

# CONSTATS ET POSITIONS DE L'INESSS À CE JOUR [22 AVRIL 2022]

## CONSTATS

### Radiothérapie en 5 fractions (ultra-hypofractionnement) : données probantes

#### Dimension clinique

La radiothérapie administrée selon un schéma ultra-hypofractionné a été étudiée dans trois études cliniques *randomisées* (FAST-Forward, FAST et YO-HA11 [Van Hulle *et al.*, 2021; Brunt *et al.*, 2020; Murray Brunt *et al.*, 2020; Brunt *et al.*, 2016; Agrawal *et al.*, 2011]).

#### Population incluse dans les études :

- Patientes âgées de 25 à 90 ans atteintes d'un cancer du sein de stade précoce (pT1-2N0M0 ou pT1-3N0-1M0), majoritairement à faible risque de récurrence et suivant une chirurgie conservatrice du sein.

#### Schémas d'irradiation évalués dans les études cliniques :

- Les schémas d'irradiation ont varié selon les études en termes de dose et de durée, tant pour l'irradiation complète du sein que pour la surimpression du lit tumoral. Les détails de ces protocoles ainsi que les caractéristiques cliniques des patientes incluses dans les études sélectionnées sont présentés au [tableau 2](#).

#### Efficacité clinique :

- L'étude FAST-Forward a montré qu'un ultra-hypofractionnement (26 Gy ou 27 Gy) administré sur 5 jours consécutifs était non-inférieure à une irradiation hypofractionnée conventionnelle de 40 Gy en 15 fractions en termes de récurrence ipsilatérale (suivi de 5 ans). La récurrence à distance et la mortalité n'étaient pas significativement différentes entre les groupes.
- L'étude FAST n'avait pas la puissance statistique nécessaire pour évaluer l'efficacité clinique alors que l'étude YO-HA11 n'a rapporté aucune donnée pour ce paramètre.

#### Changements dans l'apparence du sein et toxicité cutanée tardive:

- L'administration d'une radiothérapie par ultra-hypofractionnement (26 Gy sur 5 jours consécutifs [étude FAST-Forward, suivi de 5 ans]) a engendré des changements modérés ou importants dans l'apparence du sein et une toxicité cutanée tardive globale comparable à un hypofractionnement conventionnel de 40 Gy en 15 fractions. Dans cette étude, la toxicité tardive était évaluée par le clinicien (par ex. déformation du sein, atrophie, induration, œdème, télangiectasie ou inconfort) et (ou) par la patiente (par ex. douleur, enflure ou hypersensibilité du sein, problèmes cutanés, douleur au bras ou à l'épaule, enflure au bras ou à l'épaule, difficulté à lever le bras).

- Le protocole d'ultra-hypofractionnement de 28,5 Gy administré sur 5 semaines (étude FAST) a engendré des changements modérés ou importants dans l'apparence du sein (à 5 ans) ou une toxicité cutanée tardive évaluée par le clinicien lors des suivis (sur 10 ans), similaires à une irradiation de 50 Gy en 25 fractions, exception faite de l'incidence cumulative de l'induration à 10 ans qui a été significativement supérieure de 11 % avec l'ultra-hypofractionnement (7,4 % contre 18,4 %).
- L'utilisation d'une radiothérapie par ultra-hypofractionnement aux doses de 27 Gy sur 5 jours (étude FAST-Forward) ou 30 Gy sur 5 semaines (étude FAST) a mené à plus de changements dans l'apparence du sein et à plus de toxicité cutanée tardive comparativement à un hypofractionnement conventionnel de 40 Gy en 15 fractions ou à une irradiation de 50 Gy en 25 fractions respectivement.

#### **Toxicité cutanée aiguë:**

- Lors du traitement et jusqu'à 2 à 4 semaines après la dernière fraction, l'administration d'une radiothérapie par ultra-hypofractionnement a semblé causer moins de toxicité aiguë de grade 2 et plus (œdème, érythème, desquamation) au niveau du sein comparativement au traitement d'irradiation hypofractionné standard de 40 Gy en 15 fractions (étude FAST-Forward) ou d'un fractionnement de 50 Gy en 25 fractions (étude FAST). L'ultra-hypofractionnement de 28,5 Gy en 5 fractions a causé significativement moins d'œdème et d'érythème qu'un hypofractionnement standard de 40 Gy en 15 fractions (étude YO-HA11).
- Aucune toxicité aiguë de grade 3 et plus (étude YO-HA11) ou de grade 4 et plus (études FAST et FAST-forward) n'a été observée, quel que soit le schéma de traitement.

