Efficacité de la radiothérapie peropératoire

Note informative rédigée par **François Pierre Dussault** et **Khalil Moqadem**
Unité d'évaluation en cancérologie – Vice-présidence à la production scientifique

En bref

La radiothérapie peropératoire (RTPO) consiste à irradier une cible tumorale au cours d'une intervention chirurgicale, soit directement, soit à l'endroit où elle se trouvait avant son ablation. La RTPO s'applique aux cancers du sein, du rectum, du côlon, du pancréas et du cerveau. Souvent administrée en une seule dose, elle peut aussi être précédée ou suivie de radiothérapie externe (RTE), répartie en plusieurs fractions souvent échelonnées sur trois à sept semaines. Les protocoles de traitement varient selon les guides de pratique ou les lignes directrices des différents systèmes de santé.

La Direction québécoise de cancérologie (DQC) souhaite faire le point sur l'utilité clinique de cette technologie avant de considérer son éventuel déploiement dans le réseau québécois de santé. La DQC a adressé une requête à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour connaître l'état des preuves concernant la RTPO appliquée aux cancers du sein, du rectum et du cerveau. Cette requête a été traduite en questions d'évaluation sur l'efficacité clinique, l'innocuité, les caractéristiques opérationnelles et certains aspects économiques de cette technologie. Ces questions ont orienté les stratégies de repérage et de traitement de l'information pertinente. L'éventail diversifié en quantité et en qualité de l'information sur les trois cancers retenus aux fins de la présente note informative a mené aux conclusions suivantes.

Pour le cancer du sein, les résultats de deux essais cliniques d'envergure portant sur des échantillons aléatoires utilisant deux sources différentes de radiation apportent de nouvelles données sur l'efficacité clinique de la RTPO et sur son innocuité comme traitement adjuvant après la tumorectomie de cancers au stade précoce. Des critiques approfondies des protocoles de ces essais et des résultats obtenus soulignent toutefois la nécessité d'un suivi à plus long terme, à tous égards, de même que d'une définition plus précise des critères de sélection des candidates à la RTPO. Les données existantes permettent de conclure que la RTPO ne devrait pas devenir une pratique courante dans les conditions actuelles, car elle nécessite encore un encadrement rigoureux dans le contexte de protocoles institutionnels couplés à des registres de suivi bien structurés.

En ce qui concerne l'utilisation de la RTPO pour le traitement du cancer du rectum, les études de bonne qualité sont peu nombreuses. Elles mènent à la conclusion que l'efficacité de la RTPO appliquée au cancer du rectum n'est pas démontrée de façon convaincante.

Quant au cancer du cerveau, les explorations encore récentes sur les conditions optimales d'utilisation de différents systèmes de RTPO confirment la nécessité de mener des essais de phase III dont certains sont prévus ou en cours.

17 février 2015

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
Québec

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

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

Équipe de projet

Auteurs
François Pierre Dussault, Ph. D.
Khalil Moqadem, M.B.A., Ph. D.

Direction scientifique
Gilles Pineau, M. D.

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

Recherche documentaire
Caroline Dion, MBSI, *bibl. prof*

Soutien documentaire
Micheline Paquin, *tech. doc.*

Édition

Responsable
Renée Latulippe

Coordination
Véronique Baril

Révision linguistique
Révision Littera Plus

Traduction
Jocelyne Lauzière

Vérification bibliographique
Denis Santerre

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2015
Bibliothèque et Archives Canada, 2015
ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550-72424-7 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2015

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). Efficacité de la radiothérapie peropératoire. Note informative rédigée par François Pierre Dussault et Khalil Moqadem. Québec, Qc : INESSS; 67p.

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

Lecteurs externes

La lecture externe est 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 propre.

Pour ce rapport, les lecteurs externes sont :

D^r François Germain, radio-oncologue, BC Cancer Agency, Kelowna, Colombie-Britannique

D^r Timothy Lymberiou, radio-oncologue, Centre de santé et de services sociaux (CSSS) Champlain–Charles-LeMoyne, Greenfield Park, Québec

Dre Valérie Théberge, radio-oncologue, Département de radio-oncologie, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ), Québec, Québec

Déclaration de conflit d'intérêts

L'INESSS ne signale aucun conflit d'intérêt.

Responsabilité

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

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ i
SUMMARY v
SIGLE ET ABRÉVIATIONS ix
GLOSSAIRE xi
INTRODUCTION 1
1 REQUÊTE ET QUESTIONS D'ÉVALUATION 2
1.1 Requête initiale et délimitation du mandat 2
1.2 Questions d'évaluation 2
2 MÉTHODES DE REPÉRAGE ET DE TRAITEMENT DE L'INFORMATION 3
2.1 Stratégies de repérage 3
2.2 Critères de sélection, de qualité et d'ordonnancement des études 3
2.2.1 Critères d'inclusion 3
2.2.2 Critères d'exclusion 4
2.2.3 Qualité des études 4
3 EFFICACITÉ DE LA RADIOTHÉRAPIE PEROPÉRATOIRE POUR LE TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN 5
3.1 De la mastectomie à la chirurgie conservatrice du sein suivie d'une radiothérapie adjuvante 5
3.2 Appareils modernes de radiothérapie peropératoire et leur utilisation 6
3.3 Intrabeam : études « TARGIT » 7
3.4 L'essai clinique « TARGIT-A » 8
3.5 Études reliées à l'essai TARGIT-A 10
3.5.1 Modifications du lit tumoral observées à la mammographie 10
3.5.2 Considérations esthétiques 11
3.5.3 Qualité de vie 12
3.5.4 Préférences de patientes 13
3.5.5 Préférences de professionnels 14
3.6 Aspects organisationnels et économiques 14
3.6.1 Études et modélisations économiques par des équipes individuelles 14
3.6.2 Études et modélisations économiques par des organismes publics 18
3.6.2.1 L'Unité d'évaluation des technologies du Centre universitaire de santé McGill 18
3.6.2.2 Travaux du National Institute for Health and Care Excellence sur le système Intrabeam® 19
3.7 Position d'organismes 21

3.7.1 Un organisme professionnel australien 22
3.7.2 Des compagnies d'assurance américaines 22
3.8 Analyses critiques de l'essai TARGIT 23
3.9 Publication récente sur l'essai ELIOT 25
3.10 Autres publications reliées à la technologie ELIOT 26
3.10.1 Différences observées à la mammographie 26
3.10.2 Effets secondaires et esthétiques à long terme 26
3.10.3 Classification selon l'ASTRO et l'ESTRO de patientes traitées au moyen d'ELIOT 28
3.10.4 Études et modélisations économiques 29
3.11 Analyse critique de l'essai ELIOT 30
4 EFFICACITÉ DE LA RADIOTHÉRAPIE PEROPÉRATOIRE POUR LE TRAITEMENT DU CANCER DU RECTUM 31
4.1 Une revue systématique couplée à une méta-analyse 31
4.2 Une importante revue narrative 32
4.3 Importance relative de l'utilisation de la radiothérapie peropératoire sur d'autres cancers que celui du sein 33
5 EFFICACITÉ DE LA RADIOTHÉRAPIE PEROPÉRATOIRE POUR LE TRAITEMENT DU CANCER DU CERVEAU 34
5.1 Une étude rétrospective publiée vingt ans après le premier traitement compare ses résultats 34
5.2 Une revue narrative mise sur l'avenir 35
6 SYNTHÈSES 37
6.1 La radiothérapie peropératoire et le cancer du sein 37
6.1.1 Problématique entourant les doses réelles 37
6.1.2 Familiarisation des utilisateurs avec la radiothérapie peropératoire (RTPO) 38
6.1.3 Sélection judicieuse des patientes 38
6.1.4 Variations dans la constitution des sous-groupes potentiellement comparables 39
6.1.5 Considérations opérationnelles et économiques 39
6.2 La radiothérapie peropératoire et le cancer du rectum 39
6.3 La radiothérapie peropératoire et le cancer du cerveau 40
CONCLUSIONS 41
ANNEXE A REPÉRAGE BIBLIOGRAPHIQUE 42
ANNEXE B REPÉRAGE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LE CANCER DU RECTUM 44
ANNEXE C REPÉRAGE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LE CANCER DU CERVEAU 45
ANNEXE D APPAREILS COURANTS DE RADIOTHÉRAPIE PEROPÉRATOIRE 47
ANNEXE E ESSAI CLINIQUE RANDOMISÉ TARGIT-A 51

ANNEXE F ESSAI CLINIQUE RANDOMISÉ ELIOT 54
ANNEXE G APERÇU DE L'UTILISATION DE LA RADIOTHÉRAPIE PEROPÉRATOIRE EN EUROPE D'APRÈS LES CENTRES PARTICIPANT AU PROGRAMME DE L'INTERNATIONAL SOCIETY OF INTRAOPERATIVE RADIATION THERAPY (ISIORT) 56
ANNEXE H 57
ANNEXE I 59
ANNEXE J 60
RÉFÉRENCES 61

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Ratios différentiels du coût-efficacité des systèmes TARGIT relatifs au contrôle local 17
Tableau 2 Coûts par AVAQ selon différentes radiothérapies du sein après tumorectomie 18
Tableau 3 Pourcentages de récidives ipsilatérales à 5 ans chez des patientes traitées au moyen d'ELIOT après une quadrantectomie et classées selon les critères de l'ASTRO et de l'ESTRO 28
Tableau 4 Ratios différentiels du coût-efficacité des systèmes ELIOT relatifs au contrôle local 29
Tableau 5 Coûts par AVAQ selon différentes radiothérapies du sein après tumorectomie 29
Tableau 6 Principales caractéristiques des appareils courants de radiothérapie peropératoire 48
Tableau 7 Caractéristiques et résultats de l'essai clinique randomisé TRAGIT-A 51
Tableau 8 Détails de l'essai clinique randomisé ELIOT 54
Tableau 9 Sites tumoraux traités par la radiothérapie peropératoire (RTPO) 56
Tableau 10 Comparaison des critères de l'ASTRO et de l'ESTRO concernant l'admissibilité à l'irradiation partielle et accélérée du sein (IPAS) 57
Tableau 11 Comparaison des critères de l'ASTRO de la catégorie « admissible » avec les critères de TARGIT et d'ELIOT 59
Tableau 12 Comparaison des critères de l'ESTRO de la catégorie « faible risque » avec les critères de TARGIT et d'ELIOT 60

LISTE DES FIGURES

Figure 1 Les appareils Novac 7© et Intrabeam© 47
Figure 2 Les applicateurs des appareils Novac 7© et Intrabeam© 47

RÉSUMÉ

La radiothérapie peropératoire

La radiothérapie peropératoire (RTPO) consiste à irradier au cours d'une intervention chirurgicale soit directement la cible tumorale, soit l'endroit où elle se trouvait avant son ablation. L'utilisation de la RTPO s'étend aux cancers du sein, du rectum, du côlon, du pancréas et du cerveau.

La RTPO est souvent administrée en une seule dose. Elle peut aussi être précédée ou suivie de radiothérapie externe (RTE), répartie en plusieurs fractions échelonnées sur plusieurs jours ou semaines, le plus souvent sur trois à sept semaines : les protocoles de traitement varient selon les guides de pratique ou les lignes directrices de différents systèmes de santé.

Une requête de la Direction québécoise de cancérologie

La Direction québécoise de cancérologie (DQC) souhaite faire le point sur l'utilité clinique de cette technologie avant de considérer son éventuel déploiement dans le réseau québécois de santé. Elle a adressé une requête à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour connaître l'état des données probantes sur la RTPO appliquée aux cancers du sein, du rectum et du cerveau.

Cette requête a été traduite en questions d'évaluation sur l'efficacité clinique, l'innocuité, les caractéristiques opérationnelles et certains aspects économiques de cette technologie. Ces questions ont orienté les stratégies de repérage et de traitement de l'information pertinente.

Les stratégies de recension bibliographique

Les stratégies de repérage de données probantes ont ciblé la littérature scientifique dans plusieurs bases de données bibliographiques, dans les rapports d'agences d'évaluation des technologies de la santé ainsi que dans les prises de position d'associations professionnelles et d'organismes payeurs, publics ou privés.

Les interrogations initiales des bases bibliographiques ont été limitées entre 2008 à octobre 2013. Une surveillance des publications plus récentes a été effectuée dans PubMed jusqu'en août 2014 pour le cancer du sein et jusqu'en septembre 2014 pour les cancers du rectum et du cerveau. En parallèle, les sites d'organismes d'évaluation, principalement celui du National Institute for Health and Care Excellence (NICE) en ce qui concerne le cancer du sein, ont été consultés.

Les publications retenues après sélection sont variées en nombre et en qualité pour les trois cancers étudiés. Aux 342 publications sur le cancer du sein répertoriées à l'occasion de la recension initiale, 149 se sont ajoutées après consultation des références citées et au cours des mises à jour, en plus de quelque 200 autres consultées dans la littérature grise. Après sélection, 15 études admissibles ont été retenues. Ont toutefois été prises en considération par la suite plusieurs études exploratoires ou menées sur de petits nombres de patients et qui n'auraient pas été retenues. Elles l'ont été pour illustrer l'état d'avancement des données disponibles relativement à différentes dimensions. Pour le cancer du rectum, aux 31 publications initiales se sont ajoutées 77 autres à partir des citations et au cours des mises à jour ainsi qu'une trentaine puisées dans la littérature grise : 7 ont été conservées après une première sélection, puis elles ont été réduites à 2 à des fins d'illustration et non de démonstration exhaustive de la situation;

une revue systématique couplée à une méta-analyse et une revue narrative ont suffi à brosser le tableau des données probantes disponibles. Le même scénario s'est répété avec le cancer du cerveau. Aux 439 publications recensées initialement se sont ajoutées 30 autres provenant des références citées ou des mises à jour et une vingtaine de textes puisés dans la littérature grise; l'ensemble a servi à faire le point sur les données probantes existantes.

La RTPO du cancer du sein

En ce qui a trait à l'efficacité et à l'innocuité clinique de la radiothérapie appliquée au cancer du sein, les données actuelles sont essentiellement fondées sur deux essais cliniques d'envergure menés au moyen de deux technologies différentes. L'une repose sur l'utilisation de l'appareil Intrabeam® qui émet des rayons X de basse énergie. Cette technologie s'intègre dans une approche appelée TARGIT, c'est-à-dire « ***TARG****eted* ***I****ntraoperative radio****T****herapy for Breast Cancer* » qui comprend plusieurs variantes : A pour *alone*, B pour *boost*, E pour *Elderly*, R pour *registry* et US pour *United States*. L'essai d'envergure terminé à ce jour est dénommé TARGIT-A. L'autre technologie est connue sous l'acronyme ELIOT qui condense la désignation « ***EL****ectron* ***I****ntra****O****peratrive radio****T****herapy* » (radiothérapie peropératoire par électrons).

L'essai randomisé TARGIT-A compare la RTPO au moyen d'Intrabeam à la RTE du sein complet, administrées chacune selon des critères associés au risque de récidive. Il a été mené entre mars 2000 et juin 2012 dans 33 centres de 11 pays selon un devis d'essai randomisé de non-infériorité. À cette fin, 3 451 patientes âgées de 45 ans à plus de 70 ans et atteintes d'un cancer canalaire infiltrant de stade précoce ont été recrutées. Les auteurs concluent que « la RTPO administrée au cours d'une tumorectomie en tenant compte des risques devrait être considérée comme une option autre que la RTE post-opératoire et être offerte à des patientes judicieusement choisies selon le protocole TARGIT-A ».

Ces énoncés ont été fortement nuancés par plusieurs critiques qui s'interrogent sur plus d'un aspect des données présentées et sur leur interprétation par les auteurs, notamment la durée des suivis à 5 ans sur seulement 35 % des patientes, la justification non convaincante des critères et des résultats de non-infériorité, comme le soulignent les travaux du National Institute for Health and Care Excellence, sans compter plusieurs composantes opérationnelles qu'il reste à consolider avant le déploiement de cette technologie. À titre d'exemples, mentionnons la problématique des doses réelles administrées, la familiarisation préalablement requise des utilisateurs avec la technologie et les critères de sélection des patientes qui seraient spécifiquement admissibles à une RTPO adjuvante après tumorectomie. Dans ces conditions, l'état actuel des données souvent hypothétiques sur les volets opérationnel et économique ne peuvent que constituer des repères en vue de futurs travaux sur ces mêmes volets.

L'essai randomisé ELIOT de phase III a été mené sur 1 305 patientes âgées de 48 à 75 ans et ayant un cancer canalaire précoce opérable par chirurgie conservatrice, à l'Institut européen d'oncologie de Milan, Italie, du 20 novembre 2000 au 27 décembre 2007. Il a été conçu en vue de montrer l'équivalence entre la RTPO par cette technologie au regard de la RTE. Les auteurs sont d'avis que le taux de récidive ipsilatérale après ELIOT respecte la limite d'équivalence, mais qu'il est significativement plus élevé que celui après la RTE. Il n'y a eu aucune différence quant à la survie globale ou spécifique entre les deux groupes de traitement. Une meilleure sélection des patientes pourrait réduire les taux de récidive ipsilatérale après utilisation d'ELIOT.

Les critiques recensées sont moins nombreuses pour l'essai ELIOT comparativement à celles concernant l'essai TARGIT. Les auteurs de l'essai ELIOT ont pratiqué une autocritique qui a mené à des considérations plus poussées relativement à la sélection des patientes. Des études

complémentaires ont aussi comparé notamment les critères de sélection selon les recommandations de l'association américaine de radiothérapie (ASTRO) et celles de l'association européenne de radiothérapie (ESTRO) concernant toutes deux l'irradiation partielle et accélérée du sein (IPAS), en vue de découvrir quelles patientes correspondraient davantage à ces critères et quels seraient les taux de récidive. Les patientes qui correspondent aux candidates « idéales » montrent des taux de récidive calculés à 5 ans qui sont intéressants par rapport à ceux de la RTE.

La RTPO du cancer du rectum

Au sujet du cancer du rectum, l'état des données probantes est plus précaire que celui du cancer du sein. De façon générale, les études demeurent exploratoires sur de petits nombres de patients et la RTPO est souvent imbriquée dans une panoplie d'interventions pré ou postexcision des tumeurs. Une revue systématique combinée à une méta-analyse d'études choisies d'après une recension des publications datant de 1965 à juillet 2011 a été retenue pour des fins d'illustration de l'état de la situation. Cette revue porte sur des cancers colorectaux localement avancés (16 publications) dont la majorité étaient des cancers du rectum et sur des récidives (14 publications). Les auteurs concluent, après le regroupement de quatre à six études incluses selon différents volets de leur méta-analyse, que, malgré la faiblesse méthodologique des études évaluées, la RTPO pourrait améliorer les résultats (*outcomes*) oncologiques des cancers colorectaux avancés ou récidivants.

Devant ces constats limités quant à l'efficacité de la RTPO applicable au cancer du rectum établis à partir de publications recensées jusqu'à la mi-juillet 2011, une revue narrative considérant des études publiées entre 1989 et juin 2013 a été retenue pour illustrer l'état plus actuel des preuves existantes. Cette revue a mené ses auteurs à constater que la RTPO n'améliore pas de façon convaincante la survie globale et le taux de récidive locale des cancers du rectum primaires. S'il existe un effet de la RTPO, il est ténu et ne pourrait être mis en évidence en dehors d'essais cliniques randomisés comprenant des analyses des stades résiduels bien identifiés des tumeurs.

La RTPO du cancer du cerveau

Les deux études retenues pour illustrer les données existantes sur la RTPO du cancer du cerveau ne visent pas l'exhaustivité. Elles témoignent toutefois de l'état d'avancement de cette technologie d'après les publications récentes.

Une étude rétrospective publiée en 2013 et menée chez 32 patients poursuit un double objectif : a) rendre compte de la faisabilité de l'utilisation de la RTPO par électrons à partir de données cumulées de janvier 1992 à décembre 2002 et la comparer à celle de neuf autres publications datées de 1984 à 2005; b) mentionner des résultats à long terme, notamment chez quelques patients. Les auteurs de cette étude concluent que la RTPO par électrons est une option sécuritaire pour traiter les gliomes nouvellement diagnostiqués ou leurs récidives. Ils constatent toutefois que les données à l'appui de son utilisation pour le traitement primaire de gliomes nouvellement diagnostiqués sont insuffisantes. Cette technologie pourrait cependant constituer une option intéressante pour traiter les récidives, bien que des données prospectives soient nécessaires dans le contexte actuel des traitements systémiques.

Une revue narrative publiée en 2014 fait le point sur la RTPO et les glioblastomes multiformes après avoir dressé un bilan historique et technologique échelonné des années 1980 à 2012. Les auteurs de cette revue jalonnent le cheminement des traitements selon trois repères : le passé, de 1980 à environ 2005, le présent commençant vers 2005 et s'étendant jusqu'à nos jours et le futur qui regroupe les défis à relever dans les essais en cours, notamment celui qu'ils prévoient

mettre sur pied au moyen d'Intrabeam. Les auteurs concluent que, malgré des traitements multimodaux améliorés, la grande majorité des glioblastomes récidivent, ce qui indique un urgent besoin de traitements locaux de première intention plus vigoureux, comme la RTPO. Ils insistent sur la complétion imminente d'essais de phases I et II pour passer à des essais de phase III bien étoffés, témoignant ainsi du besoin d'élaboration des preuves dans le dossier de la RTPO du cancer du cerveau.

Conclusions

La radiothérapie peropératoire du cancer du sein

Les résultats de deux essais cliniques randomisés d'envergure utilisant deux sources différentes de radiation ont permis de constater le potentiel de la RTPO quant à son efficacité clinique et son innocuité à titre de traitement adjuvant après une tumorectomie chez des patientes dont le cancer était à un stade précoce.

Des critiques approfondies des protocoles de ces essais et des résultats complexes qui ont été obtenus soulignent toutefois la nécessité d'un suivi à plus long terme à tous égards de même qu'une définition plus précise des critères de sélection des candidates à la RTPO.

Les données existantes permettent de conclure que la RTPO ne devrait pas devenir une pratique courante dans les conditions actuelles, à moins d'un encadrement rigoureux dans le contexte de protocoles institutionnels couplés à des registres de suivi bien structurés.

La radiothérapie peropératoire du cancer du rectum

Le nombre et la qualité des études sur la RTPO du cancer du rectum sont limités. Elles mènent à la conclusion que l'efficacité de la RTPO appliquée au cancer du rectum n'est pas démontrée de façon convaincante.

La radiothérapie peropératoire du cancer du cerveau

Le constat tiré des explorations encore récentes sur la mise au point ou la recherche de conditions optimales d'utilisation des systèmes de RTPO appliquée au cerveau confirme la nécessité de mener des essais de phase III dont certains sont prévus ou en cours.

SUMMARY

Efficacy of Intraoperative Radiation Therapy

Intraoperative Radiation Therapy

Intraoperative radiation therapy (IORT) involves delivering radiation during surgery either directly to the tumour or to the site of a previously resected tumour. The use of IORT extends to breast, rectal, colon, pancreatic and brain cancers.

It is often administered in a single dose. It may also be preceded or followed by external beam radiation therapy (EBRT), administered in several fractions over a number of days or weeks, most often from three to seven weeks. Treatment protocols vary according to the practice guidelines or guidances of different health systems.

Request from the Direction québécoise de cancérologie

The Direction québécoise de cancérologie (DQC) wanted an update on the clinical usefulness of this technology before considering its potential deployment in Québec's health system. The DQC asked the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) to review the state of the evidence on IORT applied to breast, rectal and brain cancers.

This request was translated into assessment questions on the clinical effectiveness, safety, operational features and certain economic aspects of this technology. These questions directed the strategies used to retrieve and process the relevant information.

Literature search strategies

Evidence search strategies targeted the scientific literature in several bibliographic databases, health technology assessment reports, and the position statements of professional associations and of public and private payers.

The initial bibliographic database queries were limited to between 2008 and October 2013. A scan of more recent publications was carried out in PubMed until August 2014 for breast cancer and until September 2014 for rectal and brain cancers. At the same time, the websites of assessment agencies, mainly that of the National Institute for Health and Care Excellence (NICE), were consulted with respect to breast cancer.

The publications selected after review varied in number and quality for the three cancers under study. In addition to the 342 publications on breast cancer identified during the initial search, 149 were selected from the references cited and in the course of updates, and 200 or so others were found in the grey literature. After the selection process, 15 eligible studies were retained. However, consideration was subsequently given to several exploratory studies and to those led with small patient numbers, which had not been selected. This was done to illustrate the state of advancement of the evidence available on different dimensions. For rectal cancer, after the selection of 31 initial publications, 77 others were drawn from citations and updates, and 30 or so were taken from the grey literature: 7 were kept after an initial selection, then were reduced to 2 for illustrative purposes rather than as an exhaustive demonstration of the situation; a systematic review, combined with a meta-analysis, and a narrative review, were sufficient to provide an overview of the available evidence. The same scenario was repeated for brain cancer. A total of 439 publications were initially retrieved and then supplemented with 30 others drawn

from the references cited or from updates, while some 20 texts were taken from the grey literature; overall, these served to take stock of the existing evidence.

IORT for breast cancer

Current evidence on the clinical effectiveness and safety of radiation therapy for breast cancer is primarily based on two large-scale clinical trials conducted by means of two different technologies. One makes use of the Intrabeam system that delivers low-energy X-rays. This technology is part of an approach called TARGIT, or targeted intraoperative radiotherapy for breast cancer, which includes several variants: A for alone; B for boost; E for elderly; R for registry; and US for United States. The large trial completed to date is called TARGIT-A. The other technology is known as ELIOT, which stands for electron intraoperative radiotherapy.

The TARGIT-A randomized trial compared IORT using the Intrabeam system with whole-breast EBRT, each administered according to criteria associated with the risk of recurrence. This trial was conducted between March 2000 and June 2012 in 33 centres in 11 countries, following a randomized, non-inferiority trial protocol. To that end, 3451 patients aged from 45 to 70 years or older with early-stage invasive ductal breast carcinoma were recruited. The authors concluded that "TARGIT concurrent with lumpectomy within a risk-adapted approach should be considered as an option for eligible patients with breast cancer carefully selected as per the TARGIT-A trial protocol, as an alternative to postoperative EBRT."

This statement was strongly qualified by a number of critics who questioned several aspects of the data presented and the authors' interpretation of them, especially the 5-year follow-up of only 35% of the patients, the unconvincing rationale for the criteria, and the non-inferiority outcomes, as noted in the reports by the National Institute for Health and Care Excellence (NICE), not to mention several operational components that need to be strengthened before this technology is deployed. Issues worth mentioning include the actual doses administered, users' necessary prior familiarity with the technology, and the selection criteria for the patients who would specifically be eligible for adjuvant IORT after lumpectomy. In these conditions, the current state of the often hypothetical data on the operational and economic components can only be reference points for future studies on these same components.

The randomized phase III ELIOT trial was conducted with 1305 patients aged from 48 to 75 years with early-stage ductal carcinoma suitable for breast-conserving surgery at the European Institute of Oncology (Milan, Italy) between November 20, 2000, and December 27, 2007. This trial was designed to show the equivalence between IORT using this technology and EBRT. The authors found that the ipsilateral breast tumour recurrence rate after ELIOT was within the equivalence margin but significantly higher than that after EBRT. Overall or specific survival did not differ between the two treatment groups. Improved patient selection could reduce the ipsilateral recurrence rates after use of ELIOT.

There are fewer critical reviews of the ELIOT trial, compared with those of the TARGIT trial. The authors of the ELIOT trial performed a self-critical exercise, which led to stricter considerations in relation to patient selection. Complementary studies also compared, in particular, the selection criteria, according to the recommendations of the American Society for Radiation Oncology (ASTRO) and of the European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO) concerning accelerated partial breast irradiation (APBI) to discover which patients would best suit these criteria and what the recurrence rates would be. Patients corresponding to the "ideal" candidates showed interesting 5-year recurrence rates compared with those with EBRT.

IORT for rectal cancer

The state of the evidence is more tenuous for rectal cancer than it is for breast cancer. Generally, the studies led were exploratory with small patient numbers, and IORT was often incorporated into a wide array of procedures before and after tumour resection. A systematic review, combined with a meta-analysis of studies selected after a search of the literature dating from 1965 to July 2011, was selected for the purpose of illustrating the state of the situation. This review covered locally advanced colorectal cancers (16 publications), most being rectal cancers, and cancer recurrence (14 publications). After combining four to six studies included on the basis of different aspects of their meta-analysis, the authors concluded that, despite methodological weaknesses in the studies evaluated, IORT may improve oncological outcomes in advanced or recurrent colorectal cancers.

Given the limited findings regarding the efficacy of IORT applicable to rectal cancer established in publications dating until mid-July 2011, a narrative review that considered studies published between 1989 and June 2013 was selected to illustrate the more current state of the evidence. This review led the authors to find that IORT does not convincingly improve overall survival or local recurrence rates for primary rectal cancers. If there is an effect of IORT, it is small and could not be shown outside randomized clinical trials including analyses of well-identified residual tumour stages.

IORT for brain cancer

The two studies selected to illustrate the existing evidence on IORT for brain cancer were not intended to be exhaustive. They nevertheless showed the state of advancement of this technique according to recent publications.

A retrospective study published in 2013 and led with 32 patients had two objectives: (a) to describe the feasibility of intra-operative electron beam radiotherapy (IOERT) based on data accumulated between January 1992 and December 2002 and to compare them with the data from nine other publications dated from 1984 to 2005; and (b) to report on long-term outcomes, particularly for some patients. The authors of this study concluded that IOERT is a safe option for the treatment of newly diagnosed or recurrent brain gliomas. They noted, however, that there is insufficient evidence supporting its use for the primary treatment of newly diagnosed gliomas. This technology could nevertheless be an interesting option for treating recurrences, although prospective data are needed in the current context of systemic treatments.

