



HAL
open science

Radiothérapie du cancer du sein en cinq fractions

Marie Dworzak, Alexandre Coutte, G. Bielinyte, Xavier Mirabel, Éric Felix Lartigau, P. Lemoine, Sofia Rivera, David Pasquier

► **To cite this version:**

Marie Dworzak, Alexandre Coutte, G. Bielinyte, Xavier Mirabel, Éric Felix Lartigau, et al.. Radiothérapie du cancer du sein en cinq fractions. *Cancer/Radiothérapie*, 2023, 27 (6-7), pp.531-534. 10.1016/j.canrad.2023.07.004 . hal-04176813

HAL Id: hal-04176813

<https://u-picardie.hal.science/hal-04176813>

Submitted on 11 Sep 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Radiothérapie du cancer du sein en cinq fractions

M. Dworzak^{a,*}, G. Bielinyte^b, A. Coutte^c, X. Mirabel^a, É. Lartigau^{a,d}, P. Lemoine^a,
S. Rivera^{b,e}, D. Pasquier^{a,d}

^aDépartement de radiothérapie, centre Oscar-Lambret, Lille, France

^bDépartement de radiothérapie, institut Gustave-Roussy, Villejuif, France

^cDépartement de radiothérapie, centre hospitalier universitaire d'Amiens Picardie, Amiens, France

^dCristal UMR 9189, université de Lille, école Centrale de Lille, CNRS, Lille, France

^eLaboratoire de radiothérapie moléculaire et d'innovation thérapeutique, université Paris-Saclay, U1030, Inserm, Villejuif, France

L'hypofractionnement extrême en radiothérapie adjuvante mammaire suscite actuellement beaucoup d'intérêt. Nous proposons ici une synthèse des essais d'hypofractionnement ainsi que la présentation des projets intitulés DESTHE COL du centre Oscar Lambret et DESTHE GR de l'institut Gustave Roussy, encouragés par l'Institut National du Cancer (INCa), et visant à expérimenter des parcours de soins en vue de déployer des stratégies efficaces de désescalade du fardeau thérapeutique aptes à la diminution des séquelles après traitement d'un cancer.

Extreme hypofractionation in adjuvant breast radiotherapy currently generates a lot of interest. We propose here a synthesis of hypofractionation trials and present the DESTHE COL and DESTHE GR projects, encouraged by the French National Cancer Institute (INCa), which experiment care pathways in order to deploy effective strategies to de-escalate the therapeutics and to reduce sequelae after cancer treatment.

1. Introduction

Les recherches menées sur l'hypofractionnement de la radiothérapie adjuvante du cancer du sein reposent sur le rationnel radiobiologique du faible rapport α/β des tumeurs mammaires, suggérant une sensibilité aux fortes doses par fraction [1]. L'intérêt pour l'hypofractionnement en radiothérapie mammaire a également été favorisé par les résultats d'essais thérapeutiques randomisés, le contexte sanitaire de la pandémie COVID-19, et par une volonté de réduire le fardeau thérapeutique à l'heure de la désescalade thérapeutique, chez des patientes représentant un

flux conséquent et générant un temps d'occupation des machines important.

Nous proposons ici une synthèse des essais d'hypofractionnement ainsi que la présentation des projets intitulés DESTHE COL du centre Oscar Lambret et DESTHE GR, de l'institut Gustave Roussy, encouragés par l'Institut National du Cancer (INCa), et visant à expérimenter des parcours de soins en vue de déployer des stratégies efficaces de désescalade du fardeau thérapeutique aptes à la diminution des séquelles après traitement d'un cancer.

2. Essais thérapeutiques d'hypofractionnement

Parmi les essais à haut niveau de preuve de radiothérapie adjuvante mammaire hypofractionnée, les études intitulées START A et START B ont comparé l'efficacité de schémas « modérément

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : marie.dworczak@gmail.com (M. Dworzak).

Tableau 1
Principales études d'hypofractionnement en radiothérapie mammaire.

