Utilisation de la bille radioactive pour la localisation préopératoire de tumeurs mammaires non palpables

Note informative rédigée par **Julie Lessard**

Faits saillants

Le programme de dépistage du cancer du sein permet la détection de tumeurs mammaires souvent non palpables à des stades précoces. Dans la majorité de ces cas, le traitement prescrit consistera en une chirurgie mammaire conservatrice visant la résection complète de la tumeur tout en obtenant une marge de résection négative. Les tumeurs non palpables doivent être localisées par un radiologiste qui insérera un repère au site tumoral avant l'intervention chirurgicale. Le repère couramment utilisé est un harpon fixé à un fil métallique.

L'utilisation du harpon peut comporter certains inconvénients. Des marges positives, lesquelles augmentent les risques de récidive, ont souvent été rapportées. Une chirurgie minimale est souhaitée pour préserver le sein de la patiente. La localisation à l'aide du harpon pose un défi au chirurgien qui doit souvent estimer la position du harpon lequel peut se déplacer. De plus, le harpon doit être posé le matin même de la chirurgie. Cela requiert la coordination des équipes de radiologie et de chirurgie.

Une technologie de localisation des tumeurs non palpables à l'aide d'une bille d'iode radioactif est utilisée par certains établissements dans le monde. Cette bille est insérée au site de la tumeur de la même façon que le harpon, mais elle peut être installée jusqu'à cinq jours avant la chirurgie. La bille émet un signal radioactif détecté par une sonde gamma que le chirurgien utilise pour la localiser précisément.

Devant l'intérêt croissant pour la technique de la bille radioactive pour la localisation des tumeurs mammaires non palpables, la Direction québécoise de cancérologie (DQC)[1] du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a demandé à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) d'examiner les données scientifiques relatives à l'efficacité et à l'innocuité de cette technologie en vue d'une éventuelle implantation dans le réseau québécois de la santé. L'aspect organisationnel a aussi été évalué.

La recherche de la littérature a conduit à une sélection limitée d'études dont la qualité méthodologique est jugée de « bonne » à « passable ». Selon ce que rapportent ces études, la localisation à la bille radioactive semble équivalente à la localisation au harpon en ce qui a trait à l'efficacité. Quant à l'innocuité, peu de complications et d'effets indésirables ont été rapportés malgré la nature radioactive du repère. Le principal avantage est la flexibilité qu'apporte le délai de pose du repère, ce qui facilite la planification des horaires de radiologie et de chirurgie. L'utilisation de cette technologie, réglementée en fonction de sa nature radioactive, implique l'action des départements de chirurgie, de radiologie, de pathologie et de médecine nucléaire.

[1] Devenue la Direction générale de cancérologie (DGC), le 7 décembre 2015.

La note informative est destinée à soutenir la prise de décision dans un contexte où les échéanciers sont serrés et où la prise de décision ne nécessite pas l'analyse approfondie de données contextuelles (défis organisationnels, économiques, éthiques, juridiques et sociaux). Elle ne contient aucune recommandation. Son délai de production est de 3 à 6 mois.

Le contenu de la présente publication a été rédigé et édité par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

Ce document est accessible en ligne dans la section *Publications* du site Web de l'INESSS.

Équipe de projet

Auteurs
Julie Lessard, Ph. D.

Médecin conseil
Bernard Lespérance, M.D.

Direction
Michèle de Guise, M.D.

Coordination scientifique
Khalil Moqadem, M.B.A., Ph. D.

Recherche d'information scientifique
Caroline Dion, M.B.S.I, *bibl. prof.*

Soutien documentaire
Micheline Paquin, *tech. doc.*

Édition

Responsable
Renée Latulippe

Coordination
Véronique Baril

Révision linguistique
Madeleine Fex

Traduction
Jocelyne Lauzière

Vérification bibliographique
Denis Santerre

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2016
Bibliothèque et Archives Canada, 2016
ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550-75251-6 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2016

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

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Utilisation de la bille radioactive pour la localisation préopératoire de tumeurs mammaires non palpables. Note informative rédigé par Julie Lessard. Québec, Qc : INESSS; 2015; 39p.

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

Lecteurs externes

La lecture externe est l'un des mécanismes utilisés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes valident les aspects méthodologiques de l'évaluation, de même que l'exactitude du contenu, en fonction de leur domaine d'expertise respectif.

Les lecteurs externes de la présente note informative sont :

Dr Normand Gervais, chirurgien, Centre hospitalier régional du Grand-Portage (CHRGP)

Dre Érica Patocskai, chirurgienne oncologue, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Dre Louise Provencher, chirurgienne oncologue, CHU de Québec

Dre Caroline Samson, radiologiste, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal (HSCM)

Dr Danh Tran-Thanh, pathologiste, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Autres contributions

Outre les lecteurs externes, l'Institut tient aussi à remercier les personnes suivantes qui ont contribué à la préparation de ce rapport en fournissant soutien, information et conseils clés :

Professionnels de l'INESSS

Jim Boulanger, Ph. D., coordonnateur scientifique, Unité d'évaluation en cancérologie

Alicia Framarin, M.D, M. Sc., professionnelle scientifique principale, direction des services de santé et de l'évaluation des technologies

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO)

Direction

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

Dr Ghislain Cournoyer, vice-président, hématologue et oncologue médical, Hôpital régional de Saint-Jérome (CSSS de Saint-Jérome)

M. Jim Boulanger, Ph. D., coordonnateur scientifique, Unité d'évaluation en cancérologie (INESSS)

Membres

Mme Karine Almanric, pharmacienne, Hôpital de la Cité-de-la-Santé (CSSS de Laval)

Dr Jean-Sébastien Aucoin, hématologue et oncologue médical, Centre hospitalier affilié universitaire régional (CSSS de Trois-Rivières)

M. Gino Boily, Ph. D., professionnel scientifique, Unité d'évaluation en cancérologie (INESSS)

M. Philippe Bouchard, pharmacien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Dr Alexis Bujold, radio-oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Mme Vanessa Dufour, Ph. D., professionnel scientifique, Unité d'évaluation en cancérologie (INESSS)

Dr Normand Gervais, chirurgien oncologue, Centre hospitalier régional du Grand-Portage (CSSS de Rivière-du-Loup)

Mme Marie-Pascale Guay, pharmacienne, Hôpital général juif

Dr Bernard Lespérance, hématologue et oncologue médical, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, médecin conseil de l'Unité d'évaluation en cancérologie (INESSS)

Mme Nathalie Letarte, pharmacienne, Hôpital Notre-Dame (CHUM), représentante du Programme de gestion thérapeutique des médicaments

Dr Ari Meguerditchian, chirurgien oncologue, Hôpital Royal Victoria

Dr Jean-François Ouellet, chirurgien oncologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)

Dr Raghu Rajan, hématologue et oncologue médical, Hôpital général de Montréal (CUSM)

Dr Benoît Samson, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles-Le Moyne (CSSS Champlain – Charles-Le Moyne)

Dr François Vincent, radio-oncologue, Centre hospitalier affilié universitaire régional (CSSS de Trois-Rivières)

Déclaration d'intérêts

Aucun conflit d'intérêts pour les lecteurs externes et les membres de l'unité d'évaluation en cancérologie (UÉC) ayant participé à ce document.

Responsabilité

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

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ i
SUMMARY iii
SIGLES ET ACRONYMES iv
GLOSSAIRE v
INTRODUCTION 1
1 QUESTIONS D'ÉVALUATION 3
2 DESCRIPTION DE L'INTERVENTION 4
2.1 Tumeurs du sein non palpables 4
2.2 Chirurgie mammaire conservatrice 4
2.3 Techniques de localisation des tumeurs non palpables 5
2.3.1 Localisation au harpon 5
2.3.2 Localisation radioguidée au ^{99m}Tc 6
2.3.3 Localisation par échographie peropératoire 6
2.3.4 Localisation à la bille radioactive d'iode-125 7
3 MÉTHODES 8
4 RÉSULTATS 9
4.1 Qualité des études retenues 9
4.1.1 Revues systématiques 9
4.1.2 Essai clinique randomisé 10
4.1.3 Études observationnelles 11
4.1.4 Autres données : guides de pratique et évaluation économique 12
4.2 Efficacité de la localisation à la bille radioactive 12
4.2.1 Capacité de localisation du repère et de la tumeur 12
4.2.2 Marges de résection obtenues 13
4.2.3 Taux de réexcision intraopératoire et de réopération 14
4.2.4 Volume de tissu excisé 16
4.2.5 Succès de la biopsie du ganglion sentinelle 17
4.3 Innocuité de la localisation à la bille radioactive 17
4.3.1 Complications relatives à la pose du repère 17
4.3.2 Douleur ressentie par les patientes lors de la pose du repère 20
4.3.3 Satisfaction des patients à l'égard de l'intervention 20
4.3.4 Exposition à la radiation 21
4.4 Organisation des services avec la localisation à la bille 23

4.4.1 Durée des interventions et planification des horaires....23
4.4.2 Appréciation de la méthode de localisation par les radiologistes, les chirurgiens et les pathologistes....24
4.4.3 Gestion de la radioactivité et formation du personnel....25
4.4.4 Aperçu des coûts associés à l'utilisation des billes radioactives....26
DISCUSSION....28
CONCLUSION....32
ANNEXE A STRATÉGIE DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE....33
ANNEXE B DIAGRAMME DE SÉLECTION DES ÉTUDES....34
RÉFÉRENCES....35

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Paramètres examinés en vue de répondre aux questions d'évaluation 3
Tableau 2 Compilation du nombre d'études en fonction du type d'études 9
Tableau 3 Liste des revues systématiques et des paramètres évalués 10
Tableau 4 Essai clinique randomisé 10
Tableau 5 Liste des études et des paramètres évalués 11
Tableau 6 Taux de succès* de localisation des repères et des lésions 13
Tableau 7 Résultats des revues systématiques sur la qualité des marges de résection obtenues 13
Tableau 8 Résultats des études portant sur la qualité des marges de résection obtenues 14
Tableau 9 Résultats des études portant sur les taux de réexcision intraopératoire 15
Tableau 10 Résultats des taux de réopération rapportés dans les revues systématiques 15
Tableau 11 Résultats des taux de réopération des études observationnelles et descriptives 16
Tableau 12 Résultats des études portant sur les volumes des tissus excisés 17
Tableau 13 Complications associées à la localisation à la bille 18
Tableau 14 Données des études sur la dose de radioactivité émise par la bille lors de la pose et information relative à la dose 22
Tableau 15 Durée des interventions de pose du repère et de chirurgie 23

FIGURE

Figure 1 Trajet de la bille radioactive dans les différents départements 26

RÉSUMÉ

Le cancer du sein est le cancer ayant la plus haute incidence chez les femmes au Canada. Les programmes de dépistage du cancer du sein offerts au pays ont contribué à offrir une détection des cancers à des stades précoces. Très souvent, ces derniers ne sont pas palpables et ne peuvent être détectés que par des examens d'imagerie tels que la mammographie. Le traitement généralement suggéré pour ces tumeurs est la chirurgie mammaire conservatrice, laquelle vise à enlever la tumeur tout en conservant le sein, à l'opposé de la mastectomie totale où l'ablation du sein en entier est réalisée.

La chirurgie visant l'exérèse d'une tumeur non palpable requiert une étape préopératoire de localisation de cette tumeur par un radiologiste qui insère un repère au site tumoral. Le harpon, un repère en forme de crochet muni d'un fil métallique, constitue la modalité de référence, bien que plusieurs inconvénients aient été associés à son utilisation. Sur le plan de l'efficacité, les taux de marge positive sont souvent critiqués dans les études, où ils sont jugés élevés. Le harpon risque aussi de se déplacer, ce qui requiert de l'installer le matin même de la chirurgie. La coordination nécessaire des équipes de radiologie et de chirurgie alourdit la planification des horaires.

La technologie de la localisation à l'aide de la bille radioactive a été élaborée au début des années 2000. Elle consiste à insérer un grain radioactif, conçu à l'origine pour le traitement des cancers de la prostate (curiethérapie à faible dose). Ce grain, aussi appelé bille, émet un signal radioactif pouvant être détecté par une sonde gamma que le chirurgien utilise pour localiser la bille et, par conséquent, la tumeur. Cette technologie pourrait pallier certains inconvénients de la localisation au harpon.

La localisation à la bille radioactive des tumeurs mammaires non palpables suscite un intérêt dans le milieu médical québécois. C'est dans ce contexte que la Direction générale de cancérologie (DGC) a demandé à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) d'examiner la littérature pertinente sur l'efficacité et l'innocuité de cette méthode par rapport à la localisation au harpon. L'INESSS a ainsi évalué des paramètres relatifs à l'efficacité de la technologie, tels que la capacité de localisation des repères et des tumeurs et les marges de résection obtenues à la suite de l'intervention, de même que des paramètres relatifs à son innocuité, par exemple les complications possibles et l'exposition des patientes et du personnel soignant à la radiation.

La revue de la littérature, réalisée à l'aide des bases de données PubMed, Embase et Cochrane Library, a permis de répertorier trois revues systématiques, dont une revue comportant une méta-analyse comparant la bille au harpon, six études observationnelles, quatre guides de pratique et une évaluation économique. Les revues systématiques incluent un total de 15 études, en plus des données d'un seul essai clinique randomisé (ECR) qui a comparé la localisation à la bille à celle au harpon.

Selon les preuves retenues, la localisation à la bille radioactive semble équivalente sinon supérieure à la localisation au harpon sur le plan de l'efficacité. Elle permet de localiser avec succès les tumeurs, tout en permettant d'obtenir des marges de résection négatives dans des proportions égales ou supérieures à celles obtenues à l'aide du harpon. Peu de complications dues à son utilisation ont été rapportées et sa nature radioactive n'a pas entraîné de problème particulier. Une gestion adéquate de la radiation permet toutefois une utilisation sécuritaire ainsi

que des niveaux d'exposition des patientes et du personnel sous les normes canadiennes et internationales. Un avantage organisationnel fréquemment mentionné dans les études, bien qu'il ne soit pas soutenu par des données robustes, est la flexibilité observée dans la planification des horaires des équipes de radiologie et de chirurgie.

SUMMARY

Use of radioactive seeds for the preoperative localization of non-palpable breast tumours

Breast cancer is the cancer with the highest incidence among women in Canada. The breast cancer screening programs offered across the country have contributed to detecting cancers at early stages. Very often, these cancers are not palpable and may be detected only with imaging tests such as a mammogram. The generally recommended treatment for these tumours is breast-conserving surgery, which is designed to excise the tumour while conserving the breast, as opposed to total mastectomy, which involves removing the entire breast.

Surgery to excise a non-palpable tumour requires the preoperative step of locating the tumour by a radiologist, who inserts a marker into the tumour site. The use of the metal hookwire as a marker is the current standard of treatment, even though it has been associated with a number of disadvantages. With respect to effectiveness, the positive margin rates are often criticized in studies, where they are considered to be high. The hookwire is also liable to migrate, which means that it must be implanted the morning of surgery. The need to coordinate the radiology and surgery teams complicates scheduling.

The technology of radioactive seed localization was developed in the early 2000s. It involves implanting a small radioactive seed, originally designed for the treatment of prostate cancers (low-dose-rate brachytherapy). This seed emits a radioactive signal detectable by a gamma probe that the surgeon uses to locate the seed and therefore the tumour. This technology could make up for some of the disadvantages of wire localization.

Radioactive seed localization for non-palpable breast tumours has sparked interest in the medical field in Québec. That is why the Direction générale de cancérologie (DGC) asked the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) to review the relevant literature on the effectiveness and safety of this method compared with wire localization. INESSS assessed the effectiveness parameters of this technology, such as the ability to locate the markers and tumours, and the resection margins achieved through the procedure, as well as its safety parameters, such as the potential complications and the radiation exposure of patients and hospital staff.

A review of the literature carried out in PubMed, Embase and the Cochrane Library identified three systematic reviews, including one with a meta-analysis comparing seed and wire localization, six observational studies, four practice guidelines and an economic analysis. The systematic reviews included a total of 15 studies, in addition to the data from a single randomized controlled trial (RCT), which compared seed localization with wire localization.

The evidence on its effectiveness suggests that radioactive seed localization is equivalent if not superior to wire localization. It successfully locates tumours, while obtaining negative resection margins in equal or greater proportions to those achieved with the hookwire. Few complications due to its use were reported and its radioactive nature led to no particular problems. Nevertheless, proper radiation management ensures safe use as well as patient and staff exposure levels below Canadian and international standards. An organizational benefit frequently mentioned in the studies, although not supported by robust data, is the flexibility observed in planning the schedules for the radiology and surgery teams.

SIGLES ET ACRONYMES

^{99m}Tc	Technétium 99^{m}
CCIS	Carcinome canalaire in situ
CHUM	Centre hospitalier de l'Université de Montréal
Ci	Curie
CIPR	Commission internationale de protection radiologique
cm	Centimètre
DGC	Direction générale de cancérologie
DM	Différence moyenne
ECR	Essai clinique randomisé
IC 95 %	Intervalle de confiance à 95 %
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
keV	Kiloélectronvolt
mm	Millimètre
mrem	Millirem
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
R-AMSTAR	*Revised-Assessing the Methodological Quality of Systematic Review*
RC	Rapport de cote
ROLL	*Radioguided occult lesion localization*
ROLLIS	*Radioguided occult lesion localization using iodine-125 seed(s)*
SEER	*Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*
STROBE	*STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology*

GLOSSAIRE

Becquerel

Unité de radioactivité qui, dans le système international, a remplacé le curie [Delamare *et al.*, 2002].

Cautérisation

Destruction d'un tissu à l'aide d'un cautère ou de substances caustiques. La cautérisation se fait par brûlure thermique ou par action d'un courant électrique [OQLF, 2004].

Curie

Unité de radioactivité définie comme la quantité de tout radioélément dans lequel le nombre de désintégration par seconde est de $3,7 \times 10^{10}$. Dans le système international, il est remplacé par le becquerel [Delamare *et al.*, 2002].

Demi-vie[2]

Temps nécessaire pour qu'une quantité donnée d'une substance diminue de moitié. La demi-vie physique d'une substance radioactive est le temps au bout duquel la moitié de cette substance s'est désintégrée.

