

22 avril 2022

Réponse rapide

Radiothérapie adjuvante pour le traitement du cancer du sein de stade précoce : efficacité et innocuité d'une irradiation complète du sein en 5 fractions (ultra-hypofractionnement)

Une production de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

Cette réponse rapide a été préparée par les professionnels scientifiques de la Direction de l'évaluation et de la pertinence des modes d'intervention en santé de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

RESPONSABILITÉ

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitif de ce document au moment de sa publication. Ses conclusions ne reflètent pas forcément les opinions des personnes consultées aux fins de son élaboration. Suivant l'évolution de la situation, cette réponse rapide pourrait être appelée à changer.

MISE À JOUR

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.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2022

Bibliothèque et Archives Canada, 2022

ISBN 978-2-550-91698-7

© Gouvernement du Québec, 2022

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). Radiothérapie adjuvante pour le traitement du cancer du sein de stade précoce : efficacité et innocuité d'une irradiation complète du sein en 5 fractions (ultra-hypofractionnement). Québec, Qc : INESSS; 2022. 65 p.

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

Radiothérapie adjuvante pour le traitement du cancer du sein de stade précoce : efficacité et innocuité d'une irradiation complète du sein en 5 fractions (ultra-hypofractionnement)

CONTEXTE

Le présent document ainsi que les constats qu'il énonce ont été rédigés par l'INESSS en concertation avec le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) dans une volonté d'évaluer les plus récentes données publiées en lien avec les pratiques de la radiothérapie pour le traitement du cancer du sein de stade précoce. L'objectif est de réaliser une recension des données publiées et de mobiliser les savoirs clés afin d'informer les décideurs publics et les professionnels de la santé et des services sociaux.

Depuis quelques années, le traitement standard du cancer du sein de stade précoce repose sur la chirurgie conservatrice suivie d'une radiothérapie hypofractionnée en 15 ou 16 fractions (40 - 42,5 Gy) et d'un traitement systémique au besoin. L'administration d'un traitement à fractionnement réduit (15 - 16 fractions) a permis de diminuer le nombre de visites en milieu de soins, l'utilisation des équipements d'irradiation et des ressources humaines par patient, ainsi que les coûts associés au traitement d'irradiation, sans que l'efficacité clinique et l'innocuité ne soient compromises comparativement au fractionnement de 50 Gy en 25 fractions. Une réduction supplémentaire du fractionnement (ultra-hypofractionnement en 5 fractions) pourrait accroître ces bénéfices si l'efficacité clinique et l'innocuité ne sont pas compromises.

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 aigüe:

- 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 aigüe 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 aigüe 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.

PRÉSENTATION DE LA DEMANDE

Au Canada, le cancer du sein est la néoplasie la plus fréquente et la deuxième plus importante cause de décès par cancer chez la femme. Il représente 25 % de tous les cancers diagnostiqués chez la femme [Comité consultatif de la Société canadienne du cancer, 2019]. La Société canadienne du cancer estimait qu'en 2020, 6 760 nouveaux cas de cancer du sein auraient été diagnostiqués au Québec (27 400 cas au Canada) et que 1 310 décès auraient été enregistrés (5 100 décès au Canada) [Brenner DR *et al.*, 2020].

Au Canada (à l'exclusion du Québec¹), le cancer du sein infiltrant est diagnostiqué à un stade précoce (opérable) chez 82 % des cas (stade I dans 47 % des cas, stade II dans 35 % des cas) [Comité consultatif de la Société canadienne du cancer, 2018]. Le taux de récurrence à distance (récurrence métastatique) à 15 ans des patientes initialement traitées pour un cancer du sein infiltrant de stade précoce est d'environ 38 % [EBCTCG, 2017]. Le taux de survie nette² à 5 ans des Canadiennes atteintes d'un cancer du sein est de 88 %, mais ce pronostic varie substantiellement en fonction du stade de la maladie au moment du diagnostic [Comité consultatif de la Société canadienne du cancer, 2019]. Selon la Société américaine du cancer, la survie relative à 5 ans est estimée à près de 100 % pour les cancers de stade I (T0N1mi ; T1N0-1mi), 93 % pour les cas de stade II (T0-2N1 ; T2-3N0), 72 % pour les cas de stade III (T0-4N2 ; T3-4N1 ; T4N0 ; N3) et de 22 % pour ceux de stade IV (métastatique) [Howlander *et al.*, 2018; American Cancer Society, 2017].

Pendant de nombreuses années, le traitement usuel pour un cancer du sein de stade précoce consistait en une chirurgie conservatrice du sein, suivi, pour la majorité des patientes, d'une irradiation complète du sein³, et d'une thérapie systémique appropriée (chimiothérapie, hormonothérapie et [ou] thérapie ciblée HER2). Pour le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant ou d'un carcinome canalaire *in situ*, la radiothérapie du sein a longtemps été constituée d'une irradiation de 50 Gy totaux administrée en 25 fractions réparties sur 5 semaines. Suivant les résultats des études cliniques de phase III (étude Canadienne de l'Ontario Cooperative Oncology Group et START B [Whelan *et al.*, 2010; Bentzen *et al.*, 2008]), les guides de pratique recommandent maintenant une irradiation du sein par hypofractionnement, c'est-à-dire une radiothérapie administrée à plus fortes doses par séance dans un nombre restreint de fractions (42,5 Gy/16 fractions ou 40 Gy/15 fractions) qui se traduit généralement par une plus courte période de traitement [BC Cancer, 2021; NCCN, 2021; Cardoso *et al.*, 2019; Excellence, 2018; Smith *et al.*, 2018; Radiologists, 2016]. Un tel traitement a

¹ Le registre canadien inclut les données sur le cancer du sein en fonction du stade pour toutes les provinces (à l'exclusion du Québec) pour la période de 2011 à 2015. Les données du Québec à cet effet sont compilées seulement depuis 2014.

² Le comité consultatif de la Société canadienne du cancer utilise maintenant le paramètre de survie nette plutôt que celui de survie relative.

³ L'omission de la radiothérapie peut être envisagée chez les patientes âgées de 65 ans et plus atteintes d'un cancer infiltrant de stade précoce à faible risque de récurrence répondant à tous les critères suivants : stade T1N0M0, grade 1 ou 2, récepteurs œstrogéniques positifs (RO+), marges chirurgicales négatives et disposées à suivre une hormonothérapie pendant au moins 5 ans (<https://inesss.algorithmes-onco.info/fr/algorithme10-consultation-version21#signet2271>).

démontré une efficacité clinique similaire, une toxicité aiguë plus faible, une amélioration de la qualité de vie et un profil de toxicité à long terme similaire ou avantage comparativement à une irradiation de 50 Gy en 25 fractions [Arsenault *et al.*, 2020; Whelan *et al.*, 2010; Bentzen *et al.*, 2008]. L'hypofractionnement permet aussi de réduire le nombre de visites en milieu hospitalier, l'utilisation des ressources humaines et matérielles nécessaires à l'administration du traitement, le coût sociétal qui y est associé et les coûts liés au déplacement pour les patientes [Irlabor *et al.*, 2020].

Dans un souci de réduire davantage le nombre de fractions administrées, des études cliniques à répartition aléatoire ont été menées afin d'évaluer l'efficacité clinique et l'innocuité de l'irradiation par ultra-hypofractionnement, c'est-à-dire une irradiation offerte en 5 fractions pour le traitement adjuvant des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce. Réduire davantage le nombre de visites en milieu de soins sans compromettre l'efficacité et l'innocuité du traitement serait bénéfique pour les raisons mentionnées ci-haut, particulièrement en période pandémique et (ou) en présence d'un nombre restreint d'effectifs.

En concertation avec le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), l'INESSS a initié la production d'une réponse rapide concernant l'efficacité et l'innocuité d'une radiothérapie ultra-hypofractionnée administrée en 5 fractions comparativement à un hypofractionnement standard de 40 - 42,5 Gy en 15 - 16 fractions ou à un fractionnement de 50 Gy en 25 fractions.

MÉTHODOLOGIE

Question décisionnelle

Devrait-on recommander l'utilisation de la radiothérapie du sein complet administrée en 5 fractions (ultra-hypofractionnement) pour le traitement adjuvant du cancer du sein de stade précoce? Si oui, pour quel type de patientes?

Questions d'évaluations spécifiques (dimension clinique)

Pour le traitement du cancer du sein de stade précoce:

Efficacité

1. Quelle est l'efficacité d'une radiothérapie adjuvante ultra-hypofractionnée en 5 fractions?

Toxicité tardive

2. Quels sont les effets indésirables et la toxicité tardive associés à une radiothérapie adjuvante ultra-hypofractionnée en 5 fractions ?

Toxicité aigüe

3. Quelle est la toxicité aigüe associée à une radiothérapie adjuvante ultra-hypofractionnée en 5 fractions ?

Qualité de vie

4. Quel est l'impact d'une radiothérapie adjuvante ultra-hypofractionnée en 5 fractions sur la qualité de vie?

Question d'évaluation spécifique (dimension économique)

5. Quel est l'impact économique pour le système de santé de l'utilisation d'une radiothérapie adjuvante ultra-hypofractionnée en 5 fractions ?

Les dimensions organisationnelles, socioculturelles, populationnelles et économiques ont été considérées suivant la revue de la littérature et les différentes consultations effectuées (enjeux d'accès, enjeux économiques).

Revue de la littérature

Repérage des publications

Littérature scientifique :

- La stratégie de recherche et le repérage des documents tirés de la littérature scientifique ont été réalisés le 21 octobre 2021 en collaboration avec une conseillère en information scientifique. La recherche a été effectuée dans les bases de données bibliographiques MEDLINE, Embase et Cochrane Database of Systematic Reviews de la collection EBM Reviews en utilisant les mots clés listés à l'[annexe A](#).
- Les listes de références des documents retenues ont été consultées afin de repérer d'autres publications admissibles. Les liens *similar articles* et *cited by* de l'interface PubMed ont été consultés pour chacune des publications scientifiques ainsi que des revues narratives pertinentes.

Littérature grise :

- Une recherche dans Google a été faite avec les mots-clés mentionnés à l'[annexe A](#) (langue française et anglaise).
- Les sites Internet des organismes consultés sont présentés à l'[annexe B](#).

Sélection des publications

- La sélection des publications a été faite à partir du titre et du résumé des documents provenant de la revue systématique et d'une stratégie de recherche effectuée par une seule professionnelle scientifique.
- La sélection à partir de la lecture complète des articles scientifiques permettant de répondre aux questions d'évaluation a été faite par une professionnelle scientifique et validée par un second.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion de la littérature scientifique sont présentés au [tableau C-1](#) (annexe C).
- Pour la dimension clinique, seuls les essais contrôlés randomisés (ECR) et les revues systématiques avec méta-analyse ont été retenus ([figure C-1 ; annexe C](#)). Les études observationnelles, les revues narratives, les commentaires, les éditoriaux, les protocoles, les séries de cas et les études de cas n'ont pas été retenus ([tableau C-2; annexe C](#)).
- Suivant la sélection des études, il a été convenu que les guides de pratique produits avant la publication de l'étude FAST (suivi à 10 ans) et (ou) de l'étude FAST-Forward (suivi à 5 ans), toutes deux publiées en 2020, ne seraient pas considérés.

Extraction des données et synthèse

- L'extraction des données et l'évaluation de la qualité méthodologique ([annexe D](#)) ont été effectuées par une professionnelle scientifique, validées par un second professionnel en cancérologie. L'outil CASP a été utilisé pour l'évaluation de la qualité méthodologique des études. Les questions de l'outil CASP ont été appliquées à chacun des paramètres d'évaluation des études (lorsqu'applicable).
- L'extraction des recommandations cliniques publiées a été réalisée par une professionnelle scientifique et validée par un second. Les recommandations rédigées en anglais ont été traduites en français (traduction libre). Une synthèse narrative a été effectuée en soulignant les similitudes et les divergences entre les différentes positions et informations recensées.

Processus consultatifs

Perspective des experts

Un groupe d'experts composé de radio-oncologues a été sollicité pour la relecture du présent document afin d'assurer la pertinence clinique ainsi que l'acceptabilité professionnelle et sociale du produit livré, et ce, en fournissant des informations et des opinions sur le sujet. Les commentaires recueillis auprès des experts ont été analysés, synthétisés et intégrés au document. La version finale du document témoigne de ce processus consultatif, mais n'engage pas la responsabilité des personnes consultées.

Pour ce rapport, les experts suivants ont été consultés :

D^r Michael Yassa, radio-oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont (CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal)

D^{re} Valérie Théberge, radio-oncologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec – Université Laval)

D^r Pierre Rousseau, radio-oncologue, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

D^r Tarek Hijal, radio-oncologue, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), constitué d'hémo-oncologues, de radio-oncologues, de chirurgiens oncologues et de pharmaciens, a été convoqué afin de participer à une consultation virtuelle. Un professionnel scientifique a présenté les résultats de la littérature scientifique et des lignes directrices des autres pays. Les membres se sont ensuite prononcés sur la synthèse des données recueillies par l'INESSS et ont partagé leurs connaissances et expertises tout en émettant des commentaires et en soulevant des enjeux cliniques. La formulation des recommandations a été faite en tenant compte de l'applicabilité dans les contextes réels d'implantation. Les échanges et constats ont été documentés par un professionnel scientifique dans des comptes rendus de réunion. Les membres ont également été invités à participer à la révision du document.

Président

D^r Félix Couture, hématologue et oncologue médical, Hôtel-Dieu de Québec, CHU de Québec, Université Laval

Membres

D^r Jean-Sébastien Aucoin, hématologue et oncologue médical, Centre hospitalier affilié universitaire régional, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec

M. Philippe Bouchard, pharmacien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal

D^r Alexis Bujold, radio-oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal

D^r Normand Gervais, chirurgien oncologue, Centre hospitalier régional du Grand-Portage, CIUSSS du Bas-Laurent, secteur Rivière-du-Loup

M^{me} Marie-Pascale Guay, pharmacienne, Hôpital général juif, CIUSSS du Centre-Ouest-de-Île-de-Montréal

D^r Bernard Lespérance, hématologue et oncologue médical, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-Île-de-Montréal

M^{me} Nathalie Letarte, pharmacienne, centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), représentante du Programme de gestion thérapeutique des médicaments

D^r Ari Meguerditchian, chirurgien oncologue, Hôpital Royal Victoria, CUSM

D^r Jean-François Ouellet, chirurgien oncologue, Hôtel-Dieu de Québec, CHU de Québec, Université Laval

D^r Benoit Samson, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles-Lemoyne, CISSS de la Montérégie-Centre

M^{me} Mélanie Simard, pharmacienne, Hôpital de l'Enfant-Jésus et nouveau complexe hospitalier (NCH) - CHU de Québec – Université Laval

D^r François Vincent, radio-oncologue, Centre hospitalier affilié universitaire régional, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec

Pour l'ensemble des experts consultés, les conflits d'intérêts et de rôles ont été déclarés et gérés conformément à la *Politique de prévention, d'identification, d'évaluation et de gestion des conflits d'intérêts et de rôles des collaborateurs de l'INESSS*.

Les auteurs de la réponse-rapide déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts ou de rôle relatif à l'objet de l'évaluation; aucun financement externe n'a été obtenu pour sa réalisation.

Aucun conflit d'intérêts n'a été relevé chez les experts consultés et les membres du CEPO.

Perspective des patientes

Aucune consultation ni recherche de la littérature spécifique à la perspective des patients concernant l'utilisation de l'ultra-hypofractionnement du sein complet n'a été réalisée dans le cadre de cette réponse-rapide. La perspective des patients pourrait être évaluée ultérieurement et conjointement au volet portant sur l'irradiation partielle du sein.

Validation et assurance qualité

Une validation du contenu du document a été effectuée par la coordination scientifique et la direction responsable de sa production. Une validation de la cohérence avec le gabarit de réponse rapide et de la transparence des aspects méthodologiques a été réalisée sous la responsabilité de la Vice-présidence scientifique de l'INESSS par le Bureau – Méthodologie et éthique.

SOMMAIRE DES RÉSULTATS

État actuel des connaissances scientifiques

Dimension clinique (sections 1, 2, 3 et 4)

- La recension des études scientifiques a permis d'identifier trois études cliniques à répartition aléatoire (études [FAST-Forward](#), [FAST](#) et [YO-HAI5](#)) ayant donné lieu à 5 publications [Van Hulle *et al.*, 2021; Brunt *et al.*, 2020; Murray Brunt *et al.*, 2020; Brunt *et al.*, 2016; Agrawal *et al.*, 2011]. Les différentes dimensions rapportées pour chacune des études sélectionnées sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1 Dimensions évaluées pour chacune des études cliniques sélectionnées

Dimensions	FAST-FORWARD	FAST	YO-HAI5
1 - Efficacité clinique	X	X	
2a - Toxicité tardive (photo)	X	X	
2b - Toxicité tardive (clinicien)	X	X	
2c - Toxicité tardive (patiente)	X		
3 - Toxicité aiguë	X	X	X
4 – Détérioration de la qualité de vie à court terme			X

Dimension économique (section 5)

- Une étude canadienne a évalué les coûts directs d'un ultra-hypofractionnement en 5 fractions comparativement à un hypofractionnement de 42,5 Gy en 15 - 16 fractions [Yaremko *et al.*, 2021].

Dimension clinique

Sommaire des études recensées

Étude FAST-Forward

- L'étude FAST-Forward est une étude de non-infériorité de phase III, réalisée dans 50 centres au Royaume-Unis ayant pour objectif d'évaluer si une radiothérapie adjuvante offerte en 5 fractions administrée sur cinq jours consécutifs (26 Gy ou 27 Gy total) était non inférieure à un hypofractionnement de 40 Gy en 15 fractions en termes de contrôle tumoral. L'administration d'une surimpression du lit tumoral (10 Gy en 5 fractions ou 16 Gy en 8 fractions administrés de façon subséquente)

était possible au besoin, si celle-ci avait été déclarée avant la *randomisation*. La première publication a rapporté les résultats de toxicité aigüe (érythème, œdème, desquamation) [Brunt *et al.*, 2016], alors que la deuxième publication a présenté les résultats d'efficacité (récidive, survie), de changements dans l'apparence du sein (évalués par photographies) et de toxicité tardive (toxicité cutanée du sein évaluée par le clinicien ou la patiente, toxicité cardiaque/pulmonaire) après un suivi de 5 ans [Murray Brunt *et al.*, 2020].

