

Guide d'utilisation de l'imatinib (GLEEVEC^{MC}) dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales

Le présent document a été rédigé dans le but d'aider les cliniciens à dégager des données probantes l'utilisation optimale de l'imatinib (Gleevec^{MC}) dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (TSGI) en regard de sa valeur thérapeutique et de son coût.

Les TSGI représentent le type le plus fréquent de tumeurs mésoenchymateuses du tube digestif. Elles se localisent principalement dans l'estomac (60-70% des cas). Lorsque c'est possible de le faire, la chirurgie demeure l'alternative thérapeutique préférable. Toutefois, jusqu'à 85% des patients opérés présentent ultérieurement une récurrence locale, des métastases ou décèdent suite à la résection chirurgicale. Jusqu'à tout récemment, il n'existait aucun traitement efficace pour les TSGI inopérables, récurrentes ou métastatiques.

L'imatinib est un nouveau médicament inhibiteur spécifique de la tyrosine kinase *bcr-abl* mais également du récepteur de surface cellulaire *c-kit* (CD117). Son efficacité est mieux documentée dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique. Cependant, des études de phase I et II ont été conduites chez des patients atteints d'une TSGI inopérable, récurrente ou métastatique puisqu'il est connu que les TSGI expriment le CD117.

Bien que les résultats d'études de phase III ne soient pas disponibles, la revue de littérature et la révision de la documentation fournie par la compagnie Novartis ont permis d'identifier des études de phase I et II ayant démontré une efficacité de l'imatinib dans le traitement des TSGI. De plus, le profil de toxicité semble acceptable.

Suite à l'analyse des données disponibles et en l'absence d'une alternative thérapeutique valable, l'imatinib est indiqué dans le traitement des patients atteints d'une TSGI inopérable, récurrente ou métastatique en autant que le diagnostic histopathologique du TSGI avec présence du récepteur *c-kit* (CD117) soit établi (données probantes de niveau IV, recommandation de grade B).

Le dosage quotidien idéal et la durée de traitement demeurent à déterminer de même que l'efficacité à long terme de l'imatinib et son impact sur la survie globale. Cependant, selon les données disponibles, le dosage recommandé est de 400 mg par jour (recommandation de grade C). Le suivi des patients devrait comprendre, en plus des visites médicales régulières, un bilan hématologique, hépatique et rénal. Une évaluation radiologique devrait être faite par tomographie axiale, par résonance magnétique ou par tomographie par émission de positrons aux huit à 12 semaines pour mesurer la réponse tumorale et justifier la poursuite du traitement. Advenant une progression de la maladie lorsque le dosage initial utilisé était de 400 mg par jour, les données récentes suggèrent qu'une augmentation de la dose journalière à 600 mg pourrait s'avérer bénéfique chez quelques patients. Actuellement, l'utilisation de l'imatinib dans le contexte de traitement adjuvant ou néo-adjuvant n'est pas recommandée. Le présent document devra être mis à jour lorsque des données probantes justifiant une modification des recommandations actuelles seront publiées. Une révision est prévue pour septembre 2003.

INTRODUCTION

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (TSGI) représentent les tumeurs mésenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif. Elles se développent surtout chez les patients âgés entre 40 et 70 ans dans les organes suivants : l'estomac (60 à 70 % des cas), l'intestin grêle (20 à 30 % des cas), le côlon et l'œsophage (10 % des cas) (1). La survie est reliée à l'âge du patient, à l'organe atteint, au diamètre et à l'index mitotique de la tumeur initiale (2).

L'incidence est de 2000 à 5000 nouveaux cas de TSGI par année aux États-Unis (3). La population canadienne équivaut à 10% de la population américaine et la population québécoise représente environ 25% de la population canadienne. Par extrapolation, il y aurait entre 50 et 125 cas de TSGI par année au Québec. Cependant, l'utilisation de la proportion des nouveaux cas de cancer est probablement plus appropriée que le rapport des populations car la prévalence des cancers est généralement plus élevée dans l'est du Canada que dans l'ouest (4). En effet, 27,64% des nouveaux cas de cancer de l'estomac au Canada sont au Québec (4). On considère que 66% des patients atteints de TSGI sont inopérables, présentent des métastases ou une récurrence suite à la résection chirurgicale (4). Ainsi, entre 33 et 91 Québécois se retrouveraient dans ces situations par année.