Échogénicité

Caractère d'une lésion ou d'un tissu mou qui génère une image riche en échos [OQLF, 1999].

Mastologie

Branche de la médecine qui étudie le sein et ses maladies [OQLF, 1999].

Nanocolloïde

Substance composée de très petites particules, dont au moins une de leurs dimensions mesure entre 1 et 100 nanomètres, qui sont dispersées de manière homogène dans un matériau [OQLF, 2005].

Rem

De l'anglais *roentgen equivalent man*, unité d'équivalent de dose, utilisée en radioprotection. [OQLF, 1998].

Sievert (Sv)

Unité d'équivalent de dose absorbée en biologie, du système international, valant 100 rem. Le Sv a remplacé le rem [Delamare *et al.*, 2002].

Stéréotaxie

Méthode de repérage géométrique dans les trois dimensions de l'espace qui permet de déterminer avec précision à partir d'un point, par imagerie médicale, le volume et le site exact

[2] Définition tirée de l'Encyclopédie Larousse, disponible à : http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/p%C3%A9riode/15272.

d'une région du corps, d'une masse tissulaire ou d'une structure anatomique à des fins diagnostiques ou thérapeutiques [OQLF, 2000].

Technétium 99^{m} (^{99m}Tc)

Radio-isotope de période 6 heures, émetteur γ de 142 keV qui est utilisé en médecine nucléaire comme traceur pour la scintigraphie et comme marqueur pour les examens de laboratoire [OQLF, 1999].

INTRODUCTION

Le cancer du sein est le premier cancer en importance chez la femme aussi bien au Canada qu'au Québec[3]. Il serait la cause d'environ 5 000 décès par année au Canada et de 1 350 décès par année au Québec[4]. Le programme de dépistage du cancer du sein a contribué à augmenter considérablement le nombre de cancers du sein détectés à un stade précoce ce qui permet alors un traitement optimisé ainsi qu'une augmentation des chances de survie. Selon les estimations canadiennes pour l'année 2015, environ 25 % des nouveaux cas de cancer chez les femmes, ce qui correspond à près de 25 000 femmes, seraient des cancers du sein[2]. Au Québec, 6 000 nouveaux diagnostics de cancers du sein sont recensés chaque année chez les femmes[3]. Environ le tiers de ces tumeurs sont des tumeurs non palpables qui ne sont visibles que lors d'examens d'imagerie, notamment la mammographie [Miller *et al.*, 2014; Lovrics *et al.*, 2009; Paajanen *et al.*, 2006]. Le traitement du cancer du sein détecté à un stade précoce consiste, dans la majorité des cas, en une chirurgie mammaire conservatrice visant la résection complète de la tumeur et l'obtention d'une marge de résection négative. Préalablement à la chirurgie, ces tumeurs non palpables doivent être localisées à l'aide d'un repère installé temporairement dans le sein de la patiente pour en indiquer l'emplacement.

Un certain nombre de méthodes de repérage sont utilisées pour localiser les tumeurs non palpables, mais la méthode de référence actuellement employée est la localisation au harpon. Réalisée par un radiologiste, l'intervention consiste à insérer un harpon fixé à un fil métallique au site de la tumeur à l'aide d'une aiguille, sous guidage échographique ou stéréotaxique. Des mammographies permettent ensuite au chirurgien de vérifier la position du harpon et les limites de résection et de planifier l'intervention chirurgicale. Le chirurgien procède ensuite e à l'exérèse de la tumeur et une mammographie de la pièce réséquée permet de vérifier les marges de résection.

Bien que la localisation au harpon soit la technique de repérage de référence, elle est parfois critiquée dans la littérature pour certains inconvénients, tant pour le personnel soignant que pour la patiente. Sur le plan pratique, le chirurgien doit estimer la position du harpon qui a pu se déplacer. Cela peut occasionner une marge de résection positive, la résection d'un plus grand volume de tissu mammaire, compromettant le résultat esthétique de la chirurgie. Une marge de résection positive est un facteur cliniquement significatif du risque de récidive qui affecte la survie des patientes. Par ailleurs, il est admis qu'un volume annuel élevé de chirurgies par un chirurgien augmente les chances de survie pour les patientes [Gooiker *et al.*, 2010]. Aussi, la pose du harpon doit être réalisée le matin même de la chirurgie et requiert la coordination des équipes de radiologie et de chirurgie. Les études rapportent que cette intervention occasionne un stress additionnel le matin de la chirurgie et de l'inconfort chez la patiente.

D'autres méthodes de localisation des tumeurs mammaires non palpables ont été élaborées, notamment la localisation à l'aide d'une bille[5] radioactive. Cette technique de localisation a d'abord été rapportée par une équipe du H. Lee Moffitt Center de Tampa Bay en Floride en

[3] Société canadienne du cancer [site Web], disponible à : http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information (consulté le 13 mars 2015).
[4] Fondation du cancer du sein du Québec. Statistiques sur le cancer du sein [site Web], disponible à : http://www.rubanrose.org/Statistiques-fr-33 (consulté le 9 novembre 2015).
[5] Le terme grain radioactif est aussi utilisé en français.

1999[6], puis décrite dans des études provenant de quelques établissements dont la Clinique Mayo en Arizona [Cox *et al.*, 2003]. Depuis, cette technique de localisation a été graduellement implantée dans plusieurs hôpitaux aux États-Unis, en Europe et même au Québec (projet pilote du CHUM, 2010). Ainsi, cette technologie suscite un intérêt dans le milieu médical québécois et de nombreux chirurgiens souhaitent y avoir recours dans leur pratique.

Devant ce contexte de technologies émergentes, la Direction générale de cancérologie (DGC) du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a demandé à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) de recenser les données scientifiques relatives à l'efficacité, tels que la capacité de localisation des repères et des tumeurs et les marges de résection obtenues à la suite de l'intervention, et à l'innocuité de cette technologie, par exemple les complications possibles et l'exposition des patientes et du personnel soignant à la radiation, en vue d'une éventuelle implantation dans le réseau québécois de la santé.

[6] Présenté par Dauway et ses collègues lors du 85e congrès de l'American College of Surgeons, 1999.

1 QUESTIONS D'ÉVALUATION

L'analyse de la requête du MSSS a permis de déterminer les aspects pertinents relatifs à l'évaluation de la localisation à la bille radioactive de tumeurs mammaires non palpables lors de la chirurgie mammaire conservatrice. Il s'agit de son efficacité, de son innocuité et des complications potentielles ainsi que de la possibilité d'implanter cette technologie dans le réseau québécois de la santé.

Ces aspects ont été déclinés en trois questions :

- En comparaison de la modalité de référence, soit la localisation au harpon, la localisation à la bille radioactive est-elle une technologie efficace pour guider l'exérèse de tumeurs mammaires non palpables?
- L'innocuité de la localisation à la bille radioactive permet-elle une utilisation sans risque de complications pour les patientes et pour le personnel soignant?
- La localisation à la bille radioactive offre-t-elle des avantages additionnels aux patientes et au personnel soignant, sur le plan de l'organisation du travail et justifiant, en plus de l'efficacité et de l'innocuité, une éventuelle implantation à l'échelle provinciale?

Pour répondre à ces questions portant respectivement sur l'efficacité, l'innocuité et l'organisation des services de la localisation à la bille, différents paramètres seront examinés (voir le tableau 1).

Tableau 1 Paramètres examinés en vue de répondre aux questions d'évaluation

EFFICACITÉ	INNOCUITÉ	ORGANISATION DES SERVICES
Capacité de localisation du repère et de la tumeur	Complications relatives à la pose du repère	Durée des interventions et planification des horaires
Marges de résection	Douleur ressentie par les patientes lors de la pose du repère	Appréciation de la méthode de localisation par les chirurgiens, les radiologistes et les pathologistes
Réexcision intraopératoire et de réopération	Satisfaction des patientes à l'égard de l'intervention	Gestion de la radiation et formation du personnel
Volume de tissu excisé	Exposition à la radiation	Aperçu des coûts
Succès de la biopsie du ganglion sentinelle		

2 DESCRIPTION DE L'INTERVENTION

2.1 Tumeurs mammaires non palpables

L'arrivée des programmes de dépistage du cancer du sein par mammographie dans les années 90 a favorisé la détection, à des stades précoces, de lésions mammaires non palpables et asymptomatiques. Ces lésions sont dites non invasives (in situ) lorsqu'elles sont confinées aux canaux ou aux lobules du sein et invasives lorsque les cellules tumorales canalaires ou lobulaires ont envahi les structures adjacentes.

Le carcinome lobulaire in situ, ou néoplasie lobulaire, n'est pas une lésion cancéreuse, alors que le carcinome canalaire in situ (CCIS) est une lésion cancéreuse à un stade précoce qui compte pour environ 80 % des lésions in situ diagnostiquées. Étant donné que seulement 1 % à 2 % des CCIS sont palpables, avant la venue des programmes de dépistage, ces carcinomes étaient grandement sous-estimés et n'étaient pas traités précocement. À l'heure actuelle, plus de 20 % des tumeurs diagnostiquées sont des CCIS [Allred, 2010]. Selon le registre américain SEER, le taux d'incidence du CCIS aux États-Unis a augmenté de 7,2 fois, de 1980 à 2001, ce qui s'explique par le dépistage accru au cours de cette période [Li *et al.*, 2005]. Bien que le CCIS soit généralement traité avec succès, le tiers des lésions ont le potentiel de progresser en tumeurs invasives si elles ne sont pas traitées [American Cancer Society, 2013].

Les tumeurs non palpables constituent un groupe de tumeurs hétérogènes pouvant présenter différents pronostics. Qu'il s'agisse de carcinomes invasifs ou de CCIS, un traitement chirurgical est nécessaire. Une chirurgie conservatrice du sein est souvent possible dans ces cas et devrait être l'option privilégiée. L'aspect non palpable des tumeurs, ayant d'abord limité leur diagnostic, pose encore un défi aux chirurgiens qui doivent les localiser avant de procéder à leur exérèse. Bien que quelques chirurgiens puissent être formés pour poser le harpon, c'est habituellement un radiologiste qui est responsable de la localisation. Une étroite collaboration entre les 2 équipes est ainsi nécessaire.

2.2 Chirurgie mammaire conservatrice

La chirurgie mammaire conservatrice, appelée aussi mastectomie partielle ou tumorectomie, consiste en la résection de la tumeur dont la marge est négative, donc exempte de cellules tumorales dans un pourtour défini, tout en essayant de préserver le sein de la patiente. Cette chirurgie vise ainsi une excision sécuritaire qui maintient l'aspect esthétique du sein, comparativement à une mastectomie totale où le sein est enlevé dans son intégralité. Les tumeurs uniques, dites unifocales, constituent habituellement de bonnes indications d'une chirurgie conservatrice.

Lorsqu'une patiente est jugée admissible à une chirurgie mammaire conservatrice, elle doit se présenter en radiologie, généralement le matin de la chirurgie, pour la pose d'un repère, habituellement un harpon. Une fois le repère en place, une mammographie est réalisée pour obtenir une image indiquant la position de la tumeur et du harpon dans le sein.

Au moment de la chirurgie, le chirurgien procède à l'exérèse de la tumeur non palpable en fonction du repère inséré dans le sein et de la documentation d'imagerie. Avant la fin de l'intervention, un examen extemporané qui consiste en une radiographie du tissu prélevé

(échantillon) peut être réalisé afin de vérifier l'exérèse de la lésion ciblée. Le marqueur ou la lésion visualisé sur la mammographie préopératoire doit être retrouvé dans le spécimen excisé. Lorsqu'une marge positive ou trop serrée est suspectée, le chirurgien jugera de la possibilité de procéder à une réexcision immédiate de la cavité tumorale.

Après l'intervention, les marges de résection du tissu excisé sont évaluées par un examen histopathologique. Dans plusieurs des publications sélectionnées, trois qualificatifs servent à décrire les marges de résection selon la distance minimalement déterminée par le chirurgien et le pathologiste entre la marge et la présence de cellules tumorales : soit négative, positive et serrée (en anglais *close*). Une marge est dite négative si elle est exempte de cellules tumorales à l'examen histopathologique de la bordure encrée et positive si celle-ci contient des cellules tumorales (*tumor on ink*). La marge est dite serrée si des cellules tumorales se trouvent trop près de la bordure encrée[7]. Bien que les spécialistes visent généralement un minimum de 1 mm comme marge de sécurité, celle-ci varie de 0,5 mm à 2 mm et peut même aller jusqu'à 1 cm, selon les normes de pratique [Krontiras *et al.*, 2014; Azu *et al.*, 2010; Blair *et al.*, 2009]. Notons qu'un récent consensus d'experts de la Society of Surgical Oncology et de l'American Society for Radiation Oncology a toutefois recommandé que l'utilisation de la notion d'absence de tumeur à la bordure encrée (*no tumor on ink*) devait être le standard de pratique [Moran *et al.*, 2014]. Lorsque l'obtention d'une marge positive est établie et selon le type de lésion, une seconde chirurgie conservatrice ou une mastectomie totale peut être planifiée en vue d'éviter une éventuelle récidive.

Parallèlement à la chirurgie mammaire conservatrice, une biopsie du ganglion sentinelle doit être réalisée afin de vérifier la présence de cellules tumorales disséminées. Elle est réalisée par l'injection préchirurgicale en périaréolaire du quadrant où se localise la tumeur, de nanocolloïdes[8] couplées à un marqueur radioactif, le technétium 99^{m} (^{99m}Tc) conjointement ou non à l'injection d'un colorant bleu. Le marqueur injecté emprunte les voies lymphatiques. Lors de l'intervention chirurgicale, le ganglion sentinelle est localisé visuellement à l'aide du colorant, ou à l'aide d'une sonde gamma, dans le cas du marqueur radioactif. Le ganglion est ensuite prélevé et analysé au laboratoire d'anatomopathologie.

2.3 Techniques de localisation des tumeurs non palpables

La localisation des tumeurs mammaires est primordiale pour que le chirurgien puisse procéder à l'exérèse de la tumeur dans un volume optimal, c'est-à-dire minimal, mais sécuritaire. Les techniques disponibles sont notamment la localisation au harpon, la localisation radioguidée au ^{99m}Tc, la localisation par échographie peropératoire et la localisation à la bille radioactive.

2.3.1 Localisation au harpon

La localisation au harpon (en anglais *wire-guided*) est la technique de référence dans la plupart des établissements dans le monde [Dua *et al.*, 2011]. Le harpon est un fil métallique qui se termine par un crochet et qui se déploie lors du positionnement dans le sein. Il est positionné au site de la tumeur par le radiologiste. Le fil métallique sortira du sein de la patiente à l'endroit de son insertion. Le chirurgien utilise ensuite le fil métallique pour localiser le harpon et la tumeur.

[7] American Society of Breast Surgeons. Position statement on breast cancer lumpectomy margins, 2013. Disponible à : https://www.breastsurgeons.org/new_layout/about/statements/PDF_Statements/Lumpectomy_Margins.pdf .
[8] Voir le glossaire à la page 5.

Un certain nombre d'inconvénients relatifs à son efficacité, à son innocuité et à l'organisation des services ont toutefois été soulevés dans la littérature.

La localisation au harpon a été critiquée par certains auteurs comme étant associée à des taux de marges positives relativement élevées donnant lieu à des réopérations et à des traitements additionnels, ce qui entraîne des inconvénients et des risques pour les patientes, sans compter les coûts additionnels [Ahmed et Douek, 2013a; Ahmed et Douek, 2013b; Lovrics *et al.*, 2011a]. Toutefois, l'expérience du chirurgien pourrait être davantage associée au risque de récidive que la technique de localisation. De plus, il a été rapporté par certains auteurs que le harpon peut se déplacer et le fil se briser, ce qui complique alors l'intervention. Ainsi, la localisation et la chirurgie doivent se faire dans un délai rapproché, ce qui ajoute une difficulté d'organisation des services médicaux en lien avec la gestion des horaires. De plus, certains auteurs rapportent que cette intervention est parfois inconfortable pour les patientes [Dua *et al.*, 2011; Jakub *et al.*, 2010]. Ces inconvénients ont ainsi contribué à l'élaboration de nouvelles techniques qui seraient plus avantageuses pour les équipes médicales et les patientes.

2.3.2 Localisation radioguidée au ^{99m}Tc

Cette technique de localisation, couramment appelée ROLL (acronyme de l'anglais *radioguided occult lesion localisation* qui pourrait se traduire par « localisation radioguidée de lésions occultes ») consiste à insérer un marqueur radioactif libre au site tumoral jusqu'à quelques heures avant la chirurgie. Ce marqueur, inséré par le radiologiste, est composé de particules de nanocolloïde couplées au ^{99m}Tc dont la présence est décelable par une sonde gamma réglée à 140 kiloélectronvolts (keV) [Ahmed et Douek, 2013c]. Le signal radioactif guide le repérage de la tumeur pendant l'intervention chirurgicale.

Une méta-analyse ayant comparé la localisation radioguidée au ^{99m}Tc à celle au harpon, à partir de quatre essais cliniques randomisée (ECR) (n = 449 patients), a montré que les deux techniques étaient équivalentes en matière de capacité de localisation et de réopération, mais que la localisation radioguidée permettait d'obtenir des taux de marges négatives significativement meilleurs que ceux obtenus à l'aide de la localisation au harpon (RC : 0,47 [IC 95 % : 0,22 - 0,99]). Il a aussi été rapporté, dans la même étude, que la technique radioguidée avait l'avantage de réduire significativement le temps requis pour la pose du repère, de même que la durée de l'intervention chirurgicale [Sajid *et al.*, 2012].

Quelques inconvénients associés à cette technique de localisation ont été rapportés dans la littérature. D'abord, la pression exercée sur le sein par l'appareil de guidage stéréotaxique est susceptible de causer des fuites du produit dans les quadrants adjacents lors de l'injection du traceur. De plus, le traceur a une courte demi-vie, ce qui oblige l'équipe médicale à procéder à l'intervention chirurgicale dans les heures qui suivent l'injection, soit généralement de 3 à 24 heures [Van der Noordaa *et al.*, 2015; Sajid *et al.*, 2012]. Finalement, ce traceur n'est pas visible à la mammographie et ne peut donc pas servir à confirmer la qualité de l'exérèse lors de la radiographie de l'échantillon prélevé [Sajid *et al.*, 2012].