- L'étude a inclus 4 096 patientes en intention de traiter (la répartition aléatoire avait été réalisée sur 4 110 patientes) âgées de 25 à 90 ans (âge médian de 61 ans) atteintes d'un cancer du sein infiltrant majoritairement à faible risque (T1-2 [98 %], N0 [82 %], RO+HER2- [82 %], grade 1-2 [71 %]) suivant une chirurgie conservatrice du sein (93 %) ou une mastectomie (6,4 %). Les patientes avec de l'envahissement lymphovasculaire (13,8 %), celles qui devaient recevoir un traitement de chimiothérapie (25,1 %) ou qui nécessitaient une surimpression séquentielle du lit tumoral (*sequential boost*, 24,7 %) pouvaient être incluses dans l'étude. Les patientes devant recevoir une irradiation des aires ganglionnaires ne pouvaient participer à l'étude. Un amendement au protocole a permis d'exclure les patientes à très faible risque de récurrence : âgées de 65 ans et plus, pT1N0M0, grade 1-2, RO+HER2-. Un sommaire des caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude et des traitements de radiothérapie administrés sont présentés au [tableau 2](#).
- Une stratification en fonction du centre de radiothérapie et du niveau de risque (élevé [âge < 50 ans et grade 3] ou faible [âge ≥ 50 ans et grade 1-2]) a été réalisée à la *randomisation*. Les caractéristiques cliniques et pathologiques des patientes étaient similaires entre les groupes à l'étude. L'observance au traitement alloué a été de 99 % (4 056 / 4 096 patientes en intention de traiter).
- Le critère d'évaluation principal de l'étude FAST-Forward était le contrôle tumoral local (récurrence ipsilatérale ou nouveau primaire dans le sein). Le groupe à l'étude était considéré comme non-inférieur au groupe contrôle si la limite supérieure de l'intervalle de confiance pour l'écart du taux de récurrence ipsilatérale n'excédait pas par plus de 1,6 % celui du groupe contrôle attendu à 2 %.
- Les critères d'évaluation secondaires préséparés étaient les changements dans l'apparence du sein et la toxicité cutanée tardive au niveau du sein causés par l'irradiation ainsi que la récurrence locorégionale, la récurrence à distance, la survie sans maladie et la survie globale.
- Les patientes qui avaient reçu une chirurgie conservatrice du sein étaient éligibles à une sous-étude qui évaluait les changements dans l'apparence du sein à partir de photographies. Les images prises avant la radiothérapie (après la chirurgie) ont été disponibles pour 1 309 des 3 832 (34 %) patientes qui ont reçu une chirurgie conservatrice du sein. Les images à 2 ans et 5 ans ont été évaluées pour 1 267 (33 %) et 875 (23 %) de ces patientes, respectivement.

- Deux sous-études *randomisées* ont fait l'évaluation de la toxicité aiguë. Elles ont inclus 349 des 4 096 patientes (8,5 %) de l'étude (sous-étude 1 : 189 patientes incluses [147 évaluées] ; sous-étude 2 : 160 patientes incluses [137 évaluées]). La sous-étude 2 a inclus uniquement des patientes qui n'avaient pas reçu une surimpression du lit tumoral tandis que 13 % des patientes de la sous-étude 1 en avaient reçu une.

Considérations et limites

- Compte tenu de la nature du traitement, il n'était pas possible de mener l'essai à l'aveugle dans cette étude, ni pour la patiente, ni pour les cliniciens. Par contre, l'analyse des changements dans l'apparence des seins (évalué à partir de photographies) a été réalisée à l'aveugle (identité du patient et traitement reçu) par trois cliniciens indépendants.
- L'évaluation des changements dans l'apparence du sein (à partir de photographies) et de la toxicité cutanée tardive au niveau du sein à 5 ans a été réalisée sur une fraction des patientes initialement incluses à l'étude (875 / 4 096 [21 %] des patientes pour l'analyse photographique, 3 024 / 4 096 [74 %] pour l'évaluation faite par le clinicien et 1 338 / 4 096 [33 %] pour l'évaluation faite par la patiente). L'information disponible ne précise pas si la proportion des patientes qui a reçu une surimpression du lit tumoral est demeurée similaire entre les traitements à l'étude au cours du suivi (initialement 25 % dans chaque groupe). Une disparité dans cette proportion pourrait affecter la comparaison entre les groupes pour cet indicateur (sauf pour l'induration à l'extérieur du lit tumoral). De plus, plus de 10 % des patientes n'ont pu être évaluées pour ces paramètres, rendant la puissance statistique inadéquate selon le plan statistique de l'étude.
- L'évaluation de la toxicité cutanée aiguë a été réalisée dans deux sous-études *randomisées* qui ont inclus 6,9 % de la population totale à l'étude. La proportion de patientes qui a reçu une surimpression du lit tumoral dans la sous-étude 1 a été de 14 % pour le groupe contrôle, de 17 % pour le groupe 27 Gy et de 8 % pour le groupe 26 Gy. Aucune analyse statistique n'a été réalisée sur ces données.
- L'évaluation de l'apparence des seins (toxicité) est gradée selon une échelle subjective. Les auteurs ont utilisé différentes façons de rapporter la toxicité tardive afin de contrôler cette limite.
- Il n'a pas été possible de déterminer si l'ultra-hypofractionnement en 5 fractions était bénéfique à un sous-groupe de patientes plus qu'à un autre (aucune analyse de sous-groupe pour l'âge, le grade de la tumeur, le statut des récepteurs hormonaux ou le traitement systémique) considérant le nombre restreint d'événements survenus au cours du suivi sur 5 ans.

Étude FAST

- L'étude FAST est une étude contrôlée à répartition aléatoire de phase III réalisée dans 18 centres au Royaume-Unis ayant pour objectif de déterminer si une radiothérapie adjuvante offerte en 5 fractions administrée de façon hebdomadaire (28,5 Gy ou 30 Gy total) procurait des changements dans l'apparence du sein (évalués à partir de photographies) comparable à un fractionnement de 50 Gy en 25 fractions. La première publication a rapporté les résultats de changement de l'apparence du sein à 2 ans, ainsi que la toxicité cutanée tardive au niveau du sein (atrophie, induration, œdème et télangiectasie) tel qu'évalué par le clinicien après un suivi de 3 ans [Agrawal *et al.*, 2011]. La deuxième publication a présenté les résultats de changements dans l'apparence du sein et la toxicité cutanée à 5 et 10 ans, ainsi que l'efficacité (survie globale et survie sans la maladie) après un suivi de 10 ans [Brunt *et al.*, 2020].
- L'étude a inclus 915 patientes âgées de 50 à 88 ans (âge moyen de 63 ans) atteintes d'un cancer du sein infiltrant de ≤ 3 cm sans atteinte ganglionnaire (T1-2N0M0) suivant une chirurgie conservatrice du sein avec marge de résection négative [Brunt *et al.*, 2020; Agrawal *et al.*, 2011]. Les patientes qui avaient une infiltration lymphatique, qui devaient recevoir un traitement de chimiothérapie ou qui nécessitaient une surimpression du lit tumoral ne pouvaient être incluses dans l'étude. Un sommaire des caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude et des traitements radiologiques administrés sont présentés au [tableau 2](#).
- Une stratification en fonction du centre de radiothérapie a été réalisée à la *randomisation*. La distribution des patientes dans les groupes à l'étude a été homogène et l'observance au traitement alloué (intention de traité) a été de 98 % (899 / 915 patientes *randomisées*).
- Le critère d'évaluation principal de l'étude FAST était le changement de l'apparence du sein évalué à partir de photos prises à 2 ans et à 5 ans suivant la radiothérapie en comparaison à l'image prise avant la radiothérapie (post-chirurgie). Les critères d'évaluation secondaires préspecifiés étaient la toxicité tardive causée par l'irradiation telle qu'évaluée par le clinicien (réduction, induration, télangiectasie, œdème) et l'apparition d'une tumeur ipsilatérale (récidive ou apparition d'un nouveau cancer primaire dans le sein).

Considérations et limites

- Compte tenu de la nature du traitement, il n'était pas possible de mener l'essai à l'aveugle dans cette étude, ni pour la patiente, ni pour les cliniciens. Par contre, l'analyse des changements dans l'apparence des seins (évalué à partir de photographies) a été réalisée à l'aveugle (identité du patient et traitement reçu) par deux cliniciens indépendants.
- L'évaluation de l'apparence des seins était gradée selon une échelle subjective. L'analyse à 2 ans, effectuée dans la première publication, diffère substantiellement de celle effectuée dans la 2e publication. De plus, plus de 10 %

des patientes n'ont pu être évaluées pour ce paramètre à 2 et 5 ans, rendant la puissance statistique inadéquate selon le plan statistique de l'étude.

- Comme elles n'ont pas été récoltées dès le début de l'étude, les données de toxicité aiguë ont été analysées pour seulement 36 % des patientes. Les données de toxicité tardive du sein étaient disponibles pour 85 % et 43 % des patientes à 5 ans et 10 ans respectivement (perte de données aux suivis).
- L'étude FAST n'avait pas la puissance statistique pour évaluer formellement le contrôle tumoral. Cette étude ne peut donc être utilisée pour valider l'efficacité clinique d'une irradiation en 5 fractions.
- Le groupe contrôle de l'étude FAST n'est plus approprié à la réalité actuelle, car l'étude a été conçue à une époque où le traitement de radiothérapie conventionnel suivant une chirurgie conservatrice du sein consistait en une irradiation de 50 Gy en 25 fractions.

Étude YO-HAI5 [Van Hulle et al., 2021]

- L'étude YO-HAI5 est une étude contrôlée à répartition aléatoire réalisée au Ghent University Hospital en Belgique ayant pour objectif de déterminer si une radiothérapie adjuvante offerte en 5 fractions administrée sur 10 - 12 jours (28,5 Gy total +/- surimpression simultanée) permet d'obtenir un résultat cosmétique comparable à un hypofractionnement de 40 Gy en 15 fractions (+/- surimpression simultanée). La publication est une analyse intermédiaire réalisée sur 200 patientes (400 patientes sont à recruter). Elle présente les résultats de toxicité aiguë et les données de qualité de vie évaluée par le clinicien jusqu'à 2 à 4 semaines suivant la dernière séance de radiothérapie.
- L'analyse a inclus 200 patientes âgées de 18 ans ou plus (âge médian de 60 ans) atteintes d'un cancer du sein infiltrant non métastatique de $\leq 3,5$ cm sans atteinte ganglionnaire suivant une chirurgie conservatrice du sein avec marge de résection négative. Les patientes qui devaient recevoir un traitement de chimiothérapie (24,5 %) pouvaient être incluses dans l'étude. Un sommaire des caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude et des traitements radiologiques administrés sont présentés au [tableau 2](#).
- Le paramètre d'évaluation principal de l'étude YO-HAI5 était la rétraction mammaire tardive évaluée 2 ans suivant la radiothérapie (non publié à ce jour). Les paramètres d'évaluation secondaires rapportés dans la publication de 2021 étaient la toxicité aiguë au niveau du sein (tous grades) et la qualité de vie des patientes. Les autres paramètres d'évaluation secondaires (non publiés à ce jour) sont la toxicité tardive autre que la rétraction mammaire, la fatigue, le résultat cosmétique, la qualité de vie, le ratio coût/efficacité, le contrôle tumoral locorégional et à distance, ainsi que les paramètres dose/volume des organes à risque et du lit tumoral.

- L'évaluation de la toxicité aiguë a été rapportée à l'aide de système de gradation de la toxicité Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), alors que la qualité de vie a été évaluée avec le questionnaire European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 30-item Quality of Life (QLQ-30).

Considérations et limites

- L'analyse publiée est une analyse intermédiaire effectuée sur la moitié des patientes à recruter et porte uniquement sur la qualité de vie lors du traitement radiologique et jusqu'à 2 – 4 semaines suivant le traitement (suivi à très court terme) ;
- L'évaluation de toxicité aiguë est gradée selon une échelle subjective.
- Les auteurs mentionnent utiliser l'échelle CTCAE pour évaluer la toxicité aiguë. Par ailleurs, les résultats présentés ont été subdivisés selon le type d'effet secondaire (œdème, dermatite, desquamation) plutôt que selon l'échelle globale CTCAE.

Tableau 2 Caractéristiques cliniques et pathologiques des patientes incluses dans les études et traitements de radiothérapie administrés

		FAST-FORWARD			FAST			YO-HAI5	
Type d'étude		ECR de phase III, non-infériorité, multicentrique			ECR de phase III, comparative, multicentrique			ECR, comparative. Un centre	
Patientes	n	4 096			915			200	
	Âge	Médian: 61 ans (25 - 90)			Moyen: 63 ans (50 - 88)			Médian: 61 ans (26 - 84)	
Caractéristiques cliniques des patientes									
TNM		T1-3N0-1M0 (N+1: 18,9 %; T1-2: 98 %)			T1-2N0M0 (T: 0,05-3,0 cm)			T1-2N0M0 (T: 0,1-3,5 cm)	
Grade 1-2		72 %			89 %			81 %	
RO+		89 %			nd (88 % avec hormono adj)			69 %	
Traitement à l'étude									
Doses de RT		40 Gy	27 Gy	26 Gy	50 Gy	30 Gy	28,5 Gy	40 Gy	28,5 Gy
Fractionnement		15 frac.	5 frac.	5 frac.	25 frac.	5 frac.	5 frac.	15 frac.	5 frac.
Durée du traitement		21 j.	5 j.	5 j.	5 sem.	5 sem	5 sem	21 j.	10-12 j.
Autres traitements administrés									
Surimpression du lit tumoral		Oui pour 25 % des patientes, (séquentiel) 10 Gy/5 fractions ou 16 Gy/8 fractions (au choix du clinicien)			Non (critère d'exclusion)			Oui pour 90,5 % des patientes (simultané) Groupe contrôle : 46,8 Gy/15 Fractions Groupe 5-fractions : 31 Gy/5 fractions	
Chirurgie reçue		CCS : 93,6 %; Mastectomie : 6,4 % Reconstruction : 0,6 %			CCS à 100 %			CCS à 100 %	

CCS : chirurgie conservatrice du sein; ECR : étude clinique *randomisée*; Gy : gray; n : nombre de patientes; RO : récepteurs oestrogéniques.

1. Aucune irradiation ganglionnaire ne devait être prescrite pour que les patientes avec atteinte ganglionnaire (N1) soient incluses à l'étude.

Résultats

1. Efficacité clinique

Des données d'efficacité clinique ont été répertoriées dans l'étude FAST-Forward (paramètre d'évaluation principal et secondaire) et dans l'étude FAST (paramètre d'évaluation secondaire) [Brunt *et al.*, 2020; Murray Brunt *et al.*, 2020]. Un sommaire des résultats est présenté dans le [tableau 3](#).

Tableau 3 Efficacité clinique de l'ultra-hypofractionnement (radiothérapie administrée en 5 fractions)

ÉTUDE	INDICATEUR		FRACTIONNEMENT			RRI [IC 95 %], Δ [IC 95 %] ¹ B vs A	RRI [IC 95 %], Δ [IC 95 %] ¹ C vs A	IMPLICATION CLINIQUE
			A) 40 GY / 15 frac. n = 1 361	B) 27 GY / 5 frac. n = 1 367	C) 26 GY / 5 frac. n = 1 368			
FAST-Forward [Murray Brunt <i>et al.</i> , 2020] Âge médian : 61 ans (29-90) Cancer du sein infiltrant pT1-2 : 98 % N+ : 18,9 % Mastectomie : 6,7 % Boost séquentiel + : 25,1 % Suivi médian : 71,5 mois	Récidive ipsilatérale (locale) à 5 ans ^{1,2*}		2,1 %	1,7 %	1,4 %	Population IDT 0,86 [0,51–1,44], p = 0,56 Δ -0,3 % [-1,0–0,9], p de NI = 0,0022 ³	Population IDT 0,67 [0,38–1,16], p = 0,15 Δ -0,7 % [-1,3–0,3], p de NI = 0,00019 ³	26 ou 27 Gy en 5 fractions non inférieur à 40 Gy en 15 fractions.
	Récidive locorégionale à 5 ans ¹		2,8 %	2,3 %	1,8 %	0,80 [0,51-1,25], p = 0,33	0,66 [0,41-1,06], p = 0,083	26 ou 27 Gy en 5 fractions non significativement différents de 40 Gy en 15 fractions.
	Récidive à distance à 5 ans ¹		3,8 %	4,7 %	5,1 %	1,16 [0,82-1,64], p = 0,41	1,27 [0,90-1,79], p = 0,17	26 ou 27 Gy en 5 fractions non significativement différents de 40 Gy en 15 fractions.
	Mortalité à 5 ans ¹		5,4 %	6,9 %	5,6 %	1,12 [0,85-1,48], p = 0,42	0,96 [0,72-1,28], p = 0,78	26 ou 27 Gy en 5 fractions non significativement différents de 40 Gy en 15 fractions.
			A) 50 GY / 25 frac. n = 302	B) 30 Gy / 5 frac. n = 308	C) 28,5 Gy / 5 frac. n = 305			
FAST [Brunt <i>et al.</i> , 2020] Âge médian : 62,9 ans (50-88) Cancer du sein infiltrant pT1-2 (≤ 3 cm), N0 Post CCS Suivi médian : 9,9 ans	Récidive ipsilatérale ^{1,4}	À 5 ans	0,7 %	1,0 %	0,4 %	1,36 [0,30-6,06], p = nd	1,35 [0,30-6,05], p = nd	L'étude FAST n'avait pas la puissance statistique pour évaluer ces paramètres. Les données sont présentées à titre indicatif.
		À 10 ans	0,7 %	1,4 %	1,7 %			
	Récidive locorégionale à 10 ans ⁵		1,7 %	1,0 %	2,3 %	nd	nd	
	Récidive à distance à 10 ans ⁵		5,6 %	4,9 %	4,9 %	nd	nd	
	Mortalité à 10 ans ⁵		9,9 %	10,7 %	10,8 %	nd	nd	

Δ : écart absolu du taux estimé d'événement ; CCS : chirurgie conservatrice du sein ; Frac. : fraction; IDT : analyse en intention de traiter; n : nombre de patientes; nd. : non disponible ; NI : non-inférieur ; RRI : rapport de risque instantané (*hazard ratio*).