La chirurgie demeure le traitement de choix pour les TSGI jugées opérables. Cependant, jusqu'à 85% des patients présenteront une récurrence locale, des métastases ou encore décéderont suite à l'intervention (2,5). La survie médiane est de 10 à 12 mois chez les patients présentant une récurrence locale ou des métastases (5). Jusqu'à récemment, il n'existait aucun traitement efficace pour les TSGI inopérables, récidivantes ou métastatiques.

Les TSGI possèdent un récepteur de surface cellulaire nommé *c-kit* (CD117) qui a une activité tyrosine kinase (1,6). L'imatinib mésylate est un inhibiteur des protéines tyrosines kinases qui a été étudié chez les patients atteints d'une TSGI inopérable, récidivante ou métastatique dans des essais cliniques de phase I et II (7,8).

Dans ce contexte, un mandat d'évaluation de l'imatinib a été confié au Comité de l'évolution de la pratique (CÉP) par le Conseil québécois de lutte contre le cancer (CQLC). De façon précise, le mandat était d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'imatinib (Gleevec^{MC}) dans le traitement des TSGI et de situer la place de ce nouveau médicament dans l'arsenal thérapeutique en tenant compte de sa valeur thérapeutique et de son coût par rapport aux autres traitements, afin de dégager l'utilisation optimale de chacune de ces thérapeutiques.

MÉTHODE

Une revue de la littérature publiée jusqu'en septembre 2002 a été effectuée en utilisant *Medline*, *PubMed*, *Cancerlit* et les mots clés STI571, imatinib et *GIST*. Les banques de données Cochrane ont également été consultées. La monographie du produit, distribuée par la compagnie Novartis, a été prise en considération. Les évaluations réalisées par le comité des cancers digestifs hauts, le comité des

cancers hématologiques et l'auteur principal ont été mises en commun afin de rédiger les recommandations. Les niveaux de données probantes et grades de recommandations utilisés par l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) et l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) ont servi de référence (voir annexe).

RÉSULTATS

Jusqu'à récemment, il n'existait aucun traitement efficace pour les TSGI inopérables, récidivantes ou métastatiques (9, 10). Dans une étude de cas rapportée par Joensuu *et al.*, l'imatinib a été utilisé chez un patient atteint d'une TSGI métastatique à un dosage de 400 mg par jour. Le diamètre des lésions métastatiques a diminué de 75% et une disparition de six des 28 métastases hépatiques a été notée à la résonance magnétique après huit mois de traitement (11). Cette réponse a été confirmée par la tomographie par émission de positrons où une inhibition quasi complète de la captation du [¹⁸F] fluorodéoxyglucose a été observée. De plus, lors du suivi, des biopsies hépatiques faites chez ce patient ont confirmé la diminution importante de la cellularité tumorale et la dégénérescence myxoïde des métastases. L'imatinib a été bien toléré et les symptômes reliés à la TSGI ont disparu.

L'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Soft tissue and Bone Sarcoma Group a publié les résultats d'une étude multicentre de phase I concernant l'efficacité et l'innocuité de l'imatinib (STI571) chez 40 patients atteints de sarcomes des tissus mous dont 36 avaient une TSGI avec présence de récepteurs *c-kit* (12-14). Dans cette étude, les patients étaient répartis en quatre groupes différents définis par la dose quotidienne d'imatinib utilisée soit 400 mg, 600 mg, 800 mg et 1000 mg. Le traitement était poursuivi jusqu'à ce que la maladie progresse, que des effets indésirables se manifestent ou que le patient refuse de poursuivre le traitement. Aucune réponse complète n'a été obtenue. Cependant, une réponse partielle avec diminution d'au moins 50% de la masse tumorale mesurable a été observée chez 19 des 36 patients (53%). Chez six autres patients (17%), une réponse mineure avec une diminution de 20% à 29% a été obtenue. Chez sept patients (19%), la maladie est demeurée stable alors que chez quatre patients (11%) on a noté une progression rapide et ce, chez deux d'entre eux, en trois semaines après le début du traitement. Une amélioration des symptômes a été observée chez 24 des 27 patients symptomatiques à l'entrée dans l'étude (89%). Après plus de neuf mois, 29 des 36 patients recevaient toujours l'imatinib (données probantes de niveau IV).