2.3.3 Localisation par échographie peropératoire

La localisation par échographie peropératoire est une méthode qui ne nécessite pas la pose d'un repère préalablement à la chirurgie. Elle consiste à utiliser l'échographie en salle d'opération pour visualiser la tumeur en temps réel au cours de la procédure. Elle est tributaire de l'échogénicité de la tumeur et de la capacité du chirurgien à procéder à une échographie du sein.

Les tumeurs qui ne sont pas visibles à l'échographie, dont la majorité des tumeurs in situ, constituent donc une limite à l'utilisation de cette technique. De plus, la lésion doit avoir été préalablement caractérisée par un radiologiste qui aura documenté ses particularités et son emplacement dans le sein. L'échographie a aussi été désignée comme un outil facilitant la détection des tumeurs palpables. Elle a fait l'objet d'une note informative par l'INESSS en 2015 [INESSS, 2015].

2.3.4 Localisation à la bille radioactive d'iode125.

La localisation à la bille radioactive consiste à insérer une bille radioactive (en anglais *seed*[9]), à l'aide d'une aiguille au site de la tumeur sous guidage mammographique ou échographique. Cette bille est constituée d'un enrobage de titane et contient de l'iode 125, un élément radioactif. À l'origine, elle était, et est encore aujourd'hui, utilisée en curiethérapie dans le traitement par radiation du cancer de la prostate. Plusieurs billes sont alors déposées dans la prostate de façon permanente permettant l'irradiation des cellules tumorales [Dicker *et al.*, 2005].

En mastologie, une seule bille est généralement insérée au site tumoral et elle est retirée avec la tumeur lors de la chirurgie. Quelques études ont rapporté la localisation de lésions mammaires à l'aide de plusieurs billes – jusqu'à trois – au cours d'une même intervention, selon le nombre, le type et l'étendue des lésions [Al-Hilli *et al.*, 2015; McGhan *et al.*, 2011; Cox *et al.*, 2003; Gray *et al.*, 2001b]. Les billes, dont la demi-vie est d'environ 60 jours, peuvent être insérées jusqu'à 5 jours avant la chirurgie, ce qui présente un avantage selon plusieurs auteurs [Diego *et al.*, 2014; Murphy *et al.*, 2013; Sung *et al.*, 2013; Gray *et al.*, 2001b]. En cours de chirurgie, la bille est localisée à l'aide d'une sonde gamma réglée à une fréquence de 27 keV[10]. Une sonde à scintillation à l'iodure de sodium peut aussi être utilisée pour localiser la bille; ce type de sonde a une plus grande sensibilité de détection du signal [Rao *et al.*, 2010].

Certaines études ont aussi porté sur l'insertion de billes dans des tumeurs mammaires avant de procéder à une chimiothérapie néoadjuvante. La chirurgie mammaire conservatrice a ensuite été pratiquée et le signal a été capté avec succès, bien que les billes insérées aient été laissées dans la tumeur pendant plusieurs semaines, généralement au-delà de la demi-vie de l'iode radioactif [Donker *et al.*, 2013; Gobardhan *et al.*, 2013; Van Riet *et al.*, 2010b]. Cette variante de l'utilisation des billes permet de localiser une tumeur qui devient souvent difficile à repérer et à exciser après une chimiothérapie néoadjuvante. Un marqueur métallique inséré au site tumoral lors de la biopsie initiale peut aussi être utilisé à cette fin et servir de guide lors de l'insertion d'une bille ou d'un harpon lors d'une chirurgie conservatrice postchimiothérapie.

La littérature rapporte certains avantages potentiels de la localisation à la bille radioactive de même que certains inconvénients et complications résultant principalement de la nature radioactive de la bille. Ces éléments, comparés à la modalité de référence, soit la localisation au harpon, font l'objet de la présente note.

L'élaboration d'un dispositif de localisation à l'aide d'une bille non radioactive, dont l'exérèse serait plutôt guidée par des ondes électromagnétiques, constitue une solution de rechange, encore au stade expérimental, à la bille radioactive [Dauphine *et al.*, 2015].

[9] Le terme grain radioactif est aussi utilisé en français.

[10] La fréquence de 27 keV est différente de celle utilisée avec le marquage au ^{99m}Tc, soit 140 keV dans la localisation du ganglion sentinelle. Les deux techniques peuvent donc être utilisées simultanément au cours d'une même intervention [Cox *et al.*, 2003].

3 MÉTHODES

Une recherche dans les bases de données MEDLINE (par le moteur de recherche PubMed), Embase et Cochrane Library a été réalisée en vue d'évaluer les questions d'efficacité et d'innocuité relatives à la localisation des tumeurs mammaires non palpables à l'aide de la bille radioactive. La recherche couvrait la période de 2008 à mai 2015 et des mises à jour manuelles ont été faites jusqu'au 30 septembre 2015. Seules les publications en français et en anglais ont été retenues; les résumés de conférence ont été exclus. La stratégie de recherche complète est présentée dans l'annexe A du présent document.

Les mots clés suivants ont été utilisés seuls ou en combinaison : *breast*, *cancer*, *carcinoma*, *impalpable*, *non palpable*, *breast surgery*, *lumpectomy*, *radioactive seed localization*, *radioguided*. Les publications devaient porter sur l'efficacité et l'innocuité en comparaison avec la modalité de référence, soit la localisation au harpon, ainsi qu'elles sont présentées dans les questions d'évaluation. Les aspects organisationnels entourant l'utilisation de la bille radioactive dans le cadre de la localisation des tumeurs du sein ont été examinés. Les publications dont le contenu n'a pas été jugé pertinent relativement à la présente note informative ont été exclues.

En ce qui concerne l'efficacité, les paramètres suivants ont été retenus : la capacité de localisation, les marges de résection, le taux de réopération, les mesures de volume de tissu excisé et le succès de la biopsie du ganglion sentinelle. Quant à l'innocuité, les paramètres suivants ont été retenus: les complications relatives à la pose du repère, la satisfaction des patientes à l'égard de l'intervention, la douleur ressentie lors de la pose du repère et l'exposition des patientes et du personnel à la radiation. Finalement, les paramètres suivants, relatifs à l'organisation des services, ont été retenus : la durée des interventions (le temps requis pour la pose du repère et le temps requis pour la chirurgie) et la planification des horaires, l'appréciation de la méthode de localisation par les radiologistes, les chirurgiens et les pathologistes, la gestion de la radioactivité et un aperçu des coûts.

Les sites de l'INAHTH (International Network of Agencies for Health Technology Assessment) et du NGC (National Guidelines Clearinghouse) ont été consultés en vue de repérer des rapports d'évaluation de cette technologie en utilisant les critères cités au début de cette section.

La qualité méthodologique des revues systématiques a été évaluée à l'aide de la grille d'évaluation R-AMSTAR (acronyme de l'anglais Revised – Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews) [Shea *et al.*, 2007], celle des ECR avec la grille CASP[11] (acronyme de l'anglais Critical Appraisal Skills Programme) et les études observationnelles ont été évaluées selon les critères d'évaluation de la grille STROBE[12] (acronyme de l'anglais Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology).

[11] Outils CASP [site Web], disponibles à : http://www.casp-uk.net/#!casp-tools-checklists/c18f8.
[12] Outils STROBE [site Web], disponibles à : http://www.strobe-statement.org/.

4 RÉSULTATS

4.1 Qualité des études retenues

La présente section dresse un portrait des publications retenues aux fins de rédaction de la présente note informative. Ainsi, trois revues systématiques, dont deux comportant une méta-analyse ont été repérées de même que quelques études observationnelles. Un ECR a été répertorié et a été considéré dans chacune des trois revues systématiques sélectionnées. Le tableau 2 présente le nombre d'études évaluées dans les revues systématiques, de même que le nombre d'études additionnelles retenues, celles-ci ayant été classées selon leur type. Aucun rapport d'évaluation de cette technologie par des agences gouvernementales n'a été répertorié.

Tableau 2 Compilation du nombre d'études en fonction du type d'études

TYPE D'ÉTUDES	INCLUSES DANS LES 3 REVUES SYSTÉMATIQUES	AUTRE ÉTUDES (RETENUES PAR L'INESSS)
Essai clinique randomisé (ECR)	1	0
Études comparatives et prospectives	4	0
Études comparatives et rétrospectives	2	3
Études descriptives et prospectives – série de cas	3	1
Études descriptives et rétrospectives – série de cas	3	1
Série de cas (chimiothérapie néoadjuvante)	3	0
Guide de pratique	0	4
Évaluation économique	0	1
TOTAL	**16**	**10**

4.1.1 Revues systématiques

La revue de la littérature a permis de sélectionner trois revues systématiques avec ou sans méta-analyse. La qualité méthodologique de ces trois revues a été évaluée et jugée de « bonne » à « passable ». La qualité de la revue d'Ahmed et Douek [2013a] a été jugée « bonne », celle de Barentsz et ses collègues [2013],« moyenne » et celle de Pouw et ses collègues [2015], « passable ». Dans leur revue, Pouw et ses collègues [2015] ont procédé à une méta-analyse des marges de résection obtenues lors de la localisation à la bille, sans comparaison avec celles obtenues lors de la localisation au harpon, et ont rapporté quelques autres paramètres. Dans leur revue, Ahmed et Douek [2013a] ont considéré la comparaison entre la localisation à la bille et celle au harpon dans leurs méta-analyses. La revue de Barentsz et ses collègues [2013] a présenté les résultats d'études ayant comparé la localisation à la bille à celle au harpon. Le nombre d'études retenues de même que les paramètres considérés par chacune des revues sont présentés dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 Liste des revues systématiques et des paramètres évalués

ÉTUDE	TECHNIQUE	NOMBRE D'ÉTUDES	N	PARAMÈTRES	
				MÉTA-ANALYSE	REVUE
Pouw *et al.*, 2015	Bille	16	3 168	Marge de résection	Réopération, durée de la chirurgie, volume du tissu excisé, complications, radioactivité initiale de la bille[a].
Barentsz *et al.*, 2013	Bille Harpon	6	1 810		Marges de résection, réopération, complication, coût, durée de la chirurgie.
Ahmed et Douek, 2013a	Bille Harpon	8	596	Marges de résection, réopération, durée de la chirurgie, volume du tissu excisé	Localisation, poids du tissu excisé, complications, biopsie du ganglion sentinelle.

[a] Pouw et ses collègues [2015] ont indiqué toutes les études répertoriées et le nombre d'études concernant chacun des paramètres rapportés, sans spécifier quelles études étaient associées à chacun de ses paramètres.

Les études incluses dans les revues systématiques présentent parfois des résultats qui n'ont pas été retenus dans les publications de synthèse. Les sections suivantes présenteront les différentes études au cours desquelles la localisation de tumeurs non palpables a été réalisée à l'aide de la bille ou du harpon, le cas échéant. Les différents paramètres examinés par chacune des études, qu'ils aient été rapportés dans les revues systématiques ou non, seront mentionnés dans les tableaux. Les résultats qui n'ont pas été rapportés dans les revues mais qui sont pertinents aux fins de l'évaluation de la localisation à la bille radioactive ont été retenus pour la rédaction de la présente note informative.

4.1.2 Essai clinique randomisé

Un seul essai clinique randomisé repéré a comparé l'exérèse de tumeurs non palpables effectuée à l'aide de localisation à la bille et celle effectuée à l'aide de la localisation au harpon. Réalisé dans trois centres hospitaliers ontariens, cet essai multicentrique a été jugé de bonne qualité méthodologique. Les résultats ont été publiés dans deux articles et la majorité des résultats de cet essai sont présentés dans les trois revues systématiques. Le tableau 4 qui suit résume les paramètres évalués par cette étude.

Tableau 4 Essai clinique randomisé

ÉTUDE	PUBLICATION	TECHNIQUE : N	PARAMÈTRES*
McMaster University, Ontario, Canada NCT00225927	Parvez *et al.*, 2014	Harpon : 38 Bille : 35	Résultat esthétique
	Lovrics *et al.*, 2011b[a]	Harpon : 153 Bille : 152	Marges de résection[b, c], durée de la chirurgie[b, c], volume et poids du tissu excisé[b], réopération[b, c], localisation[c], complications[b, c], appréciation des chirurgiens, des radiologistes et des patientes, temps en anatomopathologie.

[a] Étude incluse dans la revue de Pouw et ses collègues [2015] ; les paramètres retenus de chaque étude ne sont pas clairement spécifiés par les auteurs.
[b] Paramètres inclus dans la revue d'Ahmed et Douek [2013a]
[c] Paramètres inclus dans la revue de Barentsz et ses collègues [2013].
*Les paramètres présentés ont été pris en compte aux fins de rédaction de la présente note.

4.1.3 Études observationnelles

Les revues systématiques ont retenu 15 études observationnelles ou descriptives. Ces études, de même que les paramètres évalués dans les revues sont présentés dans le tableau 5. Les études ayant été considérées pour certains paramètres ont été évaluées du point de vue de la qualité méthodologique. Il en ressort des études dont la qualité varie de « bonne » à « passable ».

De plus, six études n'ayant pas été répertoriées dans les revues systématiques, en raison de leur publication récente, ont été sélectionnées et jugées de bonne qualité. Ces études, de même que les paramètres évalués sont présentées dans le tableau 5. Également, trois études rétrospectives ont comparé la localisation à la bille à celle au harpon [Sharek *et al.*, 2015; Chiu *et al.*, 2014; Diego *et al.*, 2014] et une étude descriptive (série de cas) a comparé la localisation à la bille à la localisation au ^{99m}Tc et a été retenue pour les données sur l'efficacité et l'innocuité de la localisation à la bille seulement [Van der Noordaa *et al.*, 2015]. Enfin, une étude prospective (série de cas), correspondant à un projet pilote où l'essai de la bille a été fait conjointement à la localisation au harpon a aussi été retenue [Taylor *et al.*, 2015].

Tableau 5 Liste des études et des paramètres évalués

ÉTUDES OBSERVATIONNELLES, COMPARATIVES ET PROSPECTIVES		
ÉTUDE	**TECHNIQUE : N**	**PARAMÈTRES**
Murphy *et al.*, 2013[a]	Harpon : 256 Bille : 431	Marges de résection, durée de la chirurgie, volume du tissu excisé
Hughes *et al.*, 2008[a]	Harpon : 99 Bille : 383*	Localisation[b], marges de résection[b], réopération[b], succès de la biopsie du ganglion sentinelle[b], douleur et satisfaction des patientes
Gray *et al.*, 2004[a]	Harpon : 100 Bille : 100	Localisation[b], marges de résection[b], réopération[b]. succès de la biopsie du ganglion sentinelle[b], douleur et satisfaction des patientes
Gray *et al.*, 2001b[a]	Harpon : 51 Bille : 46	Localisation[b, c], marge de résection[b, c], durée de la chirurgie[b, c], volume du tissu excisé[b], complications[c], appréciation des chirurgiens et des radiologistes, satisfaction des patientes, exposition à la radiation
ÉTUDES OBSERVATIONNELLES, COMPARATIVES ET RÉTROSPECTIVES		
Sharek *et al.*, 2015	Harpon : 118 Bille : 114	Marges de résection, réexcision intraopératoire, réopération, volume du tissu excisé, satisfaction des patientes, exposition à la radiation
Chiu *et al.*, 2014	Harpon : 44 Bille : 59	Localisation, marges de résection, réopération, volume du tissu excisé, complications, exposition à la radiation
Diego *et al.*, 2014	Harpon : 196 Bille : 128	Localisation, réexcision intraopératoire, volume du spécimen, complications, exposition à la radiation, durée de la chirurgie, coûts
Sung *et al.*, 2013[a]	Bille + Harpon : 35 Bille : 321	Localisation, marge de résection, complications, durée de l'intervention
Rao *et al.*, 2010[a]	Harpon : 50 Bille : 50	Localisation[b], marges de résection[b], réopération[b], complications, gestion de la radioactivité, coûts
ÉTUDES DESCRIPTIVES PROSPECTIVES (SÉRIES DE CAS)		
Taylor *et al.*, 2015	Bille et harpon : 21	Localisation, marge de résection, réopération, complications, exposition à la radiation, appréciation des chirurgiens, des radiologistes et des pathologistes.
Alderliesten *et al.*, 2011[a]	Bille : 48	Marge de résection[c], réopération[c], complications[c], gestion de la radioactivité.
Van Riet *et al.*, 2010a[a]	Bille : 325	Localisation[b], marge de résection[b, c], réexcision intraopératoire, réopération[c], durée de la chirurgie[b, c], volume du tissu excisé[b], complications[c].
Cox *et al.*, 2003[a]	Bille : 134	Marge de résection[c], réexcision intraopératoire[c], réopération[c], complications[c], coûts[c], gestion de la radioactivité.
ÉTUDES DESCRIPTIVES RÉTROSPECTIVES (SÉRIES DE CAS)		
Van der Noordaa *et al.*, 2015	Bille : 128 ROLL : 275	Localisation, marges de résection, réopération

Dauer *et al.*, 2013[a]	Bille : 1 223	Exposition à la radiation
McGhan *et al.*, 2011[a]	Bille : 1 000 (978 patientes)	Localisation[b], marges de résection[b, c], réexcision intraopératoire, réopération[b, c], succès de la biopsie du ganglion sentinelle[b], complications[c], coûts[c], gestion de la radioactivité
Gray *et al.*, 2001a[a]	Bille : 43**	Marges de résection
SÉRIES DE CAS : BILLE AVANT LA THÉRAPIE NÉOADJUVANTE SUIVIE D'UNE CHIRURGIE MAMMAIRE CONSERVATRICE		
Donker *et al.*, 2013[a]	Bille : 71 ROLL : 83	Localisation, marges de résection, réopération, complications
Gobardhan *et al.*, 2013[a]	Bille : 85	Localisation[b], exposition à la radiation
Van Riet *et al.*, 2010b[a]	Bille : 47	Marges de résection

ROLL : acronyme de l'anglais *radioguided occult lesion localization* qui peut se traduire par « localisation radioguidée de lésions occultes »
[a]Étude incluse dans la revue de Pouw et ses collègues [2015] ; les paramètres retenus ne sont pas clairement spécifiés par les auteurs.
[b]Paramètres inclus dans la revue d'Ahmed et Douek [2013a]
[c]Paramètres inclus dans la revue de Barentsz et ses collègues [2013]
*Partage 100 patientes avec Gray et ses collègues [2004]
**Sélection de 43 patientes ayant subi une localisation à la bille, conjointement à la biopsie du ganglion sentinelle, dans l'étude de Gray et ses collègues [2001b]

4.1.4 Autres données : issues de guides de pratique et d'une évaluation économique

Concernant les autres données, quatre études ayant décrit les procédures relatives à la gestion et à la sécurité de la radioactivité associée à l'utilisation de la bille dans les centres hospitaliers ont été répertoriées. Les données sur la gestion des risques ont été jugées pertinentes advenant l'implantation de cette technologie et sont rapportées dans la section 4.4.3 [Dessauvagie *et al.*, 2015; Graham *et al.*, 2012; Classic *et al.*, 2009; Pavlicek *et al.*, 2006]. De plus, une étude états-unienne d'évaluation économique à l'aide de la méthode de simulation de Monte Carlo a été repérée [Loving *et al.*, 2014].