A narrative review published in 2014 reported on IORT and glioblastoma multiforme (GBM) after providing a historical and technological overview covering the 1980s to 2012. The authors of this review tracked the advancement of the treatments according to three reference periods: the past, from 1980 to around 2005; the present, starting from around 2005 until today; and the future, covering the challenges to be met in the ongoing trials, especially the trial that the authors are planning with the use of Intrabeam. The authors concluded that, despite improved multimodal treatments, almost all glioblastomas recur, indicating an urgent need for more aggressive first-line local treatment strategies such as IORT. They highlighted the imminent completion of phase I/II trials that will lead to thorough phase III trials, attesting to the need to develop evidence in the field of IORT for brain cancer.

Conclusions

Intraoperative radiation therapy for breast cancer

The outcomes of two large-scale randomized controlled trials using two different sources of radiation revealed the potential clinical effectiveness and safety of IORT as an adjuvant treatment after lumpectomy in patients with early-stage cancer.

However, comprehensive critical analyses of the trial protocols and of the complex outcomes that were achieved highlighted the need for longer follow-up in every respect, along with more precisely defined IORT candidate selection criteria.

The available evidence leads to the conclusion that IORT should not become common practice in the current conditions unless rigorously monitored under institutional protocols, coupled with well-built follow-up registries.

Intraoperative radiation therapy for rectal cancer

Studies on IORT for rectal cancer are limited in number and quality. They lead to the conclusion that the efficacy of IORT for rectal cancer has not been convincingly proven.

Intraoperative radiation therapy for brain cancer

The observation drawn from the still recent explorations in the update or search for the optimal conditions for using IORT systems applied to the brain confirms the need to conduct phase III trials, some of which are in the planning stages or ongoing.

SIGLE ET ABRÉVIATIONS

AHRQ	Agency for Health Research and Quality
AMSTAR	*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*
ASTRO	American Society for Radiation Oncology
AVAQ	Année de vie ajustée en fonction de la qualité [acronyme anglais QALY]
AVC	Accident vasculaire cérébral
BCBS	Blue Cross Blue Shield
BGS	Biopsie du ganglion sentinelle
c.	Contre (versus)
CCIS	Carcinome canalaire *in situ*
CE	Communauté européenne
CIM	Contingent intracanalaire massif
CLIS	Carcinome lobulaire *in situ*
CONSORT	*Consolidated Standards of Reporting Trials*
CTV	*Clinical treatment volume*
CUSM	Centre universitaire de santé McGill
DGLA	Dissection des ganglions lymphatiques axillaires
DQC	Direction québécoise de cancérologie
EBCTCG	Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group
ELIOT	*ELectron IntraOperative radioTherapy*
ELV	Envahissement lymphovasculaire
EQ-5D	*European Quality of Life* (EuroQoL) – *5 dimensions scale*
ESTRO	European Society for Radiotherapy and Oncology
Gy	Gray
HAS	Haute Autorité de Santé
IC	Intervalle de confiance
ICER	*Incremental cost-effectiveness ratio* / Ratio coût-efficacité différentiel
IEO	Institut européen d'oncologie
IIQ	Intervalle interquartile
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
INCa	Institut National du Cancer
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

INTRAGO	*Intraoperative Radiotherapy in Glioblastoma*
IPAS	Irradiation partielle et accélérée du sein
IPAS SL	Irradiation partielle et accélérée du sein à simple lumière
IPAS ML	Irradiation partielle et accélérée du sein multilumière
IPAS I	Irradiation partielle et accélérée du sein interstitielle
ISIORT	International Society of Intraoperative Radiation Therapy
kVp	*Kilovolt peak* /kilovolt en crête, kVc
MeV	Mégaélectron-volt
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NP	Non précisé
OERTC	Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer
PCCC	Partenariat canadien contre le cancer
PRISMA	*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*
QALY	*Quality-adjusted life year*
QUADAS-2	*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*
RANZCR	Royal Australian and New Zealand College of Radiologists
RO (+/-)	Récepteurs d'œstrogènes (positifs ou négatifs)
RTE	Radiothérapie externe
RTE 3D	Radiothérapie externe conformationnelle tridimensionnelle
RTIM	Radiothérapie à intensité modulée
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
RTPO	Radiothérapie peropératoire
RTPO-IB	Radiothérapie peropératoire par Intrabeam
RTPO-E	Radiothérapie peropératoire par électrons
SCC	Société canadienne du cancer
STROBE	*STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology*
TARGIT	*TARGeted Intraoperative radioTherapy*

GLOSSAIRE

Les définitions sont puisées principalement dans différents documents de l'INESSS, ou adaptées de ces derniers. Les autres sources sont mentionnées individuellement, le cas échéant.

Analyse selon l'intention de traiter

Analyse où les effets observés chez les sujets d'un essai sont évalués selon l'intervention qui leur a été allouée au hasard, qu'ils l'aient reçue ou non ou qu'ils aient respecté ou non le protocole de l'étude. Ce genre d'analyse est privilégié parce qu'elle maintient l'équivalence des groupes répartis au hasard. De plus, dans l'évaluation de l'efficacité pratique d'une intervention, cette analyse reflète la non-observance et les changements de traitement susceptibles de se produire dans la pratique [*Glossaire en ETS*[i]].

Analyse par protocole (ou selon le respect du protocole)

Analyse d'où sont exclus les sujets qui n'ont pas respecté le protocole thérapeutique (qui ont pris des traitements concomitants interdits, par exemple). La population étudiée est ainsi très filtrée et ne subit pas l'influence de facteurs susceptibles de diluer l'effet du traitement. Cette forme d'analyse risque donc d'augmenter l'effet estimé du traitement [*Glossaire en ETS*[i]].

Carcinome canalaire *in situ*

Lésion maligne du sein développée à partir des cellules épithéliales des canaux galactophores [et qui ne dépasse pas la membrane basale des canaux] [OQLF, 1998[ii]].

Chimiothérapie adjuvante

Voir **thérapie systémique adjuvante**

Chirurgie mammaire conservatrice

Intervention chirurgicale pratiquée dans les cas de cancer du sein, qui consiste à réséquer la tumeur et une marge de tissu sain tout en maintenant l'apparence esthétique du sein [OQLF, 1998[ii]].

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

Étude de supériorité

Lorsque l'objectif d'un essai clinique randomisé (ECR) est de déterminer qu'un traitement est supérieur à un autre, un test statistique approprié est utilisé et l'étude est qualifiée d'étude de supériorité [Traduction libre – Lesaffre, 2008; Oczkowski, 2014]

Étude de non-infériorité

Étude dont l'objectif est de démontrer qu'un traitement expérimental n'est pas moins efficace que le traitement standard. [Traduction libre – Lesaffre, 2008]

Gray (Gy)

Unité SI [Système international d'unités] de dose absorbée lors d'une irradiation par des rayonnements ionisants. [*Termium* [iii]]

Intervalle interquartile (IIQ) [intervalle interquartile, écart interquartile]

Intervalle interquartile : Intervalle des valeurs que peut prendre une variable entre le quartile inférieur et le quartile supérieur [OQLF, citant le Centre international du droit des affaires, 1973].

Les quartiles sont les 3 valeurs qui séparent 4 groupes de même effectif : 1er quartile (ou quartile inférieur); 2e quartile (ou médiane); 3e quartile (ou quartile supérieur).

Écart interquartile : Classe de valeurs comprises entre deux quartiles. Plus souvent : la différence entre le troisième et le premier quartile. L'écart interquartile constitue un indice de dispersion (par rapport à la médiane) [*Termium*[iii]].

Ipsilatéral

Qualifie une structure située du même côté que le point de référence [OQLF, 2014[ii], citant le Bureau de normalisation du Québec, 1995].

Qui se trouve ou se produit d'un même côté du corps (synonyme : homolatéral) [Dictionnaire *Larousse*[iv]].

Marge de résection

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

Mastectomie

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

Opération chirurgicale qui consiste à enlever un sein dans sa totalité pour traiter un cancer du sein [Encyclopédie *Larousse*[v]].

Mastectomie radicale

Ablation du sein par exérèse monobloc enlevant, outre la glande mammaire, les muscles grand et petit pectoraux et tout le tissu adipeux du creux axillaire contenant les groupes ganglionnaires, jusqu'au contact de la veine axillaire [OQLF, 2001[ii]].

Mastectomie radicale modifiée

Chirurgie qui est beaucoup plus pratiquée que la mastectomie radicale : les muscles sont conservés.

Radiothérapie adjuvante

Traitement par rayons ionisants appliqué après une **chirurgie mammaire conservatrice** dans le but de prévenir ou de retarder une récidive locale.

Résection

Ablation chirurgicale d'une partie d'un organe, en conservant les parties saines et en rétablissant, s'il y a lieu, leur continuité [Encyclopédie *Larousse*[v]].

Sérome

Accumulation de liquide sérosanguin (rosé) dans un tissu, un organe ou une cavité du corps [Société canadienne du cancer (SCC), *Lexique*[vi]]. Nouvelle version de la SCC : masse non cancéreuse (bénigne) ou enflure (œdème) causée par une accumulation de sérum dans un tissu ou un organe.

Stade tumoral

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

Thérapie néoadjuvante

Traitement auxiliaire administré avant une intervention chirurgicale dans le but de la rendre possible et (ou) de sauver la fonction de l'organe à opérer, ou d'améliorer le pronostic à la suite de la thérapie principale (radiothérapie ou chimiothérapie visant à diminuer la taille d'une tumeur avant de l'opérer, par exemple).

Thérapie systémique adjuvante

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

Tumorectomie

Intervention chirurgicale comportant l'ablation d'une tumeur, sans exérèse des tissus voisins [Bureau de la traduction, 2007].

Intervention chirurgicale pratiquée dans les cas de cancer du sein, qui consiste à réséquer la tumeur et une marge de tissu sain tout en maintenant l'apparence esthétique du sein [OQLF, 1998[ii]].

Variante de la **chirurgie mammaire conservatrice et mastectomie partielle**.

---

i *Glossaire en ETS*. Accessible à : http://htaglossary.net/tiki-index.php?page=Liste+de+tous+les+termes.
ii Office québécois de la langue française (OQLF). Accessible à : www.oqlf.gouv.qc.ca.
iii *Termium*. Accessible à www.btb.termiumplus.gc.ca.
iv Dictionnaire *Larousse*. Accessible à : www.larousse.fr/dictionnaires/francais.
v Encyclopédie *Larousse*. Accessible à : www.larousse.fr/encyclopedie/medical.
vi Société canadienne du cancer. *Lexique*. Accessible à : http://info.cancer.ca/glossary/default.aspx?cceid=8765&Lang=F.

INTRODUCTION

La radiothérapie peropératoire (RTPO) consiste à irradier au cours d'une intervention chirurgicale, soit directement la cible tumorale, soit l'endroit où elle se trouvait avant son ablation. La RTPO est souvent administrée en une seule dose. Elle peut aussi être précédée ou suivie de radiothérapie externe (RTE), répartie en plusieurs fractions échelonnées sur plusieurs jours ou semaines, le plus souvent sur trois à sept semaines : les protocoles de traitement varient selon les guides de pratique ou les lignes directrices des différents systèmes de santé.

Bien que la RTPO ait été pratiquée dès la première décennie du XX^{e} siècle, les avancées technologiques ont véritablement commencé avec l'arrivée des accélérateurs d'électrons vers les années 1970. Depuis, elle a été appliquée à plusieurs types de cancers, notamment aux tumeurs profondes localement avancées et difficiles d'accès à la chirurgie et à la RTE ou encore dans les situations où l'emploi de la RTE n'était pas sécuritaire pour les tissus environnants, par exemple dans le cas de tumeurs primaires, de leur récidive ou de leurs métastases. L'utilisation de la RTPO s'est ainsi étendue aux cancers du sein, du rectum, du côlon, du pancréas et du cerveau.

La Direction québécoise de cancérologie (DQC) souhaite faire le point sur l'utilité clinique de cette technologie avant de considérer son éventuel déploiement dans le réseau québécois de la santé. Elle a adressé une requête à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour connaître l'état des données probantes sur la RTPO appliquée aux cancers du sein, du rectum et du cerveau. Cette requête est détaillée dans la prochaine section ainsi que les questions d'évaluation sur l'efficacité clinique, l'innocuité, les caractéristiques opérationnelles et certains aspects économiques de cette technologie.

Ces questions ont orienté les stratégies de repérage et de traitement de l'information extraite de bases bibliographiques, de sites d'agences d'évaluation des technologies de la santé, de certains organismes payeurs publics ou privés et de ceux d'associations professionnelles.

Les résultats sur l'efficacité clinique sont exprimés en termes de taux de récidive et de survie globale ou spécifique, et ceux sur l'innocuité et la sécurité sont exprimés en termes de toxicité ou de complications reliées à la plaie ou aux effets des radiations sur la peau. Les résultats sont présentés séparément pour chacun des trois cancers retenus. Les documents pertinents sur les préférences des patients ou des professionnels de la santé, la qualité de vie ainsi que sur les aspects organisationnels et économiques de l'utilisation de la RTPO ont été signalés.

1 REQUÊTE ET QUESTIONS D'ÉVALUATION

1.1 Requête initiale et délimitation du mandat

Sensible aux avancées technologiques en radio-oncologie et aux diverses demandes du réseau concernant l'acquisition de nouveaux équipements dans ce domaine, la Direction québécoise de cancérologie (DQC) s'interroge sur les données probantes relatives à l'innocuité et à l'efficacité clinique de la radiothérapie peropératoire (RTPO) en tenant compte des dimensions organisationnelles et économiques avant de considérer un éventuel déploiement de cette technologie. La requête indique également de préciser si le nombre de cas traitables justifierait un déploiement régional ou seulement dans des centres spécialisés ou ultraspécialisés.

Il a été convenu avec la DQC que cette note informative se limiterait à l'efficacité et à la sécurité de la radiothérapie peropératoire. De la liste étendue des applications potentielles de la RTPO, les cancers du sein, du rectum et du cerveau ont été ciblés aux fins de la présente note informative. Ainsi, les tumeurs pancréatiques, colorectales, pelviennes, rétropéritonéales ou autres, récidivantes ou métastatiques, mentionnées en toile de fond dans la requête ne seront pas considérées dans ce premier tour d'horizon. Elles pourront toutefois faire l'objet de bilans ultérieurs, le cas échéant.

Les données disponibles sur les dimensions opérationnelles et économiques seront toutefois signalées pour servir d'assise à un éventuel approfondissement avant la prise de décision relativement au déploiement de cette technologie.

1.2 Questions d'évaluation

Les volets de la requête peuvent se traduire en deux questions principales :

1. Quelles sont les données probantes récentes sur l'efficacité clinique et l'innocuité de la radiothérapie peropératoire dans le traitement des cancers du sein, du rectum et du cerveau?
2. Quels sont les paramètres organisationnels et économiques entourant l'usage de la radiothérapie peropératoire et pouvant servir à une étude plus approfondie de ces dimensions?

Une exploration préliminaire de la littérature a orienté le repérage de l'information vers les cinq dernières années, tenant ainsi compte de l'évolution de la technologie en vue de cibler les publications les plus récentes. Les stratégies de repérage suivies des critères d'inclusion et d'exclusion des études font l'objet de la section suivante.

2 MÉTHODES DE REPÉRAGE ET DE TRAITEMENT DE L'INFORMATION

Les questions posées sur l'efficacité clinique et l'innocuité visent à considérer une variété de types de recherche (devis), soit les essais cliniques randomisés ou non, les études observationnelles, les revues systématiques, les méta-analyses, les critiques structurées ainsi que les études portant sur les dimensions organisationnelles et économiques de la radiothérapie peropératoire.

Les stratégies de repérage ont ciblé la littérature scientifique puisée dans plusieurs bases bibliographiques, les rapports des agences d'évaluation des technologies de la santé ainsi que les prises de position d'organismes payeurs, publics ou privés, et d'associations professionnelles.

2.1 Stratégies de repérage

Les bases de données suivantes ont été consultées : *MEDLINE* (par l'intermédiaire de *PubMed*), *Web of Science*, *EBM Reviews* (*Cochrane* et *bases CRD*), *Scopus* et *TRIP Database*. Les sites Web d'agences d'évaluation et d'organismes gouvernementaux ou d'établissements universitaires ont été consultés en vue de repérer des rapports et des revues de la littérature visant le soutien à la prise de décision relevant d'autres autorités. Ces sites incluaient : l'International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), l'Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), le Department of Health du Royaume-Uni, le National Institute for Health and Care Excellence (NICE), l'American Society for Radiation Oncology (ASTRO), l'European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO), la Haute Autorité de Santé (HAS), l'Institut National du Cancer (INCa) de France, et d'autres.

Les bases de données bibliographiques interrogées ont été limitées à celles publiées entre 2008 et octobre 2013. Une surveillance de publications plus récentes a été effectuée dans PubMed jusqu'en août 2014. Les langues retenues ont été l'anglais et le français. Les mots clés utilisés pour la recension initiale sont détaillés à l'annexe A pour l'interrogation générale, A-1 pour le cancer du sein, à l'annexe B-1 pour le cancer du rectum et à l'annexe C-1 pour le cancer du cerveau.

2.2 Critères de sélection, de qualité et d'ordonnancement des études

2.2.1 Critères d'inclusion

Études primaires : essais cliniques randomisés de phase III avec un nombre suffisant de patients compte tenu des résultats attendus (*outcomes*); études observationnelles bien structurées; analyses critiques spécifiques à des études individuelles.

Études secondaires : méta-analyses et revues systématiques; revues narratives effectuées selon une méthodologie explicite de recension et d'analyse.

2.2.2 Critères d'exclusion

Études portant sur la curiethérapie postopératoire, mais considérée par certains auteurs comme la RTPO, ce qui constitue une approche différente.

Études exploratoires ou de faisabilité présentant des résultats initiaux ou préliminaires; études de phases I ou II; éditoriaux, sinon pour servir de sources de références additionnelles sur des sujets controversés; certaines publications récentes citant des données datant d'une dizaine d'années ou plus n'ont pas été prises en considération s'il existait des données contemporaines, sauf s'il s'agissait du suivi d'études de longue durée.

Les doublons de publications et les dédoublements de résultats n'ont pas été considérés.

Les diagrammes de sélection des études sont présentés à l'annexe A-2 pour le cancer du sein, à l'annexe B-2 pour le cancer du rectum et à l'annexe C-2 pour le cancer du cerveau.

2.2.3 Qualité des études

Le type des études a guidé la priorisation des preuves à retenir pour répondre aux questions d'évaluation. Cet ordonnancement place en tête de liste les revues systématiques et les méta-analyses, les essais cliniques randomisés, les essais cliniques non randomisés, les études observationnelles et le suivi de ces études. Des critiques d'experts ont été incluses afin de souligner différents points de vue sur des objets de controverse ou d'interrogation tels que le calcul des doses, les critères de sélection des patientes et des patients, la durée du suivi pour la mesure des effets indésirables et de la survie globale ou spécifique.

La qualité des études a été prise en considération d'après les composantes de grilles d'évaluation conçues pour divers types d'études, par exemple AMSTAR [Shea *et al.*, 2007] dans le cas des revues systématiques, PRISMA [Moher *et al.*, 2009] dans le cas des méta-analyses, QUADAS-2 [Whiting *et al.*, 2011] dans le cas des études de diagnostic et STROBE [Vandenbroucke *et al.*, 2007] pour les études observationnelles. Les essais cliniques de non-infériorité ou d'équivalence ont été examinés d'après des grilles adaptées à ce type de devis, par exemple la liste du Partenariat canadien contre le cancer en collaboration avec l'Université McMaster [PCCC, 2009[1]], celle de CONSORT publiée en 2010 et son ajout sur ces devis [Piaggio *et al.*, 2012] ou encore des méthodes plus approfondies comme l'ouvrage de l'Agency for Health Research and Quality (AHRQ) [Treadwell *et al.*, 2012].

La diversité des études et des données recueillies se prêtait cependant mal à l'énumération et à la catégorisation *a priori* des critères d'appréciation de la qualité du matériel recueilli. Il n'y a pas eu d'attribution d'une cote numérique formelle reportée sur une échelle qualitative. Les critères des grilles et des outils d'évaluation énumérés ci-dessus ont orienté la sélection des études et des paramètres suffisamment détaillés présentés dans les tableaux en annexe pour en apprécier la recevabilité dans le présent contexte.

Les résultats portant sur les cancers du sein sont présentés à la section 3, ceux du rectum à la section 4 et ceux du cerveau à la section 5.

1. http://fhs.mcmaster.ca/cep/documents/CEPNon-inferiorityandEquivalenceTrialChecklist.pdf [Consulté en avril 2014].

3 EFFICACITÉ DE LA RADIOTHÉRAPIE PEROPÉRATOIRE POUR LE TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN

Le cancer du sein occupe le premier rang des cancers chez la femme. Bien que la mortalité par ce cancer ait diminué de 43 % depuis 1986 au Canada, elle demeure toujours importante[2] : on estime que, en 2014, environ 1 500 Québécoises mourront de ce cancer et qu'environ 6 000 en recevront le diagnostic[3].

Le traitement chirurgical des cancers du sein a grandement évolué au cours des dernières décennies, passant de la mastectomie à la tumorectomie accompagnée de radiothérapie externe (RTE) complète ou partielle et accélérée du sein administrée pendant trois, ou cinq à sept semaines selon le protocole. Des tentatives d'écourter la durée fastidieuse et onéreuse de la RTE ont notamment mené au recours à la radiothérapie peropératoire (RTPO). Les paragraphes suivants tracent les grandes lignes de ces transitions en mentionnant quelques références à titre illustratif. Ces références ne sont pas comprises dans le diagramme de sélection initiale des études présenté dans l'annexe A-2.

3.1 De la mastectomie à la chirurgie conservatrice du sein suivie d'une radiothérapie adjuvante

Chez les patientes admissibles, l'efficacité de la chirurgie conservatrice du sein (notamment la tumorectomie) comparativement à celle de la mastectomie a été démontrée il y a déjà plus d'une dizaine d'années après des suivis comparatifs sur la toxicité, les récidives et la survie. Ces suivis se sont échelonnés sur plus de deux décennies, portant notamment sur la confirmation du rôle de la radiothérapie externe postopératoire [Fisher *et al.*, 2002; Poggi *et al.*, 2003; Veronesi *et al.*, 2002]. Les résultats favorables continuent de s'accumuler [*EBCTCG series,* 2005; 2011; 2012].

Devant le constat que les récidives locales apparaissaient en grande majorité dans les tissus adjacents au site de la tumorectomie, différentes variantes de radiothérapie externe ont été graduellement mises au point et ont fait leurs preuves en réduisant considérablement les taux de récidive et de mortalité [Debenham *et al.*, 2013].

À l'heure actuelle, la chirurgie conservatrice du sein pratiquée sur des cancers à un stade précoce (I et II) est associée à une irradiation du sein complet dont les modalités d'administration varient selon les systèmes de santé. Elle peut être appliquée en 25 fractions échelonnées sur cinq ou six semaines et totalisant des doses d'environ 45 à 50 Gy (le nombre de fractions peut être moindre, comme en Grande-Bretagne où 15 fractions sur trois semaines sont préconisées [NICE, 2014a]). Ce traitement peut être suivi d'une dose complémentaire (*boost*) au lit tumoral de 10 à 16 Gy et administrée en cinq à huit fractions. Le traitement peut s'échelonner sur cinq à sept semaines [Zurrida *et al.*, 2012; Murphy et Sacchini, 2013].

2. Statistique Canada, 2014 www.cancer.ca/~/media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2014-FR.pdf.
3. PQDCS, 2014 www.msss.gouv.qc.ca/sujets/santepub/pqdcs/?accueil.

Au Québec et au Canada, le traitement est aussi administré en une dose totale de 42,5 Gy en 16 fractions [Whelan *et al.*, 2010]. La dose complémentaire peut être offerte à certaines patientes, mais elle ne devrait pas être vue comme la norme. Les indications peuvent varier selon les pratiques, mais principalement pour les patientes avec des marges proches ou positives (si une chirurgie additionnelle n'est pas possible ou refusée) ainsi que les patientes jeunes (souvent moins de 50 ans ou en préménopause).

On a observé que de 80 à 100 % des récidives se situent dans le quadrant de la lésion initiale. Ainsi, les cellules cancéreuses résiduelles pourraient être traitées sans qu'il soit nécessaire d'irradier le sein complet [Vaidya *et al.*, 2004; Kalakota *et al.*, 2014]. Ce raisonnement a mené aux stratégies d'irradiation de volumes réduits recevant des doses plus élevées durant de plus courtes périodes. Diverses variantes d'irradiation partielle et accélérée du sein (IPAS) ont été mises au point en vue de servir de solutions de rechange à l'irradiation du sein complet, dont la radiothérapie peropératoire (RTPO) pratiquée à l'occasion d'une chirurgie conservatrice du sein par tumorectomie. Une description sommaire des principaux appareils courants de RTPO précède la présentation des résultats comparant cette technologie à la RTE.

3.2 Appareils modernes de radiothérapie peropératoire et leur utilisation

Les appareils modernes de RTPO sont le fruit d'un long cheminement de mise au point depuis les tentatives remontant à la première décennie du XX^{e} siècle et qui n'étaient pas destinées à l'origine au traitement du cancer du sein : les irradiations intra-abdominales pratiquées par Comas et Prio [1907] ont servi de repères illustratifs. Les avancées technologiques ont véritablement commencé vers les années 1970 avec des accélérateurs d'électrons [Abe *et al.*, 1971]. Les applications réalisées au moyen des appareils de nouvelle génération remontent au début des années 1990, notamment les accélérateurs linéaires mobiles [Krengli *et al.*, 2014].

La radiothérapie peropératoire du sein consiste en principe à irradier pendant 20 à 30 minutes le lit tumoral immédiatement après l'ablation de la tumeur alors que la patiente anesthésiée demeure sur la table d'opération.

Cette irradiation peut être administrée en une seule fraction au moment de l'intervention chirurgicale, ou cette dernière peut être suivie d'une irradiation partielle et accélérée du sein (IPAS) selon différents protocoles. La RTPO peut aussi être différée et appliquée lorsque le bilan d'histopathologie est connu, quelques jours plus tard, si ce bilan confirme la présence de marges porteuses de cellules malignes. Une nouvelle chirurgie est alors pratiquée pour procéder à l'irradiation *in situ*, suivie ou non d'irradiation partielle et accélérée du sein selon le protocole choisi par l'équipe de traitement. Ces variantes modulent quelque peu la définition initiale d'une irradiation en une seule fraction immédiatement après l'excision de la tumeur.

Les résultats des essais cliniques d'envergure les plus récents présentés dans les sections 3.3 à 3.5 ont été obtenus au moyen de deux types d'appareils. Leurs caractéristiques et celles d'autres semblables ou différents ont été compilées à partir du rapport sur la curiethérapie par électrons [ASTRO, 2008] et d'un article plus récent [Brioschi *et al.*, 2012] (se référer à l'annexe D). Ces compilations décrivent le système commercialisé sous le nom Intrabeam© qui produit des doses élevées de rayons X de basse énergie. Il est comparé à d'autres systèmes apparentés (Axxent©) ou non, car les autres systèmes sont généralement utilisés pour le traitement postopératoire et non peropératoire. L'appareil Novac 7© sert à la RTPO et utilise un accélérateur émettant des électrons. Puisque les essais cliniques d'envergure les plus courants ont utilisé Intrabeam et

Novac 7 (ou Liac), seuls ces deux modèles demeurent d'un intérêt immédiat, les autres étant mentionnés à titre informatif.

Les appareils Intrabeam (TARGIT) et Novac 7 (ELIOT) sont illustrés à l'annexe D, figure D-1. La figure D-2 compare les embouts utilisés lors de l'irradiation selon l'une ou l'autre technologie. Dans un rapport plus approfondi qu'une note informative, ces illustrations seraient accompagnées de considérations détaillées sur les questions d'ordre radiobiologique et oncologique et sur les doses réelles délivrées dans un contexte d'appréciation sommaire de la cavité créée par l'excision de la tumeur [Qi *et al.*, 2011; Shah *et al.*, 2014b; Khan *et al.*, 2013]. Ces prises en considération approfondies dépasseraient le cadre du présent document. Le tableau D-1 présente les principales caractéristiques des systèmes TARGIT et ELIOT et les compare à d'autres. L'usage de certains de ces autres appareils pourrait être reconsidéré dans le cadre d'études plus poussées que la présente note informative sur le déploiement éventuel de la RTPO dans le système de santé québécois.

Rappelons que la stratégie de recension bibliographique sur l'utilisation de la radiothérapie peropératoire du cancer mammaire a retenu comme point de départ l'année 2008, avec des retours aux années antérieures le cas échéant. La stratégie de recension et le diagramme de sélection des articles sont présentés dans les annexes A-1 et A-2. La recension des documents publiés d'août 2008 à octobre 2013 et les mises à jour jusqu'en août 2014 font porter l'attention sur les résultats de deux grands essais cliniques randomisés. Le premier, désigné « TARGIT-A », est présenté en 3.3 et en 3.4, et le deuxième, « ELIOT », et présenté en 3.9.

3.3 Intrabeam : études « TARGIT »

Le terme « TARGIT » est un condensé de l'expression « ***TARG**eted **I**ntraoperative radio**T**herapy for Breast Cancer* », qui comprend plusieurs divisions : A, B, E, R et US.

L'essai **TARGIT-A** (A pour *Alone*) compare la RTPO utilisant le système Intrabeam à la RTE du sein complet, administrées chacune selon des critères tenant compte du risque de récidive. Le devis de cette étude et les résultats estimés à 5 ans seront présentés après un bref descriptif des autres études de la famille TARGIT.

