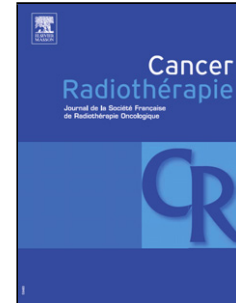


Journal Pre-proof

Compensation de la dose totale en cas d'interruption temporaire de radiothérapie externe dans le contexte de la pandémie de COVID-19: mise au point pratique

David Azria Christophe Hennequin Philippe Giraud



PII: S1278-3218(20)30096-2
DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.canrad.2020.04.001>
Reference: CANRAD 4020
To appear in: *Cancer / Radiothérapie*
Received Date: 6 April 2020
Accepted Date: 7 April 2020

Please cite this article as: Azria D, Hennequin C, Giraud P, Compensation de la dose totale en cas d'interruption temporaire de radiothérapie externe dans le contexte de la pandémie de COVID-19: mise au point pratique, *Cancer / Radiothérapie* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2020.04.001>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2020 Published by Elsevier.

Compensation de la dose totale en cas d'interruption temporaire de radiothérapie externe dans le contexte de la pandémie de COVID-19 : mise au point pratique

Practical update of total dose compensation in case of temporary interruption of external radiotherapy in the COVID-19 pandemic context

David AZRIA ^{a,b,c,d,*}, Christophe HENNEQUIN ^e, Philippe GIRAUD ^{f,g}

^a IRCM, Institut de recherche en cancérologie de Montpellier (U1194), 208, avenue des Apothicaires, 34298 Montpellier cedex 5, France

^b Inserm, U1194, 208, avenue des Apothicaires, 34298 Montpellier cedex 5, France

^c Université de Montpellier, centre de recherche U1194, 208, avenue des Apothicaires, 34298 Montpellier cedex 05, France

^d Fédération universitaire d'oncologie radiothérapie, ICM, Institut régional du Cancer de Montpellier, rue Croix-Verte, 34298 Montpellier cedex 05, France

^e Service de cancérologie-radiothérapie, AP-HP, hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75475 Paris, France

^f Service d'oncologie radiothérapie, AP-HP, hôpital européen Georges-Pompidou, 20, rue Leblanc, 75015 Paris, France

^g Université de Paris, 20, rue Leblanc, 75015 Paris, France

*Auteur correspondant : David Azria ; téléphone : + 33 4 67 61 31 32 ; fax : + 33 4 67 61 31 35 ; adresse e-mail : david.azria@icm.unicancer.fr (David Azria)

Résumé

L'étalement est un facteur important de récurrence locale et indirectement d'évolution à distance, notamment en cas de durée de traitement allongée. La pandémie actuelle a un impact sur les patients en cours de radiothérapie qui doivent interrompre leur traitement de manière parfois prolongée du fait de la nécessité de soins respiratoires induits par le COVID-19. Les modèles utilisés de compensation de la dose totale en cas d'interruption prolongée de la radiothérapie sont connus, mais il nous a semblé important de synthétiser afin que chaque oncologue radiothérapeute puisse proposer un traitement le plus optimal possible tant en termes de risque de récurrence locale que de protection des tissus sains. L'objectif de ce type de recommandation est d'homogénéiser les pratiques de l'ensemble de la discipline.

Mots clés

Dose totale ; compensation ; radiothérapie ; étalement

Abstract

Overall treatment time is an important factor of local recurrence and indirectly of distant evolution, namely in case of protracted treatments. The current pandemic impacts on the duration of radiotherapy if patients under treatments and synchronously suffering from COVID-19. The models used to compensate the total dose in case of temporary treatment interruption are well known but it

is of importance in that pandemic context to update and homogenize clinical practice in order to improve local control without increasing normal tissue complications.

Keywords: Total dose; treatment duration; radiotherapy; compensation

1. Introduction

L'étalement est le paramètre radiobiologique qui correspond à la durée totale du traitement (intervalle de temps entre la première et la dernière séance de radiothérapie). Ce paramètre est un facteur important de récurrence locale et indirectement d'évolution à distance notamment en cas de durée de traitement allongée [1].

Les causes de protraction thérapeutique peuvent être nombreuses et les plus fréquemment rencontrées (effets secondaires aigus, panne d'un accélérateur, pont de jours fériés, etc.) ne nécessitent pas de compensation de dose étant donné la brièveté des interruptions, souvent moins de 3 ou 4 jours.