4.2 Efficacité de la localisation à la bille radioactive

L'évaluation de l'efficacité des techniques de localisation de tumeurs non palpables à la bille radioactive comparée à celle au harpon a nécessité l'examen des paramètres suivants : la capacité de localisation des lésions et des repères, les marges de résection obtenues à la suite de l'intervention, le taux de réexcision intraopératoire et de réopération, le volume du tissu excisé et le succès de la biopsie du ganglion sentinelle.

4.2.1 Capacité de localisation du repère et de la tumeur

Le succès de la localisation du repère et de la tumeur est un facteur qui a rapporté dans 16 études, y compris 8 études couvertes dans la revue systématique d'Ahmed et Douek. Dans 11 de ces études (3 études comparatives et prospectives, une comparative et rétrospective et 7 études descriptives), des taux de succès obtenus lors de la localisation à la bille radioactive identiques à ceux obtenus lors de la localisation au harpon (100 %) ont été rapportés [Taylor *et al.*, 2015; Van der Noordaa *et al.*, 2015; Chiu *et al.*, 2014; Gobardhan *et al.*, 2013; Alderliesten *et al.*, 2011; McGhan *et al.*, 2011; Van Riet *et al.*, 2010a; Hughes *et al.*, 2008; Pavlicek *et al.*, 2006; Gray *et al.*, 2004; Gray *et al.*, 2001b].

Des taux de localisation relativement similaires entre les deux techniques étant légèrement inférieurs à 100 %, sans différence significative (voir le tableau 6) ont été rapportés dans trois études [Diego *et al.*, 2014; Lovrics *et al.*, 2011b; Rao *et al.*, 2010]. Lovrics et ses collègues [2011b]

ont rapporté quelques cas d'échec de localisation à la bille radioactive résultant de problèmes à installer la bille initialement à la bonne position (pose) ou de légers déplacements (migration) de celle-ci. Les complications relatives à la pose et à la migration sont abordées dans la section 4.3.1.

Tableau 6 Taux de succès* de localisation des repères et des lésions

ÉTUDE	TYPE D'ÉTUDE	n SUCCÈS / n TOTAL (%)		VALEUR DE p
		BILLE	HARPON	
Lovrics *et al.*, 2011b	Essai clinique randomisé	140/152 (92,1)	152/153 (99,3)	n.s.
Diego *et al.*, 2014	Comparative et Rétrospective	127/128 (99)	193/196 (98)	0,5
Rao *et al.*, 2010	Comparative et Rétrospective	49/50 (98)	33/33 (100)	n.s.

n.s.: non significatif.
* : si inférieur à 100 %.

De plus, une étude a analysé des cas de chirurgies mammaires conservatrices précédées par de la chimiothérapie néoadjuvante pour diminuer la taille de la tumeur avant son exérèse [Donker *et al.*, 2013]. La bille radioactive a été insérée avant la chimiothérapie pour une durée supérieure à la demi-vie de 60 jours de l'iode radioactif (médiane de 17 semaines et écart de 8 à 31 semaines). Malgré cette période prolongée des billes *in situ*, les chirurgiens ont n'ont pas rapporté de difficulté à exciser les lésions et la présence des billes a été confirmée dans tous les échantillons analysés en anatomopathologie (n = 71) [Donker *et al.*, 2013].

En résumé, la localisation du repère et de la tumeur est généralement réalisée avec succès sans différence significative entre la technique à la bille et celle au harpon.

4.2.2 Marges de résection

Les études ont rapporté l'état de la marge de résection de différentes façons, que ce soit à l'aide des qualificatifs « négative », « serrée » ou « positive », selon la distance déterminée avant l'étude, ou en mentionnant directement l'épaisseur de la marge obtenue après l'analyse de l'échantillon en anatomopathologie. L'obtention d'une marge négative contribue à l'efficacité de l'intervention et réduit le risque de récidive. Il ressort de l'analyse de la littérature examinée que la localisation à la bille radioactive permet d'obtenir des taux de marge négative de 70 % ou plus, comme le montre les deux revues systématiques (voir le tableau 7) [Pouw *et al.*, 2015; Barentsz *et al.*, 2013].

Tableau 7 Résultats des revues systématiques sur la qualité des marges de résection obtenues

REVUE	NOMBRE D'ÉTUDES	RÉSULTAT	VALEUR DE p
Ahmed et Douek, 2013a	Méta-analyse : 5 études (n = 596)	RC[a] : 0,51 [IC 95 % : 0,36-0,72] (avantage pour la localisation à la bille)	**0,0001**
Pouw *et al.*, 2015	Revue : 16 études (n = 2 732)	Taux moyen de marges positives à la bille: 10,3 % (écart de 3 à 30,3 %)	s.o.
Barentsz *et al.*, 2013	Revue : 6 études (n = 1 810)	Taux de marges négatives à la bille: entre 73 % et 96,7 %; au harpon : 2 études : 43 % et 88,2 %	s.o.

IC : intervalle de confiance, RC : rapport de cote, s.o.: sans objet.
[a]Ahmed et Douek [2013a] ont calculé le risque d'obtenir une marge positive ou serrée dans un modèle à effet fixe.

En matière d'obtention de marges positives, quelques études ont comparé l'utilisation de la bille radioactive à celle au harpon et 5 études ont été retenues par Ahmed et Douek dans leur méta-analyse [Lovrics *et al.*, 2011b; Rao *et al.*, 2010; Hughes *et al.*, 2008; Gray *et al.*, 2004; Gray *et al.*, 2001b]. L'analyse, dont les études sélectionnées étaient peu hétérogènes (I^2 : 10 %), a montré

que la bille radioactive occasionnait significativement moins de marges positives que le harpon (voir le tableau 7) [Ahmed et Douek, 2013a].

Sur 3 études comparatives, 2 études (une prospective et une rétrospective) n'indiquent pas de différence significative entre les taux de marge négative d'environ 70 % obtenus à l'aide des 2 techniques (voir le tableau 8) [Murphy *et al.*, 2013; Sung *et al.*, 2013]. La troisième étude comparative et rétrospective indique une différence significative entre les taux de marges positive, serrée et négative obtenues à l'aide des deux techniques de localisation en faveur de la localisation à la bille [Chiu *et al.*, 2014]. Finalement, une série rétrospective a rapporté un taux moyen de marge négative de 80 % obtenu à l'aide de la localisation à la bille (voir le tableau 8) [Van der Noordaa *et al.*, 2015].

Tableau 8 Résultats des études portant sur la qualité des marges de résection obtenues

ÉTUDE	TYPE D'ÉTUDE	TECHNIQUE DE LOCALISATION	n (total)	POSITIVE n (%)	SERRÉE n (%)	NÉGATIVE* n (%)	VALEUR DE p
Murphy *et al.*, 2013	Comparative Prospective	Bille Harpon	431 256	33 (7,7) 14 (5,5)	73 (16,9) 51 (19,9)	325 (75,4) 191 (74,6)	n.s.
Chiu *et al.*, 2014	Comparative Rétrospective	Bille Harpon	59 44	4 (6,8) 13 (29,5)	11 (18,6) 16 (36,4)	44 (74,6) 15 (34,1)	**< 0,001**
Sung *et al.*, 2013	Comparative Rétrospective	Bille Bille et harpon	232 24	16 (6,9) 3 (12,5)	48 (20,7) 4 (16,7)	168 (72,4) 17 (70,8)	n.s.
Van der Noordaa *et al.*, 2015	Série Rétrospective	Bille	128	11 (8,6)	14 (10,9)	103 (80,5)	s.o.

n.s. : non significatif, s.o. : sans objet. *Les valeurs, en mm, des marges négatives ont été établies à 1mm pour toutes ces études.

La distance, en millimètres, entre la marge de résection et les cellules tumorales a été rapportée dans 2 études. L'étude comparative et rétrospective de Sharek et ses collègues [2015] (n=232) indique des valeurs moyennes de 4,54 mm (écart de 3,9 mm à 5,2 mm) relativement à la localisation à la bille et de 4,52 mm (écart de 3,7 mm à 5,2 mm) relativement à la localisation au harpon, concluant ainsi que la méthode de localisation n'influence pas la distance mesurée des marges de résection saines (p = 0,972) [Sharek *et al.*, 2015]. Dans leur étude pilote d'exérèse guidée à l'aide de la bille radioactive, Taylor et ses collègues [2015] (n = 21) ont établi l'épaisseur des marges négatives à 5 mm. Selon cette valeur, des marges de résection des tumeurs ont été négatives chez 95,2 % des patientes [Taylor *et al.*, 2015].

En somme, la localisation à la bille permet, selon une méta-analyse, d'obtenir moins de marges positives que la localisation au harpon. Toutefois, certaines études n'ont pas rapporté de différence significative en matière de marge négative ou de distance de la marge concernant les tissus excisés à l'aide de la localisation à la bille ou au harpon.

4.2.3 Réexcision intraopératoire et de réopération[13]

La réexcision intraopératoire est la correction d'une marge suspectée ou déterminée être positive en cours de chirurgie après l'examen extemporané par le chirurgien ou par le pathologiste. Bien que rapportée dans la littérature, elle ne constitue pas une pratique standard dans le milieu québécois. Comme le montre le tableau 9, deux études rétrospectives ont comparé la localisation à la bille radioactive et celle au harpon relativement à ce paramètre sans toutefois observer une différence significative [Sharek *et al.*, 2015; Diego *et al.*, 2014]. Par

[13] Les réopérations sont souvent désignées comme des réexcisions dans la littérature. Une attention spéciale a été portée pour bien distinguer les réopérations des réexcisions intraopératoires dans les publications sélectionnées.

contre, deux autres études, qui ont évalué le taux de réexcision intraopératoire dans leur série de cas portant sur la localisation à la bille radioactive, ont montré un écart important entre les taux rapportés dans les deux études (voir le tableau 9). Les taux de réexcision dépendent directement de la décision du chirurgien dont l'expérience peut influencer la pratique.

Tableau 9 Résultats des études portant sur les taux de réexcision intraopératoire

ÉTUDE	TYPE D'ÉTUDES	TECHNIQUE DE LOCALISATION	N (total)	RÉEXCISION n (%)	VALEUR DE p
Sharek *et al.*, 2015	Comparative Rétrospective	Bille Harpon	114 118	24 (21,1) 31 (26,3)	0,36
Diego *et al.*, 2014	Comparative Rétrospective	Bille Harpon	128 196	4 (3) 5 (3)	0,4
Van Riet *et al.*, 2010a	Série Prospective	Bille	325	11 (3,4)	s.o.
McGhan *et al.*, 2011[a]	Série Rétrospective	Bille	1 000	457 (45,7)	s.o.

s.o. : sans objet

[a] selon le jugement du chirurgien et du pathologiste.

Le taux de réopération représente le nombre de secondes chirurgies nécessaires, qu'il s'agisse d'une chirurgie conservatrice ou d'une mastectomie complète, à la suite de la détermination d'une marge positive lors de l'examen anatomopathologique complet de l'échantillon prélevé. Ce taux peut concorder avec le taux de marges positives rapportées ou non puisque les médecins décident s'il y aura une réopération selon l'ampleur de la marge ou le type de lésion. Le taux de réopération en cas de marge positive est très variable dans la pratique. Par exemple, aux États-Unis, de 2003 à 2008, des taux moyens variant de 1,7 % à 20,9 % ont été rapportés par des établissements [McCahill *et al.*, 2012]. Au Canada, de 2007 à 2010, le taux moyen a été de 23 %; il était de 17 % au Québec, soit le taux minimal égal à celui du Manitoba, alors que le taux le plus élevé, dans la province de Terre-Neuve-et-Labrador, était de 56 % [ICIS, 2012].

Selon une méta-analyse ayant comparé les taux de réopération à la suite d'une chirurgie guidée par la localisation à la bille ou au harpon, la localisation à la bille a permis de procéder à un nombre significativement moins élevé de réopérations que lors de la localisation au harpon (voir le tableau 10). Ce résultat repose sur quatre études, qui présentaient toutefois une hétérogénéité (I^2 : 55 %) [Ahmed et Douek, 2013a]. De plus, 2 revues systématiques ont présenté des taux de réopération relatifs à la localisation à la bille, sans comparaison avec la localisation au harpon, variant de 4 % à 42 % (voir le tableau 10) [Pouw *et al.*, 2015; Barentsz *et al.*, 2013]. Le taux élevé de 42 % de réopération rapporté par Pouw et ses collègues [2015] provient de l'étude de Rao et ses collègues [2010], dans laquelle ce taux, bien qu'élevé, est inférieur au taux relatif à la localisation au harpon (56 %).

Tableau 10 Résultats des taux de réopération rapportés dans les revues systématiques

ÉTUDE	NOMBRE D'ÉTUDES	RÉSULTAT	VALEUR DE p
Ahmed et Douek, 2013a	Méta-analyse : 4 études (n = 571)	RC : 0,47 [IC 95 % : 0,33 - 0,69] (avantage pour la localisation à la bille)	**< 0,0001**
Barentsz *et al.*, 2013	Revue : 5 études (n = 1 713)	Taux de réopération : 4,6 % à 27 %	s.o.
Pouw *et al.*, 2015	Revue : 14 études (n = 2 415)	Taux moyen de réopération : 14,2 % (écart de 4 % à 42 %)	s.o.

s.o. : sans objet, RC : rapport de cote

Les taux de réopération relatifs à la localisation à la bille et ceux relatifs à la localisation au harpon ont été comparés dans trois études observationnelles, dont une étude rétrospective qui

rapporte un taux de réopération inférieur, statistiquement significatif, concernant la localisation à la bille radioactive (voir le tableau 11) [Chiu et al., 2014]. Les deux autres études, une étude prospective et une étude rétrospective, n'ont pas observé de différence entre les taux de réopération relatifs à ces deux techniques (voir le tableau 11) [Sharek et al., 2015; Murphy et al., 2013]. S'y ajoute le taux de réopération de 9 % obtenu par Van der Noordaa et ses collègues [2015] dans leur série rétrospective (voir le tableau 11).

Tableau 11 Résultats des taux de réopération des études observationnelles et descriptives

ÉTUDE	TYPE D'ÉTUDE	TECH.	n (total)	RÉOPÉRATION n (%)	VALEUR DE p
Murphy *et al.*, 2013	Comparative Prospective	Bille Harpon	431 256	99 (23) 57 (22,3)	0,83
Sharek *et al.*, 2015	Comparative Rétrospective	Bille Harpon	114 118	13 (11,4) 15 (12,7)	0,841
Chiu *et al.*, 2014	Comparative Rétrospective	Bille Harpon	59 44	10 (16,95) 24 (55,44)	**< 0,001**
Van der Noordaa *et al.*, 2015	Série Rétrospective	Bille	128	12 (9)	s.o.

s.o.: sans objet

En bref, les données disponibles sur les taux de réexcision indiquent des taux variables, mais similaires dans une même étude entre la localisation à la bille et celle au harpon. Les données disponibles sur les réopérations indiquent des taux variables relativement à la localisation à la bille. La méta-analyse d'Ahmed et Douek [2013a] montre un avantage de la localisation à la bille attribuable à une diminution de réopération par rapport à la localisation au harpon. Toutefois, les preuves demeurent très limitées, soit quelques études observationnelles qui n'ont pas observé de différence significative entre les deux modalités de localisation concernant le taux de réopération.

4.2.4 Volume de tissu excisé

Le volume de tissu excisé est un paramètre important de la chirurgie mammaire conservatrice parce qu'il vise l'exérèse complète de la tumeur tout en réduisant au minimum la résection de tissu sain. Une méta-analyse reposant sur deux études (n = 203) [Lovrics *et al.*, 2011b; Gray *et al.*, 2001b] a rapporté une différence moyenne (DM) non significative entre les deux techniques de localisation, qui indique qu'elles sont équivalentes concernant ce paramètre (DM : 1,46 [IC à 95 % : -22,35 à 25,26], p global : 0,90, I^2 : 0 %) [Ahmed et Douek, 2013a]. La revue de Pouw et ses collègues [2015] (5 études, n = 1 077) fait état d'une très grande variabilité en donnant la moyenne et l'étendue dans les volumes excisés lors de l'exérèse guidée à l'aide de la bille radioactive (86 cm^3, écart de 0,2 cm^3 à 311 cm^3).

Parmi quatre études observationnelles ayant comparé la localisation à la bille et celle au harpon, trois études, dont une étude prospective et deux études rétrospectives, n'ont pas observé de différence significative entre les deux techniques concernant les volumes de tissus excisés (voir le tableau 12) [Sharek *et al.*, 2015; Chiu *et al.*, 2014; Murphy *et al.*, 2013]. La quatrième, une étude rétrospective, rapporte une différence significative montrant l'avantage d'un plus petit volume excisé obtenu par la localisation à la bille comparativement à la localisation au harpon (voir le tableau 12) [Diego *et al.*, 2014].