1. Incidence cumulative estimée à 5 ans ou 10 ans, et rapport de risque instantané (*hazard ratio*) au suivi médian estimés à partir d'une analyse Kaplan-Maier.
2. Données pour la population en intention de traiter. L'analyse per protocole (99 % de la population en intention de traiter) a été similaire (27 Gy : Δ -0,4 % [-1,0–0,8], p de NI = 0,0017; 26 Gy : Δ -0,6 % [-1,2–0,4], p de NI = 0,00037).
3. La marge de non-infériorité définie pour la limite supérieure de l'intervalle de confiance pour l'écart du taux de récurrence locale était de + 1,6 %. Le p de non-infériorité réfère à la probabilité d'accepter à tort que le groupe expérimental soit inférieur au groupe contrôle ; un p < 0,025 signifie que la non-infériorité du groupe expérimental est reconnue.
4. Paramètre d'évaluation secondaire. L'étude FAST n'avait pas la puissance statistique pour évaluer le contrôle tumoral.
5. Les données de récurrence locorégionale, de récurrence à distance et de mortalité ne sont pas des paramètres d'évaluation primaires ou secondaires prédéfinies et sont présentées à titre indicatif.

* Paramètre d'évaluation primaire.

Caractère gras : résultats significatifs.

Étude FAST-Forward

- Les données de contrôle local (récidive ipsilatéral ou nouveau primaire dans le sein pour une maladie infiltrante ou un carcinome canalaire *in situ*), de récidive régionale (axillaire, supraclaviculaire, chaîne mammaire interne), de métastase à distance et de mortalité ont été recueillies avec un suivi médian de 71,5 mois.
- L'incidence de la récidive ipsilatérale du groupe à l'étude (ultra-hypofractionnement) était considérée comme non-inférieure au groupe contrôle (40 Gy en 15 fractions) si la limite supérieure de l'intervalle de confiance pour l'écart du taux de récidive ipsilatérale n'excédait pas par plus de 1,6 % celui du groupe contrôle attendu à 2 %.
- Les données à 5 ans ont montré qu'une irradiation ultra-hypofractionnée en 5 fractions (26 et 27 Gy), administrée sur une semaine, est non inférieure à un hypofractionnement de 40 Gy en 15 fractions en termes de récidive locale et n'est pas significativement différente d'un hypofractionnement de 40 Gy en 15 fractions en termes de récidive locorégionale, de récidive à distance et de mortalité.

Étude FAST

- Les données de contrôle local (récidive ipsilatéral ou nouveau foyer tumoral local pour une maladie infiltrante ou un carcinome canalaire *in situ*), de récidive régionale (axillaire, supraclaviculaire, chaîne mammaire interne), de métastase à distance et de mortalité à 5 ans et 10 ans ont été recueillies après un suivi médian de 9,9 ans.
- L'étude FAST n'avait pas la puissance statistique pour comparer l'efficacité clinique entre les groupes. Les données présentées au tableau 1 suggèrent une efficacité clinique similaire entre les différents traitements.

Seules les données de l'étude FAST-Forward possèdent une validité statistique en termes de contrôle tumoral. Globalement, l'administration d'un ultra-hypofractionnement en 5 fractions (26 - 27 Gy [FAST-Forward]) a présenté une efficacité clinique similaire à un hypofractionnement de 40 Gy en 15 fractions.

2. Toxicité tardive

La toxicité tardive inclut les changements dans l'apparence du sein évalués par photographies ([tableau 4](#)), les symptômes au niveau du sein dont la déformation du sein, l'atrophie, l'induration, l'œdème la télangiectasie et l'inconfort ([tableau 5](#)), ainsi que les dommages radio-induits possibles au cœur et au poumon. Les résultats de ces analyses sont présentés dans les trois sous-sections suivantes.

2a. Changements dans l'apparence du sein (photographique)

Des données de changement dans l'apparence du sein, évaluée à partir de photographies, ont été répertoriées dans l'étude FAST-Forward (paramètre d'évaluation secondaire) et dans l'étude FAST (paramètre d'évaluation principal) [Brunt *et al.*, 2020; Murray Brunt *et al.*, 2020]. Un sommaire des résultats est présenté dans le [tableau 4](#).

Tableau 4 Changements dans l'apparence du sein (photographique) suivant une irradiation complète du sein

ÉTUDE	INDICATEUR	FRACTIONNEMENT						RC [IC 95 %] B vs A ² , IMPLICATION CLINIQUE	RC [IC 95 %] C vs A ² , IMPLICATION CLINIQUE
		A) 40 GY / 15 frac.		B) 27 GY / 5 frac.		C) 26 GY / 5 frac.			
FAST-Forward [Murray Brunt <i>et al.</i> , 2020] Mastectomie : 0 % Boost + : nd ¹	Changements dans l'apparence du sein (photographique) Modérés / importants	À 2 ans n = 411 / 1 361	À 5 ans n = 283 / 1 361	À 2 ans n = 429 / 1 367	À 5 ans n = 308 / 1 367	À 2 ans n = 427 / 1 368	À 5 ans n = 284 / 1 368	2,29 [1,60-3,27], p < 0,0001 Désavantage significatif avec la dose de 27 Gy / 5 fractions.	1,26 [0,85-1,86], p = 0,24 Similaire avec la dose de 26 Gy / 5 fractions.
		8,5 %	12,0 %	15,6 %	26,9 %	10,8 %	13,0 %		
		A) 50 GY / 25 frac.		B) 30 GY / 5 frac.		C) 28,5 GY / 5 frac.			
FAST [Brunt <i>et al.</i> , 2020] CCS : 100 % Boost : 0 %	Changements dans l'apparence du sein (photographique)* Modérés / importants	À 2 ans n = 240 / 302	À 5 ans n = 198 / 302	À 2 ans n = 248 / 308	À 5 ans n = 212 / 308	À 2 ans n = 244 / 305	À 5 ans n = 205 / 305	1,64 [1,08-2,49], p = 0,019 Désavantage significatif avec la dose de 30 Gy / 5 fractions.	1,10 [0,70-1,71], p = 0,686 Similaire avec la dose de 28,5 Gy / 5 fractions.
		9,6 %	17,7 %	17,3 %	24,6 %	11,9 %	19,0 %		

CCS : chirurgie conservatrice du sein ; Frac. : fraction ; Gy : Gray ; n : nombre de patientes ; RC : rapport des cotes (*odds ratio*).

1. La proportion de patientes qui ont reçu une surimpression du lit tumoral (*boost*) est inconnue puisque seule une fraction du nombre total de patientes était présente dans l'analyse.
Cette proportion représente 25 % des patientes en intention de traiter.

2. Dans l'analyse de FAST-Forward, le seuil de significativité était fixé à $p < 0,005$ pour les analyses de toxicité tardives, alors qu'il était de $p = 0,05$ pour l'étude FAST.

*Paramètre d'évaluation primaire

Caractère gras : résultats significatifs.

Étude FAST-Forward

- Les changements dans l'apparence du sein étaient évalués à l'aveugle par 3 observateurs qui comparaient les photographies prises à 2 ans ou 5 ans suivant la radiothérapie aux images préradiothérapie (post chirurgie). L'ampleur du changement était classée selon une échelle qualitative à 3 points : aucun changement, changement faible ou changement important.
- Parmi les 1 737 patientes qui ont consenti à participer à la sous étude photographique (sur un total de 4 096 patientes), les images de 1 309 patientes qui avaient reçu une chirurgie conservatrice étaient disponibles avant la radiothérapie. Les changements dans l'apparence du sein ont pu être mesurés pour 1 267 (31 %) et 875 (21 %) de ces patientes à 2 et 5 ans respectivement.
- Comparativement à un hypofractionnement de 40 Gy administré en 15 fractions, l'administration d'une dose de radiation de 27 Gy a mené à plus de changements cosmétiques modérés ou importants du sein ($p < 0,0001$), alors que l'effet de l'irradiation de 26 Gy en 5 fractions n'a pas été significativement différent du groupe contrôle ($p = 0,24$).

Étude FAST

- Les changements dans l'apparence du sein étaient évalués à l'aveugle par 2 observateurs qui comparaient les photographies prises à 2 ans ou 5 ans suivant la radiothérapie aux images préradiothérapie (post-chirurgie). L'ampleur du changement était classée selon une échelle qualitative à 3 points : aucun changement, changement faible ou changement important.
- Le changement dans l'apparence du sein a pu être mesuré pour 732 des 901 (81 %) patientes évaluables à 2 ans et pour 615 des 862 patientes (71 %) à 5 ans.
- Comparativement à un fractionnement conventionnel de 50 Gy administré en 25 fractions, l'administration d'une dose de radiation de 30 Gy a mené à plus de changements modérés ou importants ($p = 0,019$), alors que l'effet de l'irradiation de 28,5 Gy en 5 fractions n'a pas été significativement différent du groupe contrôle ($p = 0,686$).

2b. Toxicité tardive évaluée par le clinicien

La toxicité tardive au niveau du sein, évaluée par un clinicien lors des suivis annuels, a été répertoriée dans l'étude FAST-Forward (paramètre d'évaluation secondaire) et dans l'étude FAST (paramètre d'évaluation secondaire) [Brunt *et al.*, 2020; Murray Brunt *et al.*, 2020]. Un sommaire des résultats selon trois méthodes de mesure différentes est présenté dans le [tableau 5](#) (analyse longitudinale) ainsi qu'à l'annexe E ([tableau E-1](#) [analyse transversale] et [E-2](#) [analyse de type survie]).

Tableau 5 Analyse longitudinale de la toxicité cutanée tardive suivant une irradiation adjuvante complète du sein telle qu'évaluée par les cliniciens

ÉTUDE	INDICATEUR		FRACTIONNEMENT			RC [IC 95 %] B vs A ⁵	RC [IC 95 %] C vs A ⁵	IMPLICATION CLINIQUE
			A) 40 GY / 15 frac. Suivis totaux : 5 712–6 121	B) 27 GY / 5 frac. Suivis totaux : 5 943–6 303	C) 26 GY / 5 frac. Suivis totaux : 5 930–6 327			
	Toxicité modérée/importante							Comparativement à 40 Gy en 15 fractions :
FAST-Forward [Murray Brunt <i>et al.</i> , 2020] Âge médian : 61 ans (29-90) Cancer du sein infiltrant pT1-2 : 98 % N+ : 18,9 % Mastectomie : 6,7 % Boost + : 25,1 % Suivi médian : 71,5 mois	Toxicité cutanée tardive globale ¹	À 5 ans ²	9,9 %	15,4 %	11,8 %	RR = 1,55 [1,22– 1,97], p = 0,003	RR = 1,19 [0,93– 1,53], p = 0,17	Toxicité accrue avec 27 Gy / 5 fractions à l'exception de la télangiectasie et de l'inconfort au sein; Toxicité similaire avec 26 Gy / 5 fractions pour tous les indicateurs évalués.
		Sur 5 ans ³	10,6 %	15,9 %	12,2 %	1,55 [1,32–1,83], p < 0,0001	1,12 [0,94–1,34], p = 0,20	
		Incidence cumulative à 5 ans ⁴	26,8 %	35,1 %	28,5 %	RRI = 1,41 [1,23–1,62], p < 0,001	RRI = 1,09 [0,95– 1,27], p = 0,22	
	Déformation du sein	Sur 5 ans ³	4,0 %	6,1 %	5,0 %	1,51 [1,15–1,97], p = 0,0028	1,20 [0,91–1,60], p = 0,019	
	Atrophie		5,8 %	8,5 %	6,2 %	1,50 [1,20–1,88], p = 0,0004	1,05 [0,82–1,33], p = 0,71	
	Induration au lit tumoral		3,2 %	5,1 %	4,0 %	1,56 [1,19–2,05], p = 0,0013	1,19 [0,90–1,59], p = 0,23	
	Induration ext. au lit tumoral		0,8 %	2,3 %	1,6 %	2,79 [1,74–4,50], p < 0,0001	1,90 [1,15–3,14], p = 0,013	
	Œdème		1,5 %	3,4 %	2,4 %	2,18 [1,57–3,03], p < 0,0001	1,47 [1,03–2,09], p = 0,032	
	Télangiectasie		1,0 %	1,6 %	1,6 %	1,68 [1,07–2,65], p = 0,025	1,53 [0,96–2,43], p = 0,070	
Inconfort	3,8 %		4,3 %	4,0 %	1,10 [0,86–1,40], p = 0,44	0,98 [0,76–1,26], p = 0,86		

ÉTUDE	INDICATEUR		FRACTIONNEMENT			RC [IC 95 %] B vs A ⁵	RC [IC 95 %] C vs A ⁵	IMPLICATION CLINIQUE
			A) 50 GY / 25 frac. Suivis totaux : 2 252–2 255	B) 30 GY / 5 frac. Suivis totaux : 2 310–2 313	C) 28,5 GY / 5 frac. Suivis totaux : 2 265–2 269			
	Toxicité modérée/importante							Comparativement à 50 Gy en 25 fractions :
FAST [Brunt <i>et al.</i> , 2020] Âge moyen : 62,9 ans (50-88) Cancer du sein infiltrant pT1-2 (≤ 3 cm), NO Post CCS Suivi médian : 9,9 ans (8,3-10,1)	Toxicité cutanée tardive globale ⁶	À 5 ans ²	7,5 %	18,0 %	9,9 %	RR = 2,40 [1,45– 3,97], p < 0,001	RR = 1,32 [0,75– 2,34], p = 0,349	Toxicité accrue avec 30 Gy / 5 fractions pour tous les indicateurs évalués; Toxicité similaire avec 28,5 Gy / 5 fractions pour tous les indicateurs sauf l'incidence cumulative à 10 ans.
		À 10 ans ²	9,1 %	18,4 %	14,6 %	RR = 2,03 [1,06– 3,89], p = 0,032	RR = 1,61 [0,81– 3,18], p = 0,184	
		Sur 10 ans ³	9,0 %	16,9 %	10,3 %	2,12 [1,55–2,89], p < 0,001	1,22 [0,87–1,72], p = 0,248	
		Incidence cumulative à 10 ans ⁴	33,6 %	50,4 %	47,6 %	RRI = 1,79 [1,37–2,34], p < 0,001	RRI = 1,45 [1,10– 1,91], p = 0,008	
	Atrophie	Sur 10 ans ³	7,1 %	12,3 %	7,7 %	1,88 [1,32–2,67], p < 0,001	1,11 [0,76–1,64], p = 0,589	
	Induration		1,5 %	3,4 %	2,4 %	2,39 [1,31-4,35], p = 0,004	1,67 [0,89–3,16], p = 0,112	
	Télangiectasie		0,9 %	2,3 %	0,7 %	2,68 [1,33-6,34], p = 0,025	0,78 [0,26-2,35], p = 0,656	
	Œdème		0,7 %	2,9 %	1,3 %	3,70 [1,86-7,35], p < 0,001	1,92 [0,91–4,07], p = 0,087	

CCS : chirurgie conservatrice du sein ; Frac. : fraction ; Gy : Gray ; n : nombre de patientes ; RC : rapport des cotes (*odds ratio*) ; RR : rapport de risque (*risk ratio*) ; RRI : rapport de risque instantané (*hazard ratio*).

Caractère gras : résultats statistiquement significatifs.

1. L'analyse globale inclut la déformation du sein, l'atrophie, l'induration, la télangiectasie, l'œdème et l'inconfort.
2. Analyse transversale à 5 ou 10 ans qui compare la prévalence d'avoir un évènement modéré ou important comparativement à un évènement léger ou absent (test de Fisher pour la comparaison des groupes). Voir [tableau E-1](#).
3. Analyse longitudinale comparant la prévalence d'avoir un évènement modéré ou important comparativement à un évènement léger ou absent en prenant en compte tous les suivis sur 5 ans (estimation prenant en compte le nombre d'années de suivi, test de Wald pour la comparaison des groupes). Voir [Tableau E-2](#).
4. Analyse Kaplan-Maier estimant l'incidence cumulative de la toxicité modérée ou importante au niveau des tissus normaux du sein pour la période du suivi.
5. Dans l'analyse de FAST-Forward, le seuil de significativité était fixé à $p < 0,005$ pour les analyses de toxicité tardives alors qu'il était de 0,05 pour l'étude FAST.
6. L'analyse globale inclut l'atrophie, l'induration, la télangiectasie, l'œdème et autres.

Étude FAST-Forward

- La toxicité tardive au niveau du sein a été évaluée par un clinicien 12 mois après l'entrée à l'étude et au suivi annuel des patientes. La déformation, l'atrophie, l'induration et la télangiectasie étaient évaluées au niveau du tissu mammaire ipsilatéral, alors que l'œdème et l'inconfort étaient évalués pour le sein ou la paroi thoracique. L'atteinte était gradée sur une échelle à 4 points : aucune, faible, modérée ou importante. Au moins une évaluation annuelle était disponible pour 97 % des patientes et 74 % des patientes ont été évaluées à 5 ans.
- L'analyse statistique de la toxicité tardive a été réalisée selon trois méthodes : 1) une analyse longitudinale qui prenait en compte tous les suivis faits au cours du temps (mesuré en utilisant le rapport de cotes [RC, *Odds ratio*]) ([tableau 5](#)); 2) une analyse transversale qui prenait en compte la mesure effectuée au suivi à 5 ans (mesuré en utilisant le risque relatif [RR]) ([annexe E : tableau E-1](#)); 3) Une analyse de survie utilisant la courbe Kaplan-Meier estimant l'incidence cumulative estimée à 5 ans à partir de l'intervalle avant la première toxicité (modéré ou importante) (mesuré en utilisant le rapport de risque relatif [RRI, *Hazard Ratio*]) ([annexe E : tableau E-2](#)).
- Après un suivi sur 5 ans, l'administration d'une dose de 26 Gy en 5 fractions a montré une toxicité cutanée non significativement différente à un hypofractionnement de 40 Gy en 15 fractions pour la quasi-totalité des paramètres évalués, et ce, pour les trois types d'analyses effectuées (longitudinale [[tableau 5](#)], transversale et de type survie [[tableaux E-1](#) et [E-2](#)]). Seule l'induration à l'extérieur du lit tumoral a été significativement plus élevée avec l'administration de la dose de 26 Gy dans l'analyse transversale à 5 ans (0,1 % contre 1,9 % [[tableau E-1](#)]). Les experts consultés sont d'avis que cette augmentation est non cliniquement significative.
- Par ailleurs, la proportion de patientes avec une toxicité tardive modérée ou importante a été significativement plus élevée pour le groupe traité avec 27 Gy en 5 fractions comparativement au groupe contrôle traité avec un hypofractionnement de 40 Gy en 15 fractions et ce, pour l'analyse globale et pour la majorité des paramètres évalués (exception faite de la télangiectasie et de l'inconfort au niveau du sein).