Jusqu'à récemment, certains rares effets secondaires aigus très sévères [2] ou une raison inattendue et exceptionnelle d'arrêt de la radiothérapie nécessitaient des interruptions parfois longues et posaient la question d'une équivalence de dose lorsque l'arrêt dépassait 8 jours.

Le 11 mars 2020, le directeur général de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a élevé l'infection à SARS-CoV-2 (virus responsable du COVID-19) à un niveau pandémique, avec une évolution exponentielle jusqu'à ce jour du nombre de cas, soit environ 1 300 000 personnes déclarées comme contaminées dans 179 pays du monde et plus de 66 000 morts. Malheureusement, certains patients actuellement en cours de radiothérapie pour le traitement de leur cancer sont infectés par le virus, ce qui les contraint à interrompre temporairement leur radiothérapie pour une durée variable en fonction des symptômes propres à l'infection virale. Certains nécessitent une prise en charge plus importante avec un arrêt de près de 1 mois, voire plus en cas d'assistance respiratoire prolongée.

Dans cet article, nous détaillons les modèles connus de compensation de la dose totale en cas d'interruption prolongée de la radiothérapie avec une approche pratique en fonction des localisations tumorales traitées [3]. Cet article a été écrit avec l'objectif d'aider les oncologues radiothérapeutes et les médecins à calculer les doses nécessaires équivalentes notamment pour les patients qui vont rapidement revenir en radiothérapie après leur traitement spécifique du COVID-19. Plus généralement, il peut s'appliquer à la prise en charge spécifique en cas de désastres, qui malheureusement, peuvent à nouveau survenir [4].

2. Étalement, délai de prolongation, repopulation tumorale

De nombreuses études ont montré que la protraction du traitement pouvait entraîner une perte de 1 à 2% du taux de contrôle local par jour de prolongation de la durée de traitement en cas de fractionnement classique de 2 Gy par jour et 5 jours par semaine. Ces éléments sont d'autant plus critiques dans les cancers à division cellulaire rapide, comme ceux du col utérin, de la tête et du cou et du poumon [1, 5].

La dose totale requise pour l'obtention d'une réponse tumorale donnée (correspondant généralement à la probabilité de contrôle de 50% de la tumeur, TCP50, par une radiothérapie délivrée à une dose quotidienne de 2 Gy) varie en fonction de la durée du traitement [3]. La limite au-delà de laquelle, cette dose totale dépend de l'étalement est définie par le délai de prolongation.

Le délai de prolongation correspond au temps écoulé entre le premier jour du traitement et le début théorique de la repopulation [6].

Dans un étalement initialement programmé inférieur au délai de prolongation, cette dose totale ne dépend pas du temps car dans cet intervalle il existe une faible (voire une absence de) repopulation tumorale pendant le traitement. En revanche, dès que la durée de traitement augmente significativement, la dose totale nécessaire au contrôle tumoral (TCP50) devient dépendante du temps, en rapport avec la capacité de la tumeur à se diviser. Une majoration de la dose totale devient alors nécessaire afin de compenser cette repopulation tumorale.

En pratique, si une interruption d'une durée « t » est survenue dans l'intervalle de temps initialement prévu de traitement « T », la durée d'allongement du traitement sera exactement de durée « t » mais avec une dose de compensation supérieure à la dose totale initialement prévue, à condition de contrôler la tolérance sur les tissus sains environnants.

Cette notion d'« extra-dose » est nécessaire car le traitement est souvent repris dans la période de repopulation avec une iso-TCP50 nécessairement supérieure. Cela est valable si le fractionnement classique est maintenu et que la reprise de la radiothérapie n'inclut pas de séance le week-end et/ou n'utilise pas un hyperfractionnement quotidien.

3. Comment calculer la dose équivalente nécessaire ?

La formule classique du calcul de la dose biologique équivalente (DBE) d'une irradiation homogène dans un tissu en monofractionnement de 1,8 à 2 Gy par séance et par jour et incluant la repopulation tumorale potentielle dépend de trois grands facteurs :

- la dose totale physique (DTP) ;
- le facteur d'efficacité relative (FER) ;
- le facteur de repopulation (FR).