Tableau 12 Résultats des études portant sur les volumes des tissus excisés

ÉTUDE	TYPE D'ÉTUDES	TECHNIQUE	VOLUME MOYEN (cm^3)	VALEUR DE p
Murphy *et al.*, 2013	Comparative Prospective	Bille Harpon	19 21,2	0,074
Sharek *et al.*, 2015	Comparative Rétrospective	Bille Harpon	113,65 112,63	0,913
Chiu *et al.*, 2014	Comparative Rétrospective	Bille Harpon	77,6 106,8	0,074
Diego *et al.*, 2014	Comparative Rétrospective	Bille Harpon	25,7 37,2	**0,001**

En conclusion, les volumes des tissus excisés lors de chirurgies mammaires conservatrices sont relativement équivalents, que ces chirurgies aient été guidées à l'aide de la localisation à la bille radioactive ou à l'aide de la localisation au harpon.

4.2.5 Succès de la biopsie du ganglion sentinelle

Le succès de la biopsie du ganglion sentinelle, réalisée conjointement à l'exérèse de la lésion mammaire, a été rapporté dans plusieurs études ayant comparé l'exérèse guidée à l'aide de la localisation à la bille ou au harpon, dont quelques-unes sont rapportées dans la revue systématique d'Ahmed et Douek [2013a]. Les auteurs de la revue ont cité deux études qui indiquent des taux de succès de 100 % des biopsies de ganglion sentinelle dans les deux cas [Hughes *et al.*, 2008; Gray *et al.*, 2004]. Ils ont rapporté une étude qui affiche un taux de succès de la biopsie du ganglion sentinelle à 97 % (30/31) lors de la localisation à la bille comparativement à un taux de succès de 100 % (22/22) lors de la localisation au harpon, mais sans différence significative entre les deux techniques (p = 0,33). Gray et ses collègues [2001b] ont expliqué que le 3 % d'échec lors de la localisation à la bille était dû à un problème de marquage anatomique intrinsèque du ganglion plutôt qu'à la technique de localisation. L'étude de McGhan et ses collègues [2011] obtient un succès de la biopsie dans 99,8 % des cas (543/544). De ce fait, aucune interférence importante n'a été rapportée entre la détection de l'iode-125 et du ^{99m}Tc par la sonde gamma.

À la lumière des études présentées, les taux de succès de la biopsie du ganglion sentinelle réalisée à l'aide des deux techniques de localisation, soit à la bille et au harpon, sont équivalentes.

4.3 Innocuité de la localisation à la bille radioactive

La présente section porte sur l'innocuité de la localisation à la bille, c'est-à-dire des effets et des événements indésirables qui pourraient survenir et affecter les patientes et le personnel soignant. Parmi les paramètres rapportés dans la littérature et abordés dans la présente note informative se trouvent les complications possibles, la douleur ressentie par les patientes lors de la pose du repère et leur satisfaction par rapport à l'intervention de même que l'exposition aux radiations des patientes et du personnel selon les normes d'exposition en vigueur.

4.3.1 Complications relatives à la pose du repère

Quelques complications associées à l'emploi de la bille ont été rapportées. D'abord, un problème lors de la pose (difficulté avec l'aiguille ou mauvaise position initiale) peut conduire l'équipe médicale à procéder à la pose d'un autre type de repère, tel que le harpon [Lovrics *et al.*, 2011b].

La migration de la bille par rapport au site tumoral représente aussi une complication qui peut se produire en période préopératoire ou au cours de la chirurgie. D'autres complications ont été répertoriées, dont le bris ou la perte d'une bille, les infections ou les malaises associés aux interventions de pose de la bille ou à la chirurgie guidée à l'aide de la localisation à la bille. Ces événements n'ont été que très peu rapportés dans les études (voir le tableau 13) et un petit nombre d'études ont comparé les localisations à la bille et au harpon sur le plan des complications.

Dans leurs revues de la littérature, Pouw et ses collègues [2015] et Ahmed et Douek [2013a] ont obtenu des taux de complications variant de 0 % à 12,1 %, concernant la localisation à la bille. Pouw et ses collègues [2015] ont expliqué que certaines complications étaient dues à la chirurgie (infection de la cicatrice, hématomes et cellulite) et d'autres à la localisation à la bille (problème lors de la pose, migration, réaction vasovagale, mauvaise incision ou perte d'une bille) [Pouw *et al.*, 2015]. Barentsz et ses collègues [2013] ont aussi répertorié les taux d'échec lors de la pose et la migration des billes dans certaines études. Ces taux sont marqués par un astérisque (*) dans le tableau 13.

Tableau 13 Complications associées à la localisation à la bille

ÉTUDE	N	TAUX (%)
PROBLÈME LORS DE LA POSE DE LA BILLE (POSITION OU INSERTION)		
Chiu *et al.*, 2014	3/59	5,1
Donker *et al.*, 2013	0/154	0
Lovrics *et al.*, 2011b	12/152	7,9*
McGhan *et al.*, 2011	4/978	0,4*
Alderliesten *et al.*, 2011	0/45	0*
Van Riet *et al.*, 2010a	3/325	0,9*
Cox *et al.*, 2003	4/124	3,2*
Gray *et al.*, 2001b	0/51	0*
MIGRATION DE LA BILLE		
Taylor *et al.*, 2015	0/21	0
Chiu *et al.*, 2014	1/59	1,7
McGhan *et al.*, 2011	1/978 (avant la chirurgie) 30/978 (pendant la chirurgie)	0,1* 2,6
Lovrics *et al.*, 2011b	1/152	0,65*
Rao *et al.*, 2010	0/50	0
Van Riet *et al.*, 2010a	0/325 (avant la chirurgie) 6/325 (pendant la chirurgie)	0* 1,8
Hughes *et al.*, 2008	1/383	0,26
Cox *et al.*, 2003	0/124	0*
Gray *et al.*, 2001b	0/51	0*
PERTE OU BRIS D'UNE BILLE		
Taylor *et al.*, 2015	1/21	4,8
Diego *et al.*, 2014	0/128	0
Sung *et al.*, 2013	1/356	0,3
Lovrics *et al.*, 2011b	0/152	0
Rao *et al.*, 2010	1/50	2
Van Riet *et al.*, 2010a	0/325	0
Hughes *et al.*, 2008	0/383	0
Pavlicek *et al.*, 2006	0/300	0
Cox *et al.*, 2003	0/124	0

*inclus dans Barentsz et ses collègues [2013]

Concernant les problèmes associés à la pose du repère, l'étude randomisée de Lovrics et ses collègues [2011b] (n = 305) a rapporté que 18 patientes devant être réparties aléatoirement dans le groupe de localisation à la bille se sont vues offrir la localisation au harpon. Pour six d'entre elles, la raison de ce changement était la non-disponibilité d'une bille au moment prévu, alors que dans les douze autres cas, la raison était un problème lors de la pose du repère. Lovrics et ses collègues [2011b] ont rapporté, parmi ces échecs, trois cas de difficulté avec l'aiguille, deux cas de mauvaise position initiale et sept problèmes non justifiés. Les auteurs ont d'ailleurs mentionné que 80 % des difficultés étaient survenues au début de l'étude en raison du manque d'expérience des radiologistes [Lovrics *et al.*, 2011b].

Comme le montre le tableau 13, la fréquence de migration des billes a été faible ou inexistante. Alderliesten et ses collègues [2011] ont souligné l'importance de procéder à des radiographies postinsertion et préopératoires pour documenter toute migration potentielle et ainsi bien planifier l'intervention. Les auteurs ont documenté la migration des billes avant et pendant l'intervention chirurgicale. Il y a eu migration des billes de moins de 1 cm chez 70 % des patientes entre l'insertion et la chirurgie. Dans 90 % des cas, une migration de moins de 1 cm a été observée en cours de chirurgie. Les auteurs ont toutefois qualifié de négligeables les événements de migration [Alderliesten *et al.*, 2011]. Selon McGhan et ses collègues [2011], les migrations survenues en cours d'intervention (0,3 %) n'ont pas eu de conséquence sur le succès de la chirurgie. Chiu et ses collègues [2014] ont aussi mentionné que dans les quelques cas de position imprécise de la bille, les lésions ont été excisées avec succès. Finalement, Sung et ses collègues [2013] rapportent une migration moyenne inférieure à 1 mm (écart de 1 mm à 20 mm).

Ainsi, deux études ont fait état de la perte d'une bille en cours d'intervention [Sung *et al.*, 2013; Rao *et al.*, 2010], alors que Taylor et ses collègues [2015] rendent compte d'une intervention au cours de laquelle la bille n'émettait pas de signal. Dans l'étude de Rao et ses collègues [2010], qui a évalué un protocole de localisation à la bille radioactive pour une éventuelle implantation au Texas, la perte de la bille a entraîné l'arrêt complet de l'implantation de cette technique et la prise de mesures correctives. Cet événement s'est produit à la douzième intervention, sur un total de 50, et la bille aurait été aspirée par le système de succion du bloc opératoire. La mise en place de mesures additionnelles par une équipe multidisciplinaire a permis de reprendre le protocole. Les changements apportés ont été l'achat de sondes à scintillation à l'iodure de sodium permettant une plus grande sensibilité de détection sur de longues distances et le maintien de la patiente au bloc opératoire jusqu'à ce que la bille ait été retirée de l'échantillon en anatomopathologie. Ils ont conclu qu'il y avait eu peu de complications, mais que la révision des protocoles par une équipe multidisciplinaire avait mené au succès de l'implantation de la technique [Rao *et al.*, 2010].

L'étude de Classic et ses collègues [2009] a évalué la solidité de la bille en titane en vérifiant sa capacité à résister à un choc causé par un scalpel ou par un bistouri électrique lors d'une électrocautérisation dans un tissu[14] ou sur un plateau en acier inoxydable. Les auteurs ont conclu qu'une pression exercée sur la bille dans un tissu avec l'un ou l'autre de ces dispositifs avait pour effet de déplacer la bille plutôt que l'abîmer, alors que la bille maintenue dans un plateau d'acier a été complètement coupée avec le scalpel et elle a été abîmée, mais sans fuite de produit radioactif, à la suite de l'électrocautérisation [Classic *et al.*, 2009].

Toujours concernant la possibilité de fuite du produit radioactif, Cox et ses collègues [2003] ont spécifié que l'iode 125 dans les billes était lié à une matrice d'argent et qu'en cas de bris, l'iode

[14] Tissu de porc dans le contexte de l'étude.

125 radioactif ne devrait pas se retrouver dans la circulation sanguine. Ils ont tout de même recommandé une vérification de la présence d'iode 125 dans la glande thyroïde de patientes chez lesquelles surviendrait un bris in vivo de la bille en cours d'intervention [Cox *et al.*, 2003].

Par ailleurs, trois études ont comparé la localisation à la bille à celle au harpon, sur le plan des complications. L'ECR de Lovrics et ses collègues [2011b] a présenté des événements de migration (bille : 1/152, harpon : 2/153), sans mentionner le seuil de signification. Les auteurs ont toutefois montré des taux de complications postopératoires (infection, hématome) sans différence significative entre les deux techniques (bille : 12,1 %, harpon : 7,8 %; p = 0,235) [Lovrics *et al.*, 2011b]. Hughes et ses collègues [2008] ont rapporté 1 % de complications mineures (y compris des infections) concernant le harpon comparativement à 2 % concernant la bille (valeur de p non mentionnée). Dans l'étude de Taylor et ses collègues [2015], les radiologistes ont été appelés à signaler tout problème lors de la pose des harpons ou des billes. Ainsi, 4 cas problématiques impliquant le harpon ont été rapportés (harpon qui est tombé ou sorti) comparativement à aucun cas avec la bille (sans valeur statistique) [Taylor *et al.*, 2015].

En somme, diverses complications sont susceptibles de survenir lors de la pose d'un repère. Les prévalences de complications demeurent faibles et les conséquences sur le succès de l'intervention chirurgicale semblent négligeables. Aucune différence significative n'a été rapportée entre la localisation à la bille et celle au harpon lorsque des comparaisons ont été faites sur ce plan.

4.3.2 Douleur ressentie par les patientes lors de la pose du repère

Dans quelques études, les patientes ont été appelées à donner leur opinion sur la douleur ressentie lors de la pose du repère. Dans l'ECR de Lovrics et ses collègues [2011b] (n = 305), une échelle de mesure à 6 niveaux a servi à évaluer la douleur et l'anxiété des patientes. Les données ont montré qu'une douleur significativement plus grande a été signalée par les patientes à la suite d'une localisation au harpon comparativement à la localisation à la bille (p = 0,038), mais les niveaux d'anxiété ont été similaires concernant les deux techniques (p = 0,238) [Lovrics *et al.*, 2011b]. Par ailleurs, 2 études comparatives et prospectives n'ont rapporté aucune différence significative relative au niveau de douleur chez les patientes des deux groupes lorsqu'elle a été évaluée sur une échelle à 10 niveaux ([Gray *et al.*, 2004] : p = 0,43; [Hughes *et al.*, 2008]: p = 0,9).

Le peu de données disponibles indique que la localisation à la bille comme celle au harpon peuvent occasionner de la douleur et de l'anxiété chez les patientes, mais qu'une technique ne serait pas plus douloureuse que l'autre. Des données additionnelles permettraient de mieux documenter ce paramètre.

4.3.3 Satisfaction des patients à l'égard de l'intervention

La satisfaction des patientes à l'égard de l'intervention de pose du repère peut se traduire par l'appréciation du confort de la pose et par la satisfaction à l'égard du résultat esthétique.

Ainsi, trois études comparatives et prospectives ont rapporté des scores relatifs au confort lors de l'intervention entre la technologie à la bille et celle au harpon, qui correspondent à ce que les patientes, qui devaient se prononcer selon une échelle de 1 à 10, ont ressenti. Dans deux études, des différences non significatives entre les scores obtenus selon la technique de localisation utilisée ont été rapportées ([Gray *et al.*, 2001b] : p = 0,97, n = 97; [Gray *et al.*, 2004] : p = 0,09, n = 132). Dans la troisième étude, les patientes ayant subi la localisation à la bille ont fait état

d'un niveau de satisfaction significativement supérieur à celui rapporté par les patientes ayant subi la localisation au harpon (p = 0,015, n = 403) [Hughes *et al.*, 2008].

Par ailleurs, deux études, soit un ECR et une étude comparative et rétrospective ont évalué la satisfaction des patientes relativement au résultat esthétique et n'ont pas montré de différence significative entre les deux techniques de localisation. Dans l'ECR (n = 73), les patientes ayant accepté de participer l'étude ont rapporté des scores d'appréciation (excellent, bon, moyen, faible) à 1 an et 3 ans postintervention. Des scores à 3 ans jugés « bon » ou « excellent » ont été obtenus par 81 % (25/31) des patientes dont la tumeur a été localisée à la bille et par 76 % (25/33) de celles dont la tumeur a été localisée au harpon (p = 0,636). Les scores à un an n'ont pas été rapportés précisément dans l'étude, mais les auteurs ont mentionnés qu'il n'y avait pas de différence significative entre les deux techniques sur ce plan [Parvez *et al.*, 2014]. Dans l'étude comparative et rétrospective, les auteurs ont revu les registres dans lesquels les chirurgiens avaient noté, au suivi à 1 an, la satisfaction des patientes selon l'échelle d'évaluation cosmétique d'Harvard (excellent, bon, moyen, faible). Les auteurs n'ont observé aucune différence significative entre les deux techniques de localisation (« bon » ou « excellent » : bille = 98,6 % [70/71], harpon : 97,1 % [67/69]; p = 0,5) [Sharek *et al.*, 2015].

Que ce soit par rapport au confort de la méthode ou par rapport au résultat esthétique final, les études présentent des niveaux de satisfaction équivalents chez les patientes, qu'elles aient subi une chirurgie mammaire conservatrice guidée avec la bille ou avec le harpon.

4.3.4 Exposition à la radiation

Au Canada, l'emploi de produit radioactif est régi par la Commission canadienne de sureté nucléaire (CCSN) et la Loi sur la sûreté et la réglementation nucléaires[15]. Dans le système international, deux unités de mesure sont généralement employées. L'activité d'une source radioactive telle que la bille d'iode 125 est définie en becquerel (Bq) et correspond à la désintégration nucléaire du radio-isotope. Cette dose n'étant toutefois pas complètement absorbée par un tissu, le sievert (Sv), une unité de dose absorbée aussi appelée dose efficace, est utilisé.

Selon les recommandations de la Commission internationale de protection radiologique (CIPR), la limite de la dose annuelle admissible est de 1mSv pour le public, sans toutefois considérer les expositions médicales et professionnelles, alors qu'elle est de 50 mSv par an, mais avec une exposition maximum de 100 mSv par 5 ans[16] pour les travailleurs [Nénot *et al.*, 2009]. La CCSN recommande aussi une limite de dose admissible de 1mSv pour le public[17]. Dans le cas d'examens et de traitements médicaux, la radiation n'est pas comptabilisée dans les limites de doses admissibles pour les patients (1 mSV pour le public), mais les risques et les avantages doivent être évalués [Nénot *et al.*, 2009].

Les valeurs de dose des billes radioactives, mesurées lors de la pose de celles-ci, sont présentées dans le tableau 14. Globalement, les études ayant documenté la dose de radiation émise par une bille radioactive ont souligné une valeur en dessous des limites de doses admissibles. Une étude a mentionné que la dose était encore moins significative dans le cas d'une patiente qui devait

[15] Le texte de la Loi sur la sûreté et la réglementation nucléaires est disponible à : http://laws-lois.justice.gc.ca/PDF/N-28.3.pdf.
[16] Des données de doses pour les travailleurs sont disponibles sur le site Web de la Commission canadienne de sûreté nucléaire à : http://nuclearsafety.gc.ca/fra/resources/radiation/introduction-to-radiation/protecting-workers.cfm.
[17] Des données de doses présentées par la Commission canadienne de sureté nucléaire sont disponibles à : http://nuclearsafety.gc.ca/cnsconline/doses/fra/index.cfm.

subir un traitement adjuvant de radiothérapie en plus de la chirurgie conservatrice guidée à l'aide de la bille [Pavlicek *et al.*, 2006].