L'étude **TARGIT-B** (B pour *Boost*) est un essai clinique randomisé de supériorité[4], effectué dans 10 pays dont le Canada (Toronto), comparant deux modes d'irradiation complémentaire (*boost*), TARGIT et RTE, après tumorectomie chez des patientes de 45 ans ou moins, ou de 46 et plus présentant des risques élevés de récidive. L'essai a débuté au printemps 2013 et il devrait être terminé au printemps 2022[5].

L'étude **TARGIT-E** (E pour *Elderly*). Cet essai de phase II d'après le devis de TARGIT-A est mené chez des patientes d'âge égal ou supérieur à 70 ans. Débuté en janvier 2011, le recrutement devrait cesser en novembre 2015. La fin de l'étude est prévue pour novembre 2025[6]

L'étude **TARGIT-R** (R pour *Registry*). Il s'agit de la mise sur pied d'un registre multicentrique semblable à celui qui a servi à l'étude TARGIT-A. Le registre recueille des données provenant de participantes traitées par Intrabeam suivant la recommandation d'une équipe multidisciplinaire. Les compilations ont débuté en juillet 2013 et les analyses finales sont prévues pour juillet 2023[7].

4. Se référer au glossaire.
5. www.controlled-trials.com/ISRCTN43138042 [Accès en février 2014].
6. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01299987 [Accès en février 2014].
7. www.controlled-trials.com/ISRCTN91179875 [Accès en février 2014].

Le registre **TARGIT-US** (US pour *United States*) sert à une étude de phase IV sur l'efficacité et la toxicité de la RTPO administrée en une seule dose après une chirurgie conservatrice du sein, avec ou sans irradiation du sein complet, d'après les facteurs de risque que présentent environ 755 patientes d'âge égal ou supérieur à 45 ans et dont le cancer est de stade précoce selon le diagnostic. Commencée en mai 2012, cette étude prévoit cesser le recrutement en janvier 2015. Une vérification de l'état d'avancement réalisée en mai 2014 par l'Université de San Francisco indique que seuls 4 des 21 centres participants ont commencé à recruter les patientes[8].

La **TARGIT Academy** mise sur pied en 2010 est l'assise d'un réseau collaboratif visant à promouvoir l'utilisation appropriée du système Intrabeam[9]. Les membres de ce groupe offrent des séances de formation en Grande-Bretagne et en Allemagne. Les formateurs peuvent se déplacer ailleurs, sur demande. La TARGIT Academy vend aussi des simulateurs servant aux équipes multidisciplinaires à se familiariser avec l'utilisation efficace de l'appareillage, réduisant ainsi la durée de l'apprentissage de cette technologie qui exige une grande minutie à tous égards. Une attestation de conformité aux conditions requises à l'application de bonnes pratiques en matière d'utilisation d'Intrabeam peut être délivrée à la suite d'une inspection des lieux et des équipes par des délégués qualifiés de la TARGIT Academy [Williams *et al.*, 2014].

Les publications de l'essai clinique **TARGIT-A** sur le système Intrabeam sont les plus importantes en date d'août 2014 : en plus des études B, E, R et US énumérées précédemment – et qui ne seront pas décrites davantage faute de résultats accessibles au moment de la préparation de cette note informative – d'autres études ont aussi été menées sur divers volets de l'approche TARGIT-A; elles ont été publiées au cours des dernières années. Ces études portent notamment sur : les résultats de mammographies après RTPO au moyen d'Intrabeam; les conséquences sur le plan esthétique; la qualité de vie des patientes; leurs préférences et celles des professionnels de la santé; ainsi que des modélisations d'impacts organisationnels et économiques de cette technologie. Ces études dérivées ou parallèles seront mentionnées après la présentation de l'étude TARGIT-A dont les caractéristiques et les résultats sont condensés dans les tableaux de l'annexe E.

3.4 L'essai clinique « TARGIT-A »

L'essai TARGIT-A a été mené entre mars 2000 et juin 2012 dans 33 centres établis dans 11 pays. Il s'agit d'un essai clinique randomisé conçu selon un devis de non-infériorité[10] dont la limite a été préétablie à 2,5 %. Cette étude tient compte des risques de récidive chez 3 451 patientes âgées de 45 ans ou plus atteintes d'un cancer canalaire infiltrant de stade précoce. Elle compare les résultats de la RTPO administrée par Intrabeam (n = 1 721) à ceux de la radiothérapie externe du sein complet (n = 1 730). Dans plusieurs des centres participants, la sélection aléatoire de l'échantillonnage n'a pas été effectuée avant la tumorectomie, mais une fois connu le bilan histopathologique. Il en résulte que le traitement par Intrabeam ou par RTE a été administré plusieurs jours ou semaines après une réouverture de la plaie chirurgicale.

Échelonnement des publications. L'essai clinique TARGIT-A a commencé le recrutement des patientes en mars 2000 et l'a poursuivi jusqu'en juin 2012. Cet essai compare des stratégies de traitements adaptées selon les risques de récidive. Des variantes relatives à l'évaluation de ces risques se sont produites dans divers centres participants jusqu'en 2004, et le protocole définitif

8. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01570998 [Accès en mai 2014].
9. www.ucl.ac.uk/silva/ctg/documents/targit_acad/targit_acad_explain [Accès en mai 2014].
10. Voir le glossaire pour une définition sommaire de ce terme.

a été publié séparément des résultats en 2010[11]. Des résultats préliminaires publiés en 2010 ont été mis à jour en avril 2014 [Vaidya *et al.*, 2010 et 2014a].

Pour en arriver à saisir l'assemblage des résultats présentés dans la dernière publication de 2014, il importe de remonter aux détails méthodologiques des deux documents de 2010 et à ceux de l'annexe de 2014. Le tableau de l'annexe E regroupe l'essentiel de ces résultats. La justification du devis, et de son déroulement, ainsi que celle des stratégies et des seuils de signification statistique devrait faire l'objet d'une analyse critique minutieuse qui dépasserait toutefois le cadre de cette note informative. Ces choix et les seuils appliqués aux différents volets de l'étude seront mentionnés pour éclairer le lecteur.

Méthodologie adaptée aux risques de récidive. Comme il en a été fait mention, l'administration de la radiothérapie s'est diversifiée au cours de l'étude car certains centres ont tenté d'adapter le traitement selon les risques de récidive en effectuant la *randomisation* après la tumorectomie au lieu de le faire avant, selon le protocole initial. Ainsi, deux strates ont été créées, *stratum,* que les auteurs distinguent des groupes (*groups)* dans ces strates :

- la strate dont les patientes ont été randomisées et traitées avant la connaissance du bilan histopathologique (strate prépathologie recevant la RTPO par Intrabeam (n = 1 140) ou la RTE (n = 1 158), n total = 2 298; et
- la strate dont les patientes ont été randomisées et traitées une fois connu le bilan histopathologique (strate postpathologie recevant le traitement par Intrabeam après réouverture de la plaie (n = 581) ou la RTE (n = 572), n total = 1 153.

Ce dernier protocole de traitement se voulant davantage adapté aux risques de récidive faisait en sorte que des patientes devant au départ recevoir la RTPO ont pu recevoir ultérieurement une RTE supplémentaire, sans dose complémentaire (*boost*) une fois connu le bilan histopathologique : globalement, 15,2 % des patientes traitées par RTPO ont reçu une RTE supplémentaire, soit 21,6 % du groupe prépathologie et 3,6 % du groupe postpathologie.

La non-infériorité est calculée pour la cohorte entière et pour les patientes de la strate « prépathologie » et non pas pour la strate « postpathologie ».

Les indicateurs primaires de résultats (*outcomes*) ont été les récidives locales. Les indicateurs secondaires étaient les complications d'origine chirurgicale ou radiologique ainsi que la mortalité. Les calculs comparatifs ont été effectués par analyse en intention de traiter ou d'après le protocole (*Intention to treat* ou *as per protocol*) ou encore d'après le traitement reçu (*as per treatment)*. Les seuils de signification statistique sont différents selon les indicateurs : p = 0,01 pour les indicateurs primaires (récidives) et p = 0,05 pour les indicateurs secondaires (toxicité et mortalité).

Indicateurs primaires. Les taux de récidive locale calculés à 5 ans à partir d'un suivi médian de 2,4 ans (deux ans et cinq mois) ont été de 3,3 % après la RTPO (Intrabeam) et de 1,3 % après la RTE (p = 0,042). La différence absolue de 2,0 % est inférieure au seuil préétabli de 2,5 % et p > 0,01). TARGIT administrée immédiatement après une tumorectomie (prépathologie, n = 2 298) se compare à la RTE : respectivement 2,1 % (1,1–4,2) au regard de 1,1 % (0,5–2,5; p = 0,31). Un délai d'administration de TARGIT (postpathologie, n = 1 153) entraîne une différence entre les groupes qui est supérieure à 2,5 % (TARGIT 5,4 % [3,0–9,7] comparativement à RTE 1,7 % [0,6–4,9]; p = 0,069). Les taux de récidive régionale n'ont pas été significativement

11. Ce protocole peut être consulté sur le site du National Institute for Health Research (ClinicalTrials.gov, NCT00983684) www.nets.nihr.ac.uk/__data/assets/pdf_file/0007/51892/PRO-07-60-49.pdf [Accès en novembre 2013].

différents quels que soient les groupes et sous-groupes. La tendance à des taux moindres favorisait toutefois TARGIT dans les groupes assignés avant l'examen d'histopathologie plutôt qu'après.

Indicateurs secondaires. Les taux de complications d'origine chirurgicale ne montrent pas de différences sur le plan statistique après six mois. Il y a eu moins de complications cutanées de grade 3 ou 4 secondaires à la radiothérapie du côté de la RTPO qu'avec la RTE (4 sur 1 721 c. 13 sur 1 730; p = 0,029).

Les taux de mortalité projetés à 5 ans d'après un suivi médian de 2,4 ans pour l'ensemble des patientes ont été de 3,0 % dans le groupe de la RTPO et de 5,3 % dans celui de la RTE (p = 0,099), sans différence significative quant à la mortalité liée au cancer du sein, mais affichant un taux inférieur pour d'autres causes du côté de la RTPO (maladies cardiovasculaires et d'autres cancers : 1,4 c. 3,5 %; p = 0,0086).

Conclusion des auteurs (traduction libre) : « la RTPO administrée au cours d'une tumorectomie en tenant compte des risques devrait être considérée comme une option autre que la RTE post-opératoire offerte à des patientes judicieusement choisies selon le protocole TARGIT-A ».

D'autres études émanant de l'étude TARGIT-A ou menées parallèlement à celle-ci portent sur d'autres dimensions. Rappelons qu'elles concernent notamment : les résultats de mammographies après RTPO par Intrabeam; les conséquences sur le plan esthétique; la qualité de vie des participantes; leurs préférences et celles des professionnels de la santé; ainsi que des modélisations des impacts organisationnels et économiques de cette technologie.Elles sont regroupées dans la section suivante.

3.5 Études reliées à l'essai TARGIT-A

La plupart des études décrites dans les paragraphes suivants pourraient être exclues d'après les critères initiaux de sélection. Il s'agit, par exemple, d'études exploratoires ou de modélisations préliminaires basées sur des données incomplètes. Elles sont toutefois mentionnées à cause de l'intérêt des dimensions et des paramètres considérés, déjà énoncés en 4.3 : résultats de mammographies après une RTPO par Intrabeam comparativement à ceux suivant la RTE; conséquences du traitement par RTPO sur le plan esthétique ou sur la qualité de vie; préférences des patientes et des professionnels de la santé; impacts organisationnels et économiques.

Ces études sont décrites brièvement, en réduisant le nombre de données quantitatives pour simplifier la présentation qui ne vise qu'à illustrer certains des paramètres à compléter, autres que l'innocuité chirurgicale et radiologique ou l'efficacité clinique de la technologie Intrabeam adjuvante à la tumorectomie des cancers du sein. Les limites inhérentes à la nature exploratoire de ces études confèrent un caractère préliminaire aux résultats, qui ne peuvent être considérés comme probants, tout en fournissant des repères sur différents paramètres.

3.5.1 Modifications du lit tumoral observées à la mammographie

Deux études ont été recensées, qui portaient sur les effets de la RTPO par Intrabeam ou par RTE observés à la mammographie.

La première étude a été menée par une équipe allemande : Engel et ses collaborateurs [2013] ont constitué des sous-groupes d'après les critères d'admission de l'étude TARGIT-A dont les critères de sélection ont été repris, sauf mention contraire (se référer à ces critères dans

l'annexe E). Cette équipe a examiné les dossiers de 48 patientes, soit 27 (âge médian = 65, de 47 à 81) traitées par Intrabeam uniquement (n = 17) ou par Intrabeam et RTE ajoutée dans les cas de grade 3 ou d'envahissement lymphovasculaire (n = 10) et ceux de 21 autres patientes (âge médian = 63, de 20 à 78) traitées par RTE du sein complet, ces dernières servant de sous-groupe témoin. Au cours d'un suivi médian de 4,3 ans (3 à 8), deux radiologistes d'expérience ont examiné rétrospectivement 258 mammographies sans connaître les traitements administrés.

Les nécroses graisseuses ont été plus fréquentes et leur surface plus étendue après traitement par Intrabeam, ce qui corrobore les résultats d'études antérieures [Wasser *et al.*, 2007; Ruch *et al.*, 2009]. Les calcifications cicatricielles dans le lit tumoral ont également été plus abondantes. Les auteurs soulignent qu'il s'agit d'une nouvelle observation qui devra faire l'objet d'une plus grande attention. Ils font aussi remarquer que ces résultats se limitent à Intrabeam et ne peuvent être extrapolés aux appareils utilisant des faisceaux d'électrons (ELIOT). Ils ajoutent que les radiologistes doivent être avertis des antécédents de RTPO et être familiarisés avec les changements postopératoires après une RTPO.

Une seconde étude a aussi comparé les observations mammographiques dans un centre écossais participant à l'étude TARGIT-A [Elsberger *et al.*, 2014]. L'âge médian des 141 patientes sélectionnées (RTPO, n = 61; RTE, n = 80) a été de 65 ans (IIQ[12] : 58-70). Les lectures des mammographies ont été effectuées par des radiologistes qui n'avaient pas été informés des traitements reçus. Le nombre de lectures des mammographies a été de 2,0 au cours d'un suivi de 5,1 ans pour la RTPO et de 2,4 sur 4,4 ans pour la RTE, la durée des suivis étant considérée comme étant la même (nombre de lectures et de suivis : $p = 0,386$ au test χ^2).

Aucune différence significative n'a été observée quant aux cicatrices et aux calcifications. La densité mammaire ($p = 0,002$) et l'épaisseur de la peau ($p = 0,030$) étaient significativement plus élevées après le traitement par RTE (test χ^2). D'autres résultats non significatifs ont été obtenus au cours des suivis par échographie après RTPO. Les auteurs ont constaté une absence de récidives d'après des biopsies dont une seule a montré une nécrose graisseuse dans le sous-groupe de la RTPO.

Les auteurs concluent que les modifications observées à la mammographie ont été plus fréquentes après la RTE, bien que des suivis plus rapprochés aient été effectués par échographie dans le sous-groupe de la RTPO, celle-ci ne nuisant pas au suivi radiologique.

Ces deux études de portée limitée quant aux effectifs et aux devis méthodologiques montrent des similitudes et des différences selon la mammographie après une RTPO par Intrabeam, dont l'importance clinique devra être précisée par davantage de données.

3.5.2 Considérations esthétiques

Keshtgar et ses collaborateurs ont publié en 2013 les résultats d'une étude randomisée, corollaire de celle de TARGIT-A, menée à la fois dans un centre australien et dans un centre danois, afin d'évaluer les effets de la RTPO par Intrabeam (n = 178) comparativement à celui de la RTE (n = 164) sur le plan esthétique (nombre total = 342). Les caractéristiques des patientes ont été semblables dans les deux groupes quant à l'âge médian au départ (64 ans, IIQ : 59-68) et aux autres paramètres : grandeur, poids, indice de masse corporelle; tumeur; type d'incision; suivi médian sur 2 ans et compilations jusqu'à 5 ans.

12. IIQ : intervalle interquartile; se référer au glossaire.

Les photographies numériques des bustes ont été analysées au moyen du logiciel BCCT.core 2.0 [Cardoso *et al.*, 2007; Oliveira *et al.*, 2010]. Après l'exclusion d'une trentaine de cas pour des motifs cliniques (p. ex. antécédent d'un cancer contralatéral) ou techniques (p. ex. éclairage insuffisant), les résultats ont été exprimés par un score composite intégrant notamment la symétrie, le contour inférieur du sein, la position et la forme mamelon-aréole, les changements de couleur et ceux liés à la cicatrisation. Ils ont été classés selon quatre échelons d'appréciation : excellent (E), bon (B), passable (P), médiocre (M).

Après un regroupement des scores sous deux catégories obtenues par la sommation des deux premières (E + B), et des deux dernières (P + M), les scores E + B ont été 2,07 fois plus élevés du côté Intrabeam après un an (p = 0,021) et 2,11 fois après deux ans (p = 0,05). En ajustant selon l'âge, les dimensions et le grade des tumeurs, ce dernier score s'est élevé à 2,48 (p = 0,020). Les auteurs concluent que les résultats sont plus avantageux sur le plan esthétique après traitement par Intrabeam d'après l'étude TARGIT-A.

3.5.3 Qualité de vie

Une étude menée dans un centre participant à l'étude TARGIT-A en Allemagne a mesuré les effets de la radiation sur la qualité de vie [Welzel *et al.*, 2013]. Le premier objectif était de mesurer ces effets chez 123 participantes traitées par Intrabeam dans l'essai TARGIT-A. L'objectif secondaire était de comparer ces effets chez les patientes traitées par RTPO associée à la RTE à ceux de groupes témoins non randomisés et traités soit par RTPO en surdosage (*boost*) suivie de RTE à l'extérieur du protocole TARGIT-A (RTPO en surdosage), soit par RTE suivie d'un surdosage ciblant le lit tumoral (RTE en surdosage). Cette étude se réfère à la publication préliminaire de 2010 pour le choix des patientes [Vaidya *et al*., 2010]. Le groupe visé comprenait 230 patientes (on en compte 220) âgées de 31 ans[13] à 84 ans (âges médians variés selon les différents sous-groupes, entre 49,9 et 65,5 ans). Les patientes avaient principalement des cancers de stades I ou II (21 % de stade III dans un des sous-groupes). Pour un groupe, les doses de RTPO ont été de 20 Gy; en présence de facteurs de risque, la RTPO a été suivie d'une RTE de 46 Gy en 23 fractions ou de 50 Gy en 25 fractions (sous-groupe RTPO + RTE). Pour un autre groupe, la RTE a été de 56 Gy en 28 fractions sans surdosage. Les patientes d'un groupe témoin constitué hors du protocole TARTGIT-A ont été traitées soit par RTPO de 20 Gy et une RTE de 46 Gy en 23 fractions (RTPO avec surdosage), soit par RTE postopératoire de 50 Gy en 25 fractions suivie d'un surdosage de RTE de 16 Gy en huit fractions (RTE avec surdosage). La RTE a été effectuée après guérison de la plaie ou après la chimiothérapie.

Après l'exclusion de différentes patientes ou divers ajustements des doses en cours de traitement, la répartition des patientes dans les sous-groupes de TARGIT-A a été la suivante : RTPO seule : 25; RTE : 46; RTPO associée à la RTE : 16. Dans les sous-groupes de RTE avec surdosage, la répartition a été : RTPO avec surdosage : 90; RTE avec surdosage : 53.

Compte tenu du faible nombre de patientes dans les groupes d'intérêt constitués au début de l'étude (TARGIT-A), qui a porté par la suite sur des milliers de participantes, et compte tenu des groupes témoins constitués de patientes non randomisées, les résultats quantitatifs de cette étude exploratoire ne seront pas reproduits ici afin d'alléger le texte. Seuls les constats d'ensemble de nature qualitative seront repris avant l'énoncé des conclusions formulées par les auteurs.

13. Âge d'inclusion très différent de celui de l'étude TARGIT-A.

Les principaux indicateurs (*endpoints*) sont multiples. Ils comprennent : l'état général de santé, les contraintes d'exécution des activités quotidiennes, des scores de sous-sections du questionnaire sur la qualité de vie de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (OERTC) ainsi que des sous-sections du module de cette même organisation sur la qualité de vie associée aux scores sur les symptômes observés aux seins et aux bras.

Les patientes traitées par RTPO ont signalé moins de douleurs généralisées aux seins ou aux bras et un meilleur fonctionnement que celles traitées par RTE ($p < 0,01$). La RTPO seule était accompagnée de moins de symptômes mammaires que la RTPO suivie de RTE ($p < 0,01$). Ces paramètres n'ont révélé aucune différence significative entre les patientes traitées par RTPO combinée à la RTE dans le cadre de l'étude TARGIT-A comparativement aux patientes non randomisées traitées par RTPO en surdosage ou par RTE en surdosage et aux patientes traitées par RTE sans surdosage.

Les auteurs concluent que, dans le cadre de l'essai randomisé TARGIT-A, « l'appréciation d'importants paramètres de qualité de vie après exposition à des radiations s'est révélée supérieure pour la RTPO comparée à la RTE. Dans les groupes non randomisés, l'appréciation des paramètres a été équivalente pour les groupes de RTPO associée à la RTE et les groupes témoins » [traduction libre].

3.5.4 Préférences de patientes

Une équipe de San Francisco a exploré tout au début de l'étude TARGIT-A commencée en 2000 la préférence des patientes quant à la RTPO par Intrabeam et le traitement d'usage courant qu'est la RTE [Alvarado *et al.*, 2014]. Cette équipe a utilisé la méthode du choix par compromis (*trade off technique*) qui consiste à soupeser les désavantages et les avantages dans différentes situations : les risques de récidive et les avantages de qualité de vie dans le cas présent. L'équipe a recruté 81 patientes âgées de moins de 45 à plus de 60 ans. La plupart avaient déjà été traitées par radiothérapie. Les tumeurs étaient de grade inconnu chez 52 % des participantes, les autres totalisaient 41 % de bas grade et 7 % de grade élevé. Les participantes ont visionné une présentation sur les technologies RTPO et RTE et elles ont été informées de divers scénarios concernant les risques de récidive et de mortalité extrapolés sur dix ans[14], puis elles ont répondu à un bref questionnaire sur leurs antécédents médicaux ainsi que leurs caractéristiques personnelles et démographiques.

La grande majorité de patientes (92 %) ont indiqué qu'elles accepteraient la RTPO sans augmentation de risque de récidive et une forte proportion (64 %) qu'elles l'accepteraient malgré une augmentation du risque de récidive d'environ 0 à 5 % sur 10 ans. Les auteurs ont calculé que, globalement, les patientes choisiraient la RTPO en acceptant une augmentation médiane d'un risque additionnel de récidive se chiffrant à 2,3 %. Ils soulignent que ce résultat se situe à l'intérieur de la marge prédéfinie de non-infériorité de 2,5 % régissant l'étude TARGIT-A.

Les auteurs concluent que la majorité des patientes accepteront une légère augmentation du risque de récidive et choisiront la RTPO. Ils avancent qu'il est raisonnable de penser que certaines patientes à faible risque préféreraient la RTPO si cette technologie était offerte en pratique courante, accompagnée d'options permettant un choix éclairé.

14. Il convient de souligner que les scénarios à 10 ans ont été conçus dès le début de l'étude TARGIT-A alors que les résultats les plus récents ne présentaient encore que des résultats à 5 ans. Les conclusions tirées des résultats de ces 81 patientes ne s'appliqueront qu'à des préférences exprimées devant des scénarios hypothétiques.

3.5.5 Préférences de professionnels

Une équipe participant à l'étude TARGIT-A en Australie occidentale a voulu connaître la perception des professionnels de la santé quant à l'acceptabilité de divers risques de récidive locale après une RTPO administrée en une fois comparativement à ceux encourus après une RTE répartie sur plusieurs semaines, de même que l'évolution de cette perception, le cas échéant, entre les années 2004 et 2011 [Corica *et al.*, 2014]. Les professionnels ont répondu à un questionnaire auto-administré préalablement validé et portant sur les compromis qu'ils feraient eux-mêmes s'ils avaient à choisir entre des scénarios hypothétiques portant sur divers risques de récidive.

Des quelque 200 questionnaires expédiés en 2004, d'après des listes d'envoi, 90 ont été complétés; en 2011, 317 envois davantage ciblés ont reçu 110 réponses. Les professionnels interrogés ne différaient pas lors des deux interrogations, à l'exception, en 2011, d'une représentation plus importante du personnel infirmier (49 % c. 36 %) et autres (10 % c. 4 %) ainsi qu'un nombre inférieur de radiothérapeutes (17 % c. 32 %). Les analyses statistiques ont été approfondies sous plusieurs angles en vue d'extraire le plus de renseignements utilisables possible selon le risque, le type de répondants et autres variables, compte tenu du nombre de réponses et de l'éventail différent des répondants entre 2004 (80 réponses : 89 % des retours, 40 % des envois) et 2011 (92 réponses : 84 % des retours, 29 % des envois).

Globalement, la majorité des répondants considéraient la RTPO comme une option de remplacement de la RTE, même en présence d'un faible risque additionnel de récidive (56 % en 2004 et 59 % en 2011) ou d'un risque élevé (19 % en 2004 et 17 % en 2011). Les auteurs soulignent qu'il faut comparer ces données aux préférences des patientes, notamment en ce qui concerne l'influence que peuvent avoir les recommandations des professionnels sur les patientes.

3.6 Aspects organisationnels et économiques

Quelques études s'appuyant sur des données préliminaires ou partielles extraites de publications datées de 2010 à 2012 ont pris en considération des composantes opérationnelles pour construire des modélisations économiques afin de comparer la RTPO par Intrabeam à la RTE après une tumorectomie.

Seule l'étude la plus complète sera présentée à titre illustratif [Alvarado *et al.*, 2013]. D'autres seront mentionnées après celle-ci à titre informatif à propos des efforts déployés. L'objectif est de constituer des assises qui seront enrichies de données actuelles plus complètes ou, préférablement, qui porteront sur des résultats ultérieurs dotés d'une plus grande maturité. Ces études seront suivies de deux publications d'organismes publics d'évaluation : la première de l'Unité d'évaluation des technologies du Centre universitaire de santé McGill (CUSM) produite en 2012 et la seconde du National Institute for Health and Care Excellence (NICE) en 2014.

3.6.1 Études et modélisations économiques par des équipes individuelles

Alvarado et collaborateurs ont publié en 2013 une étude coût-efficacité qui a porté sur la RTPO et la RTE adjuvantes à une tumorectomie mammaire. Optant pour une perspective sociétale, ces auteurs ont comparé une dose unique de RTPO par Intrabeam à une RTE du sein complet administrée en 33 séances réparties sur 6 semaines, considérée comme standard par les auteurs. Ils ont aussi ajouté à leur comparaison une RTE de 16 séances sur 3 semaines pour tenir compte

d'une étude à long terme menée en Ontario et utilisant ce protocole de traitement écourté [Whelan *et al.*, 2010]. Un sous-groupe constitué de 14,1 % des patientes traitées initialement par RTPO et qui ont subséquemment reçu de la RTE a aussi été inclus dans les scénarios considérés.

Un modèle Markov d'analyse décisionnelle a été construit à partir des définitions et des résultats de l'étude TARGIT-A publiés en 2010 [Vaidya *et al.*, 2010]. Sur la trentaine de paramètres inclus dans le modèle, quatre sont tirés des résultats de cette étude, les autres ayant été adaptés d'une dizaine d'autres études apparentées, mais non reliées à l'utilisation d'Intrabeam. À titre d'exemples, les résultats cliniques (récidives locales) proviennent de l'étude TARGIT-A de 2010 et les taux de mortalité sur dix ans après récidive proviennent d'autres sources. Les coûts directs ont été estimés d'après les remboursements du régime états-unien en 2011; les coûts associés aux différents stades métastatiques jusqu'au décès et l'ensemble des coûts indirects pris en considération ont été adaptés des diverses publications. Les analyses ont été réalisées au moyen du logiciel TreeAge Pro Software.

Les cancers du sein considérés dans le modèle ont été ceux de l'étude TARGIT-A : stades I-IIA avec récepteurs d'œstrogènes positifs (RO+). Le modèle repose sur une cohorte de patientes âgées de 55 ans et plus, choix justifié par les auteurs du fait que 80 % des participantes de l'essai TARGIT-A avaient 55 ans ou plus au moment de la constitution de la cohorte qui a servi de modèle.

Tous les scénarios ont été évalués en termes d'espérance de vie, d'années de vie pondérées par la qualité (AVAQ : acronyme anglais QALY) et de coûts sur 10 ans. Le ratio coût-efficacité différentiel (ICER) a été calculé en divisant la différence des coûts projetés par la différence des AVAQ attendues dans les deux groupes de traitement. Le seuil sociétal de disposition à payer a été fixé à 75 000 $ US par AVAQ gagnée d'après les estimations de Hayman et ses collaborateurs [1996].

Bien qu'approfondi quant à l'ensemble des paramètres considérés, ce modèle repose sur les premiers résultats d'une étude jugée d'envergure et non sur la compilation de données à long terme de cette étude. Les auteurs soulignent qu'ils ont validé leur modèle par l'obtention de résultats comparables à ceux d'autres outils prévisionnels semblables. Par ailleurs, des analyses de sensibilité à une ou deux voies ont été effectuées sur diverses variables, notamment différents types de services de santé (radiothérapie, chirurgie de sauvetage), les taux de récidive locale et les coûts de la RTPO.

