résumé). Canadian Association of Radiation Oncologists 15th Annual Meeting, Québec; septembre 2001.
- Fortin B, Goldberg MS, Mayo NE, Valois M-F, Scott SC, Hanley J. Waiting time for radiation therapy in breast cancer patients in Quebec from 1992 to 1998. *Healthcare Policy* 2006;1(2):152-67.
- Fourquet A, Dreyfus H, Colombani H, Maher M, Gozy M, Campana F, Vilcoq JR. Influence of surgery-radiotherapy interval on recurrence in breast-conserving treatment of small breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32(Suppl 1):260 (résumé n° 1076).
- Froud PJ, Mates D, Jackson JS, Phillips N, Andersen S, Jackson SM, et al. Effect of time interval between breast-conserving surgery and radiation therapy on ipsilateral breast recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46(2):363-72.
- Gaynor JJ, Feuer EKJ, Tan CC, Wu DH, Little CR, Straus DJ, et al. On the use of cause-specific failure and conditional failure probabilities: Examples from clinical oncology data. *J Am Stat Assoc* 1993;88(422):400-9.
- Gelman R, Gelber R, Henderson IC, Coleman CN, Harris JR. Improved methodology for analyzing local and distant recurrence. *J Clin Oncol* 1990;8(3):548-55.
- Genestie C, Zafrani B, Asselain B, Fourquet A, Rozan S, Validire P, et al. Comparison of the prognostic value of Scarff-Bloom-Richardson and Nottingham histological grades in a series of 825 cases of breast cancer: Major importance of the mitotic count as a component of both grading systems. *Anticancer Res* 1998;18(1B):571-6.
- Gooley TA, Leisenring W, Crowley J, Storer BE. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: New representations of old estimators. *Stat Med* 1999;18(6):695-706.
- Green MS et Symons MJ. A comparison of the logistic risk function and the proportional hazards model in prospective epidemiologic studies. *J Chronic Dis* 1983;36(10):715-23.
- Greenland S. Meta-analysis. Dans : Rothman KJ et Greenland S, réd. *Modern epidemiology*. 2^e éd. Philadelphie : Lippincott Williams & Wilkins; 1998 : 643-73 (chapitre 32).
- Greenland S. Avoiding power loss associated with categorization and ordinal scores in dose-response and trend analysis. *Epidemiology* 1995a;6(4):450-4.
- Greenland S. Problems in the average-risk interpretation of categorical dose-response analyses. *Epidemiology* 1995b;6(5):563-5.
- Greenland S. Invited commentary: A critical look at some popular meta-analytic methods. *Am J Epidemiol* 1994;140(3):290-6.
- Greenland S. Quantitative methods in the review of epidemiologic literature. *Epidemiol Rev* 1987;9:1-30.
- Greenland S et Longnecker MP. Methods for trend estimation from summarized dose-response data, with applications to meta-analysis. *Am J Epidemiol* 1992;135(11):1301-9.
- Grube BJ, Rose CM, Giuliano AE. Local management of invasive breast cancer: Axilla. Dans : Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, réd. *Diseases of the breast*. 3^e éd. Philadelphie : Lippincott Williams & Wilkins; 2004 : 745-84 (chapitre 44).
- Hainsworth PJ, Henderson MA, Bennett RC. Delayed presentation in breast cancer: Relationship to tumour stage and survival. *The Breast* 1993;2:37-41.
- Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, réd. *Diseases of the breast*. 3^e éd. Philadelphie : Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
- Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, réd. *Diseases of the breast*. 2^e éd. Philadelphie : Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
- Harvey JM, de Klerk NH, Sterrett GF. Histological grading in breast cancer: Interobserver agreement and relation to other prognostic factors including ploidy. *Pathology* 1992;24(2):63-8.
- Haustermans K, Fowler J, Geboes K, Christiaens MR, Lerut A, van der Schueren E. Relationship between potential doubling time (Tpot), labeling index and duration of DNA synthesis in 60 esophageal and 35 breast tumors: Is it worthwhile to measure Tpot? *Radiother Oncol* 1998;46(2):157-67.