Tableau 14 Données des études sur la dose de radioactivité émise par la bille lors de la pose et information relative à la dose

ÉTUDE	ACTIVITÉ À LA POSE	COMPARAISON DE DOSE ET COMMENTAIRE DES AUTEURS
Pouw *et al.*, 2015	3 à 13 MBq	Revue systématique, écart provenant de 15 études
Gray *et al.*, 2001b	10,73 MBq*	Dose inférieure à la dose administrée lors d'une mammographie ou d'une radiographie de l'abdomen Projet pilote : dosimètre bague : exposition du personnel et des patientes conforme aux normes
Pavlicek *et al.*, 2006	1,85 à 5,55 MBq	Dose dans le tissu mammaire résiduelle (après la chirurgie mammaire conservatrice) (2cGy) équivaut à deux images de mammographie
Dauer *et al.*, 2013	1,9 à 4,6 MBq*	Dose moyenne pour une bille au contact : 9,5 µSv/h, à 1 mètre : 0,5 µSV/h, dose maximale notée : 187 µSV/h
Chiu *et al.*, 2014	5,55 à 10,9 MBq	
Sharek *et al.*, 2015	3,7 à 10,7 MBq	Activité insuffisante pour un effet thérapeutique
Dessauvagie *et al.*, 2015	≤ 4 MBq	Dose de la bille à 30 cm: ~ 0,4µSv/h Exposition du personnel négligeable
Taylor *et al.*, 2015	2,0 à 4,7 MBq (médiane : 3,1)	Dose effective : localisation *in situ* de 6 heures : 0,08 mSv, localisation *in situ* 24 heures : 0,3 mSv Mesure annuelle de radiation du personnel : < 2 mSv, dose négligeable

cGy : centiGray, MBq : megabecquerel, mSv : millisievert, µSv/h : microsievert/heure
*Études incluses dans l'écart de Pouw et ses collègues [2015] mais utilisées pour les commentaires relatifs à la radiation

Quelques études ont rapporté d'autres données pertinentes sur l'exposition à la radiation produite par les billes d'iode 125. D'abord, Pavlicek et ses collègues [2006] ont mentionné qu'une dose de 1,85 MBq pouvait causer un problème d'interférence avec la biopsie du ganglion sentinelle. Ils ont aussi signalé qu'une dose de 5,55 MBq entraînait une irradiation excessive et non nécessaire pour la patiente, l'activité étant supérieure à celle requise pour l'intervention [Pavlicek *et al.*, 2006]. Selon Langhans et ses collègues [2015], une radiation de 1 à 3 MBq par la bille d'iode était suffisante pour détecter adéquatement des repères, et ce, sans interférence avec le ^{99m}Tc.

Aux États-Unis, la limite de dose d'exposition annuelle admissible pour le public est fixée à 1mSv [ICRP, 2007]. Selon une étude rapportée par Gobardhan et ses collègues [2013], la désintégration complète de l'iode 125 contenu dans la bille donnerait une dose effective de 0,5 mSv à 1 m. Les auteurs, qui ont inséré la bille avant une chimiothérapie néoadjuvante, ont aussi mentionné que la zone la plus irradiée lorsque la bille est installée plusieurs semaines avant la chirurgie était retirée au cours de la chirurgie [Gobardhan *et al.*, 2013].

L'exposition des chirurgiens par mesure des dosimètres a été de 14 µSv pour 6 mois ($\pm$ 17 µSv) [Diego *et al.*, 2014]. Considérant que la limite de dose annuelle admissible pour les professionnels par la commission de réglementation nucléaire américaine, la United States Nuclear Regulatory Commission ou NRC, est fixée à 50 mSv, l'exposition des chirurgiens à la

radioactivité a été en deçà des valeurs permises [Diego *et al.*, 2014]. Dans une étude prospective de faisabilité (n = 11), les mesures de dosimètres des pathologistes n'indiquaient pas de dose supérieure au seuil minimal de détection des dosimètres, qui est de 0,1 mSv [Langhans *et al.*, 2015].

Finalement, Dessauvagie et ses collègues [2015] ont déterminé que pour atteindre la limite de la dose annuelle admissible pour le public, il faudrait s'exposer à une distance de 30 cm d'une bille ayant une activité de 2 MBq pour une durée de 5 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 52 semaines.

En somme, les doses d'irradiation émises par les billes sont globalement en deçà des normes fixées par les organismes réglementaires, pour le public et pour les travailleurs, sans compter que les traitements médicaux sont exclus des normes et doivent être administrés selon leur nécessité et les avantages escomptés pour les patientes. Toutefois, des mesures particulières seraient à prévoir dans des cas particuliers, notamment pour les travailleuses enceintes.

4.4 Organisation des services relatifs à l'intervention de la localisation à la bille

L'organisation des services concerne, entre autres, les paramètres de fonctionnement entourant l'utilisation de la bille comme dispositif de localisation des tumeurs mammaires. Il est question de la durée des interventions (de la pose du repère et de la chirurgie), de la planification des horaires, de certaines répercussions possibles sur la pratique des chirurgiens, des radiologistes et des pathologistes, de même que de la gestion relative à la radioactivité et aux coûts associés à l'intervention de localisation.

4.4.1 Durée des interventions et planification des horaires

Un petit nombre d'études a examiné la durée des interventions. Ces études ont indiqué soit le temps nécessaire à la pose du repère, soit la durée totale de la chirurgie guidée par la bille ou par le harpon. Dans les deux cas (temps de pose et durée de la chirurgie), la comparaison des deux modalités de localisation n'a pas montré de différences statistiquement significatives (voir le tableau 15).

Tableau 15 Durée des interventions de pose du repère et de chirurgie

ÉTUDE	TYPE D'ÉTUDE	TECHNIQUE	n (total)	DURÉE (minutes)	VALEUR DE p
A) POSE DU REPÈRE					
Gray *et al.*, 2001b	Comparative Prospective	Bille Harpon	51 46	13,9 13,2	0,49
Sung *et al.*, 2013	Comparative Rétrospective	Bille Harpon	31[a]	9 7	0,91
B) CHIRURGIE MAMMAIRE CONSERVATRICE					
Murphy *et al.*, 2013	Comparative Prospective	Bille Harpon	403 247	31 33	0,18
Diego *et al.*, 2014	Comparative Rétrospective	Bille Harpon	128 196	27 27	0,9

[a]Les 31 premières patientes qui ont participé à cette étude ont reçu à la fois une bille et un harpon pour la localisation, ce qui a permis aux auteurs de comparer la durée associée à la pose des deux repères.
[b]inclus dans la méta-analyse d'Ahmed et Douek [2013a]

La méta-analyse d'Ahmed et Douek [2013a] rapporte une différence moyenne (DM) statistiquement significative (DM : -1,32 [IC 95 % : -2,32 à -0,32], p = 0,01) relative à la durée de la chirurgie à l'avantage de la localisation à la bille radioactive. D'autre part, deux autres études comparatives (une étude rétrospective [n = 687] et une étude prospective [n = 324]) ont obtenu une différence non significative entre les deux méthodes de localisation relativement à la durée de l'intervention (voir le tableau 15) [Diego *et al.*, 2014; Murphy *et al.*, 2013].

Murphy et ses collègues [2013] (n = 687) ont aussi mentionné que lorsque la biopsie du ganglion sentinelle était réalisée en association avec la chirurgie mammaire conservatrice, la durée totale des deux interventions était significativement supérieure lorsque la localisation tumorale était réalisée à l'aide de la bille radioactive (55 minutes dans le cas de la bille comparativement à 48 minutes dans le cas du harpon, p ≤ 0,0001).

Par ailleurs, plusieurs études ont souligné dans leur discussion et leur conclusion, sans avoir de mesures quantitatives à l'appui, que la flexibilité que permet la localisation à la bille radioactive, en raison du délai de pose, facilitait la planification des horaires et augmentait l'efficacité de l'utilisation des ressources [Van der Noordaa *et al.*, 2015; Diego *et al.*, 2014; Dauer *et al.*, 2013; Donker *et al.*, 2013; Murphy *et al.*, 2013; Sung *et al.*, 2013; McGhan *et al.*, 2011; Van Riet *et al.*, 2010a; Gray *et al.*, 2001b].

En résumé, la localisation à la bille semble offrir l'avantage d'une flexibilité, relative au délai de pose du repère, qui facilite la planification des horaires, sans toutefois avoir un effet significatif démontré sur la durée des interventions de pose et de chirurgie.

4.4.2 Appréciation de la méthode de localisation par les radiologistes, les chirurgiens et les pathologistes

Peu d'études ont évalué l'appréciation de la méthode de localisation par les médecins spécialistes (radiologistes, chirurgiens et pathologistes). Dans l'ECR multicentrique réalisé dans trois établissements ontariens par Lovrics et ses collègues [2011b] portant sur 305 patientes (153 localisations au harpon et 152 à la bille), les chirurgiens et les radiologistes ont été appelés à évaluer la difficulté de la localisation à la bille dans leur pratique sur une échelle à 5 niveaux (où 1 = aucune difficulté et 5 = très difficile). Ils ont procédé à cette mesure en parallèle de l'évaluation de la marge positive et du taux de réopération. La localisation de la tumeur à la bille s'est avérée significativement plus facile pour les chirurgiens (p = 0,008), mais les radiologistes ne rapportent aucune différence significative entre les deux modalités de localisation (p = 0,398) [Lovrics *et al.*, 2011b]. Dans l'étude de Gray et ses collègues [2001b], aucune différence significative n'a été soulignée quant à la facilité de la procédure à la bille comparativement à celle au harpon, évaluée sur une échelle de 1 à 10, tant par les chirurgiens (p = 0,96) que les radiologistes (p = 0,63).

L'étude prospective de Taylor et ses collègues [2015] a fait état de l'expérience des professionnels sur les 21 premières patientes sélectionnées dans leur établissement pour une chirurgie mammaire conservatrice guidée par la localisation à la bille radioactive. Les radiologistes procédaient à la pose d'une bille et à celle d'un harpon, par mesure de sécurité. Les auteurs ont mesuré la facilité d'insertion de la bille et du harpon par les radiologistes. Ainsi, 5 radiologistes ont rapporté que l'insertion de la bille était plus facile que celle du harpon (p = 0,005) et qu'aucun problème n'était survenu. Par la suite, les chirurgiens se fiaient d'abord à la bille mais pouvaient utiliser le harpon comme repère, si nécessaire; ils devaient indiquer dans quelle mesure ils s'étaient fiés uniquement à la bille. Plus de 80 % des interventions ont été

réalisées à l'aide de la localisation à la bille; les 7 chirurgiens rapportent s'être sentis à l'aise avec la technique après 3 interventions et ils ont qualifié la majorité des procédures de « facile » [Taylor *et al.*, 2015].

Dans l'étude de Taylor et ses collègues [2015], 6 pathologistes ont participé à la manipulation des échantillons de tissus prélevés contenant des billes et ont pris, en général, de 5 à 10 minutes pour enlever les billes des échantillons (écart de 5 à 25 minutes). Le harpon qui avait été inséré en plus de la bille a gêné quelque peu le travail des pathologistes lors du retrait de la bille radioactive. Dans l'ECR de Lovrics et ses collègues [2011b], les pathologistes ont pris en moyenne 2,8 minutes (écart-type de 3,8 minutes) pour retirer la bille des échantillons.

De manière générale, le recours à la localisation à la bille radioactive a été jugé facile et sans complication par les radiologistes et les chirurgiens et quelques minutes sont nécessaires aux pathologistes pour retirer la bille. Par ailleurs, Taylor et ses collègues [2015] ont mentionné qu'une période de temps (courbe d'apprentissage) était nécessaire pour maîtriser la technique pour les radiologistes, les chirurgiens et les pathologistes.

4.4.3 Gestion de la radioactivité et formation du personnel

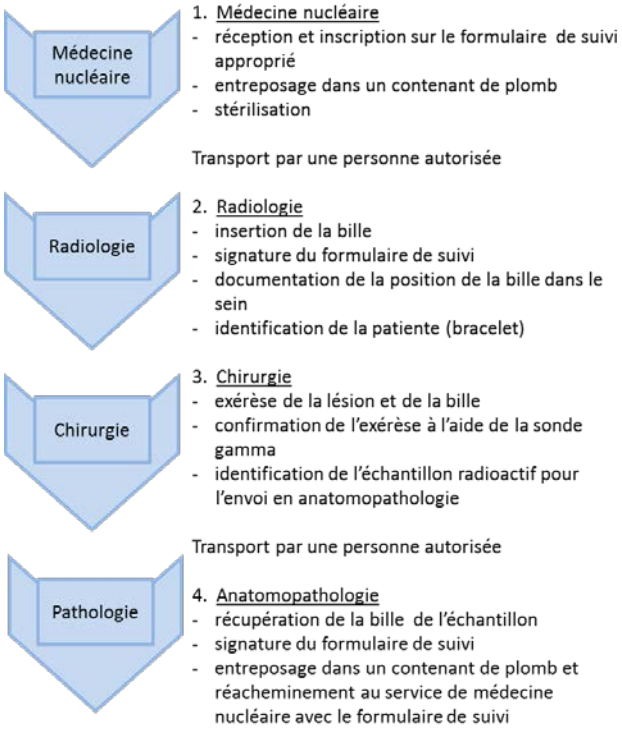
L'utilisation de billes radioactives par les équipes médicales nécessite une gestion sécuritaire et réglementée puisque les billes sont classées dans la catégorie des sources radioactives scellées, de catégorie 5 (très faible risque). Ainsi, la possession et le déplacement des billes sont réglementés par la Commission canadienne de sureté nucléaire (CCSN). L'établissement qui souhaite en faire l'usage doit être titulaire d'un permis administré par le comité de radioprotection de l'établissement médical sous la supervision du responsable de la radioprotection[18].

On trouve 6 études qui ont présenté en détail les étapes relatives à la gestion des billes radioactives dans un établissement [Dessauvagie *et al.*, 2015; Graham *et al.*, 2012; Alderliesten *et al.*, 2011; McGhan *et al.*, 2011; Pavlicek *et al.*, 2006; Cox *et al.*, 2003].

L'implication de plusieurs équipes médicales et la normalisation de leurs pratiques, soit la médecine nucléaire, la radiologie, la chirurgie et l'anatomopathologie, sont nécessaires à la gestion du produit radioactif. Le trajet de la bille dans les départements a été mentionné dans quelques études et a rejoint, dans ses grandes lignes, celui précisé par Rao et ses collègues [2010]. Les principales étapes qui en découlent sont résumées dans la figure 1 ci-dessous. Le chirurgien soumet d'abord une requête de chirurgie par localisation à la bille radioactive qui sera prise en charge par les départements de médecine nucléaire, de radiologie, de chirurgie et d'anatomopathologie. Une fois la bille en circulation pour l'intervention, les professionnels de la santé impliqués sont tenus de remplir un formulaire qui accompagne la bille dans les différents départements. Une étude a présenté un exemple de formulaire détaillé qui peut accompagner la bille radioactive [Dessauvagie *et al.*, 2015].

[18] Des informations relatives à la possession et l'utilisation de substances nucléaires scellées sont disponibles sur le site Web de la CCSN à : http://nuclearsafety.gc.ca/fra/nuclear-substances/licensing-nuclear-substances-and-radiation-devices/index.cfm.

Figure 1 Trajet de la bille radioactive dans les différents départements (Adapté de Rao et al., 2010)



Le personnel autorisé à manipuler et à transporter les billes radioactives doit avoir été préalablement formé sur les mesures de sécurité par le service de radioprotection de l'établissement[19]. Certains établissements connaissent déjà les procédures de manipulation et de formation du personnel parce qu'ils commandent déjà des billes d'iode 125 pour le traitement curatif du cancer de la prostate par curiethérapie.

De manière générale, les études n'ont rapporté aucun problème concernant la gestion des billes. Chaque service doit contribuer à assurer le transport sécuritaire et conforme à la réglementation en vigueur. Il est toutefois à noter qu'un seul évènement de perte ou de bris d'une bille radioactive occasionnera l'arrêt complet de son utilisation jusqu'à ce que le comité de radioprotection ait évalué la situation et procéder à des rectifications du protocole.

4.4.4 Aperçu des coûts associés à l'utilisation des billes radioactives

On trouve 5 études qui ont mentionné les coûts associés à l'utilisation des techniques de localisation à la bille radioactive et au harpon, mais une seule étude répertoriée a procédé à une analyse coûts-avantages entre les deux options.

Loving et ses collègues [2014] ont utilisé la méthode de simulation de Monte Carlo visant à comparer les coûts et les avantages entre la localisation à la bille et celle au harpon dans deux systèmes de paiements aux États-Unis, soit un mode de rémunération à forfait (fixé selon des périodes de traitement regroupées) ou un mode de rémunération à l'acte. Dans le cas du mode de rémunération à forfait, les auteurs ont observé une baisse moyenne du coût par patiente de

[19] REGDOC-2.12.3 : La sécurité des substances nucléaires : sources scellées [site Web de la CCSN], fait état des mesures de sécurité (section 3.0) et plus précisément du programme de sensibilisation à la sécurité (section 3.3.2). Disponible à : http://nuclearsafety.gc.ca/fra/acts-and-regulations/regulatory-documents/published/html/regdoc2-12-3/index.cfm.

595 $US[20] découlant principalement, selon leur étude, d'une réduction du nombre de secondes opérations. Dans le cas du mode de rémunération à l'acte, une diminution de 115 $US par patiente a été observée [Loving *et al.*, 2014].

L'étude de Cox et ses collègues [2003] avait la particularité unique de voir si la localisation à la bille permettait de réduire le nombre de radiographies des échantillons destinées à évaluer sommairement les marges de résection juste après l'exérèse en salle d'opération. Les auteurs ont mentionné que la localisation à la bille permettait de diminuer considérablement le nombre de radiographie d'échantillon, ce qui entraînait une diminution de 15 à 30 minutes de la durée de la chirurgie. Cela était sans compter le coût en moins de la radiographie et de son interprétation. Ils rapportent aussi que le coût de la bille à l'achat est d'environ 40 $US comparativement au coût du harpon, qui est de 20 $US[21]. Cox et ses collègues [2003] ont conclu que la localisation à la bille radioactive était moins coûteuse que celle au harpon.

Dans l'étude de Rao et ses collègues [2010], le coût d'achat des repères était relativement similaire, soit 16,99 $US pour la bille et de 17,00 $US à 21,31 $US pour le harpon[22]. L'article de McGhan et ses collègues [2011] mentionne un coût de 60 $US pour la procédure de localisation à la bille comparativement à 170 $US pour la localisation au harpon[23], mais sans spécifier clairement quels éléments étaient inclus dans ces coûts. Dans une autre étude, il était question de coûts associés à l'achat des repères variant de 75 $US à 150 $US pour une bille et de 10 $US à 45 $US pour un harpon[24] [Diego *et al.*, 2014]. Les auteurs ont aussi mentionné que les établissements possèdent sans doute déjà les sondes gamma utilisées lors de la biopsie du ganglion sentinelle, ce qui limite quelque peu les coûts associés à l'achat de ces équipements [Diego *et al.*, 2014].