Le mode succinct de présentation des études portant sur les autres dimensions associées aux études TARGIT-A et expliqué en 4.4 est repris ci-dessous : les résultats de la modélisation sont résumés de façon qualitative avec quelques résultats quantitatifs à des fins d'illustration et non de critique systématique de cette approche qui exigerait un approfondissement dépassant le cadre d'une note informative.

Les résultats du modèle Markov d'analyse décisionnelle montrent que la RTPO est la stratégie dominante car elle est moins coûteuse d'environ 5 191 $ US (2011) et procure plus d'AVAQ que la RTE de 6 semaines. Pour la RTE de 3 semaines, la différence était de 910 $ US (2011). Cette dernière stratégie a été dominée par la RTPO à la fois pour les AVAQ et l'espérance de vie. Elle n'a pas été commentée plus à fond par les auteurs, puisque la comparaison avec la RTPO était axée sur une RTE de 6 semaines. En termes d'années de vie gagnées, la RTPO a été très légèrement moins efficace que la RTE, une différence de 0,062 jour.

Lorsque les calculs font passer le ratio coût-efficacité différentiel (ICER) de la stratégie la plus efficace (RTPO) à la moins efficace (RTE), la RTPO domine la RTE en termes d'AVAQ : la RTPO

offre davantage d'AVAQ à moindre coût. En termes d'espérance de vie, l'ICER résultant du passage de la RTPO à la RTE s'est chiffré à 29,9 millions de dollars US (2011)/année de vie.

Les auteurs soulignent qu'une analyse de sensibilité à deux voies démontre la nécessité de tenir compte de données exactes pour les deux formes de radiothérapie et d'éviter l'utilisation sans discernement de la RTPO. Ils concluent que les coûts étant moindres et les AVAQ supérieures, la RTPO est une stratégie plus appropriée (*valuable*) que la RTE.

D'autres études souvent exploratoires ou fondées sur des données préliminaires se sont intéressées à diverses composantes techniques, organisationnelles ou financières de la RTPO par Intrabeam (RTPO-IB). Deux exemples d'études de portée différente seront présentés [Grobmyer *et al.*, 2013; Shah *et al.*, 2014a].

Grobmyer et collaborateurs ont publié en 2013 une étude sur la RTPO-IB, appelée « curiethérapie » par ces auteurs, et ses conséquences sur les activités du programme de traitement du cancer du sein dans leur clinique de Cleveland aux États-Unis. Ils ont analysé rétrospectivement les dossiers de 78 patientes ayant reçu 80 traitements et faisant partie d'une base prospective constituée dans le cadre de l'étude de Vaidya et ses collaborateurs [2010]. Les caractéristiques des patientes, les détails des traitements, les récidives et les répercussions esthétiques après un suivi de 12 mois de même que les coûts ont été pris en considération aux fins de l'évaluation fondée sur leur échantillon.

Le temps moyen d'opération a été compilé à 132 min (de 79 à 243 min). La RTPO-IB dont la durée d'application s'est étendue de 20 à 53 min a été la seule radiation adjuvante nécessaire chez 81 % des patientes, et seulement 15 % d'entre elles ont dû subir une autre chirurgie post-tumorectomie. Après un suivi médian de 12,5 mois (entre 6 semaines et 23 mois), l'apparence esthétique a été qualifiée de bonne à excellente chez 92 % des patientes et il n'y a pas eu de récidive. Les coûts de la RTPO ont été nettement inférieurs (1 857 $ US) comparativement à ceux de la RTE (9 653 $ US).

Les auteurs concluent que l'implantation de la RTPO-IB influe sur la planification des traitements et l'utilisation de la salle d'opération. La sécurité de la technologie, sa facilité d'administration et les coûts réduits plaident en faveur d'une utilisation plus étendue de la RTPO-IB.

Shah et collaborateurs ont publié en 2014a une étude coût-efficacité à partir de données plus récentes que celles utilisées par Alvarado et ses collaborateurs [2013], citée précédemment. En effet, à la comparaison entre la RTPO-IB et la RTE selon l'étude TARGIT-A de Vaidya et ses collaborateurs [2010] Shah et coll. ont utilisé les données de la mise à jour de 2012[15] avant la publication de 2014 et ils ont ajouté l'irradiation selon la technologie ELIOT[16].

Reprenant l'approche de Grobmyer et ses collaborateurs [2013] déjà cités et celle qu'ils avaient déjà appliquée à une étude coût-efficacité de divers modes d'irradiation partielle accélérée du sein [Shah *et al.*, 2013], cette équipe a fait une mise à jour de leurs estimations en incluant cette fois une RTE standard suivie d'une radiothérapie complémentaire (*boost*). Les modèles de remboursement ont de plus été calculés sous plusieurs angles : remboursement seul (professionnel et institutionnel), remboursement comprenant des coûts médicaux additionnels (tels que les ajouts au temps d'opération attribuables à la RTPO, le pourcentage de patientes

15. Il s'agit d'une prépublication dans un congrès alors que l'étude regroupait 33 centres dans 10 pays : www.abstracts2view.com/sabcs12/view.php?nu=SABCS12L_3020&terms=.
16. Il s'agit de données présentées au congrès de l'ESTRO en 2012 : http://ac.els-cdn.com/S016781401270436X/1-s2.0-S016781401270436X-main.pdf?_tid=cb68a650-f0b3-11e3-80c7-00000aab0f6b&acdnat=1402414255_6ea4454d80f8e4bbe4f7005f6f9de813.

traitées par RTPO ayant besoin d'une radiothérapie additionnelle), le remboursement incorporant des coûts non médicaux et le remboursement incorporant les coûts associés aux récidives. Les coûts reliés à la toxicité n'ont pas été pris en considération parce qu'ils étaient inexistants au moment de la constitution des modèles.

Une analyse de réduction des coûts s'est appuyée sur la différence absolue entre les remboursements selon les technologies utilisées. Les coûts épargnés par tranche de 1 000 patientes ont été calculés d'après les différences absolues dans les remboursements seuls et aussi d'après les remboursements incorporant les coûts médicaux additionnels, les coûts non médicaux et les coûts associés aux récidives.

En plus de la RTPO administrée par les systèmes TARGIT ou ELIOT, six autres variantes de radiothérapie ont été considérées : RTE conformationnelle 3D et IPAS conformationnelle 3D ou par RTIM (radiothérapie à intensité modulée), par curiethérapie interstitielle, par curiethérapie avec applicateur multi ou simple lumière, en tenant compte des différentes inclusions et exclusions de coûts indiquées précédemment. Les résultats des calculs de coût-efficacité, de réduction des coûts, des ICER et des AVAQ sont nombreux et ont été regroupés dans les tableaux 1 et 2 pour le système TARGIT. Les calculs sur le système ELIOT seront présentés plus loin dans la section 3.10.4.

Tableau 1 Ratios différentiels du coût-efficacité des systèmes TARGIT relatifs au contrôle local

Technologies	TARGIT	
	Remboursement professionnel et institutionnel	**Remboursement des coûts médicaux, non médicaux et associés aux récidives***
RTE 3D	4 316 $	1 782 – 2 172 $
IPAS 3D	1 742 $	---
IPAS RTIM	3 727 $	788 – 1 178 $
IPAS SL	4 754 $	1 816 – 2 205 $
IPAS ML	6 672 $	3 734 – 4 123 $
IPAS I	4 336 $	1 398 – 1 787 $

RTE 3D : radiothérapie conformationnelle 3D; IPAS : irradiation partielle et accélérée du sein; 3D; RTIM : radiothérapie à intensité modulée; SL : simple lumière; ML : multilumière, I : interstitielle.

*Le calcul de ces coûts selon Shah et ses collaborateurs [2014a] s'appuie sur des estimations provenant de différentes sources : Grobmyer *et al.*, 2013; Shah *et al.*, 2013; Strokes *et al.*, 2008. Ces derniers, par exemple, chiffrent leurs montants en dollars états-uniens de 2004 avec un taux d'actualisation de 3 %; les autres auteurs ne référencient pas les dates des valeurs monétaires utilisées, ni les taux d'actualisation.

Le coût par AVAQ a été calculé pour la RTE et les IPAS et comparé à ceux de la RTPO d'après les données disponibles pour les systèmes TARGIT et ELIOT. À cette fin, les valeurs utilité (*utility value*) moyennes pour les différents états atteints ont été les suivantes : sans récidive = 0,92; récidive locale = 0,779; autres récidives = 0,685). Certains calculs ont été rejetés par les auteurs car les données disponibles menaient à des valeurs négatives, par exemple avec l'IPAS conformationnelle 3D. Les coûts par AVAQ qui ont pu être calculés ont été regroupés dans le tableau 2.

Tableau 2 Coûts par AVAQ selon différentes radiothérapies du sein après tumorectomie

Technologies	Comparateurs
	TARGIT
RTE 3D	89 234 $ – 108 735 $/AVAQ
IPAS RTIM	39 464 $ – 58 966 $/AVAQ
IPAS SL	90 904 $ – 110 405 $/AVAQ
IPAS ML	186 924 $ – 206 425 $/AVAQ
IPAS I	69 978 $ – 89 479 $/AVAQ

RTE 3D : radiothérapie conformationnelle 3D; IPAS : irradiation partielle et accélérée du sein; 3D; RTIM : radiothérapie à intensité modulée; SL : simple lumière; ML : multilumière; I : interstitielle.

Bien que les modèles élaborés aient été construits d'après les pratiques courantes, ils reposent sur des données préliminaires quant à la RTPO par TARGIT (ou ELIOT dont il sera fait mention à 4.6). De plus, des extrapolations de données de la RTPO à diverses variantes d'IPAS ont été effectuées pour combler certaines lacunes de sorte que la portée de ces comparaisons quantitatives demeure quelque peu théorique, voire hypothétique. Les détails des nombreuses estimations (résultats quantitatifs) autres que ceux du tableau 2 ne seront pas reproduits.

Les auteurs concluent que « la RTPO constitue une option de traitement potentiellement coût-efficace chez les patientes ayant un cancer du sein de stade précoce. Malgré des remboursements réduits pour la RTPO, la RTE et l'IPAS représentent cependant des traitements coût-efficaces selon les analyses de coûts-AVAQ. Les futures études devront examiner les coûts associés à la RTPO, y compris les coûts de prise en charge des récidives et des effets toxiques ainsi que les coûts additionnels reliés à la problématique des ganglions axillaires lors de comparaisons avec des radiothérapies éprouvées. » [traduction libre]

3.6.2 Études et modélisations économiques par des organismes publics

3.6.2.1 L'Unité d'évaluation des technologies du Centre universitaire de santé McGill

Xie et ses collaborateurs [2012] de l'Unité d'évaluation des technologies du Centre universitaire de santé McGill (CUSM) ont publié une évaluation de la RTPO par Intrabeam. Elle est antérieure aux analyses de coûts proposées par Shah et ses collaborateurs [2014a] ainsi qu'aux deux autres articles cités dans la présente section. Elle renvoie toutefois aux mêmes sources de données clinico-oncologiques préliminaires, soit essentiellement l'article de Vaidya et ses collaborateurs [2010], et elle adapte ces données au contexte financier québécois.

Au moment où les calculs ont été faits en 2010, le coût estimé d'un traitement par Intrabeam était de 3 204 $ pour en volume de 100 traitements ou de 6 670 $ CAN (2012), taxes comprises, pour un volume de 30 traitements par année. Le coût d'un traitement par RTE était en moyenne de 4 667 $ (entre 3 556 $ et 5 556 $). Les auteurs déduisent que « pour un achalandage de 100 patientes par année, l'impact budgétaire pour remplacer la radiothérapie classique par faisceau externe par la radiothérapie Intrabeam® se traduirait par des économies de 146 300 $. Cependant, 30 traitements Intrabeam® par année entraineraient une augmentation budgétaire de 60 090$. »

Ils concluent qu'en misant sur la comparabilité des résultats cliniques entre la RTPO par Intrabeam et la RTE d'après les résultats disponibles, les coûts pourraient être réduits selon le nombre de traitements et que la charge de travail du département de radio-oncologie pourrait

être allégée. En contrepartie, la charge de travail du bloc opératoire pourrait augmenter, ce qui pourrait prolonger les temps d'attente en chirurgie.

Les auteurs recommandaient, d'après les données de Vaidya et ses collaborateurs [2010] basées sur un suivi médian de 2 ans, que l'acquisition de cette technologie soit conditionnelle à des études sur la récidive locale, la mortalité et la satisfaction des patientes, et ce, sur une longue durée.

3.6.2.2 Travaux du National Institute for Health and Care Excellence sur le système Intrabeam®

Le calendrier des travaux du National Institute for Health and Care Excellence (NICE) sur le système Intrabeam s'est échelonné sur deux ans. Les dates indiquent les étapes franchies en vue de la production d'un rapport final prévue pour novembre 2014. La version préliminaire d'un protocole d'évaluation du système Intrabeam destiné au traitement adjuvant des cancers précoces et localement avancés du sein [NICE, 2012] a été reprise en avril 2013 lors du déclenchement de l'ensemble des travaux sur ce système [NICE, 2013[17]].

Ces travaux ont mené à la diffusion, en avril 2014, d'un rapport sur l'efficacité clinique et sur le coût-efficacité du système Intrabeam, essentiellement fondé sur les études TARGIT [Vaidya *et al.*, 2010 et 2014a]. La version finale du rapport attendue en novembre 2014 regroupera l'évaluation des données probantes retenues sur Intrabeam, des modélisations économiques et des analyses financières, des consultations de diverses parties prenantes, y compris le fabricant, des cliniciens spécialisés ainsi que des groupes de patientes représentées par leurs délégués experts. Cette publication présentera les conclusions et les recommandations finales validées après les consultations en cours. La date limite de réception des commentaires est le 15 août, suivie, le 27, de la deuxième réunion du comité d'évaluation après celle du 24 juin.

Ces travaux serviront également à la mise à jour des lignes directrices cliniques sur le diagnostic et le traitement des cancers précoces et localement avancés du sein [*NICE clinical guideline 80 : 2009*, dernière modification en juillet 2014[18]].

Un document charnière

Le document intitulé *Breast cancer (early) – Intrabeam radiotherapy system : appraisal consultation document* produit en juillet 2014[19] [NICE, 2014a] servira ici à illustrer ces travaux et leurs orientations aux fins de la présente note informative. Ce document charnière reprend et condense le volumineux rapport d'évaluation d'avril 2014[20] [NICE, 2014b] et ajoute différentes modélisations de coût-efficacité proposées par le fabricant, celles de différentes équipes ainsi que celles de NICE. Il fait également état des résultats des consultations tenues au moment de sa diffusion en insistant sur la caractère préliminaire des conclusions et des recommandations qui ont été avancées. Les modélisations sont basées sur des résultats des études TARGIT [Vaidya *et al.*, 2010 ou 2014a, ou les deux] en plus de paramètres issus d'études apparentées sur le cancer du sein ou encore sur des paramètres de modélisation dont il a déjà été fait mention [Alvarado *et al.*, 2013; Shah *et al.*, 2014a]. Elles font aussi référence à l'interprétation des taux de récurrence d'après les résultats de l'étude TARGIT de 2010 proposée par Esserman et ses collaborateurs [2014].

17. www.nice.org.uk/Guidance/InDevelopment/GID-TAG353/Documents.
18. www.nice.org.uk/guidance/cg80/resources/guidance-early-and-locally-advanced-breast-cancer-pdf.
19. www.nice.org.uk/guidance/gid-tag353/resources/breast-cancer-early-intrabeam-radiotherapy-system-appraisal-consultation-document.
20. www.nice.org.uk/guidance/gid-tag353/resources/breast-cancer-intrabeam-radiosurgery-system-assessment-report-consultation2.

Ces derniers auteurs concluaient que les taux publiés en 2014 n'ont pas modifié ceux de 2010 en ce sens que les récidives se sont produites entre 1 et 3 ans après la tumorectomie. Pour ces auteurs, attendre plus longtemps avant d'implanter la technologie retarderait l'accès aux avantages que procurerait cette technologie, notamment un seul traitement de radiothérapie après tumorectomie d'un cancer précoce chez des patientes ménopausées jugées admissibles. Ces auteurs sont les seuls à utiliser le critère de la ménopause pour désigner les patientes admissibles et cette caractéristique n'est pas reprise dans le rapport de NICE, bien que d'autres paramètres aient été considérés dans l'argumentaire.

Il importe de souligner que NICE a produit plus d'une modélisation sur les coûts et les avantages potentiels de l'utilisation du système Intrabeam et que plusieurs calculs ont été adaptés en comparant la RTPO par Intrabeam à la RTE telle qu'elle est majoritairement pratiquée dans le contexte britannique. En effet, la RTE des études TARGIT [Vaidya *et al.*, 2010 et 2014a] consistait en une dose de 40 à 56 Gy avec ou sans dose additionnelle (*boost*) de 10 à 16 Gy. En moyenne, la RTE a été administrée en 23 fractions, ce qui se distingue de la pratique standard de la RTE au Royaume-Uni qui est définie par 40 Gy en 15 fractions sur 3 semaines. Parfois, l'administration peut durer plus longtemps, jusqu'à 50 Gy en 25 fractions sur 5 semaines. Une dose additionnelle peut être aussi appliquée au lit tumoral chez des patientes présentant un risque plus élevé de récidive locale (12 Gy en 4 fractions, 10 Gy en 5 fractions ou 16 Gy en 8 fractions sur une ou deux semaines[21]). La prise en considération de la pratique standard dans les modélisations et autres calculs du NICE ne peut être transposée aux pratiques québécoises sans reprendre l'exercice sur l'ensemble des paramètres utilisés, ce qui dépasserait la portée de la présente note informative.

Malgré la non-transférabilité directe au contexte québécois des modélisations de coûts-efficacité et autres scénarios opérationnels élaborés par NICE, les conclusions et les recommandations de cet organisme s'appuient sur les preuves actuellement disponibles. Elles revêtent un intérêt de première importance pour l'appréciation de l'utilité de la radiothérapie intra-opératoire adjuvante pratiquée par le système Intrabeam immédiatement après une tumorectomie dans les cas de cancer précoce du sein.

Conclusions et recommandations préliminaires du NICE, août 2014

En préambule à l'énoncé de ses conclusions et recommandations, le comité d'évaluation du NICE reprend les principaux constats de ses travaux [traduction libre du paragraphe 4.4.12] [NICE, 2014a].

- Même si la durée du suivi des patientes de l'étude TARGIT-A était plus longue, la qualité de l'essai et particulièrement son potentiel de généralisation (generalisability) dans les pratiques cliniques du National Health Service (NHS) n'apporteraient pas de preuves concluantes permettant d'établir l'efficacité clinique ou le rapport coût-efficacité du système Intrabeam comparativement à la RTE telle que préconisée (delivered) par le NHS.
- Le taux de récidive après un traitement par Intrabeam pourrait être supérieur à celui consécutif à une RTE.
- Intrabeam procure toutefois des avantages que certaines patientes considéreraient comme substantiels, notamment celles qui ne pourraient être traitées par RTE.
- Certaines patientes acceptent un risque légèrement plus élevé de récidive afin de profiter des avantages qu'elles reconnaissent à Intrabeam, ainsi que certains spécialistes, quant à l'amélioration de la qualité de vie, ce que des calculs d'AVAQ n'ont pas mis en évidence.

21. Dans la pratique, au Québec, on utilise 10 Gy en 4 fractions, 10 Gy en 5 fractions et 16 Gy en 8 fractions.

- Bien que l'étude TARGIT-A n'ait pas démontré la non-infériorité du traitement par Intrabeam par comparaison avec la RTE en termes de récidive, les taux sont demeurés peu élevés dans la strate prépathologie.

Le comité reconnaît l'importance de la préférence individuelle des patientes et il estime, avec les cliniciens spécialistes ainsi que les experts représentant les patientes, qu'elles devraient être pleinement renseignées relativement aux preuves associées aux options existantes de traitement, à l'absence d'information quant aux résultats à long terme après traitement par Intrabeam ainsi que par rapport aux risques et aux bienfaits de cette technologie.

Le comité reconnaît par ailleurs que le traitement par Intrabeam nécessite des investissements considérables qui entraîneraient des coûts non récupérables. En contrepartie, le traitement administré par Intrabeam en une seule fois a été bien accueilli par les patientes et, advenant une confirmation de l'efficacité et du coût-efficacité cliniques, cette option serait bénéfique à la fois pour les patientes et le NHS.

Considérant l'incertitude entachant les preuves courantes, le comité se limite à recommander cette technologie comme une option qui doit être régie par une collecte appropriée de données portant sur son efficacité clinique chez toutes les patientes, au moyen d'un registre national.

Le comité conclut donc que la technologie Intrabeam peut être recommandée en tant qu'option de traitement adjuvant du cancer précoce infiltrant du sein au cours d'une tumorectomie chirurgicale, seulement si les cliniciens :

- expliquent clairement aux patientes les options de traitement disponibles, y compris leurs risques et leurs bienfaits, de sorte que celles-ci pourront faire un choix éclairé quant à leur traitement; les cliniciens devront s'assurer que les patientes comprennent que les effets à long terme du traitement par Intrabeam sont moins connus que ceux suivant un traitement classique par RTE et que le taux de récidive locale peut être supérieur à celui suivant une RTE; et
- colligent dans un registre national les données détaillées concernant toutes les patientes soumises au système de radiothérapie par Intrabeam pour le traitement adjuvant d'un cancer infiltrant précoce; ils devront compiler et analyser localement les résultats cliniques en vue de relier les caractéristiques des patientes et les résultats cliniques : le détail des données à compiler fait l'objet d'une section particulière énumérant les résultats histopathologique, le site de récidive, le traitement subséquent, l'apparition de métastases, la survie en bonne santé, la survie globale, les effets indésirables du traitement et la qualité de vie reliée à la santé (comprenant EQ-5D[22]).

Ces conclusions et ces recommandations seront validées au cours des prochains mois et elles seront reprises, modifiées ou non, dans le rapport final dont la parution est prévue pour novembre 2014.

3.7 Position d'organismes

Les exemples relatés ci-dessous ne servent qu'à illustrer la position de quelques organismes intéressés, sans prétendre à l'exhaustivité. Après celle d'un organisme professionnel australien, la position de quelques compagnies d'assurance américaines sera mentionnée.

22. *European Quality of Life* (EuroQoL) – *5 dimensions scale*, www.euroqol.org.

3.7.1 Un organisme professionnel australien

Le Royal Australian and New Zealand College of Radiologists (RANZCR[23]) a pris position en mars 2014 quant au dépôt en février d'une proposition d'utilisation du système Intrabeam par la compagnie Carl Zeiss Pty Ltée [*Application* 1189]. La proposition se référait aux données probantes disponibles d'après les publications sur l'étude TARGIT-A. Elle présentait également différents scénarios d'utilisation accompagnés de projection des coûts.

Le groupe de travail (*Faculty*) du RANZCR a pris en considération le fait que le protocole initial de l'étude TARGIT-A prévoyait un suivi de 10 ans et que le suivi médian des données présentées se limitait à 2 ans et 5 mois. Il a rappelé que les lignes directrices australiennes recommandaient un suivi annuel des cancers précoces du sein après cinq ans puisque des récidives surviennent encore après ce laps de temps. Il a aussi noté que 15,2 % des patientes traitées par Intrabeam avaient aussi été traitées par RTE, ce qui modifie les paramètres sur le plan économique.

Les préoccupations du groupe de travail sur l'adoption hâtive d'une technologie de radiothérapie partielle du sein sont tributaires des constats suivants [traduction libre] :

- le suivi du seul essai publié à ce jour sur l'utilisation du système Intrabeam est relativement court;
- les résultats de radiothérapie peropératoire obtenus au moyen d'une technologie différente sont contradictoires : les récidives et la toxicité sont significativement plus élevées après une radiothérapie partielle du sein avec ELIOT (électrons);
- il existe d'importantes données de plus longue date sur la radiothérapie externe partielle, qui montrent des taux élevés de récidive.

Le groupe de travail affirme qu'il attend impatiemment des évaluations additionnelles pour les commenter lorsque la logistique et le coût-avantage de technologies semblables pourront ultimement bénéficier à un important sous-groupe de patientes.

3.7.2 Des compagnies d'assurance américaines

Bon nombre de compagnies sont en train de mettre à jour leur politique de remboursement. La liste des exemples présentés n'est pas exhaustive. Seuls deux exemples sont apportés pour montrer des positions différentes. HealthNet [2014] reconnaît l'utilisation de la RTPO chez des patientes sélectionnées qui subiront une chirurgie conservatrice du sein pour traiter un carcinome canalaire invasif précoce.

D'autres assureurs considèrent encore ce traitement comme expérimental, bien que des mises à jour ne soient pas complétées ou prévues pour 2014. À titre d'exemple, la branche des employés fédéraux de la Blue Cross Blue Shield (BCBS) annonce dans sa mise à jour d'avril 2014 que la RTPO du cancer du sein n'est pas médicalement nécessaire d'après les preuves existantes relatives à TARGIT ou ELIOT (politique 8.01.13[24]).

23. www.google.ca/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&frm=1&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0CCIQFjAA&url=http%3A%2F%2Fauckland radiationoncology.co.nz%2Ffiles%2Fdownload%2Fba543a8bb628e6d&ei=WI41VLDxGbiHsQTG5IHYDA&usg=AFQjCNFXsLROevf35-LbM7cbI4PXvfeGuw.
24. www.fepblue.org/en/benefit-plans/benefit-plans-brochures-and-forms/medical-policies/ [Accès en septembre 2014].

3.8 Analyses critiques de l'essai TARGIT

Parmi les critiques récentes des essais TARGIT et ELIOT, on compte celle de la collaboration Cochrane et celle de Holmes publiées au printemps 2014 ainsi que la critique de l'équipe de Silverstein publiée en août 2014. Cette dernière a été retenue et fera l'objet d'un condensé après avoir dégagé de grands constats des deux critiques précédentes. Lehman et ses collaborateurs de la collaboration Cochrane [2014] ont conclu d'emblée, concernant TARGIT, que le suivi calculé à cinq ans ne portait que sur 35 % des patientes et qu'il était trop court pour évaluer les résultats pertinents au cancer du sein. Les résultats de l'essai ELIOT devraient faire l'objet d'une mise à jour ultérieure dont la date n'a pas été annoncée. L'essai ELIOT n'a pas été considéré par l'équipe de Lehman.

L'analyse de Holmes [2014] est le fait d'un seul auteur. Elle est fort exhaustive et traite de tous les aspects relatifs aux deux essais en termes de ressemblances et de différences entre les technologies, les protocoles et les résultats. Comme l'article de Silverstein et ses collaborateurs [2014b] est plus récent et plus succinct, il en sera fait mention plutôt que de celui de Holmes dont la conclusion générale est toutefois citée. En effet, après avoir reconnu les avantages potentiels de la RTPO des cancers du sein de stade précoce, Holmes souligne que « l'absence de résultats de longue durée (p. ex. 10 ans) constitue un obstacle que seuls le passage du temps et des suivis assidus permettront de franchir » [traduction libre].

L'équipe de Silverstein est composée de sept membres rattachés à neuf établissements universitaires ou hospitaliers travaillant en oncologie et répartis dans trois pays (États-Unis, Italie et Autriche). Elle a publié en août 2014 une analyse critique des essais TARGIT et ELIOT en vue de préciser à quelles patientes conviendrait un traitement par RTPO à dose unique avec le système TARGIT [Silverstein *et al.*, 2014a,b]. Ces auteurs ont pris en considération les articles et les communications d'avant mars 2014 et ils citent aussi des critiques ou commentaires publiés jusqu'en mai, y compris des lettres à l'éditeur, pour étayer leur bilan sur l'efficacité, les restrictions à l'admissibilité des patientes ainsi que les complications et les résultats de ces essais quant aux récidives et à la survie.

Les articles sur TARGIT cités par l'équipe de Silverstein avant la parution de son article en août 2014, et qui ont déjà été mentionnés dans les sections précédentes de cette note informative, ne seront pas répétés sinon pour situer le lecteur. Les principales considérations additionnelles ou celles reprises par l'équipe de Silverstein seront extraites et condensées dans les paragraphes ci-dessous en suivant dans l'ensemble la séquence retenue par l'équipe dans sa discussion. Ces paramètres comprennent notamment l'effet potentiel des traitements adjuvants sur le délai d'apparition des récidives, la durée des suivis selon divers regroupements et des interrogations sur la différence des taux de mortalité d'origine cardiaque ou autre après traitement par Intrabeam, TARGIT ou RTE.

L'équipe de Silverstein s'interroge sur les résultats concernant les récidives indiqués dans des essais publiés en 2010 et en 2014a par Vaidya et ses collaborateurs. Ces derniers soutiennent que, au moment de la publication de 2010, les taux de récidive avaient atteint leur maximum entre deux et trois ans après les traitements et qu'aucune autre récidive n'avait été notée après quatre ans, pour un suivi médian de 25 mois chez 2 232 patientes. Les résultats publiés en 2014, après un suivi médian de 29 mois comprenant 1 219 nouvelles patientes ajoutées depuis 2010 jusqu'en juin 2012, soit un total de 3 451 participantes, deviennent ambigus aux yeux de l'équipe de Silverstein : les 5 récidives de 2010 après traitement par RTE sont passées à 11 et celles attribuées à TARGIT sont passées de 6 à 23, ce qui laisse perplexe l'équipe de Silverstein devant

l'assertion de Vaidya et ses collaborateurs indiquant qu'un sommet des récidives avait été atteint entre 2 et 3 ans après les traitements.

Dans cette même ligne de pensée, Silverstein et ses collaborateurs soulignent que le suivi médian de 29 mois apparaît très court si on tient compte du fait que des récepteurs d'œstrogènes positifs (RO+) étaient présents chez plus de 90 % des patientes et qu'au moins 65 % d'entre elles ont reçu une hormonothérapie adjuvante. Ils rappellent que ce traitement est bien connu pour retarder les récidives chez les patientes dont les récepteurs d'œstrogènes sont positifs (RO+) [Davies *et al.*, 2013; Hugues *et al.*, 2014].