- Hébert-Croteau N et Villeneuve D. Longer waits for breast cancer surgery in Quebec could be good news. *CMAJ* 2001;165(10):1300-1.
- Hébert-Croteau N, Freeman C, Latreille J, Brisson J. Delay of radiation therapy and outcomes of breast cancer (commentaire sur Huang et al., 2003). *J Clin Oncol* 2004a;22(7):1342-3; author reply : 1343-4.
- Hébert-Croteau N, Freeman CR, Latreille J, Rivard M, Brisson J. A population-based study of the impact of delaying radiotherapy after conservative surgery for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2004b; 88(2):187-96.

- Hébert-Croteau N, Freeman CR, Latreille J, Brisson J. Delay in adjuvant radiation treatment and outcomes of breast cancer: A review. *Breast Cancer Res Treat* 2002;74(1):77-94.
- Hébert-Croteau N, Brisson J, Latreille J, Gariépy G, Blanchette C, Deschênes L. Time trends in systemic adjuvant treatment for node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(5):1458-64.
- Henderson R. Problems and prediction in survival-data analysis. *Stat Med* 1995;14(2):161-84.
- Higgins JPT et Green S, réd. Format of a Cochrane review. Dans : Higgins JPT et Green S, réd. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* 4.2.5; 2005. Disponible à : <http://www.cochrane.org/resources/handbook/hbook.htm> (consulté le 5 août 2005).
- Hosmer DW et Lemeshow S. *Applied survival analysis: Regression modelling of time to event data*. New York : John Wiley and Sons; 1999.
- Hougaard P. *Analysis of multivariate survival data*. New York : Springer-Verlag; 2000.
- Huang J, Barbera L, Brouwers M, Browman G, Mackillop WJ. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. *J Clin Oncol* 2003;21(3):555-63.
- Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, Cirrincione C, McCormick B, Shank B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351(10):971-7.
- Hurst J et Siciliani L. Explaining waiting times variations for elective surgery across OECD countries. *OECD Health Working Papers* no. 7. Paris : OECD; 2003. Disponible à : <http://www.oecd.org/dataoecd/31/10/17256025.pdf> (consulté le 10 novembre 2003).
- Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, d'Angelo T, Steinberg SM, Pierce L, et al. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med* 1995;332(14):907-11.
- Joint Council for Clinical Oncology. *Reducing delays in cancer treatments: Some targets*. Londres : Royal College of Physicians of London; 1993.
- Kaplan EL et Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53(282):457-81.
- Klein JP et Moeschberger ML. *Survival analysis. Techniques for censored and truncated data*. New York : Springer; 1997.
- Lelièvre E et Bringé A. *Manuel pratique pour l'analyse statistique des biographies. Présentation des modèles de durée et utilisation des logiciels SAS, TDA et STATA (édition entièrement bilingue, français et anglais)*. Paris : INED/PUF; 1998.
- Leonard CE, Wood ME, Zhen B, Rankin J, Waitz DA, Norton L, et al. Does administration of chemotherapy before radiotherapy in breast cancer patients treated with conservative surgery negatively impact local control? *J Clin Oncol* 1995;13(12):2906-15.
- Levine M, Walter S, Lee H, Haines T, Holbrook A, Moyer V. Users' guides to the medical literature. IV. How to use an article about harm. *JAMA* 1994;271(20):1615-9.
- Lichter AS, Lippman ME, Danforth DN Jr, d'Angelo T, Steinberg SM, deMoss E, et al. Mastectomy versus breast-conserving therapy in the treatment of stage I and II carcinoma of the breast: A randomized trial at the National Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1992;10(6):976-83.
- Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, Lindgren A, Tabár L, Nordgren H, Adami HO. 10-year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: A randomized trial. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2326-33.
- Liljegren G, Lindgren A, Bergh J, Nordgren H, Tabár L, Holmberg L. Risk factors for local recurrence after conservative treatment in stage I breast cancer. Definition of a subgroup not requiring radiotherapy. *Ann Oncol* 1997;8(3):235-41.