Étude FAST

- La toxicité tardive a été évaluée par un clinicien lors du suivi annuel des patientes. La rétraction, l'induration, la télangiectasie et l'œdème étaient évalués au niveau du tissu mammaire ipsilatéral. L'atteinte était gradée sur une échelle à 4 points : aucune, faible, modérée ou importante. Les données de 774 des 915 patientes (85 %) étaient disponibles à 5 ans et 392 des 915 patientes (43 %) à 10 ans.

- L'analyse statistique de la toxicité tardive a été réalisée selon trois méthodes telles que décrites ci-haut (étude FAST-Forward).
- Sur un suivi de 10 ans, l'administration d'une dose de 28,5 Gy n'a pas entraîné une toxicité cutanée tardive significativement différente des patientes qui avaient reçu un fractionnement de 50 Gy en 25 fractions (prévalence estimée supérieure de 2 % dans le groupe ultra-hypofractionné, $p = 0,349$). Par ailleurs, dans l'analyse du taux d'incidence cumulative estimé sur 10 ans (analyse de Kaplan-Meier), la toxicité tardive globale et l'induration ont été significativement plus élevées de 14 % et de 11 % respectivement avec l'administration de 28,5 Gy comparativement au groupe contrôle recevant 50 Gy en 25 fractions ([tableau 5](#); [tableau E-2](#)).
- La proportion de patientes présentant une toxicité cutanée tardive modérée ou importante a été significativement plus élevée pour le groupe traité avec 30 Gy en 5 fractions comparativement au groupe contrôle qui avait reçu 50 Gy en 25 fractions (prévalence estimée 10 % supérieure dans le groupe ultra-hypofractionné [$p < 0,001$]) ([tableaux 5](#), [tableau E-1](#) et [tableau E-2](#)).

2c. Toxicité tardive évaluée par les patientes

La toxicité tardive au niveau du sein, évaluée par les patientes lors des suivis annuels, a été répertoriée dans l'étude FAST-Forward (paramètre d'évaluation secondaire) [Murray Brunt *et al.*, 2020]. Un sommaire des résultats est présenté dans le [tableau 6](#) et à l'annexe 3 ([tableau E-3](#)).

Tableau 6 Analyse longitudinale (sur 5 ans) de la toxicité cutanée tardive suivant une irradiation adjuvante du sein telle qu'évaluée par les patientes

ÉTUDE	INDICATEUR ¹	FRACTIONNEMENT			RC [IC 95 %] ³ B vs A	RC [IC 95 %] ³ C vs A	IMPLICATION CLINIQUE	
		A) 40 Gy / 15 frac. n ² = 558-583	B) 27 Gy / 5 frac. n ² = 572-581	C) 26 Gy / 5 frac. n ² = 566-590				
FAST-Forward [Murray Brunt <i>et al.</i> , 2020] n = 1 774/4 096 évaluables	Changement dans l'apparence du sein ⁴	31,4 % (+ 1,7 %)	36,4 % (+ 6,0 %)	30,0 % (+ 3,3 %)	1,22 [1,01-1,46], p = 0,033	0,91 [0,75-1,10], p = 0,33	Les patientes ont répertorié autant d'effets indésirables au niveau du sein avec 26 Gy en 5 fractions qu'avec 40 Gy en 15 fractions.	
	Atrophie du sein ⁴	23,9 % (+ 6,8 %)	24,0 % (+ 5,6 %)	20,3 % (+ 4,6 %)	1,05 [0,85-1,29], p = 0,67	0,81 [0,65-1,00], p = 0,053		
	Poitrine plus ferme ou dure ⁴	20,4 % (+ 3,6 %)	27,5 % (+ 9,1 %)	24,7 % (+ 7,9 %)	1,42 [1,17-1,72], p = 0,0003	1,22 [1,00-1,48], p = 0,048		La proportion de patientes rapportant une poitrine plus ferme/dure a été significativement plus élevée avec 27 Gy en 5 fractions
	Changement dans l'apparence cutanée ⁴	13,8 % (0,3 %)	15,2 % (+ 4,8 %)	13,1 % (+ 1,6 %)	1,03 [0,83-1,28], p = 0,77	0,90 [0,72-1,13], p = 0,37		
	Évaluation selon le European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-BR23 items							
	Douleur au sein ⁴	13,3 % (+ 4,2 %)	16,5 % (+ 9,4 %)	16,1 % (+ 7,1 %)	1,23 [0,98-1,54], p = 0,068	1,23 [0,98-1,53], p = 0,074	Sur une période de 5 ans, les patientes ont répertorié autant d'effets indésirables au niveau du sein, au bras ou à l'épaule avec 27 Gy ou 26 Gy en 5 fractions qu'avec 40 Gy en 15 fractions.	
	Œdème du sein ⁴	4,8 % (- 4,8 %)	9,1 % (+ 5,7 %)	7,4 % (+ 1,7 %)	1,46 [1,10-1,94], p = 0,0080	1,27 [0,95-1,69], p = 0,11		
	Hypersensibilité du sein ⁴	11,2 % (+ 1,4 %)	12,9 % (+ 5,7 %)	12,3 % (+ 1,7 %)	1,10 [0,87-1,40], p = 0,43	1,11 [0,88-1,41], p = 0,37		
	Problème cutané au niveau du sein ⁴	6,1 % (+ 1,6 %)	8,0 % (+ 3,9 %)	6,3 % (+ 3,3 %)	1,25 [0,95-1,65], p = 0,11	0,98 [0,73-1,31], p = 0,90		
	Douleur au bras ou à l'épaule ⁴	15,8 % (+ 2,5 %)	17,0 % (+ 3,8 %)	17,5 % (+ 3,8 %)	1,12 [0,91-1,37], p = 0,29	1,14 [0,93-1,40], p = 0,2006		
Enflure au bras ou à l'épaule ⁴	4,0 % (- 0,1 %)	4,0 % (+ 1,1 %)	4,8 % (+ 0,9 %)	0,95 [0,66-1,36], p = 0,77	1,14 [0,80-1,62], p = 0,46			
Difficulté à lever le bras ⁴	6,7 % (+ 2,1 %)	8,0 % (+ 1,9 %)	7,2 % (+ 0,9 %)	1,24 [0,94-1,63], p = 0,12	1,12 [0,85-1,48], p = 0,42			

Frac. : fraction ; Gy : Gray ; n : nombre de patientes ; RC : rapport des cotes (*odds ratio*).

1. Nombre d'évènements modérés ou importants / totaux des évaluations effectuées pendant le suivi de 3 à 60 mois. Le nombre d'évaluations réalisées par paramètre a varié entre 2 445 et 2 601.
2. Nombre de patientes pour lesquelles une évaluation initiale (avant radiothérapie) était disponible. Ce nombre a varié selon l'indicateur évalué.
3. Le seuil de significativité a été fixé à $p < 0,005$.
4. La valeur entre parenthèses représente l'écart entre la proportion de patientes qui a rapporté un évènement modéré ou important lors de l'évaluation initiale (suivant la chirurgie, avant la radiothérapie) et la proportion de patientes qui a rapporté un évènement modéré ou important lors des suivis.

Caractère gras : résultats significatifs

- Dans une sous étude, 1 771 / 4 096 (43 %) des patientes ont consenti à répondre à des questionnaires sur l'apparence de leur sein pendant leur parcours de soins (avant la *randomisation* [après chirurgie] et 3, 6, 12, 24 et 60 mois suivant la *randomisation*). Les données à 5 ans étaient disponibles pour 1 338 patientes (33 %).
- Les paramètres suivants étaient mesurés :
 - Spécifiques au protocole : changement dans l'apparence du sein, atrophie du sein, poitrine plus ferme ou dure, changement dans l'apparence cutanée.
 - Selon le questionnaire *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (QLQ-BR23 items) : douleur, enflure et hypersensibilité au niveau du sein, problèmes cutanés, douleur au bras ou à l'épaule, enflure au bras ou à l'épaule, difficulté à lever le bras.
- Pour tous les paramètres évalués par les patientes, les groupes traités avec l'ultra-hypofractionnement (27 Gy ou 26 Gy en 5 fractions) ont été non significativement différents du groupe contrôle (40 Gy en 15 fractions) à l'exception du groupe traité avec la dose de 27 Gy qui a signalé plus de fermeté/dureté au niveau du sein (16,8 % contre 18,4 %; OR = 1,42 [IC 95 % 1,17-1,72], p = 0,0003). Dans l'analyse transversale à 5 ans, aucune différence significative n'a été présente (annexe 3, [tableau E-3](#)).

2d. Autres effets secondaires tardifs

Les cas confirmés (reliés à la radiothérapie) ou les cas symptomatiques de fractures des côtes, de fibrose pulmonaire et d'ischémie cardiaque ont été répertoriés dans les études FAST et FAST-Forward [Brunt *et al.*, 2020; Murray Brunt *et al.*, 2020]. Aucune analyse statistique n'a été faite sur ces données.

Étude FAST-Forward

- L'incidence à 5 ans des cas confirmés des fractures de côtes (0,4 %, 1,0 %, 0,9 %), de la fibrose pulmonaire ipsilatérale (0,4 %, 0,7 %, 0,5 %) et de l'ischémie cardiaque après une irradiation du sein gauche (0,4 %, 0,6 %, 0,2 %), a été très faible pour les trois groupes à l'étude (hypofractionnement de 40 Gy en 15 fractions, ultra-hypofractionnement de 27 Gy en 5 fractions ou de 26 Gy en 5 fractions respectivement).

Étude FAST

- L'incidence à 10 ans des cas symptomatiques des fractures de côtes (1,3 %, 1,6 %, 0,7 %), de la fibrose pulmonaire (1,0 %, 1,0 %, 0,7 %) et de l'ischémie cardiaque après une irradiation du sein gauche (1,3 %, 0,6 %, 0,3 %), a été très faible dans les trois groupes à l'étude (50 Gy en 25 fractions, ultra-hypofractionnement de 30 Gy en 5 fractions ou de 28,5 Gy en 5 fractions respectivement).

L'administration d'une dose de 26 Gy en 5 fractions (étude FAST-Forward) ou de 28,5 Gy en 5 fractions (étude FAST) a affecté de façon similaire l'apparence du sein (évalué à partir de photographies) et la toxicité cutanée tardive pour la majorité des paramètres évalués par le clinicien (déformation, atrophie, télangiectasie, œdème et inconfort) et (ou) par la patiente (changement dans l'apparence du sein, atrophie du sein, poitrine plus ferme ou dure, changement dans l'apparence cutanée, douleur, enflure ou hypersensibilité au niveau du sein, problèmes cutanés, douleur au bras ou à l'épaule, enflure au bras ou à l'épaule, difficulté à lever le bras) comparativement au groupe contrôle recevant un hypofractionnement de 40 Gy en 15 fractions ou un fractionnement conventionnel de 50 Gy en 25 fractions.

L'induration est le seul effet secondaire tardif à sembler survenir plus souvent avec l'administration d'un ultra-hypofractionnement (étude FAST). L'induration extérieure au lit tumoral a été significativement plus importante avec l'administration d'un protocole par ultra-hypofractionnement dans l'analyse à 5 ans de l'étude FAST-Forward, mais elle a été jugée non cliniquement significative par les experts consultés.

L'utilisation d'une radiothérapie par ultra-hypofractionnement aux doses plus élevées (27 Gy ou 30 Gy) a été associée à plus de changements dans l'apparence du sein (évaluation photographique) et à plus de toxicité tardive au niveau du sein comparativement à leur groupe contrôle respectif.

La fréquence des effets indésirables au niveau pulmonaire ou cardiaque après l'utilisation d'un protocole d'ultra-hypofractionnement a été très faible et a semblé du même ordre de grandeur qu'après l'hypofractionnement standard de 40 Gy en 15 fractions. Aucune analyse statistique n'a été effectuée pour ce paramètre.

Une incertitude face aux résultats de toxicité à long terme est présente pour l'étude FAST-Forward dont les données au-delà de 5 ans ne sont pas disponibles.

L'évaluation de la toxicité tardive réalisée à partir de photographie et par les patientes a été faite sur une fraction des patientes incluses à l'étude. Considérant la perte de données en cours de suivi, la proportion des patientes qui a reçu une surimpression au lit tumoral, facteur pouvant influencer la toxicité, n'est pas connue dans ces sous-groupes.

3. Toxicité aigüe au niveau du sein

Des données de toxicité aigüe au niveau du sein ont été répertoriées dans l'étude FAST-Forward (paramètre d'évaluation secondaire), dans l'étude FAST (paramètre d'évaluation secondaire) et dans l'étude YO-HAI5 (paramètre d'évaluation secondaire) [Van Hulle *et al.*, 2021; Brunt *et al.*, 2016; Agrawal *et al.*, 2011]. Un sommaire des résultats est présenté dans le [tableau 7](#).

Tableau 7 Réaction cutanée aigüe évaluée par le clinicien lors du traitement de radiothérapie

ÉTUDE	INDICATEUR	FRACTIONNEMENT			IMPLICATION CLINIQUE
		50 GY / 25 frac. n = 110	30 GY / 5 frac. n = 111	28,5 GY / 5 frac. n = 106	
FAST¹ [Agrawal <i>et al.</i> , 2011] n = 327 Boost : 0 %	Réaction cutanée aigüe pendant le traitement selon l'échelle de gradation RTOG : 0- Aucun; 1- Érythème léger; 2- Érythème modéré à vif +/- desquamation sèche; 3- Desquamation humide, œdème modéré; 4- Desquamation humide confluent, œdème avancé.	0- 7,3 %	0- 25,2 %	0- 39,6 %	L'incidence de la toxicité aigüe de grade 2+ semble plus faible avec le fractionnement en 5 fractions (absence d'analyse statistique)
		1- 46,4 %	1- 60,4 %	1- 50,0 %	
FAST-Forward² (sous étude 1) [Brunt <i>et al.</i> , 2016] n = 147 Âge médian : 64 ans Faible risque : 64 % Boost + : 15 %	Réaction cutanée aigüe pendant le traitement selon l'échelle de gradation CTCAE : 0- Aucun ; 1- Érythème léger ou desquamation sèche ; 2- Érythème modéré à vif ; desquamation humide principalement au pli cutané, œdème modéré ; 3- Desquamation humide autre qu'au pli cutané, saignement induit par un	2- 35,5 %	2- 11,7 %	2- 8,5 %	L'incidence de la toxicité aigüe de grade 2+ semble plus faible avec le fractionnement en 5 fractions (absence d'analyse statistique)
		3- 10,9 %	3- 2,7 %	3- 1,9 %	
FAST-Forward² (sous étude 2) [Brunt <i>et al.</i> , 2016] n = 137 Âge médian : 61 ans Faible risque : 71 % Boost + : 0 %	Réaction cutanée aigüe pendant le traitement selon l'échelle de gradation CTCAE : 0- Aucun ; 1- Érythème léger ou desquamation sèche ; 2- Érythème modéré à vif ; desquamation humide principalement au pli cutané, œdème modéré ; 3- Desquamation humide autre qu'au pli cutané, saignement induit par un	4- 0 %	4- 0 %	4- 0 %	L'incidence de la toxicité aigüe de grade 2+ semble plus faible avec le fractionnement en 5 fractions (absence d'analyse statistique)
		0- 0 %	0- 4 %	0- 6 %	
YO-HAI5³ [Van Hulle <i>et al.</i> , 2021] n = 199 Âge médian : 59-62 ans (26-84)	Réaction cutanée aigüe pendant le traitement selon l'échelle de gradation CTCAE : 0- Aucun ; 1- Érythème léger ou desquamation sèche ; 2- Érythème modéré à vif ; desquamation humide principalement au pli cutané, œdème modéré ; 3- Desquamation humide autre qu'au pli cutané, saignement induit par un	1- 32 %	1- 47%	1- 62 %	L'incidence de la toxicité aigüe de grade 2+ semble plus faible avec le fractionnement en 5 fractions (absence d'analyse statistique)
		2- 55 %	2- 39 %	2- 27 %	
YO-HAI5³ [Van Hulle <i>et al.</i> , 2021] n = 199 Âge médian : 59-62 ans (26-84)	Réaction cutanée aigüe pendant le traitement selon l'échelle de gradation CTCAE : 0- Aucun ; 1- Érythème léger ou desquamation sèche ; 2- Érythème modéré à vif ; desquamation humide principalement au pli cutané, œdème modéré ; 3- Desquamation humide autre qu'au pli cutané, saignement induit par un	3- 13,6 %	3- 9,8 %	3- 5,8 %	L'incidence de la toxicité aigüe de grade 2+ semble plus faible avec le fractionnement en 5 fractions (absence d'analyse statistique)
		4- 0 %	4- 0 %	4- 0 %	
YO-HAI5³ [Van Hulle <i>et al.</i> , 2021] n = 199 Âge médian : 59-62 ans (26-84)	Réaction cutanée aigüe pendant le traitement selon l'échelle de gradation CTCAE : 0- Aucun ; 1- Érythème léger ou desquamation sèche ; 2- Érythème modéré à vif ; desquamation humide principalement au pli cutané, œdème modéré ; 3- Desquamation humide autre qu'au pli cutané, saignement induit par un	40 GY / 15 frac. n = 44	27 GY / 5 frac. n = 51	26 GY / 5 frac. n = 52	L'incidence de la toxicité aigüe de grade 2+ semble plus faible avec le fractionnement en 5 fractions (absence d'analyse statistique)
		40 GY / 15 frac. n = 43	27 GY / 5 frac. n = 41	26 GY / 5 frac. n = 53	
YO-HAI5³ [Van Hulle <i>et al.</i> , 2021] n = 199 Âge médian : 59-62 ans (26-84)	Réaction cutanée aigüe pendant le traitement selon l'échelle de gradation CTCAE : 0- Aucun ; 1- Érythème léger ou desquamation sèche ; 2- Érythème modéré à vif ; desquamation humide principalement au pli cutané, œdème modéré ; 3- Desquamation humide autre qu'au pli cutané, saignement induit par un	0- 0 %	0- 7 %	0- 6 %	L'incidence de la toxicité aigüe de grade 2+ semble plus faible avec le fractionnement en 5 fractions (absence d'analyse statistique)
		1- 49 %	1- 63 %	1- 58 %	
YO-HAI5³ [Van Hulle <i>et al.</i> , 2021] n = 199 Âge médian : 59-62 ans (26-84)	Réaction cutanée aigüe pendant le traitement selon l'échelle de gradation CTCAE : 0- Aucun ; 1- Érythème léger ou desquamation sèche ; 2- Érythème modéré à vif ; desquamation humide principalement au pli cutané, œdème modéré ; 3- Desquamation humide autre qu'au pli cutané, saignement induit par un	2- 51 %	2- 27 %	2- 36 %	L'incidence de la toxicité aigüe de grade 2+ semble plus faible avec le fractionnement en 5 fractions (absence d'analyse statistique)
		3+- 0 %	3+- 2,4 %	3+- 0 %	
YO-HAI5³ [Van Hulle <i>et al.</i> , 2021] n = 199 Âge médian : 59-62 ans (26-84)	Réaction cutanée aigüe pendant le traitement selon l'échelle de gradation CTCAE : 0- Aucun ; 1- Érythème léger ou desquamation sèche ; 2- Érythème modéré à vif ; desquamation humide principalement au pli cutané, œdème modéré ; 3- Desquamation humide autre qu'au pli cutané, saignement induit par un	A) 40 GY / 15 frac. n = 105	B) 28,5 GY / 5 frac. n = 94	A vs B	Diminution significative de l'œdème et de
		<u>Œdème :</u> 1- 42,8 % 2- 4,3 %	<u>Œdème :</u> 1- 22,2 % 2- 1,0 %	<u>Œdème :</u> p = 0,0007	

ÉTUDE	INDICATEUR	FRACTIONNEMENT			IMPLICATION CLINIQUE
		50 GY / 25 frac. n = 110	30 GY / 5 frac. n = 111	28,5 GY / 5 frac. n = 106	
RO + : 69 % <i>Boost simultané</i> : 90,5 %	traumatisme mineur ou abrasion ; 4- Nécrose, ulcère de la peau, saignements spontanés, besoin d'une greffe de peau.	3+- 0 % <u>Desquamation</u> : 1-18,1 % 2- 5,3 % 3+- 0 % <u>Érythème</u> : 1- 57,4 % 2- 20,2 % 3+ : 0 %	3+- 0 % <u>Desquamation</u> : 1- 11,1 % 2- 2,9 % 3+- 0 % <u>Érythème</u> : 1- 40,7 % 2- 16,2 % 3+ : 0 %	<u>Desquamation</u> : p = 0,1 <u>Érythème</u> : p = 0,003	l'érythème (grade 1-2) avec le fractionnement en 5 fractions. La desquamation n'est pas significativement différente entre les groupes.

CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4,03 ; Frac. : fraction ; n : nombre de patientes ; na. : non admissible ; RO : récepteurs oestrogéniques ; RTOG : Radiation Therapy Oncology Group.

1. Les données de toxicité aiguë n'ont pas été récoltées dès le début de l'étude. Les données sont manquantes pour 588 (64 %) des 915 patientes.
2. La toxicité aiguë a été évaluée dans deux sous-études. Les données disponibles représentent 7 % de la population totale à l'étude, soit 147 (sous étude 1) et 137 (sous étude 2) des 4 096 patientes.
3. La toxicité aiguë a été évaluée chez 199 des 200 patientes recrutées. Il est prévu que 400 patientes soient recrutées au total.

Caractère gras : résultats significatifs

Étude FAST-Forward

- La toxicité aiguë a été évaluée dans deux sous-études incorporant 284 (6,9 %) des patientes recrutées dans l'étude principale. Dans les deux sous-études, le paramètre d'évaluation principal était l'incidence de la toxicité de grade 3 ou plus mesurée entre le premier jour du traitement de radiothérapie jusqu'à quatre semaines suivant la fin du traitement.
- La première sous étude (n = 147) a utilisé l'échelle de gradation RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*). La seconde sous étude (n = 137) a été réalisée en utilisant l'échelle CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* version 4.03) et n'a inclus aucune patiente qui avait reçu une surimpression du lit tumorale afin d'évaluer exclusivement la toxicité aiguë du fractionnement administré.
- Aucune analyse statistique n'était planifiée, l'objectif des sous-études étant de confirmer la faible incidence de la toxicité aiguë pour chacun des groupes à l'étude.
- Les auteurs ont mentionné que la toxicité aiguë engendrée par un fractionnement en 5 fractions n'a soulevé aucune préoccupation en termes de sévérité ou de durée en comparaison avec un fractionnement de 40 Gy en 15 fractions.

Étude FAST

- Les informations de 327 (35,7 %) des patientes de l'étude principale ont été recueillies afin d'évaluer la toxicité cutanée aiguë. Les données ont été recueillies tardivement dans l'étude ce qui a mené à un plus petit nombre de patientes incluses pour ce paramètre.
- Selon les auteurs, la proportion de patientes qui a présenté une toxicité aiguë a été plus faible avec l'administration d'un ultra-hypofractionnement comparativement au groupe contrôle. Aucune analyse statistique n'a été réalisée pour ce paramètre.

Étude YO-HAI5

- Les informations en lien avec la toxicité cutanée aiguë ont été recueillies dans une sous étude chez les 199 premières patientes de l'étude principale (50 % de la population à être recrutée) suivant une irradiation de 40 Gy en 15 fractions ou de 28,5 Gy en 5 fractions en utilisant l'échelle CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* version 4.03). Plus de 90 % des patientes avaient reçu une surimpression du lit tumoral simultanément à l'irradiation complète du sein.
- L'ultra-hypofractionnement de 28,5 Gy en 5 fractions a occasionné significativement moins d'œdème et de dermatites de grade 1-2 que le groupe contrôle recevant 40 Gy en 15 fractions. Aucune différence significative n'a été rapportée pour la desquamation. Aucune toxicité de grade 3 ou plus n'a été rapportée.

L'administration d'une radiothérapie par ultra-hypofractionnement semble causer moins de toxicité aiguë de grade 2 et plus au niveau du sein (desquamation, œdème, érythème) comparativement au traitement d'irradiation hypofractionné de 40 Gy en 15 fractions ou de 50 Gy en 25 fractions. Pour les études FAST-Forward et FAST, aucune analyse statistique n'a été réalisée pour ce paramètre.

Lorsque combiné à une surimpression du lit tumoral, une irradiation de 28,5 Gy en 5 fractions a causé significativement moins d'œdème et d'érythème qu'une irradiation de 40 Gy en 15 fractions (étude YO-HAI5), sans affecter significativement la desquamation.

4. Qualité de vie

L'évaluation de la détérioration de la qualité de vie à court terme (2 - 4 semaines après la radiothérapie) a été répertoriée dans l'étude YO-HAI5 (paramètre d'évaluation secondaire) [Van Hulle *et al.*, 2021]. Un sommaire des résultats est présenté dans le [tableau 8](#).

Tableau 8 Évaluation de la détérioration de la qualité de vie des patientes suivant un traitement de radiothérapie

ÉTUDE	INDICATEUR ¹	FRACTIONNEMENT		p ² (A VS B)	IMPLICATION CLINIQUE
		A) 40 GY / 15 FRAC. n = 94	B) 28,5 GY / 5 FRAC. n = 105		
YO-HAI5 [Van Hulle <i>et al.</i> , 2021] Âge médian : 59- 62 ans (26-84) RO + : 69 % Boost simultané: 90,5 %	Santé globale	32 %	15 %	0,005	Une détérioration cliniquement importante (plus de 10 %) a été significativement moindre avec la radiothérapie en 5 fractions pour, les fonctions physiques et sociales, la fatigue, les symptômes au niveau du sein et le bien-être physique. Aucune différence statistiquement significative n'a été rapportée pour la perspective d'avenir, la douleur, les symptômes au bras et la satisfaction au niveau de la poitrine.
	Fonctions physiques	24 %	7 %	0,0005	
	Fonctions sociales	31 %	11 %	0,0007	
	Perspective d'avenir	21 %	12 %	0,09	
	Fatigue	50 %	30 %	0,003	
	Douleur	37 %	22 %	0,02	
	Symptômes au bras	22 %	17 %	0,4	
	Symptômes au sein	60 %	30 %	0,0002	
	Satisfaction au niveau de la poitrine	32 %	18 %	0,02	
	Bien-être physique	48 %	27 %	0,002	

1. Évalué à l'aide du EORT QLQ-C30/BR23. Proportion de patientes qui ont eu une détérioration clinique pour l'indicateur mesuré (détérioration de plus de 10 % 2 - 4 semaines après la radiothérapie comparativement au niveau de base).

2. Le seuil de significativité a été fixé à p < 0,005.

Caractère gras : résultats significatifs

Étude YO-HAI5

- Les données de qualité de vie de 199 patientes ont été recueillies suivant une irradiation de 40 Gy en 15 fractions ou de 28,5 Gy en 5 fractions en utilisant le questionnaire EORT QLQ-C30/BR23.
- Une détérioration cliniquement importante, c'est-à-dire une détérioration de plus de 10 % de la qualité de vie 2 à 4 semaines après la radiothérapie, a été significativement moindre avec la radiothérapie en 5 fractions comparativement à une dose de 40 Gy en 15 fractions, et ce pour les fonctions physiques et sociales, la fatigue, les symptômes au niveau du sein et le bien-être physique. Aucune différence significative n'a été rapportée pour la santé globale, les perspectives d'avenir, la douleur, les symptômes au bras et la satisfaction globale au niveau de l'apparence de la poitrine.

Dimension économique

5. Impact économique

Une analyse économique canadienne (Ontario) du coût lié à une irradiation complète du sein en 5 fractions comparativement à un hypofractionnement en 16 fractions a été répertoriée [Yaremko *et al.*, 2021]. Un sommaire des résultats est présenté dans le [tableau 9](#).

- L'étude de Yaremko et collaborateurs est une analyse de minimisation de coût. La projection des coûts a été produite sur la base d'un horizon temporel d'un an et d'un taux d'actualisation nul.
- L'analyse économique a été faite en comparant l'ultra-hypofractionnement de 26 Gy ou 27 Gy administré sur 5 jours (protocole de l'étude FAST-Forward) et l'ultra-hypofractionnement de 28,5 Gy ou 30 Gy administré une fois par semaine sur cinq semaines (protocole de l'étude FAST) au protocole hypofractionné de 42,5 Gy en 16 fractions administré sur 3,5 semaines.
- Les auteurs ont considéré que l'efficacité et la toxicité des différents protocoles étaient équivalentes entre eux. Par ailleurs, ils mentionnent que le suivi de l'étude FAST-Forward est court et qu'il ne faut pas exclure la possibilité qu'à long terme, des paramètres, telle la toxicité, peuvent différer.

Tableau 9 Évaluation des coûts liés à l'administration d'un ultra-hypofractionnement en 5 fractions comparativement à un hypofractionnement de 42,5 Gy en 16 fractions

ÉTUDE	INDICATEUR	COÛT HORAIRE	42,5 Gy en 16 frac. sur 3,5 sem.	FAST-FORWARD		FAST	
				26 Gy / 5 frac. sur 5 jours	27 Gy / 5 frac. sur 5 jours	28,5 Gy / 5 frac. sur 5 sem.	30 Gy / 5 frac. sur 5 sem.
Yaremko et coll., 2021 [Yaremko <i>et al.</i> , 2021]	Ressources humaines (RH) ¹ : coût par patient (\$ CAN)						
	Technologues	39,45 \$	210,27 \$	101,78 \$	101,78 \$	106,71 \$	106,71 \$
	Physicien médical	68,97 \$	87,59 \$	87,59 \$	87,59 \$	87,59 \$	87,59 \$
	Dosimétriste médical	36,38 \$	64,39 \$	64,39 \$	64,39 \$	64,39 \$	64,39 \$
	TOTAL RH		362,25 \$	253,77 \$	253,77 \$	258,70 \$	258,70 \$
	ÉCONOMIES VS 16 FRAC.		--	108,49 \$	108,49 \$	103,56 \$	103,56 \$
	Infrastructure : coût par patient (\$ CAN)						
	Accélérateur linéaire (LINAC) ²		977,50 \$	598,00 \$	621,00 \$	655,50 \$	690,00 \$
	Facteur de correction pour plage horaire non utilisée ³		na	0,00 \$	0,00 \$	65,55 \$	69,00 \$
	TOTAL INFRASTRUCTURE :		977,50 \$	598,00 \$	621,00 \$	721,05 \$	759,00 \$
	ÉCONOMIES VS 16 FRAC.		--	379,50 \$	356,50 \$	256,45 \$	218,50 \$
	TOTAL DES COÛTS / PATIENTE (MIN – MAX) ⁴		1 339,75 \$ (1 303,16 – 1 415,47)	851,77 \$ (828,57 - 906,94)	874,77 \$ (851,57 - 958,25)	979,75 \$ (955,94 - 1 035,85)	1 017,70 \$ (993,89 - 1 073,80)
	ÉCONOMIES TOTALES / PATIENTE VS 16 FRAC. (MIN – MAX) ⁴		--	487,99 \$ (474,60 – 508,53)	464,99 \$ (451,60 – 457,22)	360,01 \$ (347,22 – 379,62)	322,06 \$ (309,27 – 341,67)

1. Le temps alloué par le radiothérapeute a été estimé à 5,33 h pour le protocole en 16 fractions, 2,71 h pour les protocoles FAST-Forward et 2,58 h pour ceux du FAST. Le temps des physiciens médicaux et dosimétristes médicaux était considéré comme égal, peu importe le protocole.
2. Les auteurs ont estimé 23 \$/Gray (46 \$/fractions de 2 Gy). Estimé en fonction du coût d'achat de l'accélérateur linéaire (4M \$) pour une durée de vie d'environ 10 ans (selon le guide du fabricant), selon une utilisation sur 253 jours par an, 10 heures par jour d'opération et 3,4 fractions administrées par heure (standard provincial) : 400 000 \$ / an + 8 602 fractions / an.
3. 10 % du coût de l'accélérateur linéaire par patient.
4. Le coût minimum et maximum a été estimé dans une analyse de sensibilité en tenant compte de la variation de la durée des traitements, du salaire horaire et du coût des infrastructures.

- Les coûts directs d'une irradiation par patient pour l'hôpital et le système de santé selon chacun des protocoles ont été calculés en tenant compte des ressources humaines nécessaires et du coût lié à l'équipement (accélérateur linéaire [LINAC]). Les coûts liés à l'administration et à l'entretien de l'équipement étaient considérés comme étant fixes et communs à tous les protocoles et n'ont pas été considérés dans les calculs, tout comme les frais liés au temps du médecin spécialiste (consultations, consentement, surveillances, planification, gestion), du physicien médical et du dosimétriste médical qui étaient également considérés communs à tous les protocoles. Les coûts indirects associés au traitement de radiothérapie qui ne font pas partie du budget de l'hôpital ou qui sont engagés par le patient n'étaient pas inclus dans l'étude.
- Le coût par patient pour une irradiation selon le protocole de FAST-Forward a été estimé à 851,77 \$ et 874,77 \$ pour les doses de 26 Gy et 27 Gy respectivement, générant des économies de 487,99 \$ et 464,99 \$ par patient comparativement au protocole d'hypofractionnement de 42,5 Gy en 16 fractions.
- Le coût par patient pour une irradiation selon le protocole de FAST a été estimé à 979,75 \$ et 1 017,70 \$ pour les doses de 28,5 Gy et 30 Gy respectivement correspondant à une économie de 360,01 \$ et 322,06 \$ par patient comparativement au protocole d'hypofractionnement de 42,5 Gy en 16 fractions.
- Lorsqu'appliquée aux 4 226 patientes ontariennes traitées en 2019 avec une radiothérapie adjuvante pour un cancer du sein de stade 0 ou 1, l'économie potentielle d'un ultra-hypofractionnement (protocole FAST-Forward) a été évaluée à 2,06 millions \$ par an.
- Selon une estimation basée sur un modèle économique ontarien et en assumant une efficacité clinique et une toxicité équivalente entre les protocoles, l'ultra-hypofractionnement pourrait permettre de faire des économies de l'ordre de 322 \$ à 488 \$ par patients (24 % - 32 %) en comparaison avec le protocole hypofractionné de 42,5 Gy en 16 fractions. Le protocole FAST-Forward (26 Gy en 5 fractions) est celui le moins coûteux (852 \$ par patient). Selon les experts consultés, il est possible qu'il y ait sous-estimation des économies engendrées par l'utilisation du protocole FAST-Forward puisque les honoraires du radio-oncologue n'ont pas été pris en compte dans l'évaluation économique.

Positions des autres organisations en santé et instances gouvernementales

- Les recommandations provenant de six organismes portant sur le fractionnement à prioriser pour l'irradiation complète du sein dans le traitement du cancer du sein de stade précoce sont présentées à [l'annexe F](#) [Meattini *et al.*, 2022; BC Cancer, 2021; Burstein *et al.*, 2021; Ditsch *et al.*, 2021; NCCN, 2021; RCR, 2021]. Il est à noter que le suivi à 10 ans de l'étude FAST et celui à 5 ans de l'étude FAST-Forward ont été publiés en 2020. Les recommandations publiées avant cette date n'ont pas été retenues.

- Pour 5 des 6 organismes répertoriés, l'hypofractionnement de 40 - 42,5 Gy en 15 - 16 fractions est le protocole d'irradiation standard à utiliser chez la majorité des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce [Meattini *et al.*, 2022; BC Cancer, 2021; Burstein *et al.*, 2021; Ditsch *et al.*, 2021; NCCN, 2021]. Ces guides ne précisent pas les arguments en soutien à leur position.
- Certains organismes (4) considèrent l'ultra-hypofractionnement comme un protocole pouvant être offert à certaines patientes sélectionnées (par ex. sans irradiation ganglionnaire, Tis-2N0, suivant une chirurgie conservatrice du sein) [Meattini *et al.*, 2022; BC Cancer, 2021; Ditsch *et al.*, 2021; NCCN, 2021] ou dans le cadre d'une étude clinique [Meattini *et al.*, 2022].
- Le consensus du Royal Oncology Radiologists recommande d'offrir l'ultra-hypofractionnement de 26 Gy en 5 fractions pour un plus large éventail de patientes (pT1-3N0-1, incluant les patientes atteintes d'un carcinome canalaire *in situ* ou qui ont eu une mastectomie) [RCR, 2021].

Un résumé des recommandations est présenté au [tableau 10](#). Le détail des recommandations se retrouve à l'[annexe F](#).