Il apparaît aussi aux yeux de l'équipe de Silverstein que les calculs statistiques de proportions binomiales utilisés par Vaidya et ses collaborateurs [2014a] ne seraient pas appropriés puisque les suivis médians sont inférieurs à cinq ans : seules 611 (18 % : se référer au tableau 3 de l'article de Vaidya et ses collaborateurs [2014a]) des 3 451 patientes ont franchi ce cap. Reconsidérant les données qui indiquaient un risque relatif de récidives locales à 3,3 % (IC à 95 % : 2,1 – 5,1) après TARGIT comparativement à 1,3 % (0,7 – 2,5) après RTE et tenant compte du faible nombre de participantes (18 %) ayant franchi 5 ans de suivi, Haviland [2014] recalcule les risques relatifs sur une projection à 5 ans, qui se traduisent alors par un taux potentiel de récidive de 7,1 % après traitement par RTPO, ce qui serait supérieur à la limite retenue de non-infériorité. D'autres critiques formulées par Cuzick [2014] concernent également la notion de non-infériorité. Relater ici tous les éléments de questionnement ainsi que les réponses pertinentes ou discutables de Vaidya et ses collaborateurs [2014b] pourrait faire l'objet d'une section qui mériterait d'être davantage développée pour trancher ce débat méthodologique, ce qui dépasserait le cadre de la présente note informative.

Il y a néanmoins lieu de rappeler quelques observations additionnelles de Silverstein et ses collaborateurs [2014b], notamment qu'un essai de cette envergure sur le système Intrabeam utilisé selon le mode TARGIT, d'une durée de 12 ans, mené dans 33 centres répartis dans 11 pays, exige un degré élevé de contrôle et de standardisation afin d'éviter des variations dans les protocoles. L'équipe relate divers aspects non précisés dans l'information disponible. À titre d'exemple de nature diversifiée pour illustrer des sources de variations, elle mentionne l'importance de la géométrie du site d'application lors d'une RTPO et constate qu'il n'est pas fait mention de la dimension (médiane ou autre caractéristique) des embouts utilisés au cours des interventions. Elle souligne aussi que le traitement par RTE était dispensé selon les directives propres à chaque centre en ce qui a trait aux traitements additionnels (*boost*). Les taux de mortalité moindres après RTPO par comparaison avec ceux suivant la RTE et leurs liens potentiels ou non avec les différents traitements demeurent en bonne partie ambigus. Le protocole de l'essai TARGIT ne prévoyait pas de noter l'état cardiovasculaire des patientes : seules celles qui présentaient une comorbidité grave étaient exclues et, lors du calcul des résultats de mortalité, les décès attribuables à des AVC (accidents vasculaires cérébraux) (*stroke*) ou à des ischémies mésentériques (*ischemic bowel events*) ont été considérés comme des événements cardiovasculaires et non pas cardiaques (précisions tirées des réponses de Vaidya et ses collaborateurs [2014b]).

Dans un autre ordre d'idée, l'équipe de Silverstein rappelle que la sélection des patientes est une étape primordiale en vue du traitement de cancers précoces par chirurgie conservatrice du sein et elle mentionne un essai randomisé montrant que l'absence de RTE adjuvante serait acceptable chez des patientes postménopausées répondant à des critères stricts d'inclusion et d'exclusion, comme l'ont fait Tinterri et ses collaborateurs [2014].

En bref, l'équipe de Silverstein reconnaît l'apport de la RTPO dispensée au moyen du système Intrabeam selon l'approche TARGIT et le potentiel de réalisation des promesses annoncées en termes d'acceptabilité du risque de récidive locale selon le contexte propre de chaque patiente. Les critères de sélection de ces patientes ne sont cependant pas encore précisés et la technologie Intrabeam devrait pour le moment être utilisée dans le cadre de protocoles institutionnels rigoureux.

3.9 Publication récente sur l'essai ELIOT

L'acronyme ELIOT condense la désignation « **EL**ectron **I**ntra**O**peratrive radio**T**herapy » (radiothérapie peropératoire par électrons ou RTPO-E). Cette technologie est distincte du système Intrabeam qui émet des rayons X de basse énergie. L'ELIOT a été mise au point par l'Institut européen d'oncologie (IEO) de Milan, Italie. La certification de la communauté européenne (CE) a été obtenue en 1999. Plus de détails sur les caractéristiques d'un type d'appareil ELIOT, le NOVAC 7, sont présentés à l'annexe D.

Un essai clinique randomisé de phase III a été mené à l'IEO du 20 novembre 2000 au 27 décembre 2007 en vue de montrer l'équivalence entre la RTPO par ELIOT et la RTE. [Veronesi *et al.*, 2013]. Selon un consensus d'experts sur les taux de récidive observés pour la RTE au moment de la rédaction du protocole, l'équivalence des traitements serait reconnue si le taux de récidive ne dépassait pas 7,5 % après traitement par ELIOT. L'annexe F présente les détails de cet essai : patientes, traitements et résultats selon les indicateurs primaires (les récidives ipsilatérales) et l'indicateur secondaire (la survie globale).

En résumé, et aussi en complément aux tableaux de l'annexe F, des patientes (1 305) ayant un cancer canalaire infiltrant précoce opérable par chirurgie conservatrice, âgées de 48 ans à 75 ans, ont reçu aléatoirement le traitement par ELIOT (651) ou par RTE (654). L'âge des patientes se situait majoritairement entre 50 et 69 ans (ELIOT, 82 %; RTE, 84 %).

Indicateurs primaires. Mesuré après un suivi médian de 5,8 ans, le nombre des récidives ipsilatérales a atteint 35 après traitement par ELIOT et 4 après la RTE ($p < 0,0001$). Dans la même séquence de présentation, les taux calculés à 5 ans se sont chiffrés à 4,4 % (IC 95 % : 2,7 à 6,1) et à 0,4 % (0,0 à 1,0). La mortalité globale a été de 34 et de 31 ($p = 0,59$) au suivi médian et les taux calculés ont été de 96,8 % (IC 95 % : 95,3 à 98,3) et de 96,9 % (IC 95% : 95,5 % à 98,3).

Indicateurs secondaires. La survie globale calculée à 5 ans n'a pas été différente après la RTPO (34 décès) et la RTE (31 décès : $p = 0,59$) : 96,8 % (IC 95 % : 95,3 - 98,3) et 96,6 (95,5 et 98,3). La survie attribuable au cancer du sein n'a pas été différente : 11 décès dans les deux cas. L'analyse selon le protocole n'a pas modifié ces résultats.

Facteurs de risque. Une étude multivariée des facteurs de risque présents chez les patientes traitées par RTPO a montré que la récurrence à 5 ans était de 11,3 % parmi les 199 femmes (30,6 %) ayant au moins un facteur défavorable et de seulement 1,5 % pour le reste des 452 patientes (69,4 % : $p < 0,0001$). Ces résultats obtenus selon l'approche par intention de traitement ont été similaires lorsque l'analyse a été réalisée d'après le protocole. Ces recoupements servent d'assise à la définition des facteurs de risque à considérer à l'occasion de la sélection des patientes admissibles à la RTPO et ils feront l'objet de comparaisons au regard des recommandations de l'ASTRO et de l'ESTRO pour l'IPAS (se référer aux annexes I et J).

Effets secondaires. La qualité de vie avait été considérée comme un indicateur de résultats dans le protocole initial. La collecte de l'information n'a cependant pas permis de colliger des données

utilisables. Des effets secondaires ont toutefois été compilés chez 464 patientes traitées par ELIOT et 412 par RTE : plusieurs ont été significativement moindres en faveur d'ELIOT : effets cutanés ($p = 0,0002$), notamment les érythèmes ($p < 0,001$); la sécheresse ($p = 0,04$); l'hyperpigmentation ($p = 0,0004$); et le prurit ($p = 0,002$). Il n'y a pas eu de différence quant à la fibrose mammaire, la rétraction, la douleur ou la sensation de brûlure (ces données ne sont pas présentées par les auteurs). Il y a par ailleurs eu un taux plus élevé de nécrose graisseuse dans le groupe traité par ELIOT (22 c. 10 : $p = 0,04$).

Par ailleurs, dans un sous-groupe de 178 volontaires (95 patientes traitées par ELIOT et 83 par RTE), une fibrose pulmonaire a été repérée par tomodensitométrie hélicoïdale chez 4 patientes du groupe ELIOT et 38 du groupe RTE ($p < 0,0001$).

Les auteurs concluent que le taux de récidive ipsilatérale après ELIOT respecte la limite d'équivalence, mais qu'il est significativement plus élevé que celui de la RTE. Il n'y a eu aucune différence quant à la survie globale ou spécifique entre les deux groupes de traitement. Une meilleure sélection des patientes pourrait réduire le taux de récidive ipsilatérale après utilisation d'ELIOT.

Cette notion de sélection des patientes est primordiale et elle sera reprise après la présentation des résultats d'autres études parallèles ou complémentaires à l'essai ELIOT.

3.10 Autres publications reliées à la technologie ELIOT

Ces publications couvrent un éventail varié et apportent un éclairage différent selon les divers aspects de l'utilisation de la technologie ELIOT : risques de récidive autour du mamelon; observations mammographiques; effets secondaires à long terme et considérations esthétiques; classification des patientes selon l'ASTRO et l'ESTRO; modélisations économiques.

3.10.1 Différences observées à la mammographie

Carvalho et ses collaborateurs [2011] ont vérifié s'il existait des différences significatives entre les résultats mammographiques après une RTPO par électrons (ELIOT) comparativement à une RTE conventionnelle. Ils ont examiné entre janvier 2004 et décembre 2007 les mammographies de patientes âgées de 45 ans ou plus : 30 avaient été traitées par ELIOT et 30 par RTE après tumorectomie. La méthode d'allocation entre les groupes n'est pas précisée. Les tumeurs étaient comparables sur le plan oncologique et elles étaient inférieures à 3 cm. La dose totale administrée par ELIOT a été de 21 Gy, requérant une énergie de 8 à 10 MeV selon l'épaisseur de la grande mammaire.

Les mammographies ont été examinées par deux radiologistes d'expérience sans qu'ils sachent quels traitements avaient été administrés. Leurs lectures après 12 et 24 mois portaient sur les paramètres suivants : épaississement cutané (> 2 mm), distorsions architecturales secondaires à une fibrose, œdème, calcification (bénigne et maligne) et nécrose graisseuse. Les résultats n'ont montré aucune différence significative entre les paramètres observés pour ELIOT ou la RTE.

3.10.2 Effets secondaires et esthétiques à long terme

Leonardi et ses collaborateurs [2012b] se sont donné pour objectif d'évaluer la toxicité tardive et les conséquences esthétiques d'une RTPO avec électrons (ELIOT) utilisée seule pour le traitement de cancers du sein de stade précoce après tumorectomie.

Ils ont choisi aléatoirement 119 patientes parmi quelque 1 200 femmes traitées entre 2000 et 2006 et qui ne participaient pas à l'essai clinique de phase III mené à l'Institut européen d'oncologie de Milan, Italie, dont les résultats ont été décrits à la section 3.9.

L'âge médian des patientes était de 56 ans (34 – 79). À des fins de concision, seules les principales caractéristiques des patientes sont énumérées ici, pour illustrer l'ensemble. La chirurgie a été pratiquée à 58,8 % sur le sein gauche pour des tumeurs d'un diamètre médian de 1,2 cm (0,1 – 3,2), sans implication ganglionnaire dans 71,4 % des cas. Les carcinomes canalaires invasifs dominaient à 74,8 et les récepteurs hormonaux ER+/PgR+ à 75,6 %. Les grades 1 et 2 totalisaient 77,4 %. Il y avait absence d'invasion vasculaire dans 84,0 % des cas. Avec l'antigène Ki-67, un marquage inférieur à 20 % a été décelé dans 56,3 % des cas et le c-erB2 n'était pas en surexpression dans 89,9 % des cas. Les doses ont été de 21 Gy pour 97,5 % des patientes, appliquées avec différents collimateurs dont le diamètre moyen était de 4,5 cm (écart-type : 0,7; étendue : 4 à 8). Un traitement hormonal seul a été administré à 72,3 % des patientes, de la chimiothérapie avec ou sans hormonothérapie chez 23,5 % d'entre elles et ni l'un ni l'autre traitement pour les 4,2 % restants. Ces traitements ont commencé au moins trois semaines après la radiothérapie ELIOT.

La toxicité tardive a été évaluée selon les critères de l'instrument de mesure le *Subjective Objective Management Analytic Late Effect of Normal Tissue* [LENT-SOMA tables, 1995], l'esthétisme selon les critères de Harvard distribués sur quatre échelons, de mauvais à excellent [Rose *et al.*, 1989], complétés par des photographies numérisées. L'intensité de la douleur symptomatique, les démangeaisons et les sensations de brûlure ont été compilées à l'aide de la *Numeric Rating Scale* [Hartrick *et al.*, 2003], de 0 (aucun symptôme) à 10 (le pire imaginable). Le degré de satisfaction a été apprécié à l'aide d'un questionnaire non validé.

Après un suivi médian de 71 mois (étendue : 28 à 115), de faibles pourcentages de patientes ont signalé des effets secondaires selon les critères retenus, de l'ordre de 6 à 13 %. Après une analyse univariée, la toxicité tardive n'a été corrélée de façon significative qu'avec la taille de la tumeur et le diamètre du collimateur, ce dernier se révélant également significatif après une analyse multivariée. Chez les patientes dont les tumeurs étaient les plus importantes (> 1,5 cm), le risque de toxicité tardive était plus élevé (21/34 : 61,8 %) que chez celles dont les tumeurs étaient plus petites (35/85 : 41,2 % : p = 0,044).

Sur le plan esthétique, les évaluations des médecins et celles des patientes ont pu être compilées pour 117 femmes. La concordance entre les deux groupes a été jugée insatisfaisante par les auteurs car elle n'a été obtenue que chez 85 patientes. Dans 24 cas, l'évaluation esthétique par les médecins a été jugée meilleure, et dans 8 cas seulement l'évaluation par les patientes a été supérieure (p = 0,03). L'hormonothérapie seule entraînerait des scores inférieurs à ceux de la chimiothérapie avec ou sans hormonothérapie, tant selon l'opinion des médecins que celle des patientes (test de tendance : p = 0,03 et 0,02). Chez les 118 patientes questionnées, 108 ont été satisfaites (91,5 %) des résultats, la corrélation étant fortement reliée à l'absence (61/63 : 96,8 %) ou à la présence (47/55 : 85,4 %; p = 0,03) d'au moins une manifestation de toxicité tardive.

Les auteurs concluent que le traitement par ELIOT entraîne de faibles taux acceptables de toxicité tardive tout en mentionnant que des suivis prolongés sur un nombre plus élevé de patientes devraient confirmer ces résultats prometteurs.

3.10.3 Classification selon l'ASTRO et l'ESTRO de patientes traitées au moyen d'ELIOT

Leonardi et ses collaborateurs [2012a et 2013] ont compilé les résultats d'une étude menée indépendamment de l'essai clinique de Veronesi et ses collaborateurs [2010] à l'Institut européen d'oncologie de Milan, Italie. L'étude de Leonardi et ses collaborateurs s'est échelonnée de janvier 2000 à décembre 2008 et elle portait sur des patientes qui ne répondaient pas à tous les critères d'admissibilité de l'essai de Veronesi et ses collaborateurs. Le but de leur compilation était de vérifier à quel point la classification de l'American Society for Radiation Oncology (ASTRO) et celle de l'European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO), conçues pour le choix de patientes destinées à l'irradiation partielle et accélérée du sein (IPAS), pouvaient correspondre à celle des patientes traitées par RTPO avec le système ELIOT.

Les classifications de l'ASTRO et de l'ESTRO sont détaillées dans un tableau comparatif à l'annexe H. Parmi les 1 822 patientes considérées dans l'étude de Leonardi et collaborateurs, 1 800 (âge moyen 58 ans [étendue : 33 à 83]) ont été traitées avec une seule dose de 21 Gy après quadrantectomie. Quelques différences entre certaines patientes ont modulé ce nombre selon les recoupements des catégories de l'ASTRO ou de l'ESTRO, sans toutefois toucher l'ensemble.

Les résultats estimés à 5 ans en termes de récidive ipsilatérale, de récidive dans les ganglions régionaux, de métastases à distance, de survie sans progression, de survie spécifique et de survie globale ont été regroupés dans la publication de 2012 selon les trois catégories du consensus de l'ASTRO : patientes admissibles, intermédiaires (*cautionary*) et inadmissibles; pour l'ESTRO (publication de 2013) : bonnes candidates, à risque faible de récidive; candidates potentielles, à risque intermédiaire; et contre-indications chez les patientes à risque élevé de récidive.

Bien que chacune des mesures de résultats puisse susciter un intérêt particulier selon divers degré d'approfondissement visant à préciser la définition des candidates à la RTPO d'après différents critères, seuls les taux de récidive selon les deux classifications sont présentés ici, au tableau 3, à des fins illustratives.

Tableau 3 Pourcentages de récidives ipsilatérales à 5 ans chez des patientes traitées au moyen d'ELIOT après une quadrantectomie et classées selon les critères de l'ASTRO et de l'ESTRO

Catégories des patientes	ASTRO (A) %	ESTRO (E) % (p = 0,001)
Admissibles (A)/ Faible risque (E)	1,5*	1,9**
Intermédiaires (A)/ Risque intermédiaire (E)	4,4	7,4
Inadmissibles (A)/ Risque élevé (E)	8,8	7,7

*log-rank : p = 0,0003, différence entre les trois catégories;

** log-p = 0,001, seule la première est différente, les deux autres ne le sont pas

Selon la classification de l'ASTRO, les trois catégories sont départagées alors que la classification de l'ESTRO ne distingue que les patientes à faible risque de récidive sans départager les patientes à risque intermédiaire et celles à risque élevé. Leonardi et ses collaborateurs concluent que, pour des patientes traitées par ELIOT, les lignes directrices de l'ASTRO indiquent les groupes pour lesquels l'IPAS pourrait être considérée comme une option alternative efficace à la radiothérapie complète du sein ainsi que les groupes pour lesquels l'IPAS n'est pas indiquée. Par contre, si les recommandations de l'ESTRO ont permis la sélection des « bonnes candidates à faible risque de

récidive », elles ne sont pas parvenues à faire la différence entre le groupe des « candidates potentielles à risque intermédiaire » et celui des « candidates à risque élevé » pour qui l'intervention sera contre-indiquée.

3.10.4 Études et modélisations économiques

Les tableaux suivants sont adaptés de ceux de Shah et ses collaborateurs [2014a] déjà cité en 3.6.1 à propos des modélisations découlant de l'utilisation d'Intrabeam dans l'approche TARGIT. Les résultats des calculs de coût-efficacité, de réduction des coûts, des ICER et des AVAQ ont été regroupés dans les tableaux 4 et 5 pour le système ELIOT.

Tableau 4 Ratios différentiels du coût-efficacité des systèmes ELIOT relatifs au contrôle local

Technologie	ELIOT	
	Remboursement professionnel et institutionnel	**Remboursements des coûts médicaux, non médicaux et ceux associés aux récidives***
RTE 3D	1 877 $	677 – 846 $
IPAS 3D	757 $	---
IPAS RTIM	1 620 $	244 – 433 $
IPAS SL	2 067 $	691 – 861 $
IPAS ML	2 901 $	1 525 – 1 694 $
IPAS I	1 885 $	509 – 679 $

RTE 3D : radiothérapie conformationnelle 3D; IPAS : irradiation partielle et accélérée du sein; 3D;

RTIM : radiothérapie à intensité modulée; SL : simple lumière; ML : multilumière; I : interstitielle.

*Le calcul de ces coûts selon Shah et ses collaborateurs [2014a] s'appuie sur des estimations provenant de différentes sources : Grobmyer *et al.*, 2013; Shah *et al.*, 2013; Strokes *et al.*, 2008. Ces derniers, par exemple, chiffrent les sommes en dollars états-uniens de 2004 avec un taux d'actualisation de 3 %; les autres auteurs ne référencient pas les dates ni la monnaie utilisée, ni les taux d'actualisation.

Le coût par AVAQ a été calculé pour la RTE et les IPAS et il a été comparé à ceux de la RTPO d'après les données disponibles pour les systèmes TARGIT et ELIOT. À cette fin, la valeur utilité (*utility value*) moyenne pour les différents états des patientes atteintes a été la suivante : sans récidive = 0,92; récidive locale = 0,779). Certains calculs ont été rejetés par les auteurs car les données disponibles menaient à des valeurs négatives, par exemple dans le cas de l'IPAS conformationnelle 3D. Les coûts par AVAQ qui ont pu être calculés ont été regroupés dans le tableau 5.

Tableau 5 Coûts par AVAQ selon différentes radiothérapies du sein après tumorectomie

Technologies	Comparateurs
	ELIOT
RTE 3D	47 990 $ – 60 002 $/AVAQ
IPAS RTIM	17 335 $ – 29 347 $/AVAQ
IPAS SL	49 019 $ – -61 031 $/AVAQ
IPAS ML	108 162 $ – 120 173 $/AVAQ
IPAS I	36 129 $ – 48 141 $/AVAQ

RTE 3D : radiothérapie conformationnelle 3D; IPAS : irradiation partielle et accélérée du sein; 3D;

RTIM : radiothérapie à intensité modulée; SL : simple lumière; ML : multilumière; I : interstitielle.

Shah et ses collaborateurs [2014a] concluent que « d'après les analyses de coût minimisation, la RTPO par TARGIT ou ELIOT pourrait épargner des coûts de prise en charge des cancers précoces du sein. Toutefois, le remboursement seul peut être trompeur car l'ajout des coûts médicaux et non médicaux rend coût-efficaces l'irradiation du sein complet et l'irradiation partielle accélérée du sein selon les analyses de coût par AVAQ. Elles demeurent les standards de soin » [traduction libre].

3.11 Analyse critique de l'essai ELIOT

Silverstein et ses collaborateurs [2014a], déjà cités pour leur analyse critique de l'essai TARGIT en 4.8, ont également examiné et commenté l'essai ELIOT [Veronesi *et al.*, 2013]. Appliquant la même approche qu'avec l'essai TARGIT, l'équipe décrit d'abord sommairement le protocole de l'essai, les complications semblables ou différentes observées après ELIOT ou la RTE, les récidives locales et régionales, les métastases ainsi que la survie.

Elle centre ensuite ses commentaires sur l'une des principales préoccupations qui l'animait à propos de TARGIT : les critères de sélection des patientes qui seraient les plus aptes à bénéficier de la RTPO. L'équipe souligne, dans le cas de l'ELIOT, l'intérêt d'avoir commencé l'analyse des résultats cinq ans après le dernier recrutement, particulièrement en présence de traitements adjuvants qui peuvent retarder l'apparition de récidives, rappelant à cet égard les effets à long terme du tamoxifène [Davies *et al.*, 2013], avec ou sans RTE [Hugues *et al.*, 2013].

Divers regroupement des profils biologique, histologique et oncologique des participantes de l'essai ELIOT ont été effectués entre les patientes à risque élevé ou faible au regard du taux de 4,4 % avec ELIOT comparativement à 0,4 % après RTE. Les patientes à risque faible constituaient près de 70 % des patientes traitées par ELIOT et elles ont affiché un taux de récidive à cinq ans de 1,5 % comparativement à 11,3 % pour celles qui présentaient un ou plusieurs facteurs de risque élevé. Les mêmes tentatives de repérage de patientes à risque faible ou élevé ont été relatées à propos des critères de l'ESTRO et de l'ASTRO en rappelant les ventilations appliquées par Leonardi et ses collaborateurs en 2012a et 2013 (déjà décrites précédemment) ainsi que les observations rétrospectives d'Orecchia et ses collaborateurs [2014]. Ces dernières montraient, pour les 23 % de patientes de l'essai ELIOT considérées comme « admissibles » selon les critères de l'ASTRO, des taux de récidive de 1,5 % à 5 ans, davantage comparables à ceux obtenus avec la RTE. L'équipe de Silverstein relate également des analyses unies et multivariées, toujours dans le but de préciser les critères optimaux de sélection des patientes

On a tenu compte d'autres considérations comme les détails sur l'appareillage utilisé pour l'irradiation. Le diamètre des embouts n'est pas « retraçable » en fonction des interventions et il est question de l'influence potentielle de la couverture du CTV (*clinical treatment volume*) et des points « froids » qu'il y aurait lieu de préciser. Silverstein et ses collaborateurs notent également que les marges chirurgicales ne sont pas mentionnées, bien que des études précédentes ou parallèles avec ELIOT aient indiqué que le taux de marges positives était peu élevé.

L'équipe de Silverstein termine son analyse en reconnaissant l'apport de cet essai ELIOT à la démonstration que la RTPO peut être efficace chez des patientes à faible risque de récidive. Ces critères étant encore en voie de définition puisqu'ils ne sont déterminés à ce jour que par des extractions dérivées des dernières données disponibles ou des recoupements de guides destinés à la radiothérapie partielle et accélérée du sein (ASTRO et ESTRO), l'équipe conclut que les traitements par ELIOT devraient être faits dans le cadre de protocoles institutionnels rigoureux.

4 EFFICACITÉ DE LA RADIOTHÉRAPIE PEROPÉRATOIRE POUR LE TRAITEMENT DU CANCER DU RECTUM

Les statistiques sur le cancer du rectum ne le dissocient pas souvent du cancer du côlon, bien que la problématique du traitement ne soit pas toujours identique. Le cancer colorectal se situe en importance au deuxième rang chez l'homme, après le cancer de la prostate, et au troisième rang chez la femme, après les cancers du sein et du poumon. Au Québec, on estime qu'en 2014 environ 6 500 personnes recevront un diagnostic de cancer colorectal (3 600 hommes et 2 900 femmes) et que 2 450 mourront de ce cancer (1300 hommes et 1 150 femmes[25]).

La recension des écrits effectuée initialement selon la stratégie et la sélection décrites dans les annexe B-1 et B-2 ont permis de repérer des revues systématiques, dont une couplée à une méta-analyse, et moins d'une dizaine d'essais cliniques, dont deux étaient randomisés. Un grand nombre de ces publications portaient sur le cancer colorectal ou le cancer du côlon, et elles incluaient parfois des données sur le cancer du rectum. L'extraction de données spécifiques au cancer du rectum dans ces publications « mixtes » aurait exigé un départage élaboré. Ces publications n'ont pas été considérées. Seules celles qui traitaient très majoritairement du cancer rectal, sinon en exclusivité, ont été prises en considération.

Les articles présentés dans les paragraphes suivants visent à illustrer l'éventail des données récentes disponibles, sans prétention d'exhaustivité compte tenu de leur nature souvent exploratoire ou encore de leur qualité souvent douteuse, au dire même des auteurs qui ont produit des revues ou une méta-analyse. Le choix des études traitées statistiquement dans certaines publications récentes peut aussi être remis en question, comme on le verra dans l'exemple suivant.

4.1 Une revue systématique couplée à une méta-analyse

La revue systématique et méta-analyse de Mirnezami et ses collaborateurs [2013], dont trois des sept auteurs viennent du Royaume-Uni et les quatre autres des États-Unis, mentionne « colorectal » dans son titre et comprend une majorité d'études sur le rectum pour les cancers localement avancés et un amalgame diversifié de cancers colorectaux, recto-sigmoïdes et rectaux pour les récidives. En contrepartie, la revue narrative de Wiig et ses collaborateurs, [2014] qui sera présentée plus loin, porte exclusivement sur le cancer du rectum.

L'objectif de Mirnezami et ses collaborateurs [2013] était d'élucider la contribution de la RTPO au traitement du cancer colorectal localement avancé ou récidivant. Ils ont interrogé les principales banques électroniques de littérature (MEDLINE, Embase, CINAHL et Cochrane) de 1965 à juillet 2011. Les écrits recensés ont été évalués sur la base de leur qualité méthodologique, la technique de traitement à l'étude ainsi que leurs résultats oncologiques et les complications. Des 288 études recensées, 29 ont été retenues (14 prospectives et 15 rétrospectives); 16 traitaient

25 Statistiques canadiennes sur le cancer 2014 – Société canadienne du cancer, Statistiques Canada, Registres canadiens du cancer, Agence de la santé publique du Canada.

de cancers localement avancés, 14 de récidives et 17 de ces études, auxquelles d'autres se sont ajoutées, portaient sur les complications.

Les 16 études retenues sur le cancer colorectal localement avancé portaient toutes sauf une sur le cancer rectal, cette dernière comprenant 27 % de cancers du côlon. Ces 16 études ont été publiées entre 1991 et 2011. Les patients, dont le nombre s'échelonnait entre 18 et 605 et les stades se situaient entre T1 et T4, ont été traités au cours de 13 études par des systèmes ELIOT avec 10 à 20 Gy et dans les 3 autres par curiethérapie à haut débit de dose avec 10 ou 15 Gy. Il s'agissait le plus souvent, dans ces 16 études, de radiothérapie préopératoire bien que, dans deux cas, les patients d'une même étude aient été traités en postopératoire. La chimiothérapie a été adjuvante (6 études), néoadjuvante (4 études), absente (5 études) ou non spécifiée mais présente pour les deux autres cas. Le suivi, parfois moyen, parfois médian, présenté avec ou sans étendue, s'étalait entre 21 (1-57) et 74 (27 – 120) mois.