#### **Qualité de vie :**

- Dépendamment des dimensions mesurées, la détérioration de la qualité de vie à court terme a été moins importante (fonctions physiques et sociales, fatigue, symptômes au niveau du sein et bien-être physique) ou similaire (santé globale, perspectives d'avenir, douleur, symptômes au bras et satisfaction globale au niveau de l'apparence de la poitrine) avec la radiothérapie administrée selon un schéma ultra-hypofractionné comparativement à un hypofractionnement standard de 40 Gy en 15 fractions (étude YO-HA15).

#### **Dimension économique**

- Selon une étude ontarienne de minimisation des coûts, l'utilisation d'un protocole d'irradiation ultra-hypofractionné permettrait de faire des économies de l'ordre de 322 \$ à 488 \$ par patient (24 % à 32 % selon le protocole) comparativement au protocole hypofractionné de 42,5 Gy en 16 fractions. Le protocole d'ultra-hypofractionnement administrant 26 Gy en 5 fractions est celui dont le coût est le plus faible par patient.

- L'étude recensée a pris en compte les coûts directs encourus par le système de santé (ex. ressources humaines et infrastructures) et n'a pas considéré ceux qui ne sont pas dans le budget d'opération des hôpitaux ou encourus par les patientes (ex. déplacements, absence du travail, hébergement, etc.). Les honoraires facturés par les médecins ont été considérés similaires, peu importe le protocole d'irradiation administré.

### **Lignes directrices émises à la suite de la publication des études FAST-Forward (2020) et FAST (2020)**

- Parmi les organisations répertoriées qui ont émis des recommandations ou un avis sur le type de fractionnement à privilégier pour le traitement adjuvant du cancer du sein de stade précoce, 5 des 6 organismes favorisent l'hypofractionnement de 40 - 42,5 Gy en 15 - 16 fractions pour la majorité des patientes.
- Quatre organismes sur les 6 répertoriés suggèrent l'utilisation de l'ultra-hypofractionnement pour le traitement de certaines patientes sélectionnées (par ex. pT1-2N0M0 sans irradiation ganglionnaire, suivant une chirurgie conservatrice du sein). Un organisme le recommande pour un plus large éventail de patientes (pT1-3N0-1M0 sans irradiation ganglionnaire ou pour un CCIS) suivant une chirurgie conservatrice du sein ou une mastectomie.
- Lorsque l'ultra-hypofractionnement est l'option recommandée, le protocole de 26 Gy en 5 fractions sur 5 jours consécutifs (protocole de l'étude FAST-Forward) est généralement privilégié.

### **Perspective des experts**

- Tous les experts consultés sont d'avis qu'un protocole d'irradiation ultra-hypofractionnée doit être envisagé pour le traitement du sein complet des patientes atteintes d'un cancer de stade précoce suivant une chirurgie conservatrice et en l'absence d'irradiation ganglionnaire.
- Les experts sont unanimes quant aux avantages que peut procurer l'utilisation d'un tel protocole pour diminuer la charge sur le système de santé et les impacts à court terme pour les patientes. Ils reconnaissent toutefois que certains médecins pourraient être hésitants à offrir ce type de protocole en raison des limites des données de la toxicité à long terme.
- Certains experts ont mentionné que l'administration de l'ultra-hypofractionnement chez les sous-groupes de patientes peu représentées dans les études (cancer T3, avec une atteinte ganglionnaire [N1 sans irradiation des ganglions] ou âgées de moins de 50 ans) devait se faire avec prudence.
- La majorité des experts ont mentionné ne pas utiliser ce type de fractionnement pour le traitement des patientes qui reçoivent ou qui recevront une reconstruction mammaire ou une irradiation des aires ganglionnaires.