Les résultats d'un essai clinique multicentre, non contrôlé, avec répartition aléatoire, de phase II (CSTI571B2222), comparant l'imatinib utilisé à des doses quotidiennes de 400 mg et 600 mg ont été présentés lors de la réunion annuelle de l'ASCO en 2001 (15). Aucune réponse complète n'a été observée chez les 86 patients admis dans l'étude. Après un à trois mois de traitement, une réponse partielle a été observée chez 59% des patients, une stabilité de la maladie, chez 28% et une progression, chez 13%. Une amélioration de la symptomatologie a été notée chez 89% des patients symptomatiques à l'entrée dans l'étude. De plus, des mutations du *c-kit* étaient présentes dans 86% des spécimens tumoraux analysés (71% exon 11, 14% exon 9 et 1% exon 17). Sous traitement à l'imatinib, les patients ayant des TSGI sans mutation du *c-kit* avaient huit fois plus de risque de progression tumorale (44%) que les patients ayant des TSGI avec mutation *c-kit* à l'exon 11 (5,8%) (8).

Une mise à jour de cette étude de phase II a été présentée lors de la dernière réunion de l'ASCO, en mai 2002 (16). Les 147 patients admis dans l'étude ont été répartis de façon aléatoire afin de recevoir une dose quotidienne de 400 ou de 600 mg d'imatinib pour un maximum de 24 mois. Après un suivi de plus de six mois, 82% des patients faisaient toujours partie de l'étude. Aucun patient n'a présenté une réponse complète, mais une réponse partielle a été observée chez 54% d'entre eux. Une réponse mineure ou une stabilité de la maladie a été notée chez 28% des patients et une progression tumorale, chez 14% d'entre eux. Les données étant insuffisantes, la réponse au traitement n'a pu être évaluée chez 4% des patients. Aucune différence statistiquement significative entre les doses administrées n'a pu être démontrée. Cependant, le nombre de patients admis dans l'étude était restreint. La médiane pour obtenir une réponse était de 12 semaines. Dix patients sont décédés suite à la progression tumorale et quatre décès non reliés à la maladie ou au médicament à l'étude ont été rapportés.

Les résultats de cette étude ont récemment été publiés et demeurent semblables à plus de neuf mois de suivi (17) (données probantes de niveau IV). Cependant, dans la publication, les auteurs rapportent des observations détaillées qui méritent une attention particulière. D'abord, parmi les 73 patients ayant reçu une dose thérapeutique initiale de 400 mg par jour, on a observé une progression de la maladie chez 12 d'entre eux. Chez neuf de ces 12 patients, le dosage quotidien d'imatinib a subséquemment été augmenté à 600 mg. Suite à cette augmentation, on a observé une réponse partielle chez un patient et une stabilisation de la maladie chez deux patients. De plus, on mentionne dans l'étude que le statut de performance des patients a été amélioré par l'utilisation de l'imatinib. En effet, après quatre mois d'utilisation chez 144 patients recevant toujours le médicament, le taux de patients ayant un statut de performance de 0, tel que défini par l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), est passé de 42% à 64% et le taux de patients ayant un statut de performance de 2 ou 3 est passé de 19 % à l'entrée dans l'étude à 5 % après traitement (18).

Ces études cliniques ne permettent pas de conclure sur l'efficacité à long terme de l'imatinib ou encore sur le taux de survie suite à son utilisation compte tenu du court suivi des patients.