Tableau 10 Résumé des recommandations en lien avec les protocoles d'irradiations du sein complet pouvant être utilisés selon les consensus d'experts et guides de pratique

Dose / Fractionnement / Durée	Organisme					
	[BC Cancer, 2021]	[RCR, 2021]	[NCCN, 2021]	AGO 2021 [Ditsch <i>et al.</i> , 2021]	St-Gallen 2021 ¹ [Burstein <i>et al.</i> , 2021]	ESTRO-ACROP [Meattini <i>et al.</i> , 2022]
50 Gy / 25 fractions / 5 semaines						nd
40-42,5 Gy / 15- 16 fractions / 3 semaines			✓			
28,5 Gy / 5 fractions / 5 semaines (étude FAST)	Favoriser le 26 Gy en 5 fractions	Peut remplacer le 26 Gy en 5 fractions dans certaines circonstances	Tis-2N0, suivant une CCS			nd
26 Gy / 5 fractions / 5 jours (étude FAST- Forward)	Irradiation du sein (sans irradiation ganglionnaire), Cancer infiltrant ou CCIS	Irradiation du sein ou de la paroi thoracique (pT1-3N0-1M0 ou CCIS)	Irradiation du sein (Tis-2N0)			Irradiation du sein ou de la paroi thoracique (sans reconstruction, sans irradiation ganglionnaire)

AGO : Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie; BC Cancer : British Columbia cancer ; CCS : chirurgie conservatrice du sein ; ESTRO-ACROP: European Society for Radiotherapy and Oncology-Advisory Committee in Radiation Oncology Practice; NCCN : National Comprehensive Cancer Network ; RCR :Royal College of Radiologists.

1. 72 % des panélistes sont d'avis que l'hypofractionnement en 15 ou 16 fractions est le traitement approprié, 9 % vont considérer l'utilisation d'un protocole d'ultra-hypofractionnement en 5 fractions, alors que 19 % considèrent que ces deux options sont valables.

- Protocole recommandé pour la majorité des patientes
- Peut être utilisé chez certaines patientes sélectionnées
- Protocole non favorisé
- Aucune indication ne justifie l'utilisation de ce protocole d'irradiation

Perspective des experts québécois

Les données scientifiques, contextuelles et expérientielles ont fait l'objet d'échanges avec les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) et les lecteurs externes afin d'apprécier la valeur thérapeutique d'une radiothérapie administrée en 5 fractions en comparaison avec une radiothérapie hypofractionnée (15 - 16 fractions) ou à fractionnement conventionnel (25 fractions). Les constats et enjeux suivants ont été soulevés par les experts :

Utilisation de l'ultra-hypofractionnement dans la pratique québécoise

Les experts ont souligné que les protocoles d'irradiation en ultra-hypofractionnement étaient de plus en plus utilisés au Québec, que ce soit dans les centres urbains ou en région. Le contexte pandémique et la pénurie de personnel ont créé un climat propice au déploiement de l'utilisation de l'ultra-hypofractionnement.

Le protocole d'ultra-hypofractionnement le plus couramment utilisé serait celui de l'étude FAST-Forward (26 Gy administrés en 5 fractions sur 5 jours consécutifs). Pour des raisons pratiques, une irradiation selon le protocole de l'étude FAST (28,5 Gy en 5 fractions administrés sur 5 semaines) est généralement offerte aux 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).

Efficacité antitumorale de l'ultra-hypofractionnement

Les experts externes consultés reconnaissent l'efficacité antitumorale de l'ultra-hypofractionnement et affirment que son utilisation devrait être envisagée pour certaines indications.

L'utilisation d'un ultra-hypofractionnement devrait être envisagée suivant une chirurgie conservatrice du sein pour le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce T1-3N0-1M0 (en l'absence d'irradiation ganglionnaire) et ne devrait pas être restreinte à un sous-type de tumeur ou un grade en particulier. Les experts mentionnent que son utilisation pourrait aussi être envisagée pour les patientes atteintes d'un carcinome canalaire *in situ*, même en l'absence de données pour ce groupe de patientes. Cette extrapolation avait été faite par le passé avec l'implantation de l'hypofractionnement en 15-16 fractions et les experts jugent qu'il est raisonnable de l'appliquer dans le cas de l'ultra-hypofractionnement.

Bien que l'étude FAST-Forward ait inclus peu de patientes avec une tumeur T3, N1 (sans prescription d'irradiation aux ganglions) ou âgées de moins de 50 ans, les experts sont d'avis qu'il n'est pas justifié d'exclure ces patientes de la recommandation considérant que le risque de récurrence est lié principalement à la biologie de la tumeur et moins à son volume. Certains soulignent tout de même que la prudence est de mise avec ces sous-groupes de patientes.

Toxicité de l'ultra-hypofractionnement

Les experts soulignent l'avantage de l'ultra-hypofractionnement à réduire la toxicité cutanée aiguë comparativement aux traitements standards. La principale préoccupation rapportée concernant ces protocoles est l'incertitude face à la toxicité tardive d'un ultra-hypofractionnement, particulièrement pour ce qui est de la toxicité des organes à risque (poumons, cœur) qui survient généralement à plus long terme. Ils sont d'avis que la toxicité cutanée tardive est généralement visible dans les 5 premières années suivant le traitement d'irradiation et qu'il est peu probable qu'une toxicité significativement différente survienne avec un suivi plus long entre l'hypofractionnement conventionnel (15-16 fractions) et l'ultra-hypofractionnement (5 fractions). Selon certains, la situation devrait être la même avec l'utilisation de l'ultra-hypofractionnement.

Considérant l'absence de données à plus long terme et la toxicité cutanée perçue avec l'utilisation de 27 Gy, quelques experts ont souligné que certaines précautions doivent être prises pour s'assurer que les contraintes dosimétriques et les critères d'homogénéité du plan sont respectés.

Les experts demeurent prudents quant à l'utilisation d'un protocole ultra-hypofractionné chez les patientes qui ont eu recours ou désir avoir recours à une reconstruction mammaire en raison de l'absence de données sur le résultat esthétique pour ces patientes. Dans l'attente de données chez les patientes devant recevoir une irradiation ganglionnaire, les experts ne recommandent pas l'utilisation de l'ultra-hypofractionnement pour cette indication.

Enjeux organisationnels, coûts et pandémie

L'implantation de l'ultra-hypofractionnement procurerait des bénéfices importants en raison de la réduction du nombre de fractions administrées, soit une capacité accrue de mise en traitement, une réduction des coûts sociétaux et des ressources humaines nécessaires par patients, particulièrement en période de pénurie du personnel.

En plus des économies pour le système de santé, certains experts ont mentionné que des économies de temps et d'argent pouvaient être faites pour les patientes (déplacements, stationnement, absentéisme au travail) limitant ainsi les impacts psychologiques associés au traitement. Ce type de fractionnement pourrait avoir un impact positif important pour certaines patientes qui, pour des raisons pratiques (traitement trop long, trop de déplacement, éloignement, etc.), sont réticentes à la radiothérapie et préfèrent parfois l'omission de cette dernière. En période pandémique, limiter l'exposition des patientes en milieu de soin et l'utilisation des ressources humaines semblent aussi un avantage majeur à l'utilisation de l'ultra-hypofractionnement.

Conclusion des experts

Considérant les avantages et les limites des données disponibles, les experts sont d'avis que l'ultra-hypofractionnement est efficace et sécuritaire et que son utilisation devrait être envisagée pour certaines indications pour le traitement du cancer du sein de stade précoce.

CONCLUSION

Suivant une chirurgie conservatrice du sein, la radiothérapie du sein complet administrée en 15-16 fractions est présentement le traitement standard pour la majorité des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce. Ce type de fractionnement permet de réduire le risque de récurrence comparativement à l'omission de la radiothérapie, mais implique des traitements supplémentaires, pouvant être parfois dissuasifs pour les patientes, ainsi que des coûts pour la patiente et le système de santé. L'objectif du présent document était d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la radiothérapie du sein complet administrée en 5 fractions (ultra-hypofractionnement) pour le traitement des patientes atteintes d'un cancer de stade précoce. Les avantages et (ou) inconvénients pour les patientes et le système de santé québécois ont aussi été pris en compte.

Les connaissances scientifiques disponibles suggèrent qu'une radiothérapie du sein complet administrée selon un schéma ultra-hypofractionné (26 Gy en 5 fractions sur 5 jours consécutifs [étude FAST-Forward]) serait tout aussi efficace et présenterait un profil de toxicité similaire (pour un suivi de 5 ans) à un schéma hypofractionné conventionnel (40Gy en 15 fractions), en plus de réduire la toxicité aiguë. Certaines évidences observées avec les protocoles d'hypofractionnement suggèrent que la toxicité cutanée observée à 5 ans est représentative de la toxicité tardive à plus long terme.

L'étude FAST suggère qu'une radiothérapie du sein administrée selon un protocole d'irradiation de 28,5 Gy administré en 5 fractions sur 5 semaines pourrait procurer une efficacité et une innocuité similaire à un protocole de 50 Gy en 25 fractions. Par contre, l'étude FAST n'avait pas la puissance statistique pour évaluer l'efficacité antitumorale. Les auteurs ont rapporté une augmentation de l'incidence de l'induration du sein à 10 ans avec l'utilisation de ce protocole. Les experts consultés ont mentionné que le protocole de l'étude FAST était une option moins fréquemment utilisée, mais tout de même valable, particulièrement pour le traitement des patientes qui, pour des raisons pratiques ou en présence de contraintes, pourraient avoir une préférence pour ce schéma d'irradiation sur 5 semaines.

Pour certains sous-groupes de patientes, l'administration d'une radiothérapie selon un schéma ultra-hypofractionné devrait se faire avec prudence puisque l'efficacité et l'innocuité de ce protocole ont été évaluées chez un nombre restreint de patientes (p. ex. T3, N1, suivant une mastectomie, âgée de moins de 50 ans). Pour d'autres (p. ex. suivant une reconstruction mammaire ou en présence d'une atteinte ganglionnaire

nécessitant une irradiation ganglionnaire), l'ultra-hypofractionnement n'est pas recommandé dû à l'absence de données cliniques à ce jour.

Outre les données d'efficacité et d'innocuité, plusieurs avantages liés à un ultra-hypofractionnement ont été dégagés à partir de la littérature et suivant les consultations. D'une part, selon une étude économique ontarienne, l'utilisation de l'ultra-hypofractionnement permettrait de réduire significativement les coûts du traitement d'irradiation par patiente. D'autre part, les experts ont mentionné que l'utilisation d'un ultra-hypofractionnement comportait plusieurs avantages organisationnels (réduction des listes d'attente et de l'utilisation des ressources humaines et matériel par patiente), monétaires (réduction des coûts par mise en traitement pour le système de santé et pour la patiente) et populationnels (facilité d'accès dû à un traitement plus court, réduction de l'absentéisme au travail).

À la lumière des données scientifiques actuelles et des consultations menées, l'administration d'une radiothérapie selon un protocole ultra-hypofractionné doit être considérée suivant une chirurgie conservatrice du sein pour le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce T1-3N0-1 sans irradiation ganglionnaire. Le choix du protocole de radiothérapie (ultra-hypofractionnement en 5 fractions ou hypofractionnement en 15-16 fractions) devrait être fait en concertation avec les patientes, en tenant compte des avantages et des limites des connaissances actuelles.

Avantages de l'ultra-hypofractionnement

Clinique :

- Efficacité clinique et toxicité cutanée sur 5 ans comparable à un fractionnement conventionnel;
- Diminution probable de la toxicité cutanée aiguë et de la détérioration de la qualité de vie à court terme.

Pour la patiente :

- Réduction des frais encourus par la patiente (déplacements) et de l'absentéisme au travail;
- Incitation à recevoir et (ou) à compléter le traitement de radiothérapie;
- Diminution de l'exposition des patientes en milieu de soin en période pandémique.

Pour le système de santé :

- Réduction de l'utilisation des ressources humaines et matérielles;
- Capacité de traiter plus de patientes (diminution des listes d'attente) ou réduction des ressources nécessaires;
- Réduction des coûts pour le système de santé.

Limites à considérer

- Induration possiblement plus fréquente avec le protocole de l'étude FAST (28,5 Gy administré en 5 fractions sur 5 semaines);
- Données de toxicité cutanée tardive, cardiaque et pulmonaire non disponibles au-delà de 5 ans pour le protocole de l'étude FAST-Forward;
- Les patientes atteintes d'une tumeur T3, d'une affectation ganglionnaire (N1, sans irradiation des ganglions), d'un carcinome canalaire *in situ*, âgées de moins de 50 ans ou celles qui avaient reçu une mastectomie avec ou sans reconstruction mammaire comme traitement chirurgical étaient peu ou pas représentées dans les études cliniques. Aucune patiente nécessitant une irradiation ganglionnaire n'a été incluse dans les

PROCESSUS DE MISE À JOUR

La pertinence de réviser cette position de l'INESSS sera déterminée suivant la publication de données avec un suivi à plus long terme et (ou) d'études à portée significative en lien avec l'efficacité et la toxicité tardive de la radiothérapie adjuvante administrée par ultra-hypofractionnement pour le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce.

Une évaluation complémentaire est par ailleurs en cours concernant l'utilisation de l'irradiation partielle pour le traitement adjuvant du cancer du sein.

Une consultation de patientes atteintes d'un cancer du sein sur leur perception au regard des protocoles de radiothérapie pour l'irradiation partielle ou complète du sein sera envisagée.

RÉFÉRENCES

- Agrawal RK, Alhasso A, Barrett-Lee PJ, Bliss JM, Bliss P, Bloomfield D, et al. First results of the randomised UK FAST Trial of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer (CRUKE/04/015). *Radiother Oncol* 2011;100(1):93-100.
- American Cancer Society. Breast cancer survival rates. Atlanta, GA : Disponible à l'adresse: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-survival-rates.html> (consulté en juin 2018); 2017.
- Arsenault J, Parpia S, Goldberg M, Rakovitch E, Reiter H, Doherty M, et al. Acute Toxicity and Quality of Life of Hypofractionated Radiation Therapy for Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;107(5):943-8.
- BC Cancer BCC. 6.3.1.2 Radioation therapy (RT): short-course adjuvant radiotherapy. 2021.
- Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bentzen SM, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2008;371(9618):1098-107.
- Brenner DR, Weir HK, Demers AA, Ellison LF, Louzado C, Shaw A, et al. Estimations prévues du cancer au Canada en 2020. *JAMC* 2020;192:E199-205.
- Brunt AM, Haviland JS, Sydenham M, Agrawal RK, Algurafi H, Alhasso A, et al. Ten-Year Results of FAST: A Randomized Controlled Trial of 5-Fraction Whole-Breast Radiotherapy for Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(28):3261-72.
- Brunt AM, Wheatley D, Yarnold J, Somaiah N, Kelly S, Harnett A, et al. Acute skin toxicity associated with a 1-week schedule of whole breast radiotherapy compared with a standard 3-week regimen delivered in the UK FAST-Forward Trial. *Radiother Oncol* 2016;120(1):114-8.
- Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans P, Regan M, et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: The St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol* 2021;
- Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* 2019;30(8):1194-220.
- Comité consultatif de la Société canadienne du cancer. Statistiques canadiennes sur le Cancer 2019, Toronto (Ontario). Toronto (Ontario) 2019:98 : p.
- Comité consultatif de la Société canadienne du cancer. Rapport spécial de 2018 sur l'incidence du cancer selon le stade. Toronto, ON : 2018:54 p.

- Ditsch N, Kolberg-Liedtke C, Friedrich M, Jackisch C, Albert US, Banys-Paluchowski M, et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2021. *Breast Care* 2021;16(3):214-27.
- EBCTCG. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol* 2017;
- Excellence NfHaC. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management 2018:65.
- Howlander N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse SF, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute. 2018;Bethesda, MD:38 pages.
- Irabor OC, Swanson W, Shaukat F, Wirtz J, Mallum AA, Ngoma T, et al. Can the Adoption of Hypofractionation Guidelines Expand Global Radiotherapy Access? An Analysis for Breast and Prostate Radiotherapy. *JCO Glob Oncol* 2020;6:667-78.
- Meattini I, Becherini C, Boersma L, Kaidar-Person O, Marta GN, Montero A, et al. European Society for Radiotherapy and Oncology Advisory Committee in Radiation Oncology Practice consensus recommendations on patient selection and dose and fractionation for external beam radiotherapy in early breast cancer. *Lancet Oncol* 2022;23(1):e21-e31.
- Murray Brunt A, Haviland JS, Wheatley DA, Sydenham MA, Alhasso A, Bloomfield DJ, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2020;395(10237):1613-26.
- NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer. 2021(Version 8.2021 - September 2021):245.
- Radiologists TRCo. Postoperative radiotherapy for breast cancer: UK consensus statements. 2016:27.
- RCR TRCoR. Postoperative radiotherapy for breast cancer: hypofractionation RCR consensus statements. 2021:12.
- Smith BD, Bellon JR, Blitzblau R, Freedman G, Haffty B, Hahn C, et al. Radiation therapy for the whole breast: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* 2018;8(3):145-52.
- Van Hulle H, Vakaet V, Monten C, Deseyne P, Schoepen M, Colman C, et al. Acute toxicity and health-related quality of life after accelerated whole breast irradiation in 5 fractions with simultaneous integrated boost. *Breast* 2021;55:105-11.
- Whelan TJ, Pignol J-P, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-Term Results of Hypofractionated Radiation Therapy for Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2010;362(6):513-20.
- Yaremko HL, Locke GE, Chow R, Lock M, Dinniwell R, Yaremko BP. Cost Minimization Analysis of Hypofractionated Radiotherapy. *Curr Oncol* 2021;28(1):716-25.