Études	Population	Schémas évalués	Taux de récurrence locorégionale
START A [2]	2236 femmes > 18 ans 17 centres au Royaume-Uni Stades pT1-3a pN0-1M0 Mastectomie partielle ou totale	50 Gy en 25 fractions sur 5 semaines	7,4 % (IC95 % : 5,5–10,0 %)
		41,6 Gy en 13 fractions sur 5 semaines	6,3 % (IC95 % : 4,7–8,5 %)
START B [3]	2215 femmes > 18 ans 23 centres au Royaume-Uni Stades pT1-3a pN0-1M0 Mastectomie partielle ou totale	39 Gy en 13 fractions sur 5 semaines	HR : 0,91 (IC95 % : 0,59–1,38), $p=0,65$ 8,8 % (IC95 % : 6,7–11,4 %)
		Boost séquentiel 10 Gy en 5 fractions 50 Gy en 25 fractions sur 5 semaines 40 Gy en 15 fractions sur 3 semaines	HR : 1,18 (IC95 % : 0,79–1,76), $p=0,41$ 5,5 % (IC95 % : 4,2–7,2 %) 4,3 % (IC95 % : 3,2–5,9 %) HR : 0,77 (IC95 % : 0,51–1,16) ; $p=0,21$
Whelan et al. [4]	1234 patientes Dix centres au Canada Stades pT1-2N0M0 Mastectomie partielle	Boost séquentiel 10 Gy en cinq fractions 50 Gy en 25 fractions sur 5 semaines 42,5 Gy en 16 fractions sur 3 semaines	6,7 % 6,2 %, $p<0,001$ pour la non-infériorité IC95 % : –2,5 à 3,5
UK FAST [5,6]	915 patientes 18 centres au Royaume-Uni ≥ 50 ans Stades pT1-2pN0M0 Mastectomie partielle	Pas de boost 50 Gy en 25 fractions sur 5 semaines 30 Gy en cinq fractions sur 5 semaines 28,5 Gy en cinq fractions sur 5 semaines	0,7 % (IC95 % : 0,2–2,8 %) 1,4 % (IC95 % : 0,5–3,8 %) 1,7 %
		5 semaines Pas de boost 40 Gy en 15 fractions sur 3 semaines 27 Gy en 5 fractions sur 1 semaine 26 Gy en cinq fractions sur 1 semaine	HR : 1,10 (IC95 % : 0,6–4,4) 2,1 % (IC95 % : 1,4–3,1 %) 1,7 % (IC95 % : 1,2–2,6 %) 1,4 % (IC95 % : 0,9–2,2 %)
FAST-Forward [7]	4097 patients ≥ 18 ans 97 centres au Royaume-Uni Stades pT1-3pN0-1 M0 Mastectomie partielle ou totale	Boost séquentiel 10 Gy en cinq fractions ou 16 Gy en huit fractions	

HR : Hazard Ratio ; IC95 % : Intervalle de Confiance à 95 %.

hypofractionnés » par rapport au schéma standard en 25 fractions sur 5 semaines, pour des tumeurs de stade pT1-3pN0-1 M0 (Tableau 1) [2,3]. Les résultats du suivi à 10 ans de START A ont montré que le taux de récurrence locorégionale ne différait pas significativement entre les groupes de traitement à 41,6 Gy et 50 Gy, ni entre les groupes de traitement à 39 Gy et 50 Gy (Tableau 1) [2]. Dans START B, à 10 ans de suivi, la proportion de patientes en situation de rechute locorégionale ne différait pas significativement entre le groupe traité à 40 Gy et le groupe traité à 50 Gy (Tableau 1) [3].

L'hypofractionnement soulève toutefois le risque de séquelles tardives chez des patientes dont le pronostic est curatif avec une espérance de vie longue. Dans l'essai START A, l'induration mammaire, la présence de téléangiectasies et l'œdème mammaire étaient significativement moins fréquents dans le groupe de patientes recevant 39 Gy par rapport au groupe recevant 50 Gy ($p=0,004$). Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les évaluations photographiques mammaires du groupe traité à 41,6 Gy et de celui traité à 50 Gy [2]. Dans l'étude START B, les effets secondaires étaient moins fréquents dans le groupe traité à 40 Gy par rapport à celui traité à 50 Gy notamment pour les rétractions mammaires ($p=0,015$), la présence de téléangiectasies ($p=0,032$) et l'œdème mammaire ($p=0,001$) [3].

L'essai de Whelan et al. a donné des résultats similaires pour des tumeurs classées pT1-2pN0M0, notamment l'absence de différence significative en termes de récurrence locale à 10 ans (Tableau 1) [4]. Le résultat cosmétique à 10 ans était considéré bon ou excellent par les soignants pour 71,3 % des patient(e)s du groupe témoin et pour 69,8 % des patient(e)s du groupe hypofractionné (IC 95 % : –6,9 à 9,8).