En résumé, les estimations de coûts rapportées dans les études internationales sont variables, portent sur des modalités différentes dans divers systèmes de santé et prennent en considération des périodes différentes. Les valeurs prisent en considération pour l'ensemble des calculs ne sont pas toutes détaillées Il est donc impossible de transposer ces éléments de coûts dans notre système québécois. De plus, les coûts associés à la gestion du produit radioactif ne sont pas considérés. Une évaluation économique complète des techniques de localisation dans le contexte québécois serait nécessaire afin de statuer sur ce paramètre.

[20] Les auteurs ne mentionnent pas l'année de référence concernant les coûts associés aux interventions. L'article a été accepté pour publication en 2013.
[21] Coûts présumés durant l'étude s'étant déroulée de 2002 à 2003.
[22] Coûts en dollar américain de 2010 tel que l'ont précisé les auteurs.
[23] Coûts présumés durant l'étude s'étant déroulée de 2003 à 2010.
[24] Coûts présumés durant l'étude s'étant déroulée de 2011 à 2012.

DISCUSSION

Le succès de la chirurgie mammaire conservatrice repose sur l'exérèse de la tumeur en obtenant une marge négative afin de limiter les risques de récidives. La technique du harpon est généralement utilisée pour la localisation des tumeurs non palpables. L'inconfort associé à la pose et le déplacement possible du harpon fait en sorte qu'il doit être posé le matin même de la chirurgie. Les taux de marges positives parfois élevés, rapportés par certains auteurs, ont mené à la recherche d'autres techniques de localisation plus efficaces et sécuritaires. Ainsi, la technique de localisation des tumeurs du sein non palpables à l'aide d'une bille d'iode 125 a été élaborée. Devant l'intérêt grandissant pour cette technologie au Québec, la DGC a demandé à l'INESSS d'examiner les données scientifiques disponibles traitant de l'efficacité, de l'innocuité et des possibles avantages de la localisation à la bille radioactive.

La recherche de la littérature a conduit à une sélection de publications dont la qualité méthodologique est de « bonne » à « passable ». Ainsi, 3 revues systématiques, dont 1 revue comportant une méta-analyse qui compare la bille et le harpon ont été retenues. Les revues systématiques incluent, au total, 1 ECR et 15 études observationnelles. Six autres études récentes ont été sélectionnées à la suite de la recherche de littérature. Quatre études relatives aux procédures de gestion de la radioactivité de même qu'une évaluation économique ont aussi été répertoriées. Plusieurs paramètres ont été abordés dans les études, permettant ainsi de répondre aux questions d'efficacité, d'innocuité et d'organisation des services associées à l'utilisation de cette technologie.

Efficacité de la localisation à la bille radioactive

Plusieurs études ont comparé la **capacité de localisation à la bille des tumeurs mammaires** à la localisation au harpon. Il ressort de ces études que les deux techniques de localisation permettent d'obtenir des taux variant de 92 % à 100 %. Dans les cas où 100 % des lésions n'étaient pas localisées, l'écart entre les taux relatifs à la localisation à la bille et ceux relatifs au harpon n'était pas significatif. Les deux techniques peuvent ainsi être considérées comme équivalentes relativement à leur capacité de guider le chirurgien dans l'excision de la lésion et du repère.

Une **marge négative** limite directement les risques de récidive chez les patientes. En général, les études rapportent des taux de marge négative d'environ 70 % et plus relativement à la localisation au harpon [Ahmed et Douek, 2013b] et à la localisation à la bille [Pouw *et al.*, 2015; Barentsz *et al.*, 2013]. Devant un petit nombre d'études de bonne qualité, des résultats partagés et en présence d'un seul ECR inclus dans la méta-analyse citée, la localisation à la bille radioactive est, à tout le moins, équivalente à la localisation au harpon sur le plan des marges de résection obtenues.

Alors que la technique de localisation n'a pas semblé affecter le **taux de réexcision intraopératoire**, selon deux études comparatives et rétrospectives [Sharek *et al.*, 2015; Diego *et al.*, 2014], certaines différences significatives ont été rapportées quant au **taux de réopération** obtenu lors d'interventions utilisant la technique de localisation à la bille comparativement à la technique au harpon. De ce fait, la méta-analyse d'Ahmed et Douek [2013a], portant sur l'analyse de 4 études (n = 571), a indiqué un rapport de cote significatif montrant l'avantage de la localisation à la bille (RC : 0,47 [IC 95 % : 0,33-0,69], I^2 : 55 %). Toutefois, 2 études comparatives

additionnelles sur 3 (une étude rétrospective, n = 232, et une étude prospective, n = 687), n'ont rapporté aucune différence significative dans les taux de réopération entre les deux méthodes de localisation [Sharek *et al.*, 2015; Murphy *et al.*, 2013].

Dans les séries de cas ayant seulement observé les taux de réopération suivant une intervention réalisée à l'aide de la localisation à la bille, ces taux se sont avérés variables (de 4 % à 42 %) et leur interprétation est difficile sans comparaison [Pouw *et al.*, 2015; Barentsz *et al.*, 2013]. La localisation à la bille pourrait permettre de réduire le taux de réopération, mais les données probantes demeurent insuffisantes pour statuer clairement sur cet avantage potentiel.

Le **volume de tissu excisé** est un paramètre qui a été rapporté dans quelques études, vu son importance sur le plan du résultat esthétique et du bien-être pour la patiente. Ainsi, 1 méta-analyse (ayant inclus 2 études, n = 203) et 3 études (sur 4) ont indiqué qu'il n'y avait aucune différence significative dans les volumes de tissus excisés à la suite de la localisation à la bille ou au harpon [Sharek *et al.*, 2015; Chiu *et al.*, 2014; Ahmed et Douek, 2013a; Murphy *et al.*, 2013]. La quatrième étude, rétrospective (n = 324), rapporte que la localisation à la bille permet d'obtenir des volumes de tissu excisé significativement plus petits, en comparaison de ceux obtenus à l'aide de la localisation au harpon [Diego *et al.*, 2014]. Les volumes de tissu excisé semblent similaires entre les deux techniques.

La **biopsie du ganglion sentinelle**, souvent pratiquée en parallèle de l'exérèse tumorale, doit pouvoir être réalisée avec succès. Il a été montré qu'il n'y avait pas d'interférence entre la localisation à la bille et la biopsie du ganglion sentinelle et que celle-ci était pratiquée avec des taux de succès équivalents à ceux obtenus lors de la chirurgie guidée par un harpon, soit de près de 100 %, dans les études consultées.

Les résultats présentés concernant les paramètres relatifs à **l'efficacité de la localisation à la bille radioactive** montrent, à partir d'un nombre limité d'études de qualité « bonne » à « passable », que cette technique de localisation semble équivalente sinon supérieure à celle au harpon. D'avantages d'études de plus grande envergure et d'ECR permettraient sans doute d'appuyer ou d'infirmer ce constat. Mentionnons qu'un ECR en cours au Danemark[25], vise à comparer ces deux techniques de localisation des tumeurs non palpables. Cette étude, dont les objectifs sont de mesurer le taux de réopération en fonction des marges positives à l'examen anatomopathologique final, le volume du tissu excisé par rapport au volume de la tumeur et la durée de l'intervention chirurgicale, implique le recrutement de 410 patientes. Les résultats sont prévus pour le printemps 2017.

Innocuité de la localisation à la bille radioactive

Des questions et des inquiétudes relatives à l'innocuité de la technique de localisation à la bille radioactive ont été soulevées dans la littérature. Bon nombre d'études ont rapporté des taux de **complications** afin de documenter les risques associés à la chirurgie mammaire conservatrice de tumeurs non palpables localisées à la bille d'iode 125.

L'une des **complications** soulevée par l'utilisation de la bille a été la difficulté de la placer au bon endroit du premier coup ou la difficulté de l'expulser de l'aiguille lors de son insertion. Des taux d'échec à la pose allant de 0 % à 7 % ont été rapportés dans les différentes études. La migration de la bille, une autre complication possible, peut se produire entre le moment de la pose et la chirurgie ou au moment même de la chirurgie. Des taux de migration variant de 0 % à 2,6 % ont

[25] Les informations sur cet essai (Localization of nonpalpable breast lesions) sont disponibles à : https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01901991.

été observés. Majoritairement, ces événements de migration n'ont pas nui au succès de l'exérèse de la tumeur. Aucune bille n'a été brisée en cours d'intervention, mais quelques cas de perte ont été rapportés. Dans ces rares cas, un arrêt des interventions de localisation à la bille a été requis et le comité de radioprotection a dû évaluer la situation, émettre un rapport et exiger des mesures correctives pour éviter ce type d'évènement. Dans l'ensemble, la localisation à la bille radioactive n'a entraîné que peu de complications, lesquelles n'ont eu que des effets négligeables sur le succès de la chirurgie. Lorsque la localisation à la bille a été comparée à celle au harpon, aucune différence significative n'a été rapportée sur le plan des complications.

Dans quelques études retenues, les patientes ont été appelées à donner leur opinion sur la **douleur et l'anxiété ressenties** lors de la pose du repère et sur leur **satisfaction** à l'égard du confort de la procédure de localisation. Aucune différence significative entre les deux méthodes de localisation n'a été rapportée dans la douleur ressentie par les patientes [Hughes *et al.*, 2008; Gray *et al.*, 2004]. Des niveaux d'anxiété similaires ont été rapporté dans l'essai clinique randomisé [Lovrics *et al.*, 2011b]. Quant à la satisfaction à l'égard du résultat esthétique à la suite de l'intervention chirurgicale, aucune différence significative n'a été observée dans 2 études [Sharek *et al.*, 2015; Parvez *et al.*, 2014]. Les deux méthodes de localisation semblent ainsi équivalentes en ce qui a trait à la douleur causée par l'intervention et à la satisfaction. Notons qu'une visite additionnelle des patientes est nécessaire pour la localisation à la bille. Encore une fois, peu d'études appuient ce constat.

Le risque d'**exposition aux radiations**, tant pour la patiente que pour le personnel soignant a été abordé dans plusieurs études. Des écarts variant globalement de 1,85 MBq à 13 MBq dans les activités mesurées dans les billes ont été rapportés. Plusieurs études ont souligné le fait que la radiation émise par la bille était, pour la patiente, semblable à celle d'une ou deux mammographies, donc en deçà de la limite de la dose annuelle admissible pour le public, bien que cette limite ne tienne pas compte de l'exposition à des fins médicales. L'exposition des patientes à la radiation était conforme aux normes en vigueur. Plusieurs études ont mentionné que l'exposition du personnel soignant était elle aussi conforme à la réglementation, soit à des doses inférieures au seuil minimal de détection des dosimètres.

L'ensemble des données relatives à l'**innocuité de la technique de localisation à la bille radioactive** révèle peu de risques associés à son utilisation. Les complications sont peu fréquentes et n'influencent pas le succès de l'intervention chirurgicale. Les patientes ont été satisfaites à l'égard des deux méthodes et ont reçu des doses de radiation inférieures à la limite admissible, bien que les interventions médicales ne soient pas incluses dans la détermination de cette limite. Il en est de même pour le personnel soignant chez lequel les doses enregistrées à l'aide des dispositifs individuels sont inférieures aux limites de la dose admissible fixée par la réglementation. Peu de données ont toutefois été rapportées quant à l'exposition des radiologistes lors de la pose des billes.

Quelques paramètres d'organisation des services et de coûts

Les **durées des interventions** de pose du repère et de chirurgie ont été vérifiées dans quelques études. Lors de la pose du repère, deux études ont indiqué qu'il n'y avait aucune différence significative entre la durée de pose de la bille et celle du harpon [Sung *et al.*, 2013; Gray *et al.*, 2001b]. Quant à la durée de la chirurgie, la méta-analyse d'Ahmed et Douek [2013a], réalisée à partir de 2 études, a montré que la chirurgie était plus courte de 1,32 minutes si une bille était utilisée, mais cette donnée repose essentiellement sur la seule étude ayant rapporté une différence statistiquement significative, soit l'ECR de Lovrics et ses collègues [2011b]. Toutefois,

cette différence pourrait ne pas être cliniquement significative. En outre, deux autres études ont rapporté des durées de chirurgie similaires entre la localisation à la bille et celle au harpon [Diego *et al.*, 2014; Murphy *et al.*, 2013].

Par ailleurs, deux études ont évalué l'**appréciation de la méthode** de localisation par les médecins spécialistes (radiologistes, chirurgiens, pathologistes) et ont rapporté peu de données permettant de conclure à l'avantage de l'une ou l'autre des techniques pour l'un de ces professionnels [Taylor *et al.*, 2015; Lovrics *et al.*, 2011b]. Toutefois, une période de temps pour la maîtrise de la technique (courbe d'apprentissage) serait à anticiper et la formation technique du personnel serait requise. Un nombre annuel minimal d'interventions guidées à la bille par les chirurgiens serait nécessaire pour assurer la qualité des interventions chirurgicales dans les établissements visés.

Quelques publications ont bien décrit la **gestion de la radioactivité** associée à l'emploi de la bille radioactive. Parmi les éléments importants à considérer lors de l'implantation de cette technologie, outre l'obtention du permis par le comité de radioprotection local, il y a la mise en place d'un processus uniformisé pour suivre le trajet de la bille dans l'établissement. Dans toutes les études où il était question du suivi de la bille, un formulaire devait toujours l'accompagner dans les différents services.

Si l'établissement procède à des interventions de biopsies du ganglion sentinelle, le personnel est déjà soumis au processus de formation et de suivi par le comité de radioprotection. Des modifications au protocole seraient nécessaires pour inclure l'utilisation de la bille d'iode-125 dans la localisation des tumeurs non palpables. Dans les autres cas, la présence d'un comité de radioprotection est requise. Ce comité permettra la mise en place du cadre réglementaire pour procéder, par exemple, à la demande de permis d'utilisation de la bille et à la formation en radioprotection des membres du personnel.

Un petit nombre d'**éléments de coûts** ont été rapportés dans quelques études. Une simulation à l'aide de la méthode de Monte Carlo a montré une légère baisse des coûts associés à l'emploi de la bille dans un contexte de santé aux États-Unis [Loving *et al.*, 2014], mais les autres études présentent des différences de coûts variables, parfois en faveur de la bille, parfois en faveur du harpon, selon les paramètres retenus dans chacune des estimations. Il est difficile de savoir quels éléments ont été inclus dans les calculs. Il est également difficile de statuer sur les coûts associés à l'utilisation de la bille en comparaison à celle du harpon. L'extrapolation des coûts présentés pour le système de santé québécois serait difficilement réalisable et la prudence serait de mise; les coûts devraient, entre autres, considérer ceux associés à la gestion du produit radioactif par le comité de radioprotection.

Malgré le peu de données disponibles sur l'**organisation des services** dans les études retenues, la localisation à la bille semble faciliter la planification des horaires des départements de radiologie et de chirurgie. La gestion de la bille radioactive sur le plan de la radioprotection n'a pas semblé constituer un problème en soi, à condition de respecter les procédures et les protocoles de gestion et de formation du personnel. Une évaluation économique à partir des données québécoises récentes serait nécessaire pour dresser un portrait réel des coûts associés à l'utilisation de cette technologie.

CONCLUSION

La présente note informative vise à répondre à la requête de la DGC concernant l'efficacité et l'innocuité de l'utilisation de la bille radioactive à l'iode 125 dans la localisation des tumeurs mammaires non palpables lors de la chirurgie mammaire conservatrice.

Malgré la quantité limitée et la qualité variable des études retenues, l'examen de la littérature a permis à l'INESSS d'arriver aux constats suivants:

- La localisation à la bille radioactive est équivalente, sur le plan de l'efficacité, à la localisation au harpon.
- Les risques de complication associés à la localisation à la bille radioactive sont faibles, de même que l'exposition des patientes et du personnel à la radiation. La localisation à la bille d'iode 125 est une technique sécuritaire, mais son utilisation doit être contrôlée pour assurer la qualité des interventions chirurgicales.
- Le plus grand avantage souligné dans la littérature semble la flexibilité de planification des horaires qu'apporte la localisation à la bille, puisque la bille peut être insérée au site tumoral jusqu'à cinq jours précédant la chirurgie. Ceci nécessite toutefois une visite de plus pour la patiente. Ce constat repose sur les données qualitatives issues des témoignages des auteurs des études retenues.
- L'implantation de cette technologie de localisation, de par sa nature radioactive, nécessite la mise en place de procédures réglementaires impliquant plusieurs départements (chirurgie, radiologie, pathologie et médecine nucléaire) en vue de permettre une utilisation sécuritaire[26]. Des recommandations et des protocoles visant à assurer une implantation adéquate et une utilisation sécuritaire, tant sur le plan de la qualité des chirurgies réalisées que de la gestion de la radioactivité, doivent être élaborés avant l'autorisation de l'utilisation de cette technique par les établissements intéressés. Une évaluation économique au préalable permettrait d'estimer l'impact financier d'une implantation au Québec.

[26] Deslauriers N et Robidoux A. Localisation des tumeurs du sein non-palpables à l'aide d'un grain radioactif : manuel d'implantation. Québec, Qc : Direction générale de cancérologie (DGC); 2016 (en voie de publication).