Innocuité

L'imatinib est bien toléré comparativement aux médicaments utilisés jusqu'à maintenant dans le traitement des TSGI (9,10). Dans l'étude européenne de phase I, les effets indésirables notés incluaient l'œdème périphérique (52%), la fatigue (50%), les éruptions cutanées (41%), l'œdème péri-orbitaire (41%), les nausées et vomissements (30%), la diarrhée (17%) et l'anorexie (17%) (12-14). Ils sont principalement survenus pendant les huit premières semaines du traitement et leur incidence a diminué par la suite. Le degré de toxicité était relié à la dose administrée. Ainsi, cinq des huit patients ayant reçu une dose quotidienne de 1 000 mg d'imatinib ont eu des effets indésirables de grade 3 : nausées et vomissements chez trois patients, œdème chez un patient et dyspnée chez un autre. De plus, une hémorragie intra-tumorale est survenue chez trois patients, possiblement comme conséquence d'une lyse tumorale rapide. La toxicité médullaire ne semblait pas être un effet indésirable fréquent ni dépendre de la dose administrée. Un seul patient a eu

une fièvre neutropénique; il recevait une dose quotidienne de 800 mg d'imatinib.

Dans la publication de l'étude CSTI571B2222, les effets indésirables de grade 1 à 4 ont été définis selon le système de gradation utilisé par le *National Cancer Institute* des États-Unis (17, 19). Chez les 147 patients traités avec l'imatinib à une dose de 400 mg ou 600 mg par jour, 90 % des effets indésirables étaient de grade 1 ou 2 : œdème (74%) dont la majeure partie était périorbitaire, nausées (52%), diarrhée (45%), crampes ou douleurs musculo-squelettiques (40%), fatigue (35%), dermatite ou éruption cutanée (31%), céphalées (26%) et douleurs abdominales (26%). Des effets indésirables de grade 3 ou 4 associés à l'imatinib sont survenus chez 21% des patients avec une incidence équivalente entre les groupes étudiés. Parmi ces effets, les plus fréquents étaient : une neutropénie (5%), une hémorragie tumorale ou digestive (5%), une dermatite ou une éruption cutanée (3%), une anomalie des épreuves de fonctions hépatiques (3%) une anémie (2%) et de la diarrhée (2%). Dans d'autres publications, on rapporte aussi de la toxicité hépatique (4,1%) ou rénale (1,4%) (20, 21). Il faut prendre en considération que l'utilisation de l'imatinib est récente et que d'autres effets indésirables pourraient éventuellement être identifiés ou encore que la gravité ou l'importance de ceux déjà connus pourraient être modifiée.

L'imatinib étant éliminé en majeure partie par le cytochrome P450 et principalement par l'isoenzyme 3A4, plusieurs interactions médicamenteuses peuvent survenir. Ainsi, les inhibiteurs du CYP3A4 (antifongiques imidazolés, macrolides, etc.) peuvent faire augmenter les taux sériques de l'imatinib. Les inducteurs du CYP3A4 (dexaméthasone, phénytoïne, etc.) peuvent produire l'effet inverse. L'imatinib serait également substrat des isoenzymes CYP3A4, 2D6, et 2C9. Ce phénomène peut entraîner notamment l'augmentation des taux sériques de la simvastatine, de la cyclosporine et de la warfarine (20). Bien que les données sur les interactions médicamenteuses soient limitées, la prudence demeure de mise lors de l'administration concomitante de médicaments éliminés par le cytochrome P450.

DISCUSSION

L'imatinib est un nouvel agent thérapeutique ayant une activité inhibitrice des tyrosines kinases PDGFR (*platelet derived growth factor receptor*), *bcr-abl* et *c-kit*. On considère le *c-kit* capable de promouvoir la croissance tumorale ou de prévenir l'apoptose dans les TSGI. Les études cliniques de phase I et II ont démontré l'efficacité et l'innocuité de l'imatinib dans le traitement des TSGI inopérables, récidivantes ou métastatiques (12-17). Bien qu'on n'ait rapporté aucune réponse complète, une réponse partielle a été observée chez 53 à 59% des patients et la maladie est demeurée stable chez 19% à 28% des patients. Entre 11 et 14% des patients ont connu une progression de leur TSGI. Une amélioration des symptômes cliniques a été observée chez 89% des patients. Dans les deux études actuellement publiées, 182 des 183 patients avaient un statut de performance de l'ECOG de 0 à 2 (12, 17). Cependant, en considérant le peu d'effets indésirables de l'imatinib et l'amélioration des symptômes cliniques observés chez plusieurs patients suite à son administration, le statut de performance initial pourrait différer de ces normes habituelles.