L'essai UK FAST a inclus des patientes âgées d'au moins 50 ans atteintes de tumeurs de moins de 3 cm, sans atteinte ganglionnaire et opérées par mastectomie partielle [5]. Celui-ci n'a pas montré de différence significative sur le critère de jugement principal qui était le changement d'apparence du sein à 5 ans dans le groupe traité à 28,5 Gy (HR [Hazard Ratio] : 1,10 ; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,7 à 1,71 ; $p=0,686$). En revanche, on notait davantage de changements légers à marqués dans l'apparence du sein dans le groupe traité à 30 Gy par rapport à celui traité à 50 Gy (HR : 1,64 ; IC95 % : 1,08 à 2,49 ; $p=0,019$). Avec un suivi de 10 ans, on ne trouvait pas

de différence significative de toxicité sur les tissus sains entre le groupe traité à 28,5 Gy et celui traité à 50 Gy ($p=0,248$) mais on notait davantage de toxicité dans le groupe traité à 30 Gy ($p<0,001$). Il n'y avait pas de différence significative concernant les taux d'incidence cumulée de récurrence homolatérale à 10 ans entre les différents groupes de traitement (critère de jugement secondaire).

Les résultats à 5 ans de l'essai FAST-Forward incluant plus de 4000 patient(e)s ont montré une non-infériorité en terme de contrôle local pour des patient(e)s majeur(e)s atteint(e)s de tumeurs classées pT1-3pN0-1 M0 traitées dans le groupe à 26 Gy ($p=0,00019$) et celui à 27 Gy ($p=0,0022$) par rapport au groupe recevant 40 Gy. On constatait des taux similaires de récurrence à distance entre les trois bras (respectivement 5,5 %, 5 %, 4,3 %), de mortalité globale (respectivement 6,6 %, 7,7 %, 6,8 %), de mortalité spécifique (respectivement 3,9 %, 3,7 %, 3,5 %) et de décès d'origine cardiaque (respectivement 0,6 %, 0,7 %, 0,7 %). La toxicité tardive n'était pas différente entre le groupe traité à 26 Gy et celui traité à 40 Gy en termes de déformation mammaire ($p=0,19$), de rétraction mammaire ($p=0,71$), de présence de téléangiectasies ($p=0,07$). En revanche, on notait une différence significative entre le groupe traité à 27 Gy et celui traité à 40 Gy ($p<0,0001$). Des analyses rétrospectives en sous-groupe ont suggéré d'avantage d'indurations mammaires chez les patientes de moins de 50 ans recevant 26 Gy [8].

3. Complément d'irradiation du lit opératoire (boost)

La question du boost du le lit opératoire chez les patient(e)s recevant une radiothérapie hypofractionnée ou très hypofractionnée est débattue. Dans les essais START, un complément d'irradiation du lit opératoire était permis et réalisé de manière séquentielle en cas de mastectomie partielle, à raison de 10 Gy en cinq fractions par des électrons [2,3]. Dans les essais de Whelan et al. et UK FAST, le complément d'irradiation du le lit opératoire n'était pas possible [4,6]. Dans FAST-Forward, un boost séquentiel était possible par des photons ou des électrons à raison de 10 Gy en cinq fractions ou 16 Gy en huit fractions [7].

Qu'en est-il du boost concomitant ? L'essai NRG du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)1005 incluant 2262 patientes a comparé un traitement conventionnel comprenant un boost

séquentiel, avec un traitement hypofractionné en 15 fractions avec *boost* concomitant de 8 Gy en 15 fractions [9]. Avec un suivi médian de 7,3 ans, le traitement hypofractionné s'est avéré non inférieur au traitement standard pour le critère d'évaluation principal, la récurrence tumorale locale ($p = 0,039$). Il n'y avait pas non plus de différences significatives dans l'apparence cosmétique ou les effets secondaires entre les groupes.

4. Présentation des projets DESTHE COL et DESTHE GR

En 2022, l'INCa a lancé un appel à projets nommé DESTHE 2022, visant à promouvoir la désescalade thérapeutique. Il s'agissait « d'encourager l'expérimentation de parcours de soins en vue de déployer des stratégies efficaces de désescalade du fardeau thérapeutique aptes à la diminution des séquelles après traitement d'un cancer ».