- Loke YK, Rice D, Herxheimer A, réd. (pour le compte du Cochrane Adverse Effects Subgroup). Appendix 6b. Including adverse effects. Dans : Higgins JPT et Green S, réd. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* 4.2.5; 2005. Disponible à : <http://www.cochrane.org/resources/handbook/hbook.htm> (consulté le 5 août 2005).
- Mackillop WJ, Huang J, Barbera L, Brouwers M, Browman G. In Reply. *J Clin Oncol* 2004;22(7):1343-4.
- Mackillop WJ, Bates JH, O'Sullivan B, Withers HR. The effect of delay in treatment on local control by radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34(1):243-50.
- Mackillop WJ, Fu H, Quirt CF, Dixon P, Brundage M, Zhou Y. Waiting for radiotherapy in Ontario. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30(1):221-8.
- Malmström P, Holmberg L, Anderson H, Mattsson J, Jönsson P-E, Tennvall-Nittby L, et al. Breast conservation surgery, with and without radiotherapy, in women with lymph node-negative breast cancer: A randomised clinical trial in a population with access to public mammography screening. *Eur J Cancer* 2003;39(12):1690-7.
- Mayo NE, Scott SC, Shen N, Hanley J, Goldberg MS, MacDonald N. Waiting time for breast cancer surgery in Quebec. *CMAJ* 2001;164(8):1133-8.

- McCormick B, Norton L, Yao TJ, Yahalom J, Petrek JA. The impact of the sequence of radiation and chemotherapy on local control after breast-conserving surgery. *Cancer J Sci Am* 1996;2(1):39.
- Means B, Nigam A, Zarrow M, Loftus EF, Donaldson MS. Autobiographical memory for health-related events. National Center for Health Statistics. Vital and Health Statistics, Series 6: Cognition and survey measurement; n° 2; 1989.
- Meek AG, Park TL, Weiss TA, Bethune WA. Effect of delayed radiation therapy on local control in breast conservation therapy. *Radiology* 1996;200(3):615-9.
- Michel-Langlet P, Raoul Y, Martin D. *Oncologie radiothérapique*. Paris : Masson; 1996.
- Mickey J et Greenland S. A study of the impact of confounder selection criteria on effect estimation. *Am J Epidemiol* 1989;129:125-37.
- Mooney CZ et Duval RD. Bootstrapping. A nonparametric approach to statistical inference. Newbury Park, CA : Sage; 1993.
- Morrow M et Harris JR. Local management of invasive cancer: Breast. Dans : Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, réd. *Diseases of the breast*. 3^e éd. Philadelphie : Lippincott Williams & Wilkins; 2004 : 719-44 (chapitre 43).
- National Cancer Institute (NCI). Adjuvant radiation and chemotherapy. Site Internet [PDQ (Physician Data Query) – NCI's comprehensive cancer database] : Breast cancer PDQ: Treatment. Health professional version, section Stage I, II, IIIA, and Operable IIIC Breast Cancer, rubrique Timing of primary and adjuvant therapy. Disponible à : http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/Health-Professional/page7#Section_269 (mise à jour du 18 août 2005) (consulté le 28 septembre 2005).
- Nixon AJ, Recht A, Neuberg D, Connolly JL, Schnitt S, Abner A, Harris JR. The relation between the surgery-radiotherapy interval and treatment outcome in patients treated with breast-conserving surgery and radiation therapy without systemic therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30(1):17-21.
- Osborne MP. Breast anatomy and development. Dans : Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, réd. *Diseases of the breast*. 3^e éd. Philadelphie : Lippincott Williams & Wilkins; 2004 : 3-14 (chapitre 1).
- Pepe MS et Mori M. Kaplan-Meier, marginal or conditional probability curves in summarizing competing risks failure time data? *Stat Med* 1993;12(8):737-51.
- Perron L, Major D, Hébert-Croteau N, Brisson J. Surveillance de la lutte contre le cancer du sein : évolution, entre 1993 et 1998, de l'étendue de la maladie au moment du diagnostic, des procédures d'investigation, du traitement et de la survie relative. Québec : Institut national de santé publique du Québec; 2005.