De ces 16 études sur les cancers localement avancés, six ont été incluses dans une méta-analyse sur le contrôle local avec la seule mention qu'elles présentaient une survie à 5 ans, sans tenir compte de la diversité des autres paramètres associés à ces études (stades, irradiation pré/post, présence ou non de chimiothérapie, types et modes d'administration, etc.). Les critères d'exclusion des autres études similaires ne sont pas mentionnés et il en est ainsi des autres regroupements que présente cette méta-analyse, chaque fois à partir d'un nombre limité d'études : contrôle local à 5 ans, survie sans maladie à 5 ans, survie globale à 5 ans; complications totales, complications reliées à la plaie, complications urologiques et complications des anastomoses.

Les auteurs expliquent de façon détaillée la nature et la justification des tests statistiques d'hétérogénéité appliqués aux études retenues, et plusieurs graphiques additionnels sont accessibles en ligne, soulignant que les résultats de ces tests étaient acceptables à quelques exceptions près. Toutefois, étant donné la grande disparité entre les études incluses, ou exclues de la méta-analyse après la revue systématique, et l'absence d'explications sur la sélection des études incluses dans les divers regroupements, il n'apparaît pas indiqué de poursuivre la description de cette méta-analyse. Le présent compte rendu se limitera donc à relater la conclusion globale des auteurs.

Mirnezami et ses collaborateurs [2013] concluent que « malgré la faiblesse méthodologique des études évaluées, nos travaux suggèrent que la RTPO pourrait améliorer les résultats (*outcomes*) oncologiques des cancers colorectaux avancés ou récidivants » [traduction libre]. Les nuances prudentes de cette conclusion dépeignent le piètre état des preuves accumulées jusqu'en juillet 2011 concernant l'efficacité de la RTPO pour le traitement du cancer rectal.

Cette recension des donnée accumulées depuis 1965 et jusqu'en juillet 2011 véhicule un message de disparité des contenus et de précarité de la qualité méthodologique des publications recensées aux fins de cette revue systématique et de la méta-analyse. Est-ce que des publications plus récentes modifieraient le tracé de cette esquisse?

4.2 Une importante revue narrative

La recension de la publication récente regroupant quatre auteurs norvégiens [Wiig *et al.*, 2014] portant sur le cancer du rectum localement avancé ou récidivant localement a réorienté notre démarche quant à la présentation des études retenues. En effet, cette revue narrative structurée est centrée sur le cancer du rectum et elle cible exclusivement la RTPO en la distinguant des

technologies voisines ou apparentées comme la curiethérapie à haut débit de dose et la curiethérapie à faible débit de dose (avec iode 125).

Les auteurs ont compilé les modes d'utilisation variés ainsi que l'éventail étendu des traitements primaires ou adjuvants pré, per ou postopératoires extraits de 18 des 188 publications recensées parues entre 1989 et juin 2013 et provenant de 13 ou 14 centres selon les résultats considérés. Ces publications comprenaient un essai randomisé et des études comparatives de résultats institutionnels ainsi que des études sans RTPO.

Wiig et ses collègues ont constaté que la RTPO n'améliore pas de façon convaincante la survie globale et les taux de récidive locale des cancers du rectum primaires. S'il existe un effet de la RTPO, il est ténu et ne pourrait être prouvé en dehors d'essais cliniques randomisés bien conduits comprenant des analyses des stades résiduels des tumeurs (R^{26}).

En considérant les prudents énoncés de Mirnezami et ses collaborateurs [2013] et les conclusions de Wiig et ses collaborateurs [2014], on constate que la RTPO du rectum montre des résultats variables, parfois positifs, appuyés sur des études en majorité de faible qualité et que des recherches supplémentaires sont nécessaires pour en définir l'efficacité clinique.

4.3 Importance relative de l'utilisation de la radiothérapie peropératoire sur d'autres cancers que celui du sein

Un relevé de l'utilisation de la RTPO eut été utile pour situer l'importance relative de cette utilisation dans l'ensemble des cancers traités par cette technologie. À défaut de données compilées sur la radiothérapie peropératoire pratiquée en Amérique du Nord, les résultats d'un relevé effectué par l'International Society of Intraoperative Radiation Therapy (ISIORT) en Europe donnent un aperçu de ses applications, 31 centres ayant réalisé 7 196 interventions de RTPO [Krengli coll., 2014].

On constate dans le tableau de l'annexe G que l'ordonnancement de l'utilisation de la RTPO pour traiter les trois cancers faisant l'objet de cette note informative se décline ainsi :

- au premier rang, le sein avec près de 80 % des interventions;
- au deuxième rang, le rectum avec moins de 10 % des interventions; et
- au neuvième rang, le cerveau avec 0,4 % des interventions.

Ces constats ont modulé l'importance relative à accorder aux travaux sur ces deux derniers cancers au regard de l'approfondissement du compte rendu sur les publications portant sur le cancer du sein.

Dans cette optique, les quelques articles répertoriés parus de la fin de 2013 jusqu'en août 2014 sur le cancer du rectum ne seront mentionnés qu'à titre informatif. Il s'agit en effet d'études en majorité rétrospectives portant sur des aspects particuliers de l'utilisation de la RTPO dans le traitement du cancer rectal localement avancé ou de ses récidives : effets de la présence de marges ou ceux de la chimiothérapie préopératoire ou encore une étude prospective de suivi de patients ayant reçu une postchimioradiation intraopératoire par électrons. L'ensemble témoigne de données d'efficacité encore préliminaires et en devenir [Alberda *et al.*, 2014; Klink *et al.*, 2014; Zhang *et al.*, 2014; Pacelli *et al.*, 2013; Sole *et al.*, 2014].

26. R0 **:** résection complète, marges et sans tumeur résiduelle; R1 : résection incomplète, envahissement microscopique des marges; R2 : résection incomplète, envahissement macroscopique des marges; R+ : non précisé (R1 ou R2).

5 EFFICACITÉ DE LA RADIOTHÉRAPIE PEROPÉRATOIRE POUR LE TRAITEMENT DU CANCER DU CERVEAU

La stratégie initiale de recension des publications sur le cancer du cerveau est décrite dans l'annexe C-1 et le diagramme de sélection préliminaire apparaît en C-2. Peu de publications ont été repérées et considérées dans un premier temps. Rappelons que, par comparaison avec les autres cancers, selon le rang qu'il occupe dans le tableau de l'annexe G sur l'utilisation de la RTPO, le cancer du cerveau se situe au neuvième avec 0,4 % des utilisations [Krengli *et al.*, 2014]. L'importance du cancer du cerveau est jumelée à celle du cancer de la moelle épinière dans les statistiques canadiennes[27]. On estime qu'en 2014, au Canada, 1 700 hommes et 1 250 femmes recevront un diagnostic de cancer du cerveau et de la moelle épinière et 1 950 (1 150 hommes et 800 femmes) mourront de ces cancers.

Parmi les références répertoriées, deux études serviront à illustrer l'état d'avancement de la démonstration d'efficacité de la RTPO appliquée au cancer du cerveau. Elles revêtent toutes les deux un intérêt historique, pour des motifs différents.

5.1 Une étude rétrospective publiée vingt ans après le premier traitement compare ses résultats

L'étude d'Usychkin et ses collaborateurs [2013] regroupe 11 auteurs travaillant dans deux établissements en Espagne et un autre auteur en France. L'objectif de cet article est double : a) rendre compte de la faisabilité de l'utilisation de la RTPO par électrons à partir de leurs données accumulées de janvier 1992 à décembre 2002 et comparer ces données à celles de neuf autres publications datées de 1984 à 2005; b) mentionner des résultats à long terme, notamment en ce qui concerne quelques-uns de leurs patients.

L'étude regroupe 32 patients (18 hommes et 14 femmes) d'un âge médian de 48 ans (8 – 76) dont 17 avaient reçu un premier diagnostic de gliomes et 15 souffraient de récidives. La dose médiane de RTPO a été de 10 Gy (2-20). Parmi les patients, 12 de ceux qui montraient une récidive avaient antérieurement été traités par RTE. Pour les autres, 3 avec récidives et 15 dont le diagnostic était récent ont reçu de la RTE après la RTPO. La survie globale médiane a été de 14 mois chez les patients dont le diagnostic était récent et de 10,4 mois chez les autres, soit de 12,2 mois pour l'ensemble (les étendues ne sont pas indiquées dans l'article).

Les auteurs comparent leurs résultats à ceux de neuf études (pilote ou de faisabilité, rétrospectives, une prospective et autres) publiées sur plus de 20 ans et dont le nombre de patients comprenant parfois de nouveaux diagnostics, parfois des récidives, souvent les deux, se chiffrait entre 10 et 71. Les doses de RTPO variaient entre 10 et 26,7 Gy et la survie globale médiane oscillait entre 12 et 29 mois pour les sept études qui la mentionnaient, avec des suivis médians de 12 à 15,5 mois pour quatre études qui les signalaient. Le taux de complications à 18 % de l'étude d'Usychkin et ses collaborateurs [2013] se situait à l'intérieur des taux indiqués dans les autres études, qui s'étendaient de 3 à 30 % (étendue de chacune non mentionnée).

27. www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/brain-spinal/statistics/?region=qc.

En plus des données comparatives, les auteurs font à quelques reprises des allusions à la survie prolongée de quelques patients. Ils mentionnent, par exemple, une survie médiane de 30,4 mois, sans reprendre ce résultat plus loin dans le texte qui fait mention d'une survie médiane à 12,2 ou encore à 13,5 mois dans deux différents tableaux portant sur les mêmes patients. Les résultats de survie présentés par les auteurs divergent à différentes occasions. Ils mentionnent aussi des patients qui ont survécu après 9, 13 et 18 ans.

Les auteurs concluent que [adaptation libre] la RTPO par électrons est une option sécuritaire pour traiter les gliomes nouvellement diagnostiqués ou leurs récidives. Ils constatent toutefois que les données à l'appui de son utilisation pour le traitement primaire de gliomes nouvellement diagnostiqués sont insuffisantes, mais que cette technologie pourrait constituer une option intéressante pour les récidives, bien que des données prospectives soient nécessaires dans le contexte actuel des traitements systémiques.

5.2 Une revue narrative mise sur l'avenir

La revue narrative de Giordano et ses collaborateurs [2014] fait le point sur la RTPO et les glioblastomes multiformes après avoir dressé un bilan historique et technologique à partir de publications échelonnées des années 1980 à 2012. Ces auteurs distinguent trois composantes du traitement des glioblastomes : la chimiothérapie, la RTE dont les doses croissantes se sont montrées efficaces et la préservation des tissus sains. Ils jalonnent le cheminement des traitements selon trois repères : le passé, de 1980 à environ 2005, le présent vers 2005 à nos jours et le futur en mentionnant les défis à relever dans les essais en cours, notamment celui qu'ils prévoient mettre sur pied avec Intrabeam et qui aura pour désignation INTRAGO (*Intraoperative Radiotherapy in Glioblastoma*). Les doses commenceront à 20 Gy pour s'élever à 40 Gy en tenant bien compte de tous les facteurs à considérer, notamment du diamètre des applicateurs qui seront utilisés compte tenu des paramètres oncologiques et radiologiques de chaque traitement.

Les auteurs illustrent leurs énoncés en se référant à une douzaine d'études portant sur un nombre de patients évalué entre 4 et 35. On y trouve notamment des résultats prometteurs d'études menées avec le système Intrabeam sur un nombre peu élevé de patients et des suivis médians allant parfois jusqu'à deux ans.

Les auteurs mentionnent également les systèmes utilisant des électrons, sans comparaison de résultats entre les technologies, avec toutefois une réflexion sur l'approche par électrons qui pourrait être plus favorable aux régions recevant de fortes doses. Des études en cours pourraient répondre à certaines des questions non encore résolues. En effet, malgré quelques progrès constatés grâce aux traitements multimodaux et devant les taux de récidive encore élevés des glioblastomes multiformes, les auteurs ont bon espoir que les études en cours de phases I et II permettront de baliser les prochains essais cliniques de phase III. Des essais cliniques sont présentement en cours[28, 29].

Giordano et ses collaborateurs [2014] concluent que [adaptation libre], malgré des traitements multimodaux améliorés, la grande majorité des glioblastomes récidivent, ce qui traduit un urgent besoin de traitements locaux de première instance plus vigoureux comme la RTPO. Les technologies utilisées à ce jour comportent des limites physiques, et les dispositifs à sources sphériques émettant des rayons X de faible énergie pourraient contribuer à améliorer l'efficacité

28. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00003574?term=iort+brain&rank=1.
29. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00107367?term=iort+brain&rank=2.

de la RTPO, d'où leur essai clinique INTRAGO de phases I et II qui constituerait une base pour un prochain essai de phase III.

La publication d'Usychkin et ses collaborateurs [2013] et celle de Giordano et ses collaborateurs [2014] illustrent le cheminement et l'état actuel d'avancement des données probantes sur la RTPO du cancer du cerveau. Des phases I et II ont balisé les conditions de mise sur pied d'essais cliniques de phase III de sorte que l'utilisation de la RTPO demeure encore expérimentale à cet égard.

6 SYNTHÈSES

6.1 La radiothérapie peropératoire et le cancer du sein

La synthèse aura pour fil conducteur les deux questions d'évaluation sur l'utilisation de la radiothérapie peropératoire (RTPO), qu'il convient de rappeler. La première porte sur le bilan des données probantes récentes démontrant l'efficacité clinique et l'innocuité de la RTPO pour chacun des trois cancers indiqués dans la requête de la Direction québécoise de cancérologie, soit le cancer du sein, du rectum et du cerveau. La seconde précise les paramètres organisationnels et économiques entourant l'usage de la radiothérapie peropératoire. Les constats tirés de ces études, toutes préliminaires ou fondées sur de nombreuses hypothèses (se référer, par exemple, à l'étude d'Alvarado en 4.6.1) pourraient servir de balises à une étude plus approfondie de ces dimensions avant qu'on puisse statuer sur le déploiement de cette technologie dans le système québécois de santé.

Il est utile de rappeler que la mastectomie a été supplantée en grande partie par la chirurgie conservatrice du sein réalisée grâce à une tumorectomie suivie d'une radiothérapie externe (RTE) échelonnée sur plusieurs semaines. La RTPO s'inscrit dans la foulée des efforts déployés afin de réduire la durée de la RTE adjuvante, qui sont apparentés à ceux concernant l'irradiation partielle et accélérée du sein. La RTPO en une dose unique administrée durant l'intervention chirurgicale immédiatement après l'ablation de la tumeur offrirait plusieurs avantages aux patientes et au système de santé. Si on parvient à démontrer l'efficacité clinique et l'innocuité de la RTPO, le grand avantage serait l'élimination des nombreux traitements de RTE répartis sur plusieurs semaines, ce qui éviterait aux patientes des déplacements quotidiens, parfois sur de longues distances, ou encore des frais de séjour pour celles dont le domicile se situe à grande distance des centres spécialisés capables de prodiguer la RTE. Le système de santé verrait une diminution des charges de travail dans les centres de radio-oncologie qui dispensent la RTE adjuvante après tumorectomie.

Les éléments repris du corpus aux fins de cette synthèse portent d'abord sur la problématique des doses réelles administrées, la familiarisation préalablement requise des utilisateurs avec la technologie et les critères de sélection des patientes qui seraient admissibles à une RTPO adjuvante après tumorectomie. Dans un second temps, les considérations d'ordre opérationnel et économique devant l'état actuel des données disponibles ne peuvent que constituer des repères en vue de futurs travaux qui porteraient sur ces volets.

6.1.1 Problématique entourant les doses réelles

Deux essais cliniques récents comparant la RTPO à la RTE chez des patientes opérées par tumorectomie ont eu recours à deux technologies différentes qui ne sont pas comparables d'emblée quant au type de radiations utilisées et quant au mode de génération de ces radiations. L'essai randomisé de non-infériorité désigné TARGIT-A [Vaidya *et al.*, 2010 et 2014a] utilise des rayons X de faible énergie et l'essai randomisé d'équivalence désigné ELIOT [Veronesi *et al.*, 2003 et 2013] utilise des électrons pour générer l'irradiation souhaitée. La problématique des doses réellement administrées en termes de radiobiologie et de localisation spatiale des zones irradiées n'est pas encore clairement élucidée [Qi *et al.*, 2011; Shah *et al.*, 2014b; Khan *et al.*, 2013].

6.1.2 Familiarisation des utilisateurs avec la radiothérapie peropératoire (RTPO)

Les détails des conditions d'utilisation de différents diamètres d'embout lors de l'irradiation ne sont pas explicites dans les publications disponibles. Ces paramètres n'ont pas été explorés dans le contexte de la présente note informative. L'utilisation de ces technologies, au dire même de leurs promoteurs, ne sont pas des manipulations simples et elles exigent une équipe chevronnée travaillant dans la salle d'opération au cours même de l'intervention. Cette équipe est composée d'un chirurgien oncologue, d'un physicien et d'un radio-oncologue assistés de technologues et de personnel infirmier spécialisé. Il n'est pas fait mention explicitement de la durée des courbes d'apprentissage. On note toutefois que le fabricant d'Intrabeam propose des simulateurs, des cours et un accompagnement sur les lieux d'utilisation pour accélérer la familiarisation des utilisateurs avec leur système (voir section 3.3 : TARGIT Academy). Comme la présence d'une équipe déjà formée se situe en amont de l'utilisation de la RTPO, cette condition ne sera pas reprise dans le volet sur les considérations d'ordre opérationnel et économique, bien que des liens puissent exister entre ces volets.

6.1.3 Sélection judicieuse des patientes

Plusieurs aspects de l'efficacité clinique de la RTPO retiennent l'attention. Les deux essais cliniques suscitent l'intérêt par leur envergure : plusieurs milliers de participantes dans 11 pays et réparties dans 33 centres pour l'essai TARGIT-A, et un seul centre toutefois très réputé pour l'essai ELIOT.

Les auteurs de l'essai TARGIT-A concluent que leurs résultats constituent une preuve de non-infériorité de la RTPO comparativement à la RTE après un suivi médian de deux ans et cinq mois projeté sur cinq ans alors que ceux de l'essai ELIOT reconnaissent que la preuve d'équivalence n'a pas été obtenue, forts de leur suivi moyen de 5,8 ans projeté sur 10 ans. Les premiers avancent que TARGIT devrait être pris en considération selon une approche adaptée aux risques de récidive chez des patientes judicieusement sélectionnées selon le protocole TARGIT. Les seconds nuancent leurs conclusions en reconnaissant qu'une amélioration du choix des patientes pourrait réduire le taux de récidive ipsilatérale après une RTPO par électrons.

Les analyses critiques de l'essai TARGIT-A, notamment par les comités du NICE [2014a et 2014b] ainsi que par plusieurs auteurs [p. ex. Silverstein *et al.*, 2014b], et celles moins nombreuses sur l'essai ELIOT [p. ex. Silverstein *et al.*, 2014a; Maluta *et al.*, 2014] convergent toutes vers la nécessité de préciser les caractéristiques des patientes qui bénéficieraient de la RTPO administrée par l'une ou l'autre technologie.

En effet, les tentatives pour préciser les caractéristiques des participantes aux essais TARGIT ou ELIOT en appliquant les recommandations de l'ASTRO ou de l'ESTRO aident à constituer des sous-groupes prometteurs, comme l'illustrent les travaux de Leonardi et collaborateurs [2012a et 2013] : les patientes « admissibles » au traitement ELIOT selon l'ASTRO affichent un taux de récidive de 1,5 % alors que le taux est de 8,8 % pour les patientes« inadmissibles »; pour les regroupements selon les recommandations de l'ESTRO, le taux de récidive se chiffrait à 1,9 % chez les « bonnes » participantes et à 7,7 % chez les participantes « contre-indiquées » (voir les annexes H, I et J).

Ces constats doivent être reconsidérés dans un contexte où des études et des essais analysent la possibilité d'omettre la RTE pour des patientes judicieusement sélectionnées en vue d'une chirurgie conservatrice du sein : postménopause et traitements adjuvants [p. ex. Tinterri *et al.*,

2014] lorsque certaines participantes pouvaient faire partie d'essais sur la RTPO. Faire l'épargne de cette radiothérapie chez une forte proportion de patientes serait non négligeable sur le plan des coûts. Tenter d'estimer cette proportion exigerait des travaux qui vont au-delà des limites d'une note informative.

6.1.4 Variations dans la constitution des sous-groupes potentiellement comparables

Un des facteurs de variation à considérer dans les données disponibles est lié à l'âge des patientes. Bien que le statut pré ou postménopausée ne soit pas indiqué dans les caractéristiques des participantes et compte tenu de la répartition comparative des âges au regard des recommandations se l'ASTRO ou de l'ESTRO dans les essais TARGIT ou ELIOT (voir les annexes H, I et J), on peut présumer qu'une forte proportion des participantes étaient postménopausées. Un deuxième facteur est défini par les traitements adjuvants qui peuvent exercer des effets protecteurs. Enfin, si les analyses multivariées des profils biologique, histologique et oncologique signalent plusieurs critères de sélection régissant la sélection des patientes potentielles, ces critères n'apparaissent pas, pour l'instant, spécifiques comparativement à d'autres options établies ou émergentes, y compris l'absence de radiothérapie, y inclus la RTPO. Des données additionnelles ou des études plus poussées sur les données actuelles permettraient de préciser ces critères.

6.1.5 Considérations opérationnelles et économiques

Bien que plusieurs études ou modélisations se soient penchées sur ces dimensions, elles reposent dans l'ensemble sur des estimations préliminaires basées sur des nombres très réduits de patientes ou encore sur des extrapolations à partir de technologies apparentées dont les similitudes avec la RTPO sont présumées et non démontrées. Par ailleurs, comme celle du NICE, 2014b, qui repose sur les mêmes prémisses précaires que les autres, on calcule l'utilisation de la RTE selon les modes préconisés sur son territoire et qui ne sont pas directement transposables au système québécois. Une évaluation faite au Québec en 2012 pourrait être actualisée [Xie *et al.*, 2012] lorsque des données pertinentes seront disponibles.

Malgré leurs limites, ces études ou modélisations convergent vers un éventail de possibilités affichant soit des épargnes et une amélioration de la qualité de vie, soit aussi des coûts plus élevés ou encore une diminution de la qualité de vie, selon les prémisses utilisées. Il en résulte que ces exercices devront être repris à la lumière des critères de sélection propres aux patientes destinées à la RTPO, et ce, au regard des autres options de traitement qui pourraient être offerts, y compris l'exclusion de la RTE. Les comparateurs pourraient devenir multiples lorsqu'un bilan plus exhaustif aura été dressé.

6.2 La radiothérapie peropératoire et le cancer du rectum

Les données probantes et les analyses critiques ou réflexives sur l'utilisation de la RTPO dans les cas de cancer du rectum sont nettement moins nombreuses et certes moins solides que celles sur le cancer du sein. Ce nombre de publications pourrait être corrélé avec le rang occupé par cette technologie dans la moitié des centres européens ayant recours à la RTPO [Krengli *et al.*, 2014] : le cancer du rectum se situe au deuxième rang avec moins de 10 % des utilisations.

En parallèle avec ce constat, la recension des publications visant des données probantes sur la RTPO du cancer rectal a récolté un bon nombre d'études sur le cancer colorectal. L'extraction des données spécifiques au cancer du rectum aurait dépassé le cadre de la présente note informative.

Une revue narrative structurée, publiée en février 2014 et ciblant exclusivement les études sur le cancer du rectum, mène à la conclusion, selon Wiig et collaborateurs, que la RTPO n'améliore pas de façon convaincante la survie globale et le taux de récidive locale du cancer du rectum primaire ou sa récidive locale. S'il existe un effet de la RTPO, il est ténu et ne pourrait être prouvé en dehors d'essais cliniques randomisés comprenant des analyses permettant de bien reconnaître les tumeurs résiduelles.

L'éventail des protocoles d'étude, des paramètres analysés et des résultats obtenus est diversifié, ce qui rend difficile de retenir une tendance quant aux conditions de l'efficacité de la RTPO appliquée au cancer du rectum.

6.3 La radiothérapie peropératoire et le cancer du cerveau

D'après le nombre et la nature des études récentes, les données probantes sur la RTPO appliquée au cancer du cerveau n'ont pas atteint le stade de phase III. La littérature recensée et prise en considération semble dépourvue de données probantes parvenues à maturité.

Il serait hasardeux de corréler ce constat avec le taux d'utilisation de la RTPO dans le bilan européen de la Société internationale de radiothérapie [Krengli *et al.*, 2014], qui la place au neuvième rang (0,4 %) dans le tableau des 7 196 recours à la RTPO en 2013 (voir l'annexe G). Ce bilan peut cependant refléter l'état d'avancement technologique et l'efficacité clinique de cette technologie appliquée au cancer du cerveau.

CONCLUSIONS

La radiothérapie peropératoire du cancer du sein

Les résultats de deux essais cliniques randomisés d'envergure utilisant deux sources différentes de radiation ont permis de constater le potentiel de la RTPO quant à son efficacité clinique et son innocuité à titre de traitement adjuvant après une tumorectomie chez des patientes dont le cancer était de stade précoce.

Des critiques approfondies des protocoles de ces essais et des résultats complexes qui ont été obtenus soulignent toutefois la nécessité d'un suivi à plus long terme à tous égards de même qu'une définition plus précise des critères de sélection des candidates à la RTPO.

Les données existantes permettent de conclure que la RTPO ne devrait pas devenir une pratique courante dans les conditions actuelles, à moins d'un encadrement rigoureux dans le cadre de protocoles institutionnels couplés à des registres de suivi bien structurés.

La radiothérapie peropératoire du cancer du rectum

Le nombre et la qualité des études sur la RTPO du cancer du rectum sont limités et leurs conclusions reposent sur une revue narrative récente et structurée menant à la conclusion que l'efficacité de la RTPO appliquée au cancer du rectum n'est pas démontrée de façon convaincante.

La radiothérapie peropératoire du cancer du cerveau

Le constat des explorations encore récentes sur la mise au point ou la recherche de conditions optimales d'utilisation des systèmes de RTPO appliquée au cerveau confirme la nécessité de mener des essais de phase III dont certains sont prévus ou en cours de réalisation.

ANNEXE A
Repérage bibliographique

A-1 : Stratégie de recherche documentaire

Radiothérapie de contact – PubMed 2008-2013 [10 octobre 2013]

Search	Query	Items found
#20	Search **"Neoplasms"[Majr]**	2127729
#21	Search **(tumor*[ti] OR cancer*[ti])**	901786
#22	Search **(#20 OR #21)**	2266837
#23	Search **(intraoperative[ti] AND radiotherapy[ti])**	568
#24	Search **(#22 AND #23)**	518
#28	Search **(#22 AND #23)** Filters: **published in the last 5 years; Humans; English; French**	100

EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to August 2013, **EBM Reviews - ACP Journal Club** 1991 to September 2013, **EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects** 3rd Quarter 2013, **EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials** September 2013, **EBM Reviews - Cochrane Methodology Register** 3rd Quarter 2012, **EBM Reviews - Health Technology Assessment** 3rd Quarter 2013, **EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database** 3rd Quarter 2013

[10 octobre 2013]

1	(intraoperative and radiotherapy). ti,ab.	50
2	limit 1 to yr="2008 - 2014" [Limit not valid in DARE; records were retained]	16

Radiothérapie de contact – Web of Science 2008-2013 [11 octobre 2013]

1 **140** Title=(tumor* OR cancer*) AND Title=(intraoperative AND radiotherapy)
Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=2008-2013

2 **127** Title=(tumor* OR cancer*) AND Title=(intraoperative AND radiotherapy)
Refined by: Languages=(ENGLISH OR FRENCH)
Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=2008-2013

3 **110** Title=(tumor* OR cancer*) AND Title=(intraoperative AND radiotherapy)
Refined by: Languages=(ENGLISH OR FRENCH) AND Document Types=(ARTICLE OR MEETING ABSTRACT OR REVIEW)
Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=2008-2013

Radiothérapie de contact – Current Contents 2008-2013 [11 octobre 2013]

1 **83** Title=(cancer* OR tumor*) AND Title=(intraoperative AND radiotherapy)
Databases=ABES, SBS, CM, LS, PCES, ECT, AH, BC, EC Timespan=2008-2013

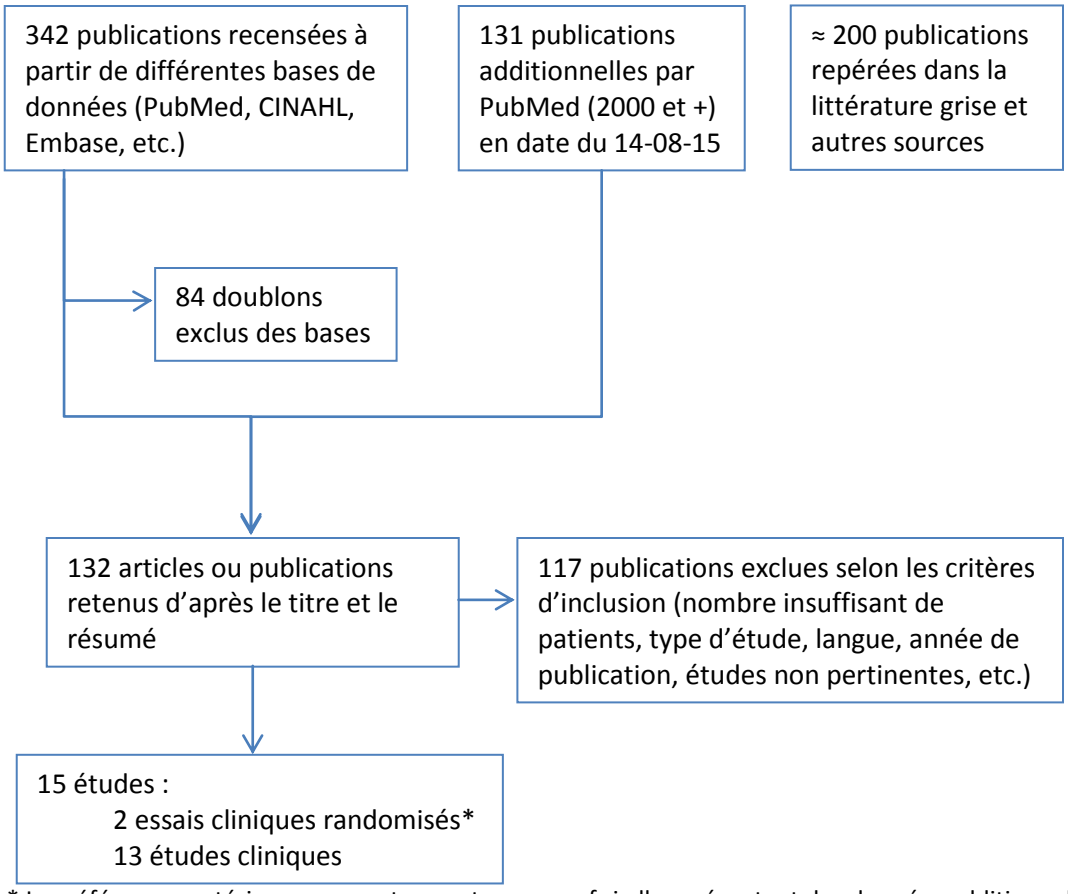
2 **78** Title=(cancer* OR tumor*) AND Title=(intraoperative AND radiotherapy)
Refined by: Languages=(ENGLISH)
Databases=ABES, SBS, CM, LS, PCES, ECT, AH, BC, EC Timespan=2008-2013

3 **62** Title=(cancer* OR tumor*) AND Title=(intraoperative AND radiotherapy)
Refined by: Languages=(ENGLISH) AND Document Types=(ARTICLE OR REVIEW)
Databases=ABES, SBS, CM, LS, PCES, ECT, AH, BC, EC Timespan=2008-2013

Interrogation additionnelle pour 2013 et 2014 [PubMed – 140418] – SEIN

((radiotherapy[tiab] OR radiation[tiab] OR irradiation[tiab] OR IORT) AND (breast[tiab]) AND (intra-operative[ti] OR intraoperative[ti]) AND ("2013"[Date - Publication] : "2014"[Date - Publication]))

A-2 : Diagramme de sélection des études – SEIN



* Les références antérieures ne sont pas retenues sauf si elles présentent des données additionnelles.