ANNEXE A

Stratégie de recherche documentaire

Date du repérage d'information scientifique : 20 mars 2015
Limites : 2008-2015; anglais, français

MEDLINE (PubMed)

#1 (radioactive[tiab] OR radioguided[tiab] OR radio-*[tiab]) AND (localization[tiab] OR localisation[tiab]) AND breast[tiab]
#2 (radioactive[tiab] OR radioguided[tiab] OR radio-*[tiab]) AND seed[tiab] AND breast[tiab]
#3 #1 OR #2
#4 neoplasms[mh] OR cancer*[ti] OR tumor*[ti] OR tumour*[ti] OR neoplasm*[ti]
#5 non-palpable[ti] OR nonpalpable[ti]
#6 (radioactive[tiab] OR radioguided[tiab] OR radio-*[tiab]) AND (seed[tiab] OR localization[tiab] OR localisation[tiab])
#7 #4 AND #5 AND #6
#8 #3 OR #7

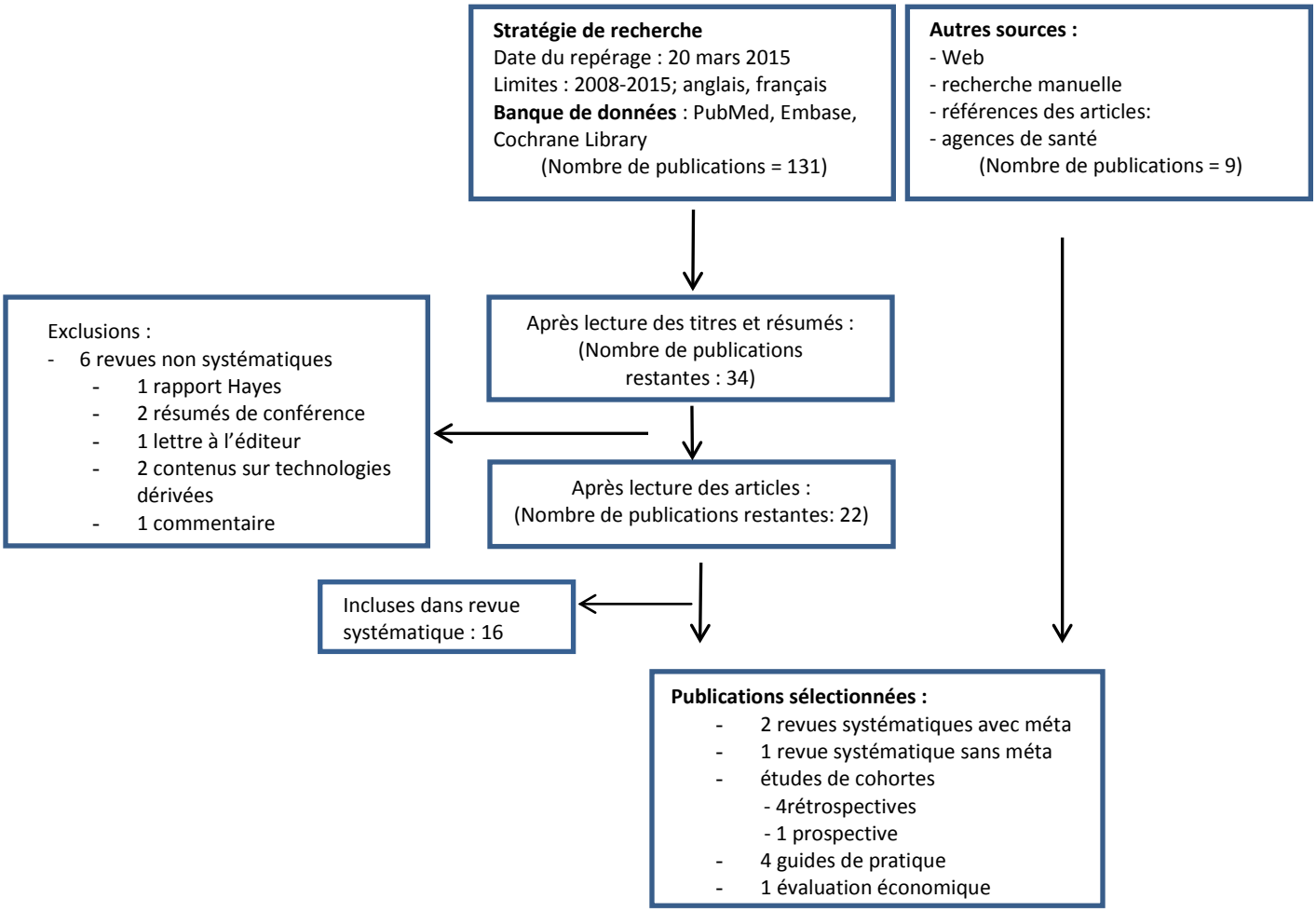
La fonction « Related citations » a aussi été employée avec les titres les plus prometteurs lors de la recherche initiale.

EBM Reviews (OVID)
Cochrane Database of Systematic Reviews
Database of Abstracts of Reviews of Effects
Health Technology Assessment
NHS Economic Evaluation Database

#1 ((radioactive OR radioguided) AND seed).ti,ab.
#2 ((radio-active ORr radioguided) AND (localisation OR localization)).ti,ab.
#3 #1 OR #2

ANNEXE B

Diagramme de sélection des études



RÉFÉRENCES

Ahmed M et Douek M. Radioactive seed localisation (RSL) in the treatment of non-palpable breast cancers: Systematic review and meta-analysis. Breast 2013a;22(4):383-8.

Ahmed M et Douek M. Intra-operative ultrasound versus wire-guided localization in the surgical management of non-palpable breast cancers: Systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat 2013b;140(3):435-46.

Ahmed M et Douek M. ROLL versus RSL: Toss of a coin? Breast Cancer Res Treat 2013c;140(2):213-7.

Al-Hilli Z, Glazebrook KN, McLaughlin SA, Chan DM, Robinson KT, Giesbrandt JG, et al. Utilization of multiple I-125 radioactive seeds in the same breast is safe and feasible: A multi-institutional experience. Ann Surg Oncol 2015;22(10):3350-5.

Alderliesten T, Loo CE, Pengel KE, Rutgers EJ, Gilhuijs KG, Vrancken Peeters MJ. Radioactive seed localization of breast lesions: An adequate localization method without seed migration. Breast J 2011;17(6):594-601.

Allred DC. Ductal carcinoma in situ: Terminology, classification, and natural history. J Natl Cancer Inst Monogr 2010;2010(41):134-8.

American Cancer Society. Breast cancer facts and figures 2013-2014. Atlanta, GA : American Cancer Society, Inc.; 2013. Disponible à : http://www.cancer.org/Research/CancerFactsStatistics/ACSPC-042725.

Azu M, Abrahamse P, Katz SJ, Jagsi R, Morrow M. What is an adequate margin for breast-conserving surgery? Surgeon attitudes and correlates. Ann Surg Oncol 2010;17(2):558-63.

Barentsz MW, van den Bosch MA, Veldhuis WB, van Diest PJ, Pijnappel RM, Witkamp AJ, Verkooijen HM. Radioactive seed localization for non-palpable breast cancer. Br J Surg 2013;100(5):582-8.

Blair SL, Thompson K, Rococco J, Malcarne V, Beitsch PD, Ollila DW. Attaining negative margins in breast-conservation operations: Is there a consensus among breast surgeons? J Am Coll Surg 2009;209(5):608-13.

Chiu JC, Ajmal S, Zhu X, Griffith E, Encarnacion T, Barr L. Radioactive seed localization of nonpalpable breast lesions in an academic comprehensive cancer program community hospital setting. Am Surg 2014;80(7):675-9.

Classic KL, Brunette JB, Carlson SK. Potential for contamination during removal of radioactive seeds from surgically excised tissue. Health Phys 2009;97(2 Suppl):S136-9.

Cox CE, Furman B, Stowell N, Ebert M, Clark J, Dupont E, et al. Radioactive seed localization breast biopsy and lumpectomy: Can specimen radiographs be eliminated? Ann Surg Oncol 2003;10(9):1039-47.

Dauer LT, Thornton C, Miodownik D, Boylan D, Holahan B, King V, et al. Radioactive seed localization with 125I for nonpalpable lesions prior to breast lumpectomy and/or excisional biopsy: Methodology, safety, and experience of initial year. Health Phys 2013;105(4):356-65.

Dauphine C, Reicher JJ, Reicher MA, Gondusky C, Khalkhali I, Kim M. A prospective clinical study to evaluate the safety and performance of wireless localization of nonpalpable breast lesions using radiofrequency identification technology. AJR Am J Roentgenol 2015;204(6):W720-3.

Delamare J, Delamare F, Gélis-Malville E, Delamare L. Garnier Delamare – Dictionnaire des termes de médecine. Paris, France : Maloine; 2002.

Dessauvagie BF, Frost FA, Sterrett GF, Hardie M, Parry J, Latham B, et al. Handling of radioactive seed localisation breast specimens in the histopathology laboratory: The Western Australian experience. Pathology 2015;47(1):21-6.

Dicker AM, Merrick GS, Waterman FM, Valicenti RK, Gomella LG. Basic and advanced techniques in prostate brachytherapy. Oxfordshire, Royaume-Uni : Taylor and Francis; 2005.

Diego EJ, Soran A, McGuire KP, Costellic C, Johnson RR, Bonaventura M, et al. Localizing high-risk lesions for excisional breast biopsy: A comparison between radioactive seed localization and wire localization. Ann Surg Oncol 2014;21(10):3268-72.

Donker M, Drukker CA, Valdes Olmos RA, Rutgers EJ, Loo CE, Sonke GS, et al. Guiding breast-conserving surgery in patients after neoadjuvant systemic therapy for breast cancer: A comparison of radioactive seed localization with the ROLL technique. Ann Surg Oncol 2013;20(8):2569-75.

Dua SM, Gray RJ, Keshtgar M. Strategies for localisation of impalpable breast lesions. Breast 2011;20(3):246-53.

Gobardhan PD, de Wall LL, van der Laan L, ten Tije AJ, van der Meer DC, Tetteroo E, et al. The role of radioactive iodine-125 seed localization in breast-conserving therapy following neoadjuvant chemotherapy. Ann Oncol 2013;24(3):668-73.

Gooiker GA, van Gijn W, Post PN, van de Velde CJ, Tollenaar RA, Wouters MW. A systematic review and meta-analysis of the volume-outcome relationship in the surgical treatment of breast cancer. Are breast cancer patients better of with a high volume provider? Eur J Surg Oncol 2010;36(Suppl 1):S27-35.

Graham RP, Jakub JW, Brunette JJ, Reynolds C. Handling of radioactive seed localization breast specimens in the pathology laboratory. Am J Surg Pathol 2012;36(11):1718-23.

Gray RJ, Pockaj BA, Karstaedt PJ, Roarke MC. Radioactive seed localization of nonpalpable breast lesions is better than wire localization. Am J Surg 2004;188(4):377-80.

Gray RJ, Giuliano R, Dauway EL, Cox CE, Reintgen DS. Radioguidance for nonpalpable primary lesions and sentinel lymph node(s). Am J Surg 2001a;182(4):404-6.

Gray RJ, Salud C, Nguyen K, Dauway E, Friedland J, Berman C, et al. Randomized prospective evaluation of a novel technique for biopsy or lumpectomy of nonpalpable breast lesions: Radioactive seed versus wire localization. Ann Surg Oncol 2001b;8(9):711-5.

Hughes JH, Mason MC, Gray RJ, McLaughlin SA, Degnim AC, Fulmer JT, et al. A multi-site validation trial of radioactive seed localization as an alternative to wire localization. Breast J 2008;14(2):153-7.

Institut canadien d'information sur la santé (ICIS). Chirurgies pour le traitement du cancer du sein au Canada, 2007-2008 à 2009-2010. Ottawa, ON : ICIS; 2012. Disponible à : https://secure.cihi.ca/free_products/BreastCancer_7-8_9-10_FR.pdf.

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). La chirurgie mammaire conservatrice guidée par échographie peropératoire. Note informative rédigée par Annie Maltais et Julie Lessard. Québec, Qc : INESSS; 2015. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Oncologie/INESSS_Chirurgie_mammaire_par_echographie.pdf.

International Commission on Radiological Protection (ICRP). The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103. Ann ICRP 2007;37(2-4):1-332.

Jakub JW, Gray RJ, Degnim AC, Boughey JC, Gardner M, Cox CE. Current status of radioactive seed for localization of non palpable breast lesions. Am J Surg 2010;199(4):522-8.

Krontiras H, Lancaster RB, Urist MM. What is a clear margin in breast conserving cancer surgery? Curr Treat Options Oncol 2014;15(1):79-85.

Langhans L, Klausen TL, Tvedskov TF, Talman ML, Oturai PS, Vejborg I, et al. Preparation and administration of I-125 labeled seeds for localization of nonpalpable breast lesions. Curr Radiopharm 2015 [Epub ahead of print].

Li CI, Daling JR, Malone KE. Age-specific incidence rates of in situ breast carcinomas by histologic type, 1980 to 2001. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14(4):1008-11.

Loving VA, Edwards DB, Roche KT, Steele JR, Sapareto SA, Byrum SC, Schomer DF. Monte Carlo simulation to analyze the cost-benefit of radioactive seed localization versus wire localization for breast-conserving surgery in fee-for-service health care systems compared with accountable care organizations. AJR Am J Roentgenol 2014;202(6):1383-8.

Lovrics PJ, Cornacchi SD, Vora R, Goldsmith CH, Kahnamoui K. Systematic review of radioguided surgery for non-palpable breast cancer. Eur J Surg Oncol 2011a;37(5):388-97.

Lovrics PJ, Goldsmith CH, Hodgson N, McCready D, Gohla G, Boylan C, et al. A multicentered, randomized, controlled trial comparing radioguided seed localization to standard wire localization for nonpalpable, invasive and in situ breast carcinomas. Ann Surg Oncol 2011b;18(12):3407-14.

Lovrics PJ, Cornacchi SD, Farrokhyar F, Garnett A, Chen V, Franic S, Simunovic M. The relationship between surgical factors and margin status after breast-conservation surgery for early stage breast cancer. Am J Surg 2009;197(6):740-6.

McCahill LE, Single RM, Aiello Bowles EJ, Feigelson HS, James TA, Barney T, et al. Variability in reexcision following breast conservation surgery. JAMA 2012;307(5):467-75.

McGhan LJ, McKeever SC, Pockaj BA, Wasif N, Giurescu ME, Walton HA, Gray RJ. Radioactive seed localization for nonpalpable breast lesions: Review of 1,000 consecutive procedures at a single institution. Ann Surg Oncol 2011;18(11):3096-101.

Miller AB, Wall C, Baines CJ, Sun P, To T, Narod SA. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: Randomised screening trial. BMJ 2014;348:g366.

Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Harris JR, Khan SA, Horton J, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. Ann Surg Oncol 2014;21(3):704-16.

Murphy JO, Moo TA, King TA, Van Zee KJ, Villegas KA, Stempel M, et al. Radioactive seed localization compared to wire localization in breast-conserving surgery: Initial 6-month experience. Ann Surg Oncol 2013;20(13):4121-7.

Nénot J-C, Brenot J, Laurier D, Rannou A, Thierry D. Recommandations 2007 de la Commission internationale de protection radiologique. Publication 103 de la CIPR. Paris, France : Éditions TEC & DOC; 2009. Disponible à : http://www.icrp.org/docs/P103_French.pdf.

Office québécois de la langue française (OQLF). Le grand dictionnaire terminologique (GDT) [site Web]. Montréal, Qc : OQLF. Disponible à : http://www.granddictionnaire.com/.

Paajanen H, Kyhala L, Varjo R, Rantala S. Effect of screening mammography on the surgery of breast cancer in Finland: A population-based analysis during the years 1985-2004. Am Surg 2006;72(2):167-71.

Parvez E, Cornacchi SD, Hodgson N, Thoma A, Kong I, Foster G, et al. A cosmesis outcome substudy in a prospective, randomized trial comparing radioguided seed localization with standard wire localization for nonpalpable, invasive, and in situ breast carcinomas. Am J Surg 2014;208(5):711-8.

Pavlicek W, Walton HA, Karstaedt PJ, Gray RJ. Radiation safety with use of I-125 seeds for localization of nonpalpable breast lesions. Acad Radiol 2006;13(7):909-15.

Pouw B, de Wit-van der Veen LJ, Stokkel MP, Loo CE, Vrancken Peeters MJ, Valdes Olmos RA. Heading toward radioactive seed localization in non-palpable breast cancer surgery? A meta-analysis. J Surg Oncol 2015;111(2):185-91.

Rao R, Moldrem A, Sarode V, White J, Amen M, Rao M, et al. Experience with seed localization for nonpalpable breast lesions in a public health care system. Ann Surg Oncol 2010;17(12):3241-6.

Sajid MS, Parampalli U, Haider Z, Bonomi R. Comparison of radioguided occult lesion localization (ROLL) and wire localization for non-palpable breast cancers: A meta-analysis. J Surg Oncol 2012;105(8):852-8.

Sharek D, Zuley ML, Zhang JY, Soran A, Ahrendt GM, Ganott MA. Radioactive seed localization versus wire localization for lumpectomies: A comparison of outcomes. AJR Am J Roentgenol 2015;204(4):872-7.

Shea BJ, Bouter LM, Peterson J, Boers M, Andersson N, Ortiz Z, et al. External validation of a measurement tool to assess systematic reviews (AMSTAR). PLoS One 2007;2(12):e1350.

Sung JS, King V, Thornton CM, Brooks JD, Fry CW, El-Tamer M, et al. Safety and efficacy of radioactive seed localization with I-125 prior to lumpectomy and/or excisional biopsy. Eur J Radiol 2013;82(9):1453-7.

Taylor DB, Bourke AG, Westcott E, Burrage J, Latham B, Riley P, et al. Radioguided occult lesion localisation using iodine-125 seeds ('ROLLIS') for removal of impalpable breast lesions: First Australian experience. J Med Imaging Radiat Oncol 2015;59(4):411-20.

Van der Noordaa ME, Pengel KE, Groen E, van Werkhoven E, Rutgers EJ, Loo CE, et al. The use of radioactive iodine-125 seed localization in patients with non-palpable breast cancer: A comparison with the radioguided occult lesion localization with 99m technetium. Eur J Surg Oncol 2015;41(4):553-8.

Van Riet YE, Jansen FH, van Beek M, van de Velde CJ, Rutten HJ, Nieuwenhuijzen GA. Localization of non-palpable breast cancer using a radiolabelled titanium seed. Br J Surg 2010a;97(8):1240-5.

Van Riet YE, Maaskant AJ, Creemers GJ, van Warmerdam LJ, Jansen FH, van de Velde CJ, et al. Identification of residual breast tumour localization after neo-adjuvant chemotherapy using a radioactive 125 Iodine seed. Eur J Surg Oncol 2010b;36(2):164-9.