- Pettiti DB. Meta-analysis, decision analysis, and cost-effectiveness analysis. *Methods for quantitative synthesis in medicine*. 2^e éd. New York : Oxford University Press; 2000.
- Pocock SJ, Clayton TC, Altman DG. Survival plots of time-to-event outcomes in clinical trials: Good practice and pitfalls. *Lancet* 2002;359:1686-9.
- Poggi MM, Danforth DN, Sciuto LC, Smith SL, Steinberg SM, Liewehr DJ, et al. Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: The National Cancer Institute Randomized Trial. *Cancer* 2003;98(4):697-702.
- Punglia RS, Kuntz KM, Lee JH, Recht A. Radiation therapy plus tamoxifen versus tamoxifen alone after breast-conserving surgery in postmenopausal women with stage I breast cancer: A decision analysis. *J Clin Oncology* 2003;21(12):2260-7.
- Rajan R, Joseph L, Mailhot V, Belisle P, Penrod J, Benk V. Risk of local recurrence with delays in adjuvant radiotherapy for women with stage I or II breast cancer: An historical cohort study. *Proc ASCO* 2000;19:A306. Disponible à : http://www.asco.org/ac/1,1003,12-002635-00_18-002-00_19-003,00.asp.
- Rasuli P. Breast cancer diagnosis: What are we waiting for? *CMAJ* 2001;165(3):303-4.
- Recht A. Impact on outcome of delay in starting radiotherapy (commentaire sur Huang et al., 2003). *J Clin Oncol* 2004;22(7):1341-2; author reply : 1343-4.
- Recht A, Come SE, Henderson IC, Gelman RS, Silver B, Hayes DF, et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 1996;334(21):1356-61.
- Renton SC, Gazet J-C, Ford HT, Corbishley C, Sutcliffe R. The importance of the resection margin in conservative surgery for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1996;22(1):17-22.
- Richards MA, Smith P, Ramirez AJ, Fentiman IS, Rubens RD. The influence on survival of delay in the presentation and treatment of symptomatic breast cancer. *Br J Cancer* 1999a;79(5-6):858-64.
- Richards MA, Westcombe AM, Love SB, Littlejohns P, Ramirez AJ. Influence of delay on survival in patients with breast cancer: A systematic review. *Lancet* 1999b;353:1119-26.
- Ries L. Breast cancer stage distribution. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(19):1435.
- Roses DF, réd. *Breast cancer*. New York : Churchill Livingstone; 1999.
- Rothman KJ et Greenland S. Measures of disease frequency. Dans : Rothman KJ et Greenland S, réd. *Modern epidemiology*. 2^e éd. Philadelphie : Lippincott Williams & Wilkins; 1998a : 29-46 (chapitre 3).

- Rothman KJ et Greenland S. Cohort studies. Dans : Rothman KJ et Greenland S, réd. *Modern epidemiology*. 2^e éd. Philadelphie : Lippincott Williams & Wilkins; 1998b : 79-91 (chapitre 6).
- Rothman KJ et Greenland S. Approaches to statistical analysis. Dans : Rothman KJ et Greenland S, réd. *Modern epidemiology*. 2^e éd. Philadelphie : Lippincott Williams & Wilkins; 1998c : 181-200 (chapitre 12).
- Ruo Redda MG, Verna R, Guarneri A, Sannazzari GL. Timing of radiotherapy in breast cancer conserving treatment. *Cancer Treat Rev* 2002;28(1):5-10.
- Sanmartin CA. Toward standard definitions for waiting times. *Healthcare Management Forum* 2003;49-53.
- Sarrazin D, Lê MG, Arriagada R, Contesso G, Fontaine F, Spielmann M, et al. Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. *Radiother Oncol* 1989;14(3):177-84.
- Sarrazin D, Lê MG, Rouesse J, Contesso G, Petit JY, Lacour J, et al. Conservative treatment versus mastectomy in breast cancer tumors with macroscopic diameter of 20 millimeters or less. The experience of the Institut Gustave-Roussy. *Cancer* 1984;53(5):1209-13.