Le dosage quotidien idéal et la durée du traitement restent à déterminer de même que l'efficacité à long terme de ce médicament et son impact sur la survie.

Les résultats des études de phase III actuellement en cours permettront probablement d'éclaircir certains de ces points. Jusqu'à maintenant, le dosage quotidien recommandé est de 400 mg (16, 17). Advenant une progression de la maladie lorsque le dosage initial d'imatinib était de 400 mg, les données récentes suggèrent qu'une augmentation de la dose journalière à 600 mg pourrait s'avérer bénéfique chez quelques patients (17). Bien que ces données soient encourageantes et incitent à pousser plus loin la recherche, elles ne concernent qu'un petit nombre de patients et ne permettent pas de tirer des conclusions définitives. Elles sont toutefois à considérer pour le bénéfice des patients. Des essais cliniques pour évaluer l'utilisation néo-adjuvante ou adjuvante de l'imatinib sont déjà planifiés (8).

En considérant un dosage quotidien de 400 mg et le prix du médicament tel que fixé par le fabricant (24,35\$ pour une capsule de 100 mg), le traitement coûterait 97,40\$ par jour par patient traité.

CONCLUSION

Même si aucune étude clinique de phase III n'est présentement publiée, l'imatinib démontre une efficacité et une innocuité qu'aucun autre agent thérapeutique n'a pu égaler jusqu'à maintenant dans le traitement des TSGI. Il demeure le seul traitement efficace. Toutefois, les conditions optimales d'utilisation, la durée de la réponse, les effets à long terme et l'impact sur la survie ne sont pas connus et nécessitent la poursuite des recherches.

RECOMMANDATIONS

Considérant les résultats encourageants obtenus dans les essais cliniques de phase I et II et en l'absence d'une alternative thérapeutique valable, l'utilisation de l'imatinib est recommandée dans le traitement des patients atteints d'une TSGI inopérable, récidivante ou métastatique en autant que le diagnostic histopathologique de TSGI avec présence du récepteur *c-kit* soit établi (recommandation de grade B). Selon les études cliniques dont les résultats sont disponibles, le dosage quotidien recommandé est de 400 mg (recommandation de grade C). Le suivi des patients devrait comprendre, en plus des visites médicales régulières, un bilan hématologique, hépatique et rénal. Une évaluation radiologique devrait être faite aux huit à 12 semaines par tomographie axiale, par résonance magnétique ou par tomographie par émission de positrons pour mesurer

la réponse tumorale et justifier la poursuite du traitement. S'il y a évidence de progression de la maladie, une augmentation de la dose journalière à 600 mg pourrait s'avérer bénéfique chez quelques patients.

L'utilisation de l'imatinib dans un contexte de traitement néo-adjuvant ou adjuvant ne peut actuellement être recommandée.

Le présent document devra être mis à jour lorsque des données probantes justifiant une modification des recommandations actuelles seront publiées. Une révision est prévue pour septembre 2003.