La formule à utiliser est : $DBE = DTP \times FER - FR$

La dose totale physique correspond au produit du nombre de fractions (n) par la dose par fraction (d) : $DTP = n \times d$

Le facteur d'efficacité relative correspond à l'incrémentement de la dose par fraction ajusté au facteur de fractionnement α/β (en Gy) :

$$FER = 1 + \frac{d}{(\alpha/\beta)}$$

Le facteur de repopulation correspond au produit de la dose biologique par jour pour compenser la repopulation cellulaire tumorale (K , exprimé en grays par jour) par la différence entre la durée totale du traitement initialement prévue (T) et le délai de prolongation ($T_{prolong}$) :

$$FR = K \times (T - T_{prolong})$$

La formule développée de la dose biologique équivalente devient ainsi :

$$DBE = n \times d \times \left[1 + \frac{d}{(\alpha/\beta)} \right] - K \times (T - T_{prolong})$$

Les paramètres K , $T_{prolong}$ et α/β sont spécifiques du tissu.

En aucun cas, la dose équivalente nécessaire ne se calcule en rajoutant des séances supplémentaires à la fin du traitement. Cette méthode semble pragmatique mais n'est validée dans aucun modèle radiobiologique.

4. Comment utiliser la formule de calcul de la dose biologique équivalente en pratique ?

Cette formule peut être utilisée pour le calcul de la dose biologique équivalente délivrée aussi bien aux tissus sains qu'aux tissus tumoraux.

4.1. Tissus sains à réponse tardive

Pour les tissus sains à réponse tardive (généralement facteurs importants des séquelles à long terme), le taux de prolifération tissulaire est très faible, permettant de négliger le facteur K (en dehors d'une situation de toxicité aiguë sévère avec conséquences irréversibles à long terme).

La formule générale devient alors, avec $K = 0$ et donc $FR = 0$:

$$DBE = n \times d \times \left[1 + \frac{d}{(\alpha/\beta)} \right]$$

Il est généralement accepté de prendre une valeur de 3 pour le rapport α/β avec quelques variantes pour le cerveau et la moelle épinière ($\alpha/\beta = 2$ Gy). En outre, lorsque l'on estime que la tolérance aiguë des tissus sains risque d'être difficile, notamment en cas de nécessité d' « extra-dose » sur la tumeur, une réduction à 2,5 du rapport α/β semble nécessaire.

4.2. Tissus tumoraux

Pour les tissus tumoraux, la formule générale est celle décrite dans le paragraphe précédent incluant tous les facteurs, notamment ceux représentatifs du temps et de la repopulation potentielle (K , T et $T_{prolong}$) :

$$DBE = n \times d \times \left[1 + \frac{d}{(\alpha/\beta)} \right] - K \times (T - T_{prolong})$$

4.3. Application pratique

Lorsqu'une interruption temporaire de traitement a été nécessaire, les étapes de calcul de la compensation de la dose totale doivent être réalisées en respectant les étapes suivantes :

- quantifier le temps de traitement théorique restant à faire (correspond au temps exact d'arrêt) ;
- quantifier le nombre de fractions qui restent à délivrer ;
- calculer les doses biologiques équivalentes pour la tumeur considérée et les tissus sains environnants selon les formules ci-dessus ;

- quantifier l'intervalle de temps entre le jour du début et le jour d'interruption inclus afin de comparer ce délai au délai théorique de prolongation pour la tumeur considérée ($T_{prolong}$). Les valeurs connues pour certaines tumeurs sont détaillées dans le paragraphe suivant ;
- quantifier les doses biologiques équivalentes « restantes » des tissus sains et de la tumeur encore à délivrer afin de trouver un compromis dosimétrique théorique du fait des « extra-doses » rajoutées à la reprise.

Il est important de comprendre qu'il s'agit de calculs théoriques, se basant sur des données cliniques fragmentaires le plus souvent. Toute modification du protocole de traitement, et en particulier une augmentation de la dose totale peut entraîner une toxicité tardive importante. Outre l'estimation de la dose tumorale via la méthode proposée, il faut absolument calculer les modifications induites sur les tissus sains par cette augmentation de la dose délivrée. Comme d'habitude, il faut évaluer pour chaque patient la balance entre le bénéfice potentiel apporté sur le contrôle tumoral et les séquelles possibles.

Il est de la responsabilité de l'oncologue radiothérapeute, pour un patient donné, de juger si ces modifications du fractionnement/dose totale sont justifiées.

5. Situations cliniques et diverses valeurs de références

Les cancers détaillés ci-dessous sont ceux pour lesquels les paramètres radiobiologiques ont été publiés, notamment K et $T_{prolong}$. Un exemple détaillé de calcul pratique est présenté pour les cancers des voies aérodigestives supérieures.