- Sarrazin D, Lê MG, Fontaine MF, Arriagada R. Conservative treatment versus mastectomy in T1 or small T2 breast cancer—A randomized clinical trial. Dans : Harris JR, Hellman S, Silen W, réd. *Conservative management of breast cancer*. Philadelphie, PA : Lippincott; 1983 : 101-11 (chapitre 11).
- Schemper M et Smith TL. A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Control Clin Trials* 1996; 17(4):343-6.
- Schulgen G, Schmoor C, Sauerbrei W, Schumacher M. A note on estimating local recurrence rates in clinical trials on the treatment of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998;49(1):87-91.
- Shen N, Mayo NE, Scott SC, Hanley JA, Goldberg MS, Abrahamowicz M, Tamblyn R. Factors associated with pattern of care before surgery for breast cancer in Quebec between 1992 and 1997. *Med Care* 2003;41(12):1353-66.
- Slotman BJ, Meyer OW, Njo KH, Karim AB. Importance of timing of radiotherapy in breast conserving treatment for early stage breast cancer. *Radiother Oncol* 1994;30(3):206-12.
- Snijders TAB et Bosker RJ. Multilevel analysis. An introduction to basic and advanced multilevel modeling. Londres : Sage; 1999.
- Société canadienne du cancer (SCC). Nombre estimé de nouveaux cas pour les principaux sièges ou types de cancer, selon le sexe au Québec et au Canada, en 2005. SCC ; 2006. Disponible à : http://www.cancer.ca/ccs/internet/standardpf/0,2939,3649_317124__langId-fr,00.html (consulté le 2 février 2006).
- Solin LJ, Harris EER, Orel SG, Glick JH. Local-regional recurrence after breast conservation treatment or mastectomy. Dans : Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, réd. *Diseases of the breast*. 3^e éd. Philadelphie : Lippincott Williams & Wilkins; 2004 : 1067-87 (chapitre 67).
- Steeg PS. Control of invasion and metastasis. Dans : Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. *Diseases of the breast*. 3^e éd. Philadelphie : Lippincott Williams & Wilkins; 2004 : 459-72 (chapitre 28).
- Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer. *CMAJ* 1998;158(3 Suppl):S1-83.
- Stefoski Mikeljevic J, Haward R, Johnston C, Crellin A, Dodwell D, Jones A, et al. Trends in postoperative radiotherapy delay and the effect on survival in breast cancer patients treated with conservation surgery. *Br J Cancer* 2004;90(7):1343-8.
- Straus K, Lichter A, Lippman M, Danforth D, Swain S, Cowan K, et al. Results of the National Cancer Institute Early Breast Cancer Trial. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992;11:27-32.
- Thompson SG. Why and how sources of heterogeneity should be investigated. Dans : Egger M, Davey Smith G, Altman DG, réd. *Systematic reviews in health care. Meta-analysis in context*. 2^e éd. Londres : BMJ Publishing Group; 2001 : 157-75 (chapitre 9).
- Trovò MG, Gigante M, Roncadin M, Arcicasa M, Bortolus R. [Timing of radiotherapy in the treatment of breast carcinoma. Review of the literature]. *Ann Ital Chir* 1999;70(3):371-6 (article en italien dont le titre original est : Timing della radioterapia nel trattamento del carcinoma mammario. Revisione della letteratura).
- Turnbull BW. The empirical distribution function with arbitrarily grouped, censored and truncated data. *Journal of the Royal Statistical Society, Series B* 1976;38:290-5.
- Uppsala-Örebro Breast Cancer Study Group. Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: A randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 1990;82(4):277-82.
- Van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(25):1999-2009.
- Van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, Legrand C, Sylvester RJ, Tong D, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(14):1143-50.

- Van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, Lerut T, Mignolet F, Olthuis G, et al. Randomized clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in stage I and II breast cancer, EORTC 10801 trial. *J Natl Cancer Inst Monograph* 1992a;11:15-8.