RÉFÉRENCES

1. Strickland L, Letson GD et Muro-Cacho CA. Gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Control* 2001; 8 : 252-61.
2. Emory TS, Sobin LH, Lukes L et al. Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site. *Am. J. Surg. Pathol.* 1999; 23 : 82-9.
3. Tuveson DA, Willis NA, Jacks T et al. ST1571 inactivation of the gastrointestinal stromal tumor *c-kit* oncogene: Biological and clinical implications. *Oncogene* 2001; 20: 5054-8.
4. Compagnie pharmaceutique Novartis. Impact budgétaire des tumeurs stromales gastro-intestinales (TSGI).
5. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: Recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann. Surg.* 2000; 231: 51-8.
6. Chan JKC. Mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract: A paradise for acronyms (STUMP, GIST, GANT, and now GIPACT), implication of *c-kit* in genesis, and yet another of the many emerging roles of the interstitial cell of Cajal in the pathogenesis of gastrointestinal diseases? *Advances in Anatomic Pathology* 1999; 6: 19-40.
7. Savage DG et Antman KH. Imatinib Mesylate – A new oral targeted therapy. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 683-93.
8. Heinrich MC, Blanke CD, Druker BJ et al. Inhibition of KIT tyrosine kinase activity: A novel molecular approach to the treatment of KIT-positive malignancies. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 1692-703.
9. Platt BE, Hollema H, Molenaar WM et al. Soft tissue leiomyosarcomas and malignant gastrointestinal stromal tumors: Differences in clinical outcome and expression of multidrug resistance proteins. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 3211-20.
10. Edmonson J, Marks R, Buckner J et al. Contrast of response to D-MAP + sargramostim between patients with advanced malignant gastrointestinal stromal tumors and patients with other advanced leiomyosarcomas. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1999; 18: 541a (abstract 2088).
11. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor ST1571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1052-6.
12. van Oosterom AT, Judson I, Verweij J et al. Safety and efficacy of imatinib (ST1571) in metastatic gastrointestinal stromal tumors: a phase I study. *Lancet* 2001; 358: 1421-3.
13. van Oosterom AT, Judson I, Verweij J et al. ST1571, an active drug in metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST), an EORTC phase I study. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2001; 20: 1a (abstract 2).
14. van Oosterom AT. Glivec for GISTs. *Eur. J. Cancer* 2001; 37(suppl. 6): 6 (abstract 14).
15. Blanke CD, von Mehren M, Joensuu H et al. Evaluation of the safety and efficacy of an oral molecular-targeted therapy, ST1571, in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GISTs) expressing *c-kit* (CD117). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2001; 20: 1a (abstract 1).

16. von Mehren M, Blanke CD, Joensuu H et al. High incidence of durable responses induced by imatinib mesylate (GLEEVEC) in patients with unresectable and metastatic gastrointestinal stromal tumors (GISTs). Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2002; 21: 403a (abstract 1608).
Cooperative Oncology Group. Am. J. Clin. Oncol. 1982; 5:649-55.
17. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD et al. Efficacy and Safety of Imatinib Mesylate in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors. N. Engl. J. Med 2002; 347(7): 472-480.
18. Oken MM, Creech RH, Tormey DC et al. Toxicity and response criteria of the Eastern
19. Cancer Therapy Evaluation Program. Common toxicity criteria (CTC), version 2.0. Bethesda: National Cancer Institute, 1998.
20. Compagnie pharmaceutique Novartis. Évaluation des données cliniques soumises à Santé Canada.
21. Lyseng-Williamson K, Jarvis B. Imatinib. Drugs 2001; 61(12) : 1765-74.

ANNEXE

Lignes directrices de pratique clinique

Niveaux de données probantes

Niveau	Type de preuve
I	Preuve obtenue par méta-analyse de multiples essais cliniques, contrôlés et bien conçus. Essais avec répartition aléatoire (randomisés) présentant un faible taux de résultats faussement positifs et faussement négatifs (puissance élevée).
II	Preuve obtenue au moyen d'au moins un essai expérimental bien conçu. Essai avec répartition aléatoire présentant un taux élevé de résultats faussement positifs ou négatifs (faible puissance).
III	Preuve obtenue au moyen d'essais quasi-expérimentaux bien conçus tels, essais sans répartition aléatoire (non-randomisés), avec simple témoin, avant-après, de cohortes, chronologiques, ou encore essais cas-témoins appariés.
IV	Preuve obtenue au moyen d'essais observationnels bien conçus tels essais comparatifs et descriptifs corrélatifs ainsi qu'études de cas.
V	Preuve issue de rapport de cas et d'exemples cliniques

Échelle de recommandations

Grade	Recommandation
A	Preuve de type I ou observations concordantes provenant de multiples essais de types II, III ou IV.
B	Preuve de types II, III ou IV et observations généralement concordantes.
C	Preuve de types II, III ou IV mais observations non concordantes.
D	Peu, sinon aucune preuve empirique systématique

Référence : Cook-DJ; Guyatt-GH; Laupacis-A; Sackett-DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. Chest. 1992 Oct; 102 (4 Suppl): 305S-311S.