5.1. Cancers des voies aérodigestives supérieures

Il s'agit de la localisation pour laquelle nous disposons du plus grand nombre de données. L'augmentation de l'étalement se traduit par une perte de taux de contrôle local de 2 à 14% par semaine d'interruption [7]. Globalement, il serait nécessaire de délivrer une dose supplémentaire de 0,4 à 0,8 Gy/j perdu. Plus précisément, le calcul qui peut être fait est le suivant :

Paramètres radiobiologiques pour les cancers des voies aérodigestives supérieures [3, 8]

- pour les tissus sains à réponse tardive : $\alpha/\beta = 3$ Gy ;
- pour la tumeur : $K = 0,9$ Gy/j ; $T_{prolong} = 28$ j ; $\alpha/\beta = 10$ Gy.

Pour un patient qui doit recevoir 70 Gy en 35 fractions de 2 Gy du lundi au vendredi, l'étalement théorique est de 46 jours.

La dose biologique équivalente théorique des tissus sains ($K=0$) est :

$$DBE_3 = 35 \times 2 \times \left(1 + \frac{2}{3}\right) = 116,7 \text{ Gy}_3.$$

La dose biologique équivalente théorique de la tumeur est :

$$DBE_{10} = 35 \times 2 \times \left(1 + \frac{2}{10}\right) - 0,9 \times (46 - 28) = 84 - 16,2 = 67,8 \text{ Gy}_{10}.$$

Si le traitement est, par exemple, interrompu la quatrième semaine pendant 2 semaines et que la reprise de traitement est prévue selon les mêmes modalités, soit cinq fractions de 2 Gy, 5 jours par semaine :

- le temps de traitement sera en tout allongé de 14 jours par rapport à l'étalement théorique ;
- avec une valeur de K de 0,9 Gy/j, la DBE_{10} sera plus faible de $0,9 \times 14 = 12,6 \text{ Gy}_{10}$

La DBE_{10} requise de compensation est égale à la DBE_{10} avant l'interruption plus la DBE_{10} après l'interruption moins le facteur de repopulation tumorale :

$$DBE_{10} \text{ de compensation} = DBE_{10} \text{ préinterruption} + DBE_{10} \text{ postinterruption} - FR$$

La DBE_{10} avant l'interruption correspond à la dose tumorale après 15 fractions réalisées les trois premières semaines :

$$DBE_{10} \text{ préinterruption} = 15 \times 2 \times \left(1 + \frac{2}{10}\right) = 36 \text{ Gy}_{10}$$

La DBE_{10} après l'interruption correspond à la dose tumorale qu'il reste à donner avec une dose par fraction « d » sur les 20 fractions manquantes :

$$DBE_{10} \text{ postinterruption} = 20 \times d \times \left(1 + \frac{d}{10}\right)$$

Le facteur de repopulation tumorale correspond la repopulation tumorale potentielle en considérant que l'étalement a été rallongé de 14 jours, soit $T = 46 \text{ j théoriques} + 14 \text{ j d'interruption}$ (qui correspond également à la durée supplémentaire à faire), soit 60 jours.

$$FR = K \times (T - T_{prolong}) = 0,9 \times (60 - 28) = 28,8$$

Ainsi, l'équation suivante permettra de trouver la dose par fraction « d » en considérant que la dose totale optimale est celle calculée initialement en l'absence d'interruption (67,8 Gy_{10}) :

$$36 + 20 \times d \times \left(1 + \frac{d}{10}\right) + 28,8 = 67,8$$

$$\Leftrightarrow d^2 + 10d = 30,3$$

$$\Leftrightarrow d^2 + 10d - 30,3 = 0$$

Cette équation de second degré est sous la forme $ax^2 + bx + c = 0$, avec pour cet exemple : $a = 1$; $b = 10$; $c = -30,3$. Sa résolution nécessite le calcul du discriminant, Δ .

$$\Delta = b^2 - 4ac = 100 - 4 \times 1 \times (-30,3) = 221,2$$

$$d_1 = \frac{-b - \sqrt{\Delta}}{2a} = \frac{-10 - \sqrt{221,2}}{2} = -12,43$$

$$d_2 = \frac{-b + \sqrt{\Delta}}{2a} = \frac{-10 + \sqrt{221,2}}{2} = 2,44$$

La seule solution positive de « d » issue du polynôme du second degré est 2,44 Gy.