- Van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, Lerut T, Mignolet F, Olthuis G, et al. Factors influencing local relapse and survival and results of salvage treatment after breast-conserving therapy in operable breast cancer: EORTC Trial 10801, breast conservation compared with mastectomy in TNM stage I and II breast cancer. *Eur J Cancer* 1992b;28A(4-5):801-5.
- Van Houwelingen HC, Arends LR, Stijnen T. Advanced methods in meta-analysis: Multivariate approach and meta-regression (tutoriel en biostatistique). *Stat Med* 2002;21(4):589-624.
- Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(16):1227-32.
- Veronesi U, Salvadori B, Luini A, Greco M, Saccozzi R, del Vecchio M, et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomised trials on 1973 patients. *Eur J Cancer* 1995;31A(10):1574-9.
- Veronesi U, Luini A, del Vecchio M, Greco M, Galimberti V, Merson M, et al. Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N Engl J Med* 1993;328(22):1587-91.
- Veronesi U, Saccozzi R, del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M, et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med* 1981;305(1):6-11.
- Veronesi U, Banfi A, Saccozzi R, Salvadori B, Zucali R, Uslenghi C, et al. Conservative treatment of breast cancer: A trial in progress at the Cancer Institute of Milan. *Cancer* 1977;39(Suppl 6):2822-6.
- Vinh-Hung V, Voordeckers M, Van de Steene J, Soete G, Lamote J, Storme G. Omission of radiotherapy after breast-conserving surgery: Survival impact and time trends. *Radiother Oncol* 2003;67(2):147-58.
- Vujovic O, Yu E, Cherian A, Dar RA, Stitt L, Perera F. Eleven-year follow-up results in the delay of breast irradiation after conservative breast surgery in node-negative breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(3):760-4.
- Vujovic O, Perera F, Dar AR, Stitt L, Yu E, Voruganti SM, Truong PT. Does delay in breast irradiation following conservative breast surgery in node-negative breast cancer patients have an impact on risk of recurrence? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40(4):869-74.
- Wallgren A, Bernier J, Gelber RD, Goldhirsch A, Roncadin M, Joseph D, Castiglione-Gertsch M. Timing of radiotherapy and chemotherapy following breast-conserving surgery for patients with node-positive breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35(4):649-59.
- Webb S. Optimum parameters in a model for tumor control probability including interpatient heterogeneity. *Phys Med Biol* 1994;39:1895-914.
- Whelan TJ, Olivetto I, Levine M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: Breast radiotherapy after breast-conserving surgery (summary of the 2003 update). *CMAJ* 2003;168(4):437-9.
- Whelan TJ, Levine M, Julian J, Kirkbride P, Skingley P. The effects of radiation therapy on quality of life of women with breast carcinoma: Results of a randomized trial. Ontario Clinical Oncology Group. *Cancer* 2000;88(10):2260-6.
- Whelan TJ, Levine M, Gafni A, Sanders K, Willan A, Mirsky D, et al. Mastectomy or lumpectomy? Helping women make informed choices. *J Clin Oncol* 1999;17(6):1727-35.
- Whelan T, Clark RM, Levine MN, Willan A, McCulloch P, Lipa M, Wilkinson RH. The effect of delay in initiating radiotherapy post-lumpectomy on local breast recurrence [résumé n° 2005]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36(Suppl 1):280.
- Woodward WA, Strom EA, Tucker SL, McNeese MD, Perkins GH, Schechter NR, et al. Changes in the 2003 American Joint Committee on Cancer staging for breast cancer dramatically affect stage-specific survival. *J Clin Oncol* 2003;21(17):3244-8.
- Wyatt RM, Beddoe AH, Dale RG. The effects of delays in radiotherapy treatment on tumour control. *Phys Med Biol* 2003;48(2):139-55.
- Yang M. A review of random effects modelling in SAS (release 8.2). Centre for Multilevel Modelling, Institute of Education, University of London, R.-U.; 2003. Disponible à : <http://multilevel.ioe.ac.uk/softrev/reviewsas.pdf> (consulté le 24 juin 2005).

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

Québec