4.1. DESTHE COL

Le centre Oscar-Lambret de Lille, en collaboration avec le centre hospitalier universitaire d'Amiens, a proposé d'implémenter l'hypofractionnement extrême en cinq fractions pour les cancers du sein localisés, via un parcours de soins intégrant les soins de support, et une évaluation de la qualité des soins par le patient via des *e-PatientReportedOutcomeMeasures* (e-PROMs) et *e-PatientReportedExperienceMeasures* (e-PREMs). Le projet a été retenu par le comité d'évaluation scientifique de l'INCa DESTHE 2022, et sera financé dans ce cadre.

Les patient(e)s éligibles répondront aux critères d'inclusion de l'essai FASTForward, il s'agira de patientes ménopausées, et relevant d'une radiothérapie adjuvante après mastectomie partielle ou totale sans indication de *boost* du lit opératoire. Le projet intègre également une réflexion sur les déplacements liés au traitement et sera accessible aux patient(e)s dont le lieu de résidence est éloigné du centre référent via une proposition d'hébergement pour quatre nuits en demi-pension à la maison familiale hospitalière. La radiothérapie sera couplée à une prise en charge globale personnalisée avec évaluation des besoins en soins de support (algologie, nutrition, aide sociale, psycho-oncologie, etc.), programme d'Activité Physique Adaptée (APA), conciliation médicamenteuse et consultation d'éducation thérapeutique. La qualité de l'expérience de soins perçue par les patient(e)s sera mesurée via des e-PREMs. La toxicité aiguë du traitement sera évaluée par le biais de e-PROMs, un e-suivi sera organisé via un portail patient sécurisé (modalité déjà mise en œuvre largement par le centre coordonnateur du projet). La qualité de vie des patient(e)s atteintes d'un cancer du sein sera évaluée via le questionnaire QLQ C30 (*Quality of Life Questionnaire*, QLQ C30) [10]. La diminution des coûts de transports, le gain de temps médical et du temps d'occupation des machines de radiothérapie seront mesurés.

À l'issue de ces évaluations, les patient(e)s rejoindront le parcours classique de suivi après cancer.

Une analyse des éventuels refus de participation au parcours est prévue.

Ce projet sera mis en place prochainement sur les sites de Lille et Amiens et permettra d'acquérir une expérience clinique et organisationnelle sur ce schéma de traitement via la structuration d'un environnement favorable.

4.2. DESTHE GR

Sur la base des données de l'étude FAST-Forward, le programme « One-Week Breast Radiation Therapy » (1WB RT) a été mis en place en février 2021 en pratique quotidienne à Gustave-Roussy dans le cadre d'une cohorte prospective de données de vie réelle avec un *workflow* spécifique et complet sur 5 jours consécutifs de

la consultation initiale de radiothérapie à la consultation de fin de traitement réalisée le cinquième et dernier jour de traitement. Les patientes incluses dans le programme 1WB RT répondent aux critères d'inclusion et d'exclusion prédéfinis suivants :

- âgées de 60 ans et plus ayant eu une chirurgie conservatrice pour un carcinome invasif du sein avec exérèse microscopique complète et stadification axillaire ; pT1-2, pN0-N1mi et M0 ;
- consentement éclairé écrit sans opposition à l'utilisation de leurs données ;
- absence d'antécédent de cancer du sein homolatéral ou d'antécédent de radiothérapie thoracique ;
- absence de chimiothérapie concomitante.

Après une information éclairée orale et écrite et le recueil de la non-opposition à l'utilisation de leurs données les patientes ont reçu une irradiation du sein entier sans irradiation des ganglions lymphatiques ni surimpression selon le schéma FAST-Forward à une dose totale de 26 Gy en cinq fractions sur une semaine en respectant les recommandations et les contraintes de dose du système de planification Fast-Forward v.3 [7]. Grâce à la réalisation de la scanographie de simulation (systématiquement proposé en inspiration bloquée) à l'issue de la consultation initiale de radiothérapie, à la délinéation automatique avec double validation médicale et à la réalisation d'une dosimétrie scriptée en modulation d'intensité restreinte avec validation médicale la première séance de traitement est réalisée le jour même de la consultation initiale de radiothérapie.