La liste des articles consultés mais non cités peut être fournie sur demande.

ANNEXE B

Repérage bibliographique sur le cancer du rectum

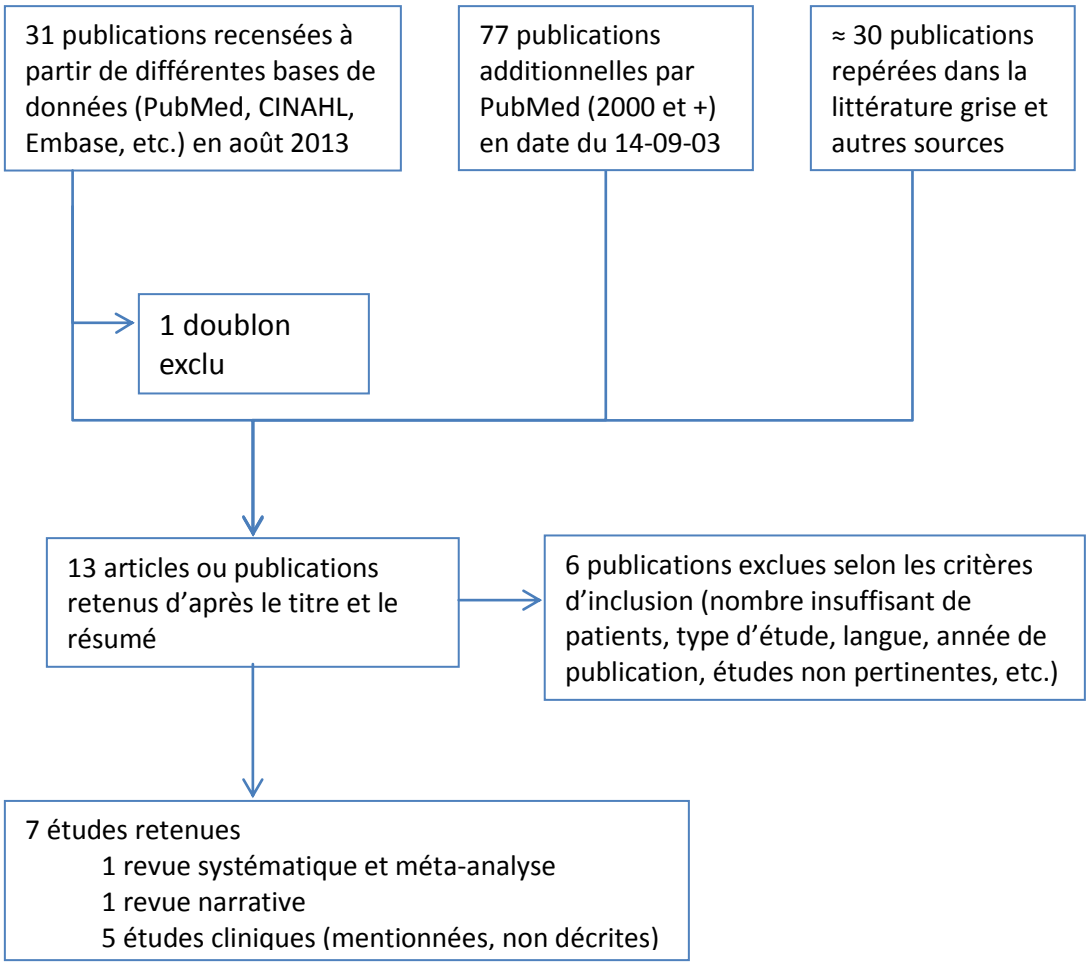
B-1 : Stratégie de recherche documentaire – RECTUM

Se référer à la stratégie générale

Interrogation additionnelle [PubMed – 140903] – RECTUM

((radiotherapy[tiab] OR radiation[tiab] OR irradiation[tiab] OR IORT) AND (rectal[tiab] OR rectum[tiab] OR colorectal[tiab]) AND (intra-operative[ti] OR intraoperative[ti]) AND ("2000"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]))

B-2 : Diagramme de sélection des études – RECTUM



La liste des articles consultés mais non cités est disponible sur demande.

ANNEXE C

Repérage bibliographique sur le cancer du cerveau

C-1 : Stratégie de recherche documentaire – CERVEAU

Stratégie des références reçues :

Intraoperative radiotherapy – Brain – PubMed [3 décembre 2013]

Search	Query	Items found
#5	Search **intraoperative[tiab] AND radiothera*[tiab]**	1729
#6	Search **brain[tiab]**	661317
#7	Search **(#5 AND #6)**	77
#10	Search **(#5 AND #6)** Filters: **published in the last 10 years; English; French**	29
#11	Search **"intraoperative radiotherapy"[tiab]** Filters: **published in the last 10 years; English; French**	295
#13	Search **(#11 AND #6)** Filters: **English; French**	3
#14	Search **("intraoperative irradiation"[tiab] OR "intraoperative radiation"[tiab])** Filters: **English; French**	660
#15	Search **(#14 AND #6)** Filters: **English; French**	12
#16	Search **(#13 OR #15)** Filters: **English; French**	15

Nouvelle recherche plus spécifique

#30	Search **(intra-operative[ti] OR intraoperative[ti])** Filters: **English; French**	15848
#33	Search **(brain[tiab] OR glioma[tiab] OR gliomas[tiab] OR cerebral[tiab] OR medulloblastoma[tiab])** Filters: **English; French**	764885
#37	Search **(radiotherapy[tiab] OR radiation[tiab] OR irradiation[tiab])** Filters: **English; French**	355225
#39	Search **(#30 AND #33 AND #37)** Filters: **published in the last 5 years; English; French**	25

Intraoperative radiotherapy – Brain – CINAHL [3 décembre 2013]

S3	S1 AND S2	**Modes de recherche**	(6)
S2	TX radiotherapy	**Opérateurs de restriction** - Exclure les données MEDLINE; Langue: English, French	
S1	TX brain AND TX intraoperative	**Opérateurs de restriction** - Exclure les données MEDLINE; Langue: English, French	

Intraoperative radiotherapy – Brain – EMBASE [3 décembre 2013]

1	(intraoperative and (irradiation or radiation or radiotherapy) and brain).ti,ab.	190
2	limit 1 to yr="2000 - 2014"	168
3	limit 2 to (exclude medline journals and embase and (english or french) and yr="2000 - 2014")	13

Intraoperative radiotherapy – Brain [3 décembre 2013]

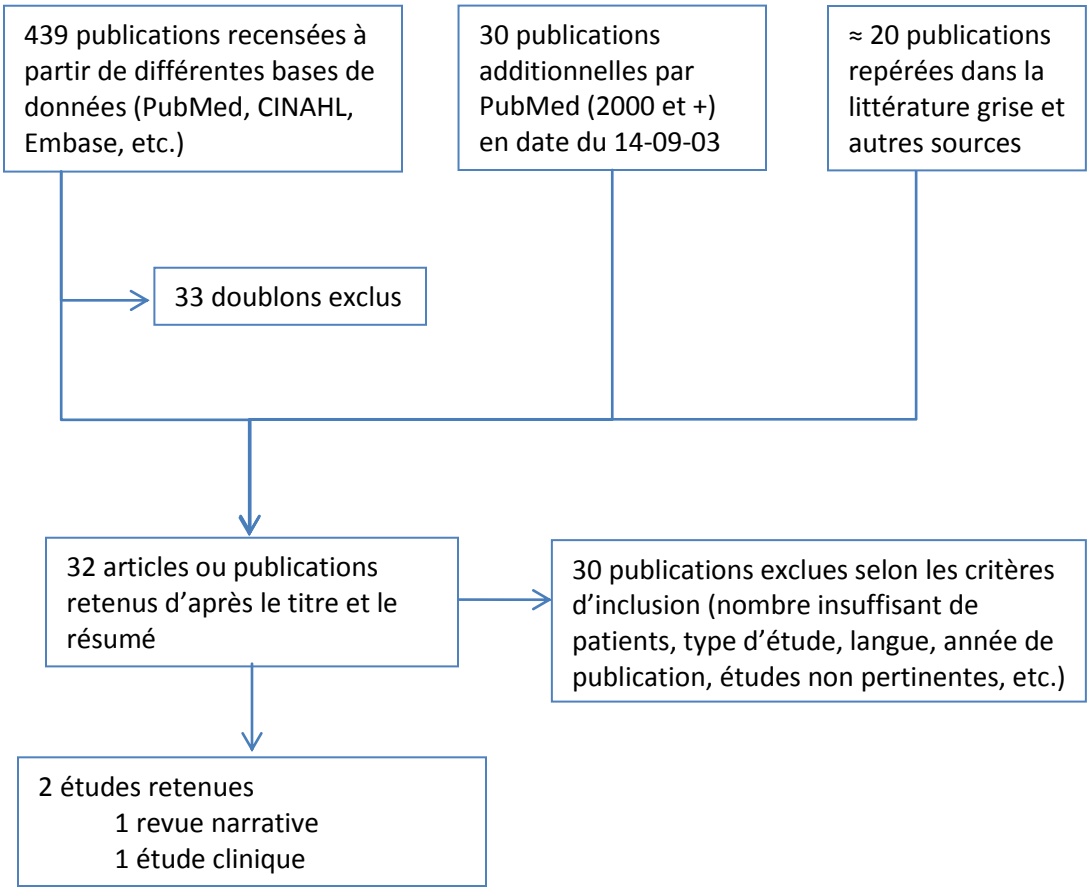
EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 4th Quarter 2013, EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 4th Quarter 2013, EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to October 2013, EBM Reviews - ACP Journal Club 1991 to November 2013

1	(intraoperative and brain). ti,ab.	4	Advanced
2	intraoperative radiotherapy {Including Limited Related Terms}	16	Basic

Interrogation additionnelle [PubMed – 140903] – CERVEAU :

((radiotherapy[tiab] OR radiation[tiab] OR irradiation[tiab]) AND (brain[tiab] OR glioma[tiab] OR gliomas[tiab] OR cerebral[tiab] OR medulloblastoma[tiab]) AND (intra-operative[ti] OR intraoperative[ti]) AND ("2000"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]))

C-2 : Diagramme de sélection des études – CERVEAU



La liste des articles consultés mais non cités est disponible sur demande.

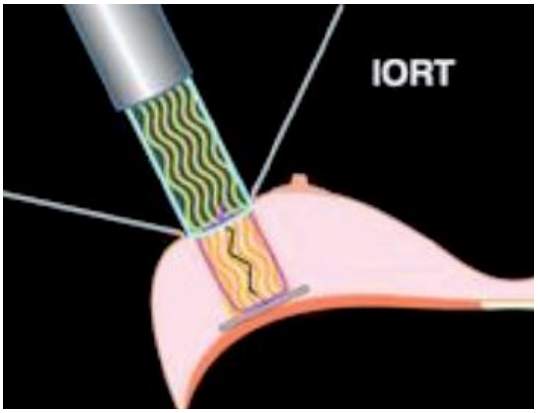
ANNEXE D

Appareils courants de radiothérapie peropératoire

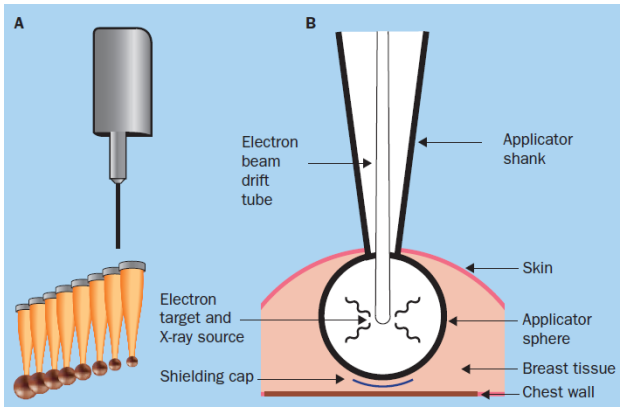
Figure 1 Les appareils Novac 7© et Intrabeam©

Tiré de www.cancercenter.com/treatments/intraoperative-radiation-therapy/. (Consultation le 28 février 2014).

Figure 2 Les applicateurs des appareils Novac 7© et Intrabeam©



Tiré de Brioschi *et al.*, 2012



Tiré de Vaidya *et al.*, 2004

Diamètre des collimateurs : 4 à 8 cm

Diamètre des applicateurs : 1,5 à 5 cm [Njeh *et al.*, 2010]

Tableau 6 Principales caractéristiques des appareils courants de radiothérapie peropératoire

Ce tableau d'ASTRO, 2008[30] présente plusieurs caractéristiques des appareils de radiothérapie peropératoire. À noter que les coûts n'ont pas été mis à jour.

Issues	**Intrabeam® IORT** (Carl Zeiss Surgical)	**Mobetron® IORT** (IntraOp Medical Corporation)	**Novac-7® IORT** (Hitesys / New Radiant Technology)	**Mammosite®** (Hologic)	**Axxent®** (Xoft)
Cost per unit	$400,000	$1,200,000	N/A	$400,000 (includes afterloader), $2500 for disposable cathetar, does not include cost for seeds	$160,000 for Generator, $2500 for disposable source, $2500 for disposable catheter
O.R. set up time	10 min.	45 min.	One day	Not used in OR	Not used in OR
Shielding (people)	Aprons - screen	Must leave room	Must leave room	O.R.-none/ requires brachy room with aprons	Aprons - screen
Capital expense - Install	None	$25,000 per O.R.	$ 200,000 per O.R.	HDR shielded room expense	TBD To be determined
Energy source	50 kVp X-rays	LINAC electrons 4-12 MeV	LINAC electrons 3-9 MeV 4-12 MeV*	Iridium ribbon	50 kVp X-rays
Delivery of treatment time, including procedure set up	1 session up to 45 minutes during surgery	1 session up to 45 minutes during surgery	1 session up to 45 minutes during surgery	10 fractions of 30 min. over 5 days Post-Op fractions	10 fractions of 30 min. over 5 days Post-Op fractions
Dosimetry*	5 Gy at 1 cm, 10 Gy at 0.5 cm, 20 Gy at contact with applicator for 25-30 min.	20 Gy for 2-5 min. over specified diameter (3-7 cm)	20 Gy for 2-5 min. over specified diameter (3-7 cm)	N/A	N/A
Installation*	10-12 min.	20 min.	20 min.	N/A	N/A
Installed units world wide	20	24	7	N/A	None
Installed units U.S. (2008)	5	8	0	N/A	None

30. www.astro.org/uploadedFiles/Main_Site/Clinical_Practice/Best_Practices/ETCEBT.pdf. (Consultation en février 2014).

Issues	**Intrabeam® IORT** (Carl Zeiss Surgical)	**Mobetron® IORT** (IntraOp Medical Corporation)	**Novac-7® IORT** (Hitesys / New Radiant Technology)	**Mammosite®** (Hologic)	**Axxent®** (Xoft)
Applicators	Yes (8) Reusable	Yes (3) (Circular 3 to 12 cm in 0.5 cm increments with flat, 15 and 30 degree bevels; rectangular 8x15 cm)	None	Catheter balloons	Disposable
Treatment sites	Brain, skin, colorectal, vaginal wall, spine, breast, prostate	Skin, colorectal, vaginal wall, spine, breast, abdominal cavity, pelvis, stomach, pancreas, head & neck, gynecologic, renal, sarcoma (extremity, retroperitoneal)	Skin, colorectal, vaginal wall, spine, breast, abdominal cavity, pancreas, head & neck	Breast	Breast and Cervix only
FDA/CE mark	Yes-whole body	Yes	Yes	Yes	Yes
Disposables	Drapes, shields	None	None	Catheter	Yes, catheter, source
Single field treatment size	1 up to 6 cm volume	5 cm up to 10 x 10 cm field; 12 cm circular, 8 x 15 cm rectangular	5 cm up to 10 x 10 cm field	3 to 5 cm volume	1 up to 6 cm volume
Applicator or catheter displacement	None	None	None	Yes	Yes
Patient comfort/ convenience vs external	High	High	High	Medium	Medium
Increased risk of seroma	Low	Low	Low	High	High
Dose prescription (breast)	20 Gy	Varies from 10-20 Gy dependent on if used as IOERT alone vs combined with EBRT	TBD Se référer à la section sur ELIOT	34 Gy	34 Gy

Issues	**Intrabeam® IORT** (Carl Zeiss Surgical)	**Mobetron® IORT** (IntraOp Medical Corporation)	**Novac-7® IORT** (Hitesys / New Radiant Technology)	**Mammosite®** (Hologic)	**Axxent®** (Xoft)
Additional imaging modalities **Depth dose, % (cm of tissue)** **0** **1** **2** **3** **4**	Ultrasound	None 6 MeV; 12 MeV	None	Yes, 1 CT per day of treatment	1 CT per day of treatment

*Ajouts d'après Brioschi PA, Horiot JC et Bernier J. [Intraoperative radiation therapy in conservative treatment of breast cancer: Quo Vadis?]. Rev Med Suisse 2012;8(342):1094-9.

ANNEXE E
Essai clinique randomisé TARGIT-A

Tableau 7 Caractéristiques et résultats de l'essai clinique randomisé TRAGIT-A

Caractéristiques de l'étude		
Type d'étude et méthodologie	Essai clinique randomisé comparant TARGIT à RTE Étude de non-infériorité (limite de non-infériorité fixée à 2,5 %)	
Lieu	33 centres, 11 pays[31]	
Durée	24 mars 2000 au 25 juin 2012	
Indicateurs de résultats (*endpoints*)	Primaires : récidives locales Secondaires : complications et mortalité/survie	
Suivi médian	2 ans et 5 mois (29 mois [IIQ 12–52 mois])	
Technologie		
	TARGIT	**RTE**
Appareil	Intrabeam Rayons-X de 50 kV	NP
Doses	20 Gy, 5-6 Gy à 1 cm de profondeur	Habituellement 40-56 Gy avec ou sans *boost* de 10-16 Gy [d'après Vaidya *et al.*, 2010]
Durée	20-45 minutes Temps de préparation (*set up*) : 10 minutes)	Quotidiennement (5 jours/semaine), pendant plusieurs semaines
Caractéristiques des patientes		
Âge des patientes	≥ 45 ans	
≤ 50 ans 51-60 ans 61-70 ans > 70 ans	150 (9 %) 527 (31 %) 781 (45 %) 263 (15 %)	122 (7 %) 548 (32 %) 807 (47 %) 253 (15 %)
Nombre n = 3451	1721 désignées pour la RTPO (1571 après exclusions) : 1332 ont reçu TARGIT // 239 ont reçu TARGIT + RTE	1730 désignées pour la RTE : 1590 (après exclusions) ont reçu le traitement
Cancer	Canalaire infiltrant (stade précoce), opérable par chirurgie conservatrice du sein	
Dimension des tumeurs	< 3,5 cm Stratification selon ≤ 1; 1,1-2; > 2 cm et dimensions inconnues	
Prépathologie (n = 2298)	1140	1158
Postpathologie (n = 1153)	581	572

Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial [Vaidya *et al.*, 2014a].

31. Nombre de centres : Royaume-Uni (6), Allemagne (7), Italie (3), Suisse (2), Danemark (1), Pologne (1), Norvège (1), États-Unis (7), Canada (1), Australie (2), France (2).

RÉSULTATS

Récidives

Estimation à 5 ans n = 3375	**TARGIT** n = 1679	**RTE** n = 1696	Différence absolue
Récidives locales (ipsilatérales)	23; 3,3 % [95 % IC 2,1-5,1]	11; 1,3 % [95 % IC 0,7-2,5]	12 patientes (2,0 %) *p* = 0,042 HR 2,07 [95 % IC 1,01-4,25]
Récidives régionales	8; 1,1 % [95 % IC 0,5-2,1]	6; 0,9 % [95 % IC 0,4-2,2]	NP
Récidives locorégionales (locales + régionales)	31? 4,2 % [95 % IC 2,8-6,1]	17? 2,0 % [95 % IC 1-3,5]	*p* = 0,02 HR 2,2 [95 % IC 1,2-4,2]
Récidives à distance (métastases)	3,9 % [95 % IC 2,7-5,6]	3,2 % [95 % IC 2,1-4,9]	*p* = 0,19 HR 1,40 [95 % 0,85-2,31]
Autres récidives (toutes sauf les récidives locales)	46; 4,9 % [95 % IC 3,5-6,9]	37; 4,4 % [95 % IC 3,0-6,4]	9 patientes (0,5 %)
Toutes les récidives	69; 8,2 % [95 % IC 6,3-10,6]	48; 5,7 % [95 % IC 4,1-7,8]	*p* = 0,053 HR 1,44 [95 % IC 0,99-2,08]

Survie/Mortalité

Estimation à 5 ans n = 3451	**TARGIT** n = 1721	**RTE** n = 1730	Différence absolue
Mortalité reliée au cancer du sein	20 2,6 % [95 % IC 1,5-4,3]	16 1,9 % [95 % IC 1,1-3,2]	*p* = 0,56 HR 0,94
Mortalité non reliée au cancer du sein	17 1,4 % [95 % IC 0,8-2,5]	35 3,5 % [95 % IC 2,3-5,2]	*p* = 0,0086 HR 0,47
Mortalité globale	37 3,9 % [95 % IC 2,7-5,8]	5,3 % [95 % IC 3,9-7,3]	-14 patientes (-1,4 %) *p* = 0,099 HR 0,70 [95 % IC 0,46-1,07]

Complications 6 mois après *randomisation*

Toutes les patientes	**TARGIT**	**RTE**	Différence absolue
Complications reliées à la radiothérapie*			
Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Toxicité de grades 3 ou 4 causée par la radiothérapie	4/1720; 0,2 %	13/1731; 0,8 %	*p* = 0,029
Complications reliées à la plaie			
Hématomes/séromes nécessitant plus de 3 aspirations ou chirurgies	4	2	NP
Infections de la plaie nécessitant des antibiotiques intraveineux ou des chirurgies	12	9	NP
Détérioration de la peau/guérison retardée	3	5	NP
Total	19; 1,1 %	16; 0,9 %	*p* = 0,599

Tiré de l'annexe complémentaire : Données selon le traitement reçu (*as per treatment received;* n = 1571 pour TARGIT). Globalement, 15,2 % du groupe de RTPO ont reçu une RTE supplémentaire (21,6 % en prépathologie et 3,6 % en postpathologie)

	Prépathologie (n = 1012)		**Postpathologie (n = 559)**	
	TARGIT n = 793	TARGIT+RTE n = 219 (21,6 %)	TARGIT n = 539	TARGIT+RTE n = 20 (3,6 %)
Récidives locales	2,7 [1,3-5,5]	0,9 [0,1-6,1]	5,9 [3,3-10,5]	NP
Mortalité reliée au cancer du sein	1,8 [0,7-4,6]	8,0 [3,5-17,5]	0,6 [0,2-2,5]	NP
Mortalité non reliée au cancer du sein	1,9 [0,9-4,0]	0	1,5 [0,6-4,3]	NP

[95 % IC]; NP: non précisé, nombre insuffisant de patientes

ANNEXE F
Essai clinique randomisé ELIOT

Tableau 8 Détails de l'essai clinique randomisé ELIOT

Caractéristiques de l'essai		
Type d'étude et méthodologie	Essai clinique randomisé comparant ELIOT à RTE Étude d'équivalence (limite d'équivalence fixée à 7,5 %)	
Lieu	Milan, Italie	
Durée	20 novembre 2000 au 27 décembre 2007	
Indicateurs de résultats (*endpoints*)	Primaire : récidives ipsilatérales Secondaire : survie globale	
	ELIOT	**RTE**
Suivi médian	5,5 ans [IIQ 4,0–7,4]	5,9 ans [IIQ 4,2-7,8]
	5,8 ans [IIQ 4,1-7,7] pour toutes les patientes	
Technologie		
Appareils	NOVAC 7 et LIAC Électrons : de 4 à12 MeV	NP
Doses	21 Gy	50 Gy (25 fractions de 2 Gy) + 10 Gy en complément « *boost* » (5 fractions de 2 Gy)
Durée	3-5 minutes Temps de préparation (*set up*): 20 minutes*	Quotidiennement (5 jours/semaine), pendant plusieurs semaines
Caractéristiques des patientes		
Âge	48-75 ans	
48-49 ans	44 (7 %)	43 (7 %)
50-59 ans	286 (44 %)	267 (41 %)
60-69 ans	259 (40 %)	269 (41 %)
≥ 70 ans	62 (10 %)	75 (11 %)
Nombre de patientes n = 1305	651 (585 après exclusions)	654 (601 après exclusions)
Cancer	canalaire et autres (stade précoce), opérable par chirurgie conservatrice du sein	
Dimension des tumeurs	≤ 2,5 cm Stratification selon < 1; 1-1,5; 1,5-2; > 2 cm)	

Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomized controlled equivalence trial [Veronesi *et al.*, 2013].

*D'après Vaidya *et al.*, 2014a, citant Veronesi *et al.*, 2001.

RÉSULTATS

Estimation à 5 ans suivi médian de 5,8 ans (IIQ de 4,1 à 7,7)	**ELIOT** n = 651	**RTE** n = 654	
Récidives ipsilatérales	35; 4,4 % [95 % IC 2,7-6,1]	4; 0,4 % [95 % IC 0,0-1,0]	*p* < 0,0001 HR 9,3 [95 % IC 3,3-26,3]
Récidives locales	21; 2,5 % [95 % IC 1,2-3,8]	4; 0,4 % [95 % IC 0,0-1,0]	*p* = 0,0003
Nouvelles tumeurs ipsilatérales	14; 1,9 % [95 % IC 0,8-3,1]	0; 0 % [95 % IC 0,0-0,0)	*p* = 0,0001
Métastase des ganglions axillaires ou autres ganglions lymphatiques régionaux	9; 1,0 % [95 % IC 0,2-1,9]	2; 0,3 % [95 % IC 0,0-0,08]	*p* = 0,03
Récidives locorégionales	44; 5,4 % [95 % IC 3,5-7,2]	6; 0,8 % [95 % IC 0,0-1,5]	*p* < 0,0001
Cancer du sein controlatéral	8; 1,1 % [95 % IC 0,2-2,1]	13; 1,7 % [95 % IC 0,6-2,7]	*p* = 0,34
Métastases	33; 5,1 % [3,3-6,9]	35; 4,8 % [3,1-6,5]	*p* = 0,94
Cancer primitif à d'autres emplacements	20; 2,5 % [95 % IC 1,2-3,8]	22; 3,2 % [95 % IC 1,8-4,7]	*p* = 0,88
Mortalité	34; 3,2 % [95 % IC 1,7-4,7]	31; 3,1 % [95 % IC 1,7-4,5]	*p* = 0,59
Cancer du sein	23; 2,1 % [95 % IC 0,9-3,3]	20; 2,0 % [95 % IC 0,9-3,2]	*p* = 0,56
Autres causes	11; 1,1 % [95 % IC 0,2-2,0]	11; 1,1 % [95 % IC 0,2-2,0]	*p* = 0,93
At first event	8; 1,0 % [95 % IC 0,1-2,0]	7; 0,9 % [95 % IC 0,1-1,7]	*p* = 0,69
Survie	96,8 % [95 % IC 95,3-98,3]	96,9 % [95 % IC 95,5-98,3]	
Toxicité cutanée	11/412	37/464	*p* = 0,0002

Conclusions des auteurs

Le taux de récidive ipsilatérale après ELIOT respecte la limite l'équivalence, mais il est significativement plus élevé que celui de la RTE. Aucune différence de survie globale entre les deux groupes. Une meilleure sélection des patientes pourrait réduire le taux de récidive ipsilatérale avec ELIOT.