- Les experts s'entendent pour dire qu'un suivi sur 5 ans, tel que présenté dans l'étude FAST-Forward, est généralement suffisant pour évaluer la toxicité cutanée à long terme.

### **Perspective des patientes**

- La perspective des patientes au regard de l'ultra-hypofractionnement n'a pas été documentée dans le cadre des présents travaux mais pourrait l'être dans le volet complémentaire portant sur l'irradiation partielle du sein.

## **POSITION DE L'INESSS**

En se basant sur la documentation scientifique disponible au moment de la rédaction et sur les consultations menées, l'INESSS estime que pour certaines patientes sélectionnées, l'irradiation complète du sein administrée selon un schéma ultra-hypofractionné (26 Gy en 5 fractions sur 5 jours consécutifs [étude FAST-Forward]) doit être envisagée. Elle serait tout aussi efficace et présenterait un profil de toxicité qui semble similaire (pour un suivi de 5 ans) à un schéma hypofractionné conventionnel (40 Gy en 15 fractions). Les experts consultés sont d'avis que les données de toxicité cutanée à 5 ans devraient être représentatives de la toxicité à plus long terme.

L'utilisation de l'ultra-hypofractionnement comporterait aussi plusieurs avantages pour le système de santé (par ex. réduction des listes d'attente, diminution de l'utilisation des ressources humaines et matérielles par patiente, réduction des coûts par mise en traitement) et pour les patientes (par ex. réduction des coûts liés aux déplacements, facilité d'accès dû à un traitement plus court, réduction de l'absentéisme au travail).

Les indications et modalités de traitement suivantes sont recommandées :

- Suivant une chirurgie conservatrice du sein, l'irradiation du sein complet selon un protocole d'ultra-hypofractionnement (26 Gy en 5 jours consécutifs [étude FAST-Forward]) **doit être envisagée** pour le traitement des patientes atteintes d'un carcinome canalaire *in situ* (CCIS, avis d'experts) ou d'un cancer du sein de stade précoce (T1-3N1-M0) pour lesquelles une irradiation ganglionnaire n'est pas prescrite.
- Un protocole d'irradiation de 28,5 Gy en 5 fractions administré hebdomadairement est une alternative au protocole de 26 Gy administré sur 5 jours consécutifs. Ce protocole peut notamment être considéré pour les patientes qui ne sont pas disposées, pour des raisons de santé ou des raisons pratiques, à recevoir un traitement quotidien (par ex. patientes âgées, perte d'autonomie).
- L'utilisation de l'ultra-hypofractionnement chez les patientes atteintes d'un cancer T3, avec une atteinte ganglionnaire (N1 sans irradiation des ganglions) ou âgées de moins de 50 ans devrait se faire avec prudence considérant qu'elles étaient peu représentées dans l'étude FAST-Forward.

- La décision d'administrer un protocole d'irradiation ultra-hypofractionnée doit se prendre en concertation avec la patiente en tenant compte des avantages (par ex. réduction des déplacements et de la durée du traitement, diminution probable de la toxicité aiguë, etc.) ainsi que des désavantages potentiels (ex. incertitude face à la toxicité cutanée, pulmonaire et cardiaque au-delà de 5 ans).
- Le plan de traitement des patientes doit répondre aux contraintes dosimétriques d'irradiation pulmonaire et cardiaque ainsi qu'aux critères d'homogénéité du plan comme indiqué dans les études cliniques. En absence de données à plus long terme, ces précautions sont prescrites en considérant la toxicité cutanée présente aux doses de 27 Gy (étude FAST-Forward) et de 30 Gy (étude FAST).
- Les données disponibles ne permettent pas de recommander l'irradiation par ultra-hypofractionnement pour le traitement des patientes qui ont subi ou qui désirent une reconstruction mammaire (incertitude face à la qualité de la reconstruction et du résultat cosmétique) ou celles devant recevoir une irradiation ganglionnaire, sauf dans le cadre d'études cliniques.

La position de l'INESSS pourrait être réévaluée suivant la publication de nouvelles données en lien avec l'efficacité et la toxicité à long terme de la radiothérapie adjuvante administrée par ultra-hypofractionnement pour le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce.

Une publication distincte concernant l'irradiation partielle du sein pour le traitement adjuvant du cancer du sein est en préparation.