LISTE DES AUTEURS ET DES RÉVISEURS

Rédaction

Auteur principal

D^r Réal Lapointe, chirurgien

Collaborateurs

Membres du comité des cancers digestifs hauts

D^r David Donath, radio-oncologue
D^r André Duranceau, chirurgien, coresponsable
D^r Peter Metrakos, chirurgien, coresponsable
D^r Marc Trudeau, oncologue médical

Membres du comité des cancers hématologiques

D^r Christian Carrier, hémato-oncologue
D^r Robert Delage, hématologue, responsable
D^{re} Christine Lambert, radio-oncologue
D^r Denis-Claude Roy, hématologue
D^r Chaim Shustik, hémato-oncologue

Révision et adoption

Le présent document a été révisé et adopté par le Comité de l'évolution de la pratique et le Conseil québécois de lutte contre le cancer.

Membres du Comité de l'évolution de la pratique

D^r Robert Arcand, pathologiste
M^{me} Nicole Beauchesne, infirmière
M. Alain Bureau, pharmacien
D^{re} Linda Côté-Brisson, pédiatre et hémato-oncologue – Centre de coordination de la lutte contre le cancer au Québec
M. Martin Coulombe, M.Sc., secrétaire
D^r Félix Couture, hémato-oncologue, vice-président
D^{re} Josée Dubuc-Lissoir, gynéco-oncologue, présidente
D^r André Jacques, directeur de l'amélioration de l'exercice – Collège des médecins du Québec
M. Jean-Marie Lance, conseiller scientifique principal – Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
D^r Réal Lapointe, chirurgien
D^r Jean Latreille, hémato-oncologue
D^r Bernard Lespérance, hémato-oncologue
M^{me} Marie-Paule Martel, représentante de la population
M. Stéphane Roux, pharmacien – Conseil consultatif de pharmacologie
D^r Luis Souhami, radio-oncologue

Membres du Conseil québécois de lutte contre le cancer

D^r Pierre Audet-Lapointe, gynéco-oncologue
M^{me} Nicole Beauchesne, infirmière
D^r Mark Bernstein, pédiatre oncologue
M^{me} Marie de Serres, infirmière
D^{re} Marie-Josée Drolet, médecin spécialiste en santé communautaire
D^{re} Josée Dubuc-Lissoir, gynéco-oncologue
M^{me} Danielle Ferron, pharmacienne
D^{re} Carolyn Freeman, radio-oncologue
D^r Jean Latreille, hémato-oncologue, président
M^{me} Huguette Lavoie, travailleuse sociale
M^{me} Ellen Paré, représentante de la population
D^r Arnaud Samson, omnipraticien, vice-président
D^r Daniel Tardif, omnipraticien
D^{re} Linda Côté-Brisson, pédiatre et hémato-oncologue, représentante du CCLCQ

Secrétaire du Conseil québécois de lutte contre le cancer

M. Martin Coulombe, M. Sc.

Pour renseignements ou commentaires :

Secrétariat du Conseil québécois de lutte contre le cancer
1075, chemin Ste-Foy, 9^e étage
Québec (Québec) G1S 2M1
Téléphone : (418) 266-6944
Télécopieur : (418) 266-8974
Courriel : cqlc@msss.gouv.qc.ca

Le genre masculin utilisé dans ce document désigne aussi bien les femmes que les hommes.

Dépôt légal
Bibliothèque nationale du Québec, 2002
Bibliothèque nationale du Canada, 2002
ISBN :2-550-40203-0