ANNEXE A

Stratégie de repérage d'information scientifique

Tableau A-1 Base de données bibliographiques Medline

MEDLINE (Ovid)	
Date du repérage : 21 octobre 2021	
Limites : 2010- ; anglais, français	
1	(breast* ADJ3 (cancer* OR neoplas* OR carcinoma* OR malignan* OR tumor* OR tumour* OR adenocarcinoma* OR sarcoma*)).tw,hw,kf,kw
2	early.tw,hw,kf,kw
3	1 ADJ3 2
4	(early ADJ3 (stage* OR BC OR disease*)).tw,hw,kf,kw
5	(ultra-hypofraction* OR ultrahypofraction* OR hypofraction* OR HFRT OR ((five OR "5") ADJ2 fraction*) OR fast-forward).tw,hw,kf,kw
6	(3 OR (1 AND 4)) AND 5

Tableau A-2 Base de données bibliographiques Embase

Embase (Ovid)	
Date du repérage : 21 octobre 2021	
Limites : 2010- ; anglais, français; mbase	
1	(breast* ADJ3 (cancer* OR neoplas* OR carcinoma* OR malignan* OR tumor* OR tumour* OR adenocarcinoma* OR sarcoma*)).tw,hw,kf,kw
2	early.tw,hw,kf,kw
3	1 ADJ3 2
4	(early ADJ3 (stage* OR BC OR disease*)).tw,hw,kf,kw
5	(ultra-hypofraction* OR ultrahypofraction* OR hypofraction* OR HFRT OR ((five OR "5") ADJ2 fraction*) OR fast-forward).tw,hw,kf,kw
6	(3 OR (1 AND 4)) AND 5

Tableau A-3 Base de données bibliographiques EBM Review

EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Cochrane Database of Systematic Reviews; Health Technology Assessment : NHS Economic Evaluation Database	
Date du repérage : 21 octobre 2021	
Limites : 2010- ; anglais, français	
1	(breast* ADJ3 (cancer* OR neoplas* OR carcinoma* OR malignan* OR tumor* OR tumour* OR adenocarcinoma* OR sarcoma*)).tw
2	early.tw
3	(ultra-hypofraction* OR ultrahypofraction* OR hypofraction* OR HFRT OR ((five OR "5") ADJ2 fraction*) OR fast-forward).tw
4	1 AND 2 AND 3

ANNEXE B

Autres sources de repérage

Tableau B-1 Autres sources de repérage de la littérature

Sources	
Canada	<ul style="list-style-type: none"> • Cancer Care Ontario (CCO; Ontario) : https://www.cancercareontario.ca/en • British Columbia Cancer (BCC; Colombie-Britannique) : http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-management-manual/breast/breast#6-10-Radiation-Therapy • Alberta Health Services : https://www.albertahealthservices.ca/info/cancerguidelines.aspx
États-Unis	<ul style="list-style-type: none"> • American society of clinical oncology (ASCO) : https://www.asco.org/practice-patients/guidelines/breast-cancer • American society of clinical oncology ASTRO : https://www.astro.org/Patient-Care-and-Research/Clinical-Practice-Statements/Whole-Breast-Irradiation-GL • National Comprehensive Cancer Network (NCCN) : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf • American College of Radiology (ACR) : https://www.acr.org/
Royaume-Uni	<ul style="list-style-type: none"> • National Institute for Health and Care Excellence (NICE) : https://www.nice.org.uk/guidance/ng162 • The Royal College of Radiologists (RCR): https://www.rcr.ac.uk/publication/postoperative-radiotherapy-breast-cancer-hypofractionation-rcr-consensus-statements
Europe	<ul style="list-style-type: none"> • European Society for Medical Oncology (ESMO) : https://www.esmo.org/guidelines/breast-cancer/early-breast-cancer • European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) : https://www.estro.org/Science/Guidelines • Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (German Gynecological Oncology Group, AGO) : https://www.ago-online.de/en/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma

ANNEXE C

Sélection des études

Tableau C-1 Critères d'inclusion et d'exclusion de la littérature scientifique

Éléments PICOTS	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Population	<ul style="list-style-type: none"> • Patientes atteintes du cancer du sein de stade précoce; • Patients âgés de 18 ans et plus. 	<ul style="list-style-type: none"> • Autres types de cancer; • Patients âgés de moins de 18 ans; • Cancer métastatique • Modèles animaux; • Modèle cellulaire.
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Radiothérapie adjuvante du sein complet administrée en 5 fractions (ultra-hypofractionnement) 	<ul style="list-style-type: none"> • Radiothérapie partielle.
Comparateur	<ul style="list-style-type: none"> • Radiothérapie adjuvante du sein complet administrée en hypofractionnement (15 - 16 fractions) ou selon un fractionnement conventionnel de 25 fractions. 	<ul style="list-style-type: none"> • Radiothérapie partielle.
Résultats (Outcomes)	<p><u>Dimension clinique :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Récidive locale / régionale • Survie sans maladie ; • Survie globale. • Résultat cosmétique (apparence du sein) • Toxicité aiguë • Toxicité tardive • Qualité de vie <p><u>Dimension économique</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Coûts directs 	<ul style="list-style-type: none"> • s.o.
Moment (Timing)	<ul style="list-style-type: none"> • À la suite de la chirurgie pour le traitement du cancer du sein de stade précoce 	<ul style="list-style-type: none"> • s.o.
Contexte (Setting)	<ul style="list-style-type: none"> • Dans un contexte de traitement curatif du cancer du sein 	<ul style="list-style-type: none"> • s.o.

Abréviations : s.o. : sans objet.

Figure C-1 Diagramme de flux

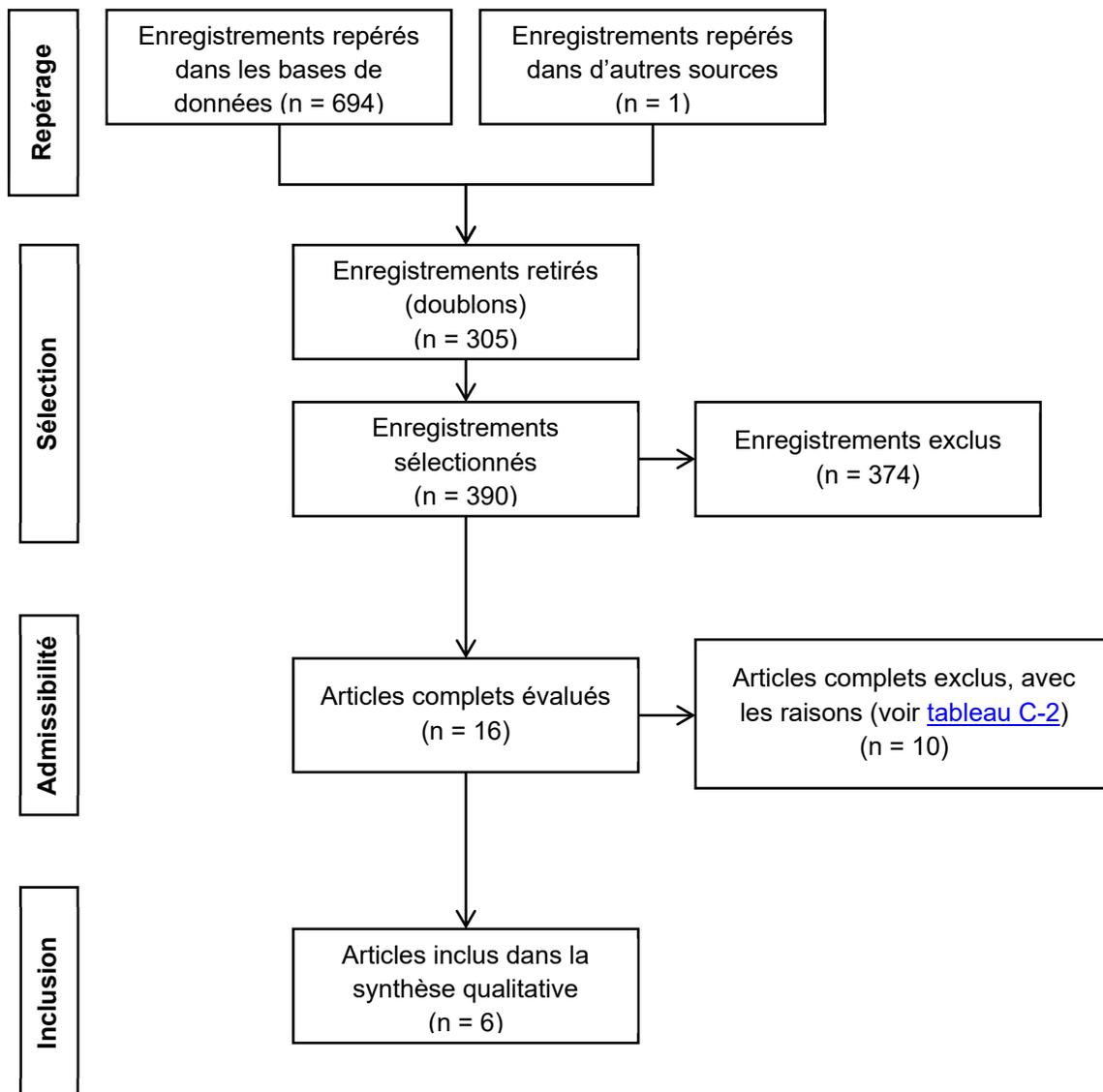


Tableau C-2 Liste des études exclues et principales raisons de l'exclusion

ID	Auteur, Année Journal	Titre	Principales raisons d'exclusion
Études cliniques et méta-analyses			
1	Eldredge-Hindy <i>et al.</i> , 2021 Ann Surg Oncol	A Phase II Trial of Once Weekly Hypofractionated Breast Irradiation for Early Stage Breast Cancer	Aucun bras comparateur. Un seul groupe recevant un traitement de radiothérapie de 28,5 Gy ou 30 Gy en 5 fractions sur 5 semaines a été analysé.
2	Bhavana <i>et al.</i> , 2020 Advances in Radiation Oncology	Quantitative 3-Dimensional Photographic Assessment of Breast Cosmesis After Whole Breast Irradiation for Early Stage Breast Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial	Aucun groupe à l'étude n'a reçu un ultra-hypofractionnement en 5 fractions.
3	Andrade <i>et al.</i> , 2019 The Breast	Meta-analysis of long-term efficacy and safety of hypofractionated radiotherapy in the treatment of early breast cancer	La majorité des études incluses dans la méta-analyse évaluaient l'hypofractionnement (40-42,5 GY sur 3 semaines) et non l'ultra-hypofractionnement.
4	Valle <i>et al.</i> , 2017 Breast Cancer Research and Treatment	Hypofractionated whole breast radiotherapy in breast conservation for early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials	La majorité des études incluses dans la méta-analyse évaluaient l'hypofractionnement (40-42,5 GY sur 3 semaines) et non l'ultra-hypofractionnement.
5	Hickey <i>et al.</i> , 2017 Cochrane Database of Systematic Reviews	Hypofractionated radiation therapy for early breast cancer	La majorité des études incluses dans la méta-analyse évaluaient l'hypofractionnement (40-42,5 GY sur 3 semaines) et non l'ultra-hypofractionnement.
6	Dragun <i>et al.</i> , 2017 International Journal of Radiation Oncology	First Results of a Phase 2 Trial of Once-Weekly Hypofractionated Breast Irradiation (WHBI) for Early-Stage Breast Cancer	Aucun bras comparateur. Un seul groupe recevant un traitement de radiothérapie de 28,5 Gy ou 30 Gy en 5 fractions sur 5 semaines a été analysé.
7	Zhou <i>et al.</i> , 2015 Surgical Oncology	Systematic review and meta-analysis comparing hypofractionated with conventional fraction radiotherapy in treatment of early breast cancer	La majorité des études incluses dans la méta-analyse évaluaient l'hypofractionnement (40-42,5 GY sur 3 semaines) et non l'ultra-hypofractionnement.
Études économiques			
8	Batumalai <i>et al.</i> , 2020 Radiotherapy and Oncology	Variation in the use of radiotherapy fractionation for breast cancer: Survival outcome and cost implications	Le coût d'un ultra-hypofractionnement n'a pas été évalué spécifiquement.

ID	Auteur, Année Journal	Titre	Principales raisons d'exclusion
9	Deshmukh <i>et al.</i> , 2017 Journal of the National Cancer Institute	Cost-effectiveness Analysis Comparing Conventional, Hypofractionated, and Intraoperative Radiotherapy for Early-Stage Breast Cancer	L'hypofractionnement est défini comme 15-20 fractions administrées sur 3-4 semaines.
10	Bekelman <i>et al.</i> , 2014	Uptake and Costs of Hypofractionated vs Conventional Whole Breast Irradiation After Breast Conserving Surgery in the United States, 2008–2013	La radiothérapie hypofractionnée était définie comme une irradiation en 11 à 24 fractions administrées sur 3 à 5 semaines. Le coût d'une radiothérapie en 5 fractions n'a pas été évalué.

ANNEXE D

Évaluation de la qualité méthodologique des études retenues

Tableau D-1 Évaluation de la qualité des études cliniques à répartition aléatoire (selon l'outil CASP)

Caractéristique de l'étude		FAST-Forward (Paramètres évalués ¹ : 1, 2a-b-c-d, 3)			FAST (Paramètres évalués ¹ : 1, 2a-b-d, 3)			Van Hulle 2021 (Paramètres évalués ¹ : 3, 4)		
		Oui	ND	Non	Oui	ND	Non	Oui	ND	Non
La conception de base de l'étude est-elle valable pour un essai contrôlé randomisé ?	1. L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	X			X			X		
	2. L'affectation des patients aux traitements s'est-elle faite de manière aléatoire (randomisation) ?	X			X			X		
	3. Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai ?	1, 2d		2a-c, 3	1, 2d		2a-b, 3	X		
La méthodologie est-elle bonne ?	4. L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté ?			X			X			X
	5. Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires ?	X			X			X		
	6. Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes sont-ils traités de la même façon ?	1, 2d	2a-c, 3		1, 2d	2a-b, 3		X		
Quels sont les résultats?	7. Les effets de l'intervention ont-ils été rapportés de manière exhaustive ?	X			X			X		
	8. La précision de l'estimation de l'effet de l'intervention ou du traitement a-t-elle été rapportée ?	1, 2a-c		2d, 3	2a-b		1, 2d, 3			X
	9. Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages de l'intervention ?	1	2-3			X			X	
Les résultats sont-ils utiles localement?	10. Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu (ou à la population locale) ?	X			X			X		
	11. L'intervention expérimentale apporterait-elle plus de valeur aux patients que n'importe quelle autre intervention existante ?	X			X			X		

1. Paramètres évalués dans les études cliniques : 1 = Efficacité clinique ; 2a = Changements dans l'apparence du sein modérés/importants ; 2b = Toxicité tardive au sein (évaluée par le clinicien) ; 2c = Toxicité tardive au sein (évaluée par la patiente) ; 2d = Autres effets secondaires tardifs ; 3 = Toxicité aiguë ; 4 = Détérioration de la qualité de vie à court terme.

Tableau D-2 Évaluation de la qualité des études économiques (selon l'outil CASP)

Caractéristique de l'étude		Yarenko 2020		
		Oui	ND	Non
Cette évaluation économique est-elle valide?	1. L'évaluation repose-t-elle sur une question bien définie?	X		
	2. A-t-on fait une description complète des options comparées?	X		
	3. L'étude donne-t-elle des éléments démontrant que l'intervention sera efficace?	X		
	4. Les effets de l'intervention ont-ils été identifiés, mesurés et quantifiés adéquatement?	X		
Comment les conséquences et les coûts ont-ils été évalués et comparés?	5. A-t-on identifié, mesuré avec les unités appropriées et évalué de façon vraisemblable toutes les ressources et tous les coûts importants et pertinents pour chaque option considérée?	X		
	6. Les auteurs ont-ils ajusté les coûts et les conséquences en fonction du moment où ils se concrétiseront (actualisation)?	X		
	7. Quels sont les résultats de l'intervention	X		
	8. Une analyse différentielle des conséquences et du coût a-t-elle été réalisée pour les options comparées?	X		
	9. Une analyse de sensibilité en bonne et due forme a-t-elle été effectuée?	X		
Les résultats vont-ils permettre le remboursement de l'intervention pour la population locale?	10. Est-ce que le modèle peut être transposé dans le contexte québécois?	X		
	11. Est-ce que les coûts peuvent être transposés dans contexte québécois?	X		
	12. L'utilisation du même modèle dans le contexte québécois est-elle justifiée?	X		

ANNEXE E

Résultats cliniques : toxicité cutanée tardive

Tableau E-1 Analyse transversale de la toxicité cutanée tardive suivant une irradiation adjuvante du sein telle qu'évaluée par les cliniciens

ÉTUDE	INDICATEUR		FRACTIONNEMENT			RR [IC 95 %] ³ B vs A	RR [IC 95 %] ³ C vs A
			A) 40 Gy / 15 frac. n = 990 / 1 361	B) 27 Gy / 5 frac. n = 1 008 / 1 367	C) 26 Gy / 5 frac. n = 1 026 / 1 368		
	Toxicité modérée/importante ¹						
FAST-Forward [Murray Brunt <i>et al.</i> , 2020] Population incluse dans l'analyse : 74 % Caractéristique de la population en intention de traiter : Âge médian : 61 ans (29- 90) Cancer du sein infiltrant pT1-2 : 98 % N+ : 18,9 % Mastectomie : 6,7 % Boost + : 25,1 % Suivi médian : 71,5 mois	Toxicité cutanée tardive globale ²	À 5 ans	9,9 %	15,4 %	11,8 %	1,55 [1,22–1,97], p = 0,0003	1,19 [0,93–1,53], p = 0,17
	Déformation du sein		3,2 %	6,3 %	5,2 %	1,90 [1,25–2,88], p = 0,0022	1,59 [1,03–2,44], p = 0,035
	Atrophie		5,1 %	7,7 %	6,3 %	1,51 [1,07–2,12], p = 0,022	1,25 [0,87–1,78], p = 0,25
	Induration au lit tumoral		2,5 %	5,4 %	3,8 %	2,08 [1,31-3,31], p = 0,0018	1,49 [0,91–2,44], p = 0,13
	Induration ext. au lit tumoral		0,1 %	2,0 %	1,9 %	19,2 [2,58-142,9], p < 0,0001	19,1 [2,57–141,9], p < 0,0001
	Télangiectasie		1,4 %	2,4 %	1,7 %	1,68 [0,87-3,23], p = 0,14	1,17 [0,58–2,37], p = 0,72
	Œdème		0,7 %	1,8 %	1,7 %	2,53 [1,06-6,02], p = 0,042	2,35 [0,98-5,64], p = 0,063
	Inconfort		3,6 %	3,5 %	3,6 %	0,95 [0,60-1,50], p = 0,90	0,99 [0,63-1,56], p > 0,99

ÉTUDE	INDICATEUR		FRACTIONNEMENT			RR [IC 95 %] ³ B vs A	RR [IC 95 %] ³ C vs A
			A) 50 Gy / 25 frac. n 5 ans = 254 n 10 ans = 132	B) 30 Gy / 5 frac. n 5 ans = 266-267 n 10 ans = 130	C) 28,5 Gy / 5 frac. n 5 ans = 252-253 n 10 ans = 130		
	Toxicité modérée/importante ¹						
FAST [Brunt <i>et al.</i> , 2020] Population incluse dans l'analyse : 84 % à 5 ans ; 43 % à 10 ans Caractéristique de la population en intention de traiter : Âge moyen : 62,9 ans (50 - 88) Cancer du sein infiltrant pT1-2 (≤ 3 cm), N0 Post CCS Suivi médian : 9,9 ans (8,3-10,1)	Toxicité cutanée tardive globale ⁴	À 5 ans	7,5 %	18,0 %	9,9 %	2,40 [1,45–3,97], p < 0,001	1,32 [0,75–2,34], p = 0,349
		À 10 ans	9,1 %	18,5 %	14,6 %	2,03 [1,06–3,89], p = 0,032	1,61 [0,81–3,18], p = 0,184
	Atrophie	À 5 ans	6,3 %	12,7 %	7,5 %	2,03 [1,15–3,58], p = 0,017	1,20 [0,63–2,27], p = 0,604
		À 10 ans	7,6 %	13,8 %	13,8 %	1,83 [0,88–3,81], p = 0,113	1,83 [0,88–3,81], p = 0,113
	Induration	À 5 ans	1,2 %	3,7 %	2,0 %	3,18 [0,89-11,43], p = 0,089	1,67 [0,40–6,93], p = 0,504
		À 10 ans	1,5 %	1,5 %	4,6 %	1,01 [0,14-7,10], p > 0,99	3,05 [0,63–14,82], p = 0,170
	Télangiectasie	À 5 ans	1,2 %	3,4 %	0,8 %	2,85 [0,78-10,42], p = 0,143	0,67 [0,11–3,97], p > 0,99
		À 10 ans	0,8 %	4,6 %	0,0 %	6,09 [0,74-49,90], p = 0,065	0, p > 0,99
	Œdème	À 5 ans	0,4 %	2,6 %	0,0 %	6,66 [0,82-53,74], p = 0,069	0, p > 0,99
		À 10 ans	0,0 %	0,8 %	0,0 %	nd, p = 0,496	nd

CCS : chirurgie conservatrice du sein ; n : nombre de patients ; nd. : non disponible.