ANNEXE G

Aperçu de l'utilisation de la radiothérapie peropératoire en Europe d'après les centres participant au programme de l'International Society of Intraoperative Radiation Therapy (ISIORT)

Tableau 9 Sites tumoraux traités par la radiothérapie peropératoire (RTPO)

Site tumoraux	Nombre de RTPO effectuées	%
Sein	5 659	78,70
Rectum	643	8,90
Sarcome des tissus mous	262	3,60
Prostate	128	1,80
Pancréas	87	1,20
Estomac	65	0,90
Œsophage	53	0,70
Col de l'utérus	46	0,60
Cerveau	34	0,40
Tête et cou	28	0,40
Ovaire	16	0,20
Tractus biliaire	12	0,20
Côlon	10	0,10
Poumon	10	0,10
Rein	8	0,10
Vessie	8	0,10
Sacrum	6	0,01
Glande surrénale	5	0,01
Autres	116	1,60

Tiré de Krengli *et al.*, 2014.

Cette analyse ne présente pas de données cliniques sur le stade des différents cancers au moment de l'intervention. Elle procure néanmoins un portrait de l'utilisation de la RTPO entre les années 1992 et 2011 dans la moitié des établissements utilisateurs de la RTPO en Europe et pourrait contribuer au calcul de la transposition d'utilisation potentielle sur le territoire québécois.

ANNEXE H

Tableau 10 Comparaison des critères de l'ASTRO et de l'ESTRO concernant l'admissibilité à l'irradiation partielle et accélérée du sein (IPAS)

Critères	ASTRO	ESTRO	ASTRO	ESTRO	ASTRO	ESTRO
	Admissible	Faible risque	Intermédiaire	Risque intermédiaire	Inadmissible	Risque élevé
Critères de la patiente						
Âge	≥ 60 ans	> 50 ans	50-59 ans	40-50 ans	< 50 ans	< 40 ans
Mutation BRCA1/2	Absente	Absente	Absente	Absente	Présente	Absente
Critères de la pathologie						
Taille de la tumeur	≤ 2 cm	≤ 3 cm	2,1-3 cm	≤ 3 cm	> 3 cm	> 3 cm
Stade T	pT1	pT1-pT2	pT0 or pT2	pT1-pT2	pT3-pT4	pT2-pT4
Marges	Négatives (≥ 2 mm)	Négatives (≥ 2 mm)	Limites (< 2 mm)	Limites (< 2 mm)	Positives	Positives
Grade	Indifférent	Indifférent	Indifférent	Indifférent	Indifférent	Indifférent
ELV	Non	Non	Limitée/ focale	Non	Extensive	Autorisé
Statut RO	Positif	Indifférent	Négatif	Indifférent	---	Indifférent
Multicentricité	Unicentrique	Unicentrique	Unicentrique	Unicentrique	Multicentrique	Multicentrique
Multifocalité	Unifocal	Unifocal	Unifocal	Multifocal	Multifocal	Multifocal
Histologie	Canalaire infiltrant*	Canalaire infiltrant	Lobulaire infiltrant	Lobulaire infiltrant	Indifférent	Indifférent
CCIS pure	Contre-indiqué	Contre-indiqué	≤ 3 cm	Autorisé	> 3 cm	Indifférent
CIM	Contre-indiqué	Contre-indiqué	≤ 3 cm	Contre-indiqué	> 3 cm	Autorisé
CLIS associé	Autorisé	Autorisé	---	Autorisé	---	---
Critères ganglionnaires						
Stade ganglionnaire	pN0 (i^-, i^+)	pN0	pN0 (i^-, i^+)	pN1mi, pN1a	≥ pN1	pNx, ≥ pN2a
Chirurgie ganglionnaire	BGS ou DGLA	BGS ou DGLA	BGS ou DGLA	---	Non effectuée	---
Critères thérapeutiques						
Traitement néoadjuvant	Contre-indiqué	Contre-indiqué	Contre-indiqué	Contre-indiqué	Oui	Oui

DGLA : dissection des ganglions lymphatiques axillaires; CCIS : carcinome canalaire *in situ*; CIM : contingent intracanalaire massif; RO : récepteur d'œstrogènes; CLIS : carcinome lobulaire *in situ*; ELV : envahissement lymphovasculaire; BGS : biopsie du ganglion sentinelle.

*Ou autre sous-type histologique favorable (mucineux, tubuleux, colloïdal, etc.)

Les références originales et complémentaires de ce tableau sont présentées à la page suivante.

Tableau basé sur les articles originaux :

Polgar C, Van Limbergen E, Potter R, Kovacs G, Polo A, Lyczek J, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Europeen de Curietherapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). Radiother Oncol 2010;94(3):264-73.

Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, Haffty BG, Hahn CA, Hardenbergh PH, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;74(4):987-1001.

Traduction inspirée de :

Brioschi PA, Horiot JC, Bernier J. [Intraoperative radiation therapy in conservative treatment of breast cancer: Quo Vadis?]. Rev Med Suisse 2012;8(342):1094-9.

Information complémentaire parfois contradictoire observée dans :

Deneve JL, Hoefer RA, Jr., Harris EE, Laronga C. Accelerated partial breast irradiation: a review and description of an early North American surgical experience with the intrabeam delivery system. Cancer Control 2012;19(4):295-308.

Leonardi MC, Maisonneuve P, Mastropasqua MG, Morra A, Lazzari R, Rotmensz N, et al. How do the ASTRO consensus statement guidelines for the application of accelerated partial breast irradiation fit intraoperative radiotherapy? A retrospective analysis of patients treated at the European Institute of Oncology. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;83(3):806-13.

Moser EC et Vrieling C. Accelerated partial breast irradiation: the need for well-defined patient selection criteria, improved volume definitions, close follow-up and discussion of salvage treatment. Breast 2012;21(6):707-15.

Njeh CF, Saunders MW, Langton CM. Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI): A review of available techniques. Radiat Oncol 2010;5:90.

ANNEXE I

Tableau 11 Comparaison des critères de l'ASTRO de la catégorie « admissible » avec les critères de TARGIT et d'ELIOT

Critères	ASTRO	TARGIT [Vaidya *et al.*, 2014a]	ELIOT [Veronesi *et al.*, 2013]
Critères de la patiente			
Âge	≥ 60 ans	≤ 50 ans = 150 (9 %) 51-60 ans = 527 (31 %) **61-70 ans = 781 (45 %)** **> 70 ans = 263 (15 %)**	48-49 ans = 44 (7 %) 50-59 ans = 286 (44 %) **60-69 ans = 259 (40 %)** **≥ 70 ans = 62 (10 %)**
Mutation BRCA1/2	Absente	NP	NP
Critères de la pathologie			
Taille de la tumeur	≤ 2 cm	**≤ 1 cm = 611 (39 %)** **1,1-2 cm = 751 (48 %)** > 2 cm = 190 (12 %) *Inconnue = 169 (10 %)*	**≤ 1 cm = 199 (31 %)** **1-1,5 cm = 243 (38 %)** **1,5-2 cm = 120 (19 %)** > 2 cm = 83 (13 %)
Stade T	pT1	NP	NP
Marges	Négatives (≥ 2 mm)	NP	NP
Grade	Indifférent	1 = 528 (35 %) 2 = 757 (50 %) 3 = 232 (15 %) *Inconnu = 194 (11 %)*	1 = 196 (31 %) 2 = 305 (48 %) 3 = 129 (20 %)
ELV	Non	**Absent = 1348 (87 %)** Présent = 194 (13 %) *Inconnu = 179 (10 %)*	NP
Statut RO	Positif	**Positif = 1441 (92 %)** Négatif = 120 (8 %) *Inconnu = 160 (9 %)*	**Positif = 583 (90 %)** Négatif = 63 (10 %)
Multicentricité	Unicentrique	Multicentrique	Unicentrique
Multifocalité	Unifocal	Unifocal	NP
Histologie	Canalaire infiltrant ou autre sous-type histologique favorable	Canalaire infiltrant	**Canalaire = 524 (81 %)** Lobulaire = 53 (8 %) **Canalaire et lobulaire = 17 (3 %)** Autres = 53 (8 %)
CCIS pure	Contre-indiqué	NP	NP
CIM	Contre-indiqué	NP	NP
CLIS associé	Autorisé	NP	NP
Critères ganglionnaires			
Stade ganglionnaire	pN0 (i^-, i^+)	NP	NP
Chirurgie ganglionnaire	BGS ou DGLA	NP	NP
Critères thérapeutiques		Traitements adjuvants administrés	
Traitement néoadjuvant	Contre-indiqué	Hormonothérapie = 727 (65 %) Chimiothérapie = 116 (10 %) Autres = 48 (4 %) Inconnu = 100 (9 %) [Vaidya *et al.*, 2010]	RTE (témoin) = 25 (4 %) Endocrinothérapie = 489 (75 %) Chimiothérapie = 53 (8 %) Endocrinothérapie + chimiothérapie = 84 (13 %)

DGLA : dissection des ganglions lymphatiques axillaires; CCIS : carcinome canalaire *in situ*; CIM : contingent intracanalaire massif; RO : récepteur d'œstrogènes; CLIS : carcinome lobulaire *in situ*; ELV : envahissement lymphovasculaire; BGS : biopsie du ganglion sentinelle; RTE : radiothérapie externe; NP = non précisé.

ANNEXE J

Tableau 12 Comparaison des critères de l'ESTRO de la catégorie « faible risque » avec les critères de TARGIT et d'ELIOT

Critères	ESTRO	TARGIT [Vaidya *et al.*, 2014a]	ELIOT [Veronesi *et al.*, 2013]
Critères de la patiente			
Âge	> 50 ans	≤ 50 ans = 150 (9 %) **51-60 ans = 527 (31 %)** **61-70 ans = 781 (45 %)** **> 70 ans = 263 (15 %)**	48-49 ans = 44 (7 %) **50-59 ans = 286 (44 %)** **60-69 ans = 259 (40 %)** **≥ 70 ans = 62 (10 %)**
Mutation BRCA1/2	Absente	NP	NP
Critères de la pathologie			
Taille de la tumeur	≤ 3 cm	**≤ 1 cm = 611 (39 %)** **1,1-2 cm = 751 (48 %)** **> 2 cm = 190 (12 %)** *Inconnue = 169 (10 %)*	**≤ 1 cm = 199 (31 %)** **1-1,5 cm = 243 (38 %)** **1,5-2 cm = 120 (19 %)** **> 2 cm = 83 (13 %)**
Stade T	pT1-pT2	NP	NP
Marges	Négatives (≥ 2 mm)	NP	NP
Grade	Indifférent	1 = 528 (35 %) 2 = 757 (50 %) 3 = 232 (15 %) *Inconnu = 194 (11 %)*	1 = 196 (31 %) 2 = 305 (48 %) 3 = 129 (20 %)
ELV	Non	**Absent = 1348 (87 %)** Présent = 194 (13 %) *Inconnu = 179 (10 %)*	NP
Statut RO	Indifférent	Positif = 1441 (92 %) Négatif = 120 (8 %) *Inconnu = 160 (9 %)*	Positif = 583 (90 %) Négatif = 63 (10 %)
Multicentricité	Unicentrique	Multicentrique	Unicentrique
Multifocalité	Unifocal	Unifocal	NP
Histologie	Canalaire infiltrant	Canalaire infiltrant	**Canalaire = 524 (81 %)** Lobulaire = 53 (8 %) **Canalaire et lobulaire = 17 (3 %)** Autres = 53 (8 %)
CCIS pur	Contre-indiqué	NP	NP
CIM	Contre-indiqué	NP	NP
CLIS associé	Autorisé	NP	NP
Critères ganglionnaires			
Stade ganglionnaire	pN0	NP	NP
Chirurgie ganglionnaire	BGS ou DGLA	NP	NP
Critères thérapeutiques		Traitements adjuvants administrés	
Traitement néoadjuvant	Contre-indiqué	Hormonothérapie = 727 (65 %) Chimiothérapie = 116 (10 %) Autres = 48 (4 %) Inconnu = 100 (9 %) [Vaidya *et al.*, 2010]	RTE (témoin) = 25 (4 %) Endocrinothérapie = 489 (75 %) Chimiothérapie = 53 (8 %) Endocrinothérapie + chimiothérapie = 84 (13 %)

DGLA : dissection des ganglions lymphatiques axillaires; CCIS : carcinome canalaire *in situ*; CIM : contingent intracanalaire massif; RO : récepteur d'œstrogènes; CLIS : carcinome lobulaire *in situ*; ELV : envahissement lymphovasculaire; BGS : biopsie du ganglion sentinelle; RTE : radiothérapie externe; NP = non précisé.

RÉFÉRENCES

Anon. LENT SOMA tables. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology 1995;35(1):17-60.

Abe M, Fukuda M, Yamano K, Matsuda S, Handa H. Intra-operative irradiation in abdominal and cerebral tumours. Acta radiologica: therapy, physics, biology 1971;10(4):408-16.

Alberda WJ, Verhoef C, Nuyttens JJ, van Meerten E, Rothbarth J, de Wilt JH, Burger JW. Intraoperative Radiation Therapy Reduces Local Recurrence Rates in Patients With Microscopically Involved Circumferential Resection Margins After Resection of Locally Advanced Rectal Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014;88(5):1032-40.

Alvarado MD, Mohan AJ, Esserman LJ, Park CC, Harrison BL, Howe RJ, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Intraoperative Radiation Therapy for Early-Stage Breast Cancer. Annals of Surgical Oncology 2013:1-8.

Alvarado MD, Conolly J, Park C, Sakata T, Mohan AJ, Harrison BL, et al. Patient preferences regarding intraoperative versus external beam radiotherapy following breast-conserving surgery. Breast Cancer Res Treat 2014;143(1):135-40.

ASTRO'S Emerging Technology Committee (ETC). Electronic Brachytherapy. Electronic Brachytherapy Working Group - Evaluation Subcommittee of ASTRO's Emerging Technology Committee. 2008:1-35.

Brioschi PA, Horiot JC, Bernier J. [Intraoperative radiation therapy in conservative treatment of breast cancer: Quo Vadis?]. Rev Med Suisse 2012;8(342):1094-9.

Cardoso MJ, Cardoso J, Amaral N, Azevedo I, Barreau L, Bernardo M, et al. Turning subjective into objective: the BCCT.core software for evaluation of cosmetic results in breast cancer conservative treatment. Breast 2007;16(5):456-61.

Carvalho BP, Frasson AL, Santos MM, de Barros N. Mammography findings following electron intraoperative radiotherapy or external radiotherapy for breast cancer treatment. Eur J Radiol 2011;79(2):e7-e10.

Comas C et Prio A. Irradiation roentgen preventive intra-abdominale, apres l'intervention chirurgicale dans un cas de cancer de l'uterus. Communication an III an. Congres International d'Electrologie 1906, Imprenta Francesca Badia, Barcelona 1907:5-14.

Corica T, Joseph D, Saunders C, Bulsara M, Nowak AK. Intraoperative radiotherapy for early breast cancer: do health professionals choose convenience or risk? Radiat Oncol 2014;9(1):33.

Cuzick J. Radiotherapy for breast cancer, the TARGIT-A trial. Lancet 2014;383(9930):1716.

Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. Lancet 2013;381(9869):805-16.

Debenham BJHKSHLB. Present status and future directions of intraoperative radiotherapy. The Lancet Oncology The Lancet Oncology 2013;14(11):e457-e64.

Deneve JL, Hoefer RA, Jr., Harris EE, Laronga C. Accelerated partial breast irradiation: a review and description of an early North American surgical experience with the intrabeam delivery system. Cancer Control 2012;19(4):295-308.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005;366(9503):2087-106.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. Lancet 2011;378(9804):1707-16.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. Lancet 2012;379(9814):432-44.

Elsberger B, Romsauerova A, Vinnicombe S, Whelehan P, Brown DC, Dewar JA, et al. Comparison of mammographic findings after intraoperative radiotherapy or external beam whole breast radiotherapy. Eur J Surg Oncol 2014;40(2):163-7.

Engel D, Schnitzer A, Brade J, Blank E, Wenz F, Suetterlin M, et al. Are mammographic changes in the tumor bed more pronounced after intraoperative radiotherapy for breast cancer? Subgroup analysis from a randomized trial (TARGIT-A). Breast J 2013;19(1):92-5.

Esserman LJ, Alvarado MD, Howe RJ, Mohan AJ, Harrison B, Park C, et al. Application of a decision analytic framework for adoption of clinical trial results: are the data regarding TARGIT-A IORT ready for prime time? Breast Cancer Res Treat 2014;144(2):371-8.

Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. The New England journal of medicine 2002;347(16):1233-41.

Giordano FA, Abo-Madyan Y, Brehmer S, Herskind C, Sperk E, Schneider F, et al. Intraoperative radiotherapy (IORT)—a resurrected option for treating glioblastoma? Transl Cancer Res 2014;3(1):94-105.

Grobmyer SR, Lightsey JL, Bryant CM, Shaw C, Yeung A, Bhandare N, et al. Low-kilovoltage, single-dose intraoperative radiation therapy for breast cancer: results and impact on a multidisciplinary breast cancer program. Journal of the American College of Surgeons 2013;216(4):617-23; discussion 23-4.

Hartrick CT, Kovan JP, Shapiro S. The numeric rating scale for clinical pain measurement: a ratio measure? Pain practice : the official journal of World Institute of Pain 2003;3(4):310-6.

Holmes DR. Intraoperative radiotherapy in breast conserving surgery. Journal of surgical oncology 2014;110(1):68-74.

Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, Cirrincione CT, Berry DA, McCormick B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2013;31(19):2382-7.

Kalakota K et Small W, Jr. Intraoperative radiation therapy techniques and options for breast cancer. Expert review of medical devices 2014;11(3):265-73.

Keshtgar MR, Williams NR, Bulsara M, Saunders C, Flyger H, Cardoso JS, et al. Objective assessment of cosmetic outcome after targeted intraoperative radiotherapy in breast cancer: results from a randomised controlled trial. Breast Cancer Res Treat 2013;140(3):519-25.

Khan AJ, Arthur DW, Vicini FA. On the road to intraoperative radiotherapy: more 'proceed with caution' signs. Oncology 2013;27(2):113-4, 22.

Klink CD, Binnebosel M, Holy R, Neumann UP, Junge K. Influence of Intraoperative Radiotherapy (IORT) on Perioperative Outcome after Surgical Resection of Rectal Cancer. World journal of surgery 2014;38(4):992-6.

Krengli M, Sedlmayer F, Calvo FA, Sperk E, Pisani C, Sole CV, et al. ISIORT pooled analysis 2013 update: clinical and technical characteristics of intraoperative radiotherapy. Transl Cancer Res 2014;3(1):48-58.

Lehman M, Hickey BE, Francis DP, See AM. Partial breast irradiation for early breast cancer. The Cochrane database of systematic reviews 2014;6:CD007077.

Leonardi MC, Maisonneuve P, Mastropasqua MG, Morra A, Lazzari R, Rotmensz N, et al. How do the ASTRO consensus statement guidelines for the application of accelerated partial breast irradiation fit intraoperative radiotherapy? A retrospective analysis of patients treated at the European Institute of Oncology. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;83(3):806-13. [A]

Leonardi MC, Ivaldi GB, Santoro L, Lazzari R, Ferrari A, Morra A, et al. Long-term side effects and cosmetic outcome in a pool of breast cancer patients treated with intraoperative radiotherapy with electrons as sole treatment. Tumori 2012;98(3):324-30. [B]

Leonardi MC, Maisonneuve P, Mastropasqua MG, Morra A, Lazzari R, Dell'Acqua V, et al. Accelerated partial breast irradiation with intraoperative electrons: Using GEC-ESTRO recommendations as guidance for patient selection. Radiotherapy and Oncology 2013;106 (1):21-7.

Lesaffre E. Superiority, equivalence, and non-inferiority trials. Bulletin of the NYU hospital for joint diseases 2008;66(2):150-4.

Maluta S, Dall'Oglio S, Goer DA, Marciai N. Intraoperative Electron Radiotherapy (IOERT) as an Alternative to Standard Whole Breast Irradiation: Only for Low-Risk Subgroups? Breast care 2014;9(2):102-6.

Mirnezami R, Chang GJ, Das P, Chandrakumaran K, Tekkis P, Darzi A, Mirnezami AH. Intraoperative radiotherapy in colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of techniques, long-term outcomes, and complications. Surgical oncology 2013;22(1):22-35.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS medicine 2009;6(7):e1000097.

Moser EC et Vrieling C. Accelerated partial breast irradiation: the need for well-defined patient selection criteria, improved volume definitions, close follow-up and discussion of salvage treatment. Breast 2012;21(6):707-15.

Murphy JO et Sacchini VS. New innovative techniques in radiotherapy for breast cancer. Minerva chirurgica 2013;68(2):139-54.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NICE clinical guideline 80: Early and locally advanced breast cancer - Diagnosis and treatment. 2009-2014:1-39.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Draft scope for the proposed appraisal of INTRABEAM Photon Radiosurgery System for the adjuvant treatment of early or locally advanced breast cancer. 2012;Appendix B:1-4.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). INTRABEAM® Photon Radiotherapy System for the adjuvant treatment of early breast cancer - Final Protocol. Technology Assessment Report commissioned by the NIHR HTA Programme on behalf of the National Institute for Health and Clinical Excellence 2013:1-19.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Breast cancer (early) - Intrabeam Radiotherapy System - Appraisal consultation document. [ID618] 2014:1-39. [A]

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). The clinical and cost effectiveness of the INTRABEAM® Photon Radiotherapy System for the adjuvant treatment of early breast cancer. Technology Assessment Report commissioned by the NIHR HTA Programme on behalf of the National Institute for Health and Clinical Excellence 2014:1-243. [B]

Njeh CF, Saunders MW, Langton CM. Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI): A review of available techniques. Radiat Oncol 2010;5:90.

Oczkowski SJ. A clinician's guide to the assessment and interpretation of noninferiority trials for novel therapies. Open medicine : a peer-reviewed, independent, open-access journal 2014;8(2):e67-72.

Oliveira HP, Magalhaes A, Cardoso MJ, Cardoso JS. An accurate and interpretable model for BCCT.core. Conference proceedings : Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Conference 2010;2010:6158-61.

Pacelli F, Sanchez AM, Covino M, Tortorelli AP, Bossola M, Valentini V, et al. Improved outcomes for rectal cancer in the era of preoperative chemoradiation and tailored mesorectal excision: a series of 338 consecutive cases. Am Surg 2013;79(2):151-61.

Partenariat canadien contre le cancer (PCCC). Capacity Enhancement Program: Non-inferiority and Equivalence Trial Checklist. 2009:1-2.

Piaggio G, Elbourne DR, Pocock SJ, Evans SJ, Altman DG, Group C. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: extension of the CONSORT 2010 statement. JAMA : the journal of the American Medical Association 2012;308(24):2594-604.

Poggi MM, Danforth DN, Sciuto LC, Smith SL, Steinberg SM, Liewehr DJ, et al. Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: the National Cancer Institute Randomized Trial. Cancer 2003;98(4):697-702.

Polgar C, Van Limbergen E, Potter R, Kovacs G, Polo A, Lyczek J, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Europeen de Curietherapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology 2010;94(3):264-73.

Qi XS, White J, Li XA. Is alpha/beta for breast cancer really low? Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology 2011;100(2):282-8.

Rose MA, Olivotto I, Cady B, Koufman C, Osteen R, Silver B, et al. Conservative surgery and radiation therapy for early breast cancer. Long-term cosmetic results. Archives of surgery 1989;124(2):153-7.

Ruch M, Brade J, Schoeber C, Kraus-Tiefenbacher U, Schnitzer A, Engel D, et al. Long-term follow-up-findings in mammography and ultrasound after intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer. Breast 2009;18(5):327-34.

Shah C, Lanni TB, Saini H, Nanavati A, Wilkinson JB, Badiyan S, Vicini F. Cost-efficacy of acceleration partial-breast irradiation compared with whole-breast irradiation. Breast Cancer Res Treat 2013;138(1):127-35.

Shah C, Badiyan S, Khwaja S, Shah H, Chitalia A, Nanavati A, et al. Evaluating radiotherapy options in breast cancer: does intraoperative radiotherapy represent the most cost-efficacious option? Clinical breast cancer 2014;14(2):141-6. [A]

Shah C, Khan AJ, Arthur D, Fernandez E, Martinez AA, Vicini F. Intraoperative radiation therapy in breast cancer: not ready for prime time. Ann Surg Oncol 2014;21(2):351-3. [B]

Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC medical research methodology 2007;7:10.

Silverstein MJ, Fastner G, Maluta S, Reitsamer R, Goer DA, Vicini F, Wazer D. Intraoperative Radiation Therapy: A Critical Analysis of the ELIOT and TARGIT Trials. Part 1-ELIOT. Ann Surg Oncol 2014;1-6. [A]

Silverstein MJ, Fastner G, Maluta S, Reitsamer R, Goer DA, Vicini F, Wazer D. Intraoperative Radiation Therapy: A Critical Analysis of the ELIOT and TARGIT Trials. Part 2-TARGIT. Ann Surg Oncol 2014;1-7. [B]

Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, Haffty BG, Hahn CA, Hardenbergh PH, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;74(4):987-1001.

Sole CV, Calvo FA, Serrano J, Del Valle E, Rodriguez M, Munoz-Calero A, et al. Post-chemoradiation intraoperative electron-beam radiation therapy boost in resected locally advanced rectal cancer: Long-term results focused on topographic pattern of locoregional relapse. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology 2014;112(1):52-8.

Stokes ME, Thompson D, Montoya EL, Weinstein MC, Winer EP, Earle CC. Ten-year survival and cost following breast cancer recurrence: estimates from SEER-medicare data. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 2008;11(2):213-20.

Tinterri C, Gatzemeier W, Costa A, Gentilini MA, Zanini V, Regolo L, et al. Breast-conservative surgery with and without radiotherapy in patients aged 55-75 years with early-stage breast cancer: a prospective, randomized, multicenter trial analysis after 108 months of median follow-up. Ann Surg Oncol 2014;21(2):408-15.

Treadwell JR, Uhl S, Tipton K, Shamliyan T, Viswanathan M, Berkman ND, et al. Assessing equivalence and noninferiority. Journal of clinical epidemiology 2012;65(11):1144-9.

Usychkin S, Calvo F, dos Santos MA, Samblas J, de Urbina DO, Bustos JC, et al. Intra-operative electron beam radiotherapy for newly diagnosed and recurrent malignant gliomas: feasibility and long-term outcomes. Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico 2013;15(1):33-8.

Vaidya JS, Tobias JS, Baum M, Keshtgar M, Joseph D, Wenz F, et al. Intraoperative radiotherapy for breast cancer. Lancet Oncol 2004;5(3):165-73.

Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, Bulsara M, Wenz F, Saunders C, et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. Lancet 2010;376(9735):91-102.

Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Keshtgar M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. Lancet 2014;383(9917):603-13. [A]

Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph D, Baum M. Radiotherapy for breast cancer, the TARGIT-A trial - Authors' reply. Lancet 2014;383(9930):1719-20. [B]

Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gotzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. PLoS medicine 2007;4(10):1628-54.

Veronesi U, Orecchia R, Luini A, Gatti G, Intra M, Zurrida S, et al. A preliminary report of intraoperative radiotherapy (IORT) in limited-stage breast cancers that are conservatively treated. European journal of cancer 2001;37(17):2178-83.

Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. The New England journal of medicine 2002;347(16):1227-32.

Veronesi U, Orecchia R, Luini A, Galimberti V, Zurrida S, Intra M, et al. Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery: a study on 1,822 cases treated with electrons. Breast Cancer Res Treat 2010;124(1):141-51.

Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, Viale G, Rotmensz N, Sangalli C, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. Lancet Oncol 2013;14(13):1269-77.

Wasser K, Schoeber C, Kraus-Tiefenbacher U, Bauer L, Brade J, Teubner J, et al. Early mammographic and sonographic findings after intraoperative radiotherapy (IORT) as a boost in patients with breast cancer. European radiology 2007;17(7):1865-74.

Welzel G, Boch A, Sperk E, Hofmann F, Kraus-Tiefenbacher U, Gerhardt A, et al. Radiation-related quality of life parameters after targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy in patients with breast cancer: results from the randomized phase III trial TARGIT-A. Radiat Oncol 2013;8:9.

Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. The New England journal of medicine 2010;362(6):513-20.

Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. Annals of internal medicine 2011;155(8):529-36.

Wiig JN, Giercksky KE, Tveit KM. Intraoperative radiotherapy for locally advanced or locally recurrent rectal cancer: Does it work at all? Acta oncologica (Stockholm, Sweden) 2014;1-12

Williams N, Pigott K, Brew-Graves C, Keshtgar M. Intraoperative radiotherapy for breast cancer. Gland Surgery 2014;3(2):109-19.

Xie X, Dendukuri N, McGregor M. Single-dose Intraoperative Radiotherapy Using Intrabeam® for Early-stage Breast cancer: A Health Technology Assessment. Technology Assessment Unit of the McGill University Health Centre (MUHC) 2012;Report number: 63:1-28.

Zhang Q, Tey J, Yang Z, Li P, Peng L, Jiang R, et al. Intraoperative radiotherapy in the combination of adjuvant chemotherapy for the treatment of pT3N0M0 rectal cancer after radical surgery. American journal of clinical oncology 2014;37(1):8-12.

Zurrida S, Leonardi MC, Del Castillo A, Lazzari R, Arnone P, Caldarella P. Accelerated partial breast irradiation in early breast cancer: focus on intraoperative treatment with electrons (ELIOT). Womens Health (Lond Engl) 2012;8(1):89-98.