L'analyse prospective d'une première cohorte de 120 patientes a permis de démontrer la faisabilité monocentrique de ce programme, le respect des contraintes dosimétriques et la faible toxicité aiguë en vie réelle, correspondant parfaitement aux données de l'essai FAST-Forward. Devant le succès de ce programme et après échanges avec d'autres centres souhaitant déployer la radiothérapie ultra hypofractionnée du sein, un consortium a été initié avec l'hôpital Saint Louis à l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), l'Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille (AP-HM) et le centre de radiothérapie du groupe hospitalier du sud de l'Oise (Creil). L'objectif de ce consortium est d'évaluer prospectivement la faisabilité du déploiement de la radiothérapie du sein en cinq fractions soit dans le cadre du programme 1WB RT soit avec une consultation initiale et une scanographie dosimétrique en amont du jour de la première séance de radiothérapie à l'échelle des territoires sur des structures de différentes tailles ayant des schémas organisationnels variés.

Ce projet a également été retenu dans le cadre de l'appel à projet de l'INCa DESTHE 2022. Dans ce cadre, le recrutement de 400 patientes est envisagé sur une durée de 18 mois dans les 4 centres participants. Les critères d'évaluations seront basés sur le taux de patientes éligibles réellement traitées en cinq séances, la satisfaction des patientes et des équipes, l'évaluation de l'expérience patient (PREMs), PROMs, la qualité de vie (QLQC30), la toxicité par les *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) V4 mais aussi l'impact organisationnel.

Ce projet permettra d'identifier les difficultés, les freins, les coûts (humains, techniques, transports) et les limites à l'implémentation de ce parcours de soin sur une semaine et plus largement du schéma de radiothérapie en cinq fractions. Les résultats des données de vie réelle prospectivement recueillies dans ce projet confirmeront probablement les données de l'essai FAST-Forward et faciliteront l'implémentation en routine à plus large échelle, voire permettront la création d'un réseau national d'ultra hypofractionnement qui pourrait être conduit au sein du groupe Unicancer de Recherche Translationnelle et Développement en Radiothérapie oncologique (UNITRAD).

Une analyse conjointe d'une partie des données de DESTHE GR et des données de DESTHE COL est prévue d'emblée afin d'accroître l'impact des résultats de ces deux projets soutenus par l'INCa.

5. Conclusion

La radiothérapie mammaire ultra hypofractionnée est une option pour les patient(e)s atteintes d'un carcinome invasif relevant d'une radiothérapie mammaire adjuvante après résection chirurgicale en marges saines, sans indication de boost du lit opératoire, ni d'indication d'irradiation des aires ganglionnaires.

D'avantage de données robustes sont toutefois nécessaires avant d'envisager d'associer l'ultra hypofractionnement avec les traitements systémiques concomitants ou le traitement des aires ganglionnaires. Afin de réduire au maximum la dose au cœur, l'usage de l'inspiration bloquée est encouragé [11]. Les avantages de l'ultra fractionnement pour les patient(e)s en termes de réduction du temps de la séquence thérapeutique ne sont pas négligeables, les avantages médicoéconomiques restent à mesurer. L'ultra fractionnement soulève également des défis organisationnels afin de proposer au sein des services de radiothérapie et en un temps réduit le traitement associé aux meilleurs soins de support ; il convient également d'adapter la gestion des toxicités qui surviennent plus souvent après le traitement. Ce sont les réponses que tenteront d'apporter les projets DESTHE.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

[1] Whelan TJ, Kim DH, Sussman J. Clinical experience using hypofractionated radiation schedules in breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 2008;18:257-64.

- [2] Group TST. The UK standardisation of breast radiotherapy (START) trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2008;9:331.
- [3] The START Trialists' Group. The UK standardisation of breast radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2008;371:1098.
- [4] 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. *N Engl J Med* 2010;362:513-20.
- [5] Murray Brunt A, 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;38:3261-72 [Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02750>].
- [6] The Fast Trialists group. First results of the randomised UK Fast trial of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer (CRUKE/04/015). *Radiother Oncol* 2011;100:93-100.
- [7] 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 Oncol* 2020;395:1613-26.
- [8] Brunt AM, Haviland JS, Kirby AM, Somaiah N, Wheatley DA, Bliss JM, et al. Five-fraction Radiotherapy for Breast Cancer: FAST-Forward to Implementation. *Clin Oncol* 2021;33:430-9.
- [9] Vicini FA, Winter K, Freedman GM, Arthur DW, Hayman JA, Rosenstein BS, et al. NRG RT0G 1005: a phase III trial of hypo fractionated whole breast irradiation with concurrent boost vs. conventional whole breast irradiation plus sequential boost following lumpectomy for high risk early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol* 2022;114:S1.
- [10] Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:365-76.
- [11] Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013;398:987-98.