1. Analyse transversale à 5 ans ou à 10 ans comparant la prévalence d'avoir un évènement modéré ou important comparativement à un évènement léger ou absent (RR et test de Fisher pour la comparaison des groupes).

2. L'analyse globale inclut la déformation du sein, l'atrophie, l'induration, la télangiectasie, l'œdème et l'inconfort.

3. Dans l'étude FAST-Forward, le seuil de significativité était fixé à $p < 0,005$, alors que l'étude FAST avait fixé le seuil à $p < 0,05$.

4. L'analyse globale inclut l'atrophie, l'induration, la télangiectasie, l'œdème et autres.

Caractère gras : résultats statistiquement significatifs.

Tableau E-2 Analyse de survie pour la toxicité cutanée tardive suivant une irradiation adjuvante du sein telle qu'évaluée par les cliniciens

ÉTUDE	INDICATEUR		FRACTIONNEMENT			RRI [IC 95 %] ³ B vs A	RRI [IC 95 %] ³ C vs A
			A) 40 Gy / 15 frac. n = 1 225- 1 307 / 1 361	B) 27 Gy / 5 frac. n = 1 265- 1 339 / 1 367	C) 26 Gy / 5 frac. n = 1 249- 1 337 / 1 368		
FAST-Forward [Murray Brunt <i>et al.</i> , 2020] Âge médian : 61 ans (29-90) Cancer du sein infiltrant pT1-2 : 98 % N+ : 18,9 % Mastectomie : 6,7 % Boost + : 25,1 % Suivi médian : 71,5 mois	Toxicité cutanée tardive globale ¹	À 5 ans	26,8 %	35,1 %	28,5 %	1,41 [1,23–1,62], p < 0,0001	1,09 [0,95–1,27], p = 0,22
	Déformation du sein		10,8 %	15,2 %	12,8 %	1,50 [1,20–1,88], p = 0,0004	1,25 [0,99–1,57], p = 0,066
	Atrophie		14,9 %	19,1 %	14,6 %	1,34 [1,11–1,62], p = 0,0026	0,99 [0,81–1,21], p = 0,95
	Induration au lit tumoral		10,3 %	14,0 %	9,9 %	1,42 [1,13-1,78], p = 0,0027	1,04 [0,81–1,32], p = 0,78
	Induration ext. au lit tumoral		2,9 %	6,7 %	4,3 %	2,40 [1,63-3,54], p < 0,0001	1,42 [0,93–2,17], p = 0,11
	Télangiectasie		3,0 %	4,8 %	3,5 %	1,61 [1,06-2,44], p = 0,023	1,41 [0,92–2,16], p = 0,11
	Œdème		5,5 %	10,5 %	7,5 %	1,95 [1,47-2,59], p < 0,0001	1,36 [1,01-1,85], p = 0,045
	Inconfort		12,2 %	13,4 %	11,8 %	1,12 [0,90-1,39], p = 0,308	0,99 [0,79-1,24], p = 0,94
	Toxicité modérée/importante	Incidence cumulative estimée ²	A) 50 Gy / 25 frac. n = 301/302	B) 30 Gy / 5 frac. n = 304/308	C) 28,5 Gy / 5 frac. n = 298/305		
FAST [Brunt <i>et al.</i> , 2020] Âge moyen : 62,9 ans(50-88)	Toxicité cutanée tardive globale ⁴	À 5 ans	20,1 %	37,2 %	27,9 %	1,79 [1,37–2,34], p < 0,001	1,45 [1,10–1,91], p = 0,008
		À 10 ans	33,6 %	50,4 %	47,6 %		
	Atrophie	À 5 ans	13,7 %	27,4 %	17,9 %	1,71 [1,26–2,32], p < 0,001	1,22 [0,88–1,68], p = 0,232
		À 10 ans	28,5 %	40,5 %	33,4 %		

ÉTUDE	INDICATEUR	FRACTIONNEMENT	RRI [IC 95 %] ³ B vs A			RRI [IC 95 %] ³ C vs A		
Cancer du sein infiltrant pT1-2 (≤ 3 cm), N0 Post CCS Suivi médian : 9,9 ans (8,3-10,1)	Induration	À 5 ans	4,8 %	9,2 %	9,2 %	2,22 [1,29-3,84], p = 0,003	2,14 [1,23–3,71], p = 0,006	
		À 10 ans	7,4 %	15,2 %	18,6 %			
	Télangiectasie	À 5 ans	2,1 %	4,1 %	2,2 %	1,55 [0,70-3,45], p = 0,288	1,35 [0,59–3,09], p = 0,460	
		À 10 ans	3,8 %	5,8 %	5,5 %			
	Œdème	À 5 ans	4,4 %	12,8 %	6,8 %	2,98 [1,62-5,48], p < 0,001	1,78 [0,92-3,43], p = 0,084	
		À 10 ans	4,8 %	13,7 %	8,6 %			

CCS : chirurgie conservatrice du sein ; n : nombre de patients ; nd. : non disponible.

Caractère gras : résultats statistiquement significatifs.

1. L'analyse globale inclut la déformation du sein, l'atrophie, l'induration, la télangiectasie, l'œdème et l'inconfort.
2. Analyse Kaplan-Maier estimant l'incidence cumulative (sur 5 ou 10 ans) de la toxicité modérée ou importante au niveau des tissus normaux du sein.
3. Dans l'étude FAST-Forward, le seuil de significativité était fixé à $p < 0,005$, alors que l'étude FAST avait fixé le seuil à $p < 0,05$.
4. L'analyse globale inclut l'atrophie, l'induration, la télangiectasie, l'œdème et autres.

Tableau E-3 Analyse transversale de la toxicité cutanée tardive suivant une irradiation adjuvante du sein telle qu'évaluée par les patientes

ÉTUDE	INDICATEUR ¹	FRACTIONNEMENT			RC [IC 95 %] ² A vs B	RC [IC 95 %] ² A vs C	IMPLICATION CLINIQUE
		A) 40 GY / 15 frac. n = 444	B) 27 GY / 5 frac. n = 450	C) 26 GY / frac. n = 444			
FAST-Forward [Murray Brunt <i>et al.</i> , 2020] 1 338 / 4 096 patientes ont participé à cette analyse. Les caractéristiques cliniques de cette sous-population n'ont pas été présentées.	Changement dans l'apparence au sein	31,5 %	35,1 %	30,6 %	1,11 [0,92-1,33], p = 0,28	0,98 [0,80-1,19], p = 0,83	À 5 ans, les patientes ont répertorié autant d'effets indésirables au sein avec 26 Gy en 5 fractions qu'avec 40 Gy en 15 fractions.
	Atrophie du sein	27,5 %	26,9 %	23,2 %	0,98 [0,79-1,21], p = 0,88	0,84 [0,67-1,05], p = 0,14	
	Poitrine plus ferme ou dure	13,7 %	20,4 %	16,7 %	1,49 [1,11-2,01], p = 0,0075	1,22 [0,89-1,67], p = 0,22	
	Changement dans l'apparence cutanée	11,3 %	12,4 %	9,5 %	1,09 [0,77-1,57], p = 0,68	0,85 [0,57-1,25], p = 0,44	
	Évaluation selon le European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-BR23 items						
	Douleur au niveau du sein	11,9 %	10,9 %	12,2 %	0,91 [0,63-1,31], p = 0,067	1,03 [0,72-1,47], p = 0,92	À 5 ans, les patientes ont répertorié autant d'effets indésirables au sein, au bras ou à l'épaule avec 27 Gy ou 26 Gy en 5 fractions qu'avec 40 Gy en 15 fractions.
	Œdème du sein	1,6 %	4,9 %	4,3 %	3,09 [1,33-7,17], p = 0,0072	2,25 [1,17-6,46], p = 0,017	
	Hypersensibilité du sein	8,8 %	8,4 %	10,6 %	0,95 [0,62-1,46], p = 0,90	1,21 [0,81-1,81], p = 0,37	
	Problème cutané au niveau du sein	4,3 %	5,8 %	4,7 %	1,35 [0,76-2,40], p = 0,36	1,12 [0,61-2,06], p = 0,75	
	Douleur au bras ou à l'épaule	15,5 %	12,7 %	15,8 %	0,81 [0,58-1,12], p = 0,21	1,02 [0,75-1,39], p = 0,93	
Enflure au bras ou à l'épaule	5,0 %	3,8 %	5,0 %	0,76 [0,41-1,42], p = 0,42	1,01 [0,57-1,80], p = 0,99		
Difficulté à lever le bras	8,1 %	7,6 %	6,8 %	0,93 [0,59-1,46], p = 0,80	0,84 [0,53-1,34], p = 0,52		

n : nombre de patients ; RC : rapport des cotes (*odds ratio*).

Caractère gras : résultats statistiquement significatifs.

1. Nombre d'évènements modérés ou importants / nombre de patientes à 5 ans.

2. Le seuil de significativité était fixé à $p < 0,005$.

ANNEXE F

Tableau F-1 Recommandations des principaux organismes sur l'administration de la radiothérapie adjuvante du sein complet pour le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce.

ORGANISMES	RECOMMANDATIONS
<p>Canada</p> <p>BC Cancer, 2021 [BC Cancer, 2021]</p>	<p>Radiothérapie du sein pour le traitement du cancer du sein infiltrant sans atteinte ganglionnaire (à faible risque ou modéré) ou d'un CCIS, suivant une chirurgie conservatrice du sein (CCS), ou patientes avec une récurrence locale sans atteinte ganglionnaire et n'ayant jamais reçu un traitement de radiothérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> • La dose standard pour la radiothérapie du sein est de 40 Gy administrée en 15 fractions. • L'irradiation complète du sein en ultra-hypofractionnement (5 fractions) peut être offerte aux patientes atteintes d'un cancer du sein pT1-2N0 (sans irradiation ganglionnaire). Le protocole recommandé est celui du FAST-Forward, soit 26 Gy en 5 fractions sur une semaine. Ce traitement pourrait aussi être offert aux patientes atteintes d'un CCIS ou avec un risque de récurrence très faible même si elles n'étaient pas incluses dans l'étude pivot. • Pour les patientes à risque d'obtenir des résultats cosmétiques moins satisfaisants (celles avec des seins volumineux et celles qui présentent des comorbidités postopératoires significatives telles que de l'œdème, un hématome, de l'infection ou de l'érythème), la radiothérapie administrée en 25 fractions (pour une dose totalisant 50 Gy) ou en 28 fractions (pour une dose totale de 50,4 Gy) peut être considérée. <p>Radiothérapie du sein et de la paroi thoracique + aires ganglionnaires pour le traitement d'un cancer du sein infiltrant avec atteinte ganglionnaire ou patientes à risque élevé sans atteinte ganglionnaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> • La dose standard de radiothérapie est de 40 Gy (15 fractions) pour le sein, de 40 Gy (15 fractions) pour la paroi thoracique et de 37,5 – 40 Gy (15 fractions) pour les aires ganglionnaires. • Pour les patientes traitées <u>par chirurgie conservatrice du sein</u> avec des seins volumineux et celles qui présentent des comorbidités postopératoires significatives telle que de l'œdème, un hématome, de l'infection ou de l'érythème, une radiothérapie de 50 Gy en 25 fractions devrait être administrée ou encore une radiothérapie de 50,4 Gy en 28 fractions. La dose aux aires ganglionnaires devrait être de 45 Gy en 25 fractions.
<p>Internationaux</p> <p>ESTRO-ACROP [Meattini <i>et al.</i>, 2022]</p>	<p>Irradiation du sein complet :</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'hypofractionnement modéré devrait être offert indépendamment de l'âge au diagnostic, du stade de la tumeur, de la biologie du cancer, des marges chirurgicales, de l'utilisation d'une surimpression du lit tumoral, du volume du sein, pour un cancer invasif ou un carcinome canalaire in situ, du type de chirurgie utilisé ou du traitement systémique administré.

ORGANISMES	RECOMMANDATIONS
	<ul style="list-style-type: none"> L'ultra-hypofractionnement (26 Gy en 5 fractions) peut être offert comme traitement standard ou dans le cadre d'études cliniques randomisées ou prospectives. <p>Irradiation de la paroi thoracique :</p> <ul style="list-style-type: none"> L'hypofractionnement modéré peut être offert en présence ou non d'une reconstruction mammaire sans égard au délai et au type de reconstruction. En l'absence de reconstruction, l'ultra-hypofractionnement (26 Gy en 5 fractions) peut être offert comme traitement standard ou dans le cadre d'études cliniques randomisées ou prospectives. Suivant une reconstruction, l'ultra-hypofractionnement (26 Gy en 5 fractions) peut être offert dans le cadre d'études cliniques randomisées ou prospectives.
NCCN, v1, 2022 [NCCN, 2021]	<ul style="list-style-type: none"> L'irradiation complète du sein devrait être administrée en 15 - 16 fractions totalisant 40 – 42,5 Gy. Chez certaines patientes sélectionnées, un traitement en 25 - 28 fractions pour une dose totale de 45 – 50,4 Gy peut être considéré (<u>recommandation de catégorie 2A</u>). L'ultra-hypofractionnement de 28,5 Gy administré en 5 fractions (une fois par semaine sur 5 semaines) peut être considéré chez certaines patientes sélectionnées âgées de plus de 50 ans, suivant une chirurgie conservatrice du sein et atteinte d'une tumeur pTis-2N0. Le fractionnement optimal pour une surimpression du lit tumoral avec ce protocole n'est pas connu. Alternativement, une irradiation de 26 Gy en 5 fractions sur 5 jours peut être considérée. Les données de toxicité et de récurrence pour ce type de protocole ne sont pas connues au-delà de 5 ans.
The Royal College of Radiologists, 2021 [RCR, 2021; Radiologists, 2016]	<ul style="list-style-type: none"> Il n'y a aucune indication qui justifie l'utilisation d'un fractionnement de plus de 15 fractions pour l'irradiation du sein, de la paroi thoracique ou des aires ganglionnaires pour le traitement adjuvant du cancer du sein (Consensus 2016, fortement supporté : 70-89 %). <p>Suivant la publication de l'étude FAST-Forward, une mise à jour du consensus 2016 sur l'hypofractionnement a été publiée en mai 2021. Cette mise à jour ne remplace pas le consensus de 2016, mais en est un supplément.</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>L'irradiation du sein utilisant une dose totale 26 Gy en 5 fractions sur 1 semaine :</u> <ul style="list-style-type: none"> Dois être offerte pour l'irradiation complète du sein (si pT1-3N0-1M0, cancer infiltrant ou carcinome canalaire in situ [CCIS] suivant une chirurgie conservatrice du sein) Dois être offerte pour l'irradiation complète de la paroi thoracique; Est à considérer pour l'irradiation de la paroi thoracique avec reconstruction; Dois être offerte pour l'irradiation partielle du sein. <u>L'irradiation du sein utilisant une dose totale de 28,5 Gy en 5 fractions sur 5 semaines :</u> <ul style="list-style-type: none"> Est à considérer, plutôt qu'un hypofractionnement de 26 Gy sur 1 semaine, pour le traitement des patientes avec des comorbidités significatives ou une fragilité rendant la radiothérapie quotidienne ardue.

ORGANISMES	RECOMMANDATIONS
	<ul style="list-style-type: none"> • L'hypofractionnement en 15 fractions est le standard pour l'irradiation des aires ganglionnaires. Une irradiation de 26 Gy en 5 fractions peut être considérée uniquement pour le traitement des patientes avec des comorbidités significatives. • Puisqu'aucun argument n'appuie l'application d'un protocole de fractionnement en particulier, le CCIS peut être traité comme un cancer infiltrant en termes d'hypofractionnement.
AGO, 2021 [Ditsch <i>et al.</i> , 2021]	<ul style="list-style-type: none"> • L'hypofractionnement en 15 - 16 fractions demeure le traitement standard pour la majorité des patientes qui ont eu une chirurgie conservatrice du sein (LoE 1a/A/AGO++). • L'ultra-hypofractionnement en 5 fractions sur 1 semaine (étude FAST-Forward) ou 5 semaines (étude FAST) peut être utilisé chez certaines patientes sélectionnées (LoE 1b/B/AGO+/-).
St-Gallen, 2021 [Burstein <i>et al.</i> , 2021]	<ul style="list-style-type: none"> • En raison d'un niveau de preuve élevé en termes de sécurité et d'efficacité à long terme, l'hypofractionnement est un traitement approprié pour la majorité des patientes, en particulier pour celles âgées de 50 ans et plus sans atteinte ganglionnaire. Un fractionnement conventionnel pourrait être considéré chez d'autres patientes. • Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein luminal de stade 1 ou 2 avec chirurgie conservatrice du sein et marge négative, 72 % des panélistes sont d'avis que l'hypofractionnement en 15 ou 16 fractions est le traitement approprié, 9 % vont considérer l'utilisation d'un protocole d'ultra-hypofractionnement en 5 fractions, alors que 19 % considèrent que ces deux options sont valables.

AGO : Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie; ; BC Cancer : British Columbia cancer ; ESTRO-ACROP: European Society for Radiotherapy and Oncology-Advisory Committee in Radiation Oncology Practice; Gy : gray; NCCN : National Comprehensive Cancer Network; LoE : niveau de preuve (*level of evidence*).

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

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563

inesss.qc.ca