En synthèse :

Pour la tumeur, la dose par fraction de compensation est de 2,44 Gy, à appliquer aux 20 fractions restantes.

La DBE₁₀ requise de compensation est bien de : $36 + 60,7 - 28,8 = 67,8 \text{ Gy}_{10}$

Pour les tissus sains, la DBE₃ avec une telle compensation serait :

DBE₃ avant l'interruption + DBE₃ après l'interruption (avec $K = 0$) soit :

$$15 \times 2 \times \left(1 + \frac{2}{3}\right) + 20 \times 2,44 \times \left(1 + \frac{2,44}{3}\right) = 50 + 88,5 = 138,5 \text{ Gy}_3$$

Soit 28,8 Gy supplémentaires à compenser techniquement sur les organes sains. Cela correspond à une augmentation de dose sur les tissus sains de 18,7% soit un équivalent initial d'un traitement de 82,9 Gy en fractions de 2 Gy.

Ce compromis tumeur/tissus sains est essentiel à bien prendre en compte lors de la nouvelle dosimétrie afin d'éviter des séquelles trop importantes. Une diminution de la dose par fraction après l'interruption sur la tumeur sera alors à décider par l'oncologue radiothérapeute si le risque de séquelles semble inacceptable.

Le plus souvent, la dose par fraction de compensation doit être limitée à 2,25 Gy afin d'obtenir une dose correspondante aux tissus sains acceptable d'équivalent de 128,75 Gy₃.

5.2. Cancer du poumon non à petites cellules

Les paramètres radiobiologiques pour les cancers du poumon non à petites cellules ont été publiés [5, 8]. L'impact de l'étalement dans les cancers bronchiques a été clairement mis en évidence en cas de radiothérapie exclusive, mais aussi dans le cadre des associations de chimioradiothérapie concomitante [9,10]. L'analyse des données du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) suggère une perte de 2% des taux de survie globale par jour de traitement perdu [11]. L'importance de l'étalement est encore plus nette dans les cancers bronchiques à petites cellules [12]. Les données concernant les paramètres tumoraux sont cependant moins homogènes que celles des cancers ORL. Classiquement, le rapport α/β du cancer bronchique à petites cellules était considéré aux alentours de 10 Gy [13]. Plus récemment, des données issues de séries de chimioradiothérapie font état d'un rapport α/β plus faible, de l'ordre de 4 Gy (mais avec un facteur K de 0,38 Gy/j) [14]. Des données récentes issues de la radiothérapie stéréotaxique retrouvent plutôt un α/β de 12 à 16 Gy [15].

Paramètres radiobiologiques pour les cancers du poumon non à petites cellules

- pour les tissus sains à réponse tardive : $\alpha/\beta = 3 \text{ Gy}$;
- pour la tumeur : $K = 0,5 \text{ Gy/j}$; $T_{prolong}$ estimé à 28 jours ; α/β estimé à 8 Gy .

5.3. Cancer du col utérin

Les paramètres radiobiologiques pour les cancers du col utérin ont été publiés [8, 16]. L'impact de la durée totale du traitement est majeur pour ces cancers [17]. Cela a été confirmé dans le cadre des associations de chimioradiothérapie concomitante, avec une durée optimale inférieure à 56 jours [18].

Paramètres radiobiologiques pour les cancers du col utérin

- pour les tissus sains à réponse tardive $\alpha/\beta = 3$ Gy ;
- pour la tumeur : K estimé à 0,8 Gy/jour; $T_{prolong}$ estimé à 28 jours ; α/β estimé à 10 Gy.

5.4. Cancer du sein

Les paramètres radiobiologiques pour les cancers du sein ont été publiés [8, 19]. Il faut d'emblée souligner la grande hétérogénéité des cancers du sein, de la tumeur de type luminal A de la patiente âgée à la mastite carcinomateuse triple-négative de la femme jeune. Il apparaît alors difficile de définir des paramètres radiobiologiques pour chaque patiente. Ainsi, les calculs issus des données des séries d'hypofractionnement font état d'un rapport α/β aux alentours de 4 Gy ; mais la plupart des patientes incluses dans ces essais avait des tumeurs de petite taille hormonosensibles [20]. Par ailleurs, qu'en est-il de la repopulation tumorale en post-opératoire, dans un environnement très modifié par rapport aux modèles de tumeurs en place. Enfin, l'effet des traitements hormonaux et du trastuzumab sur la progression tumorale est bien démontré et pourrait annuler le facteur prolifératif dans nos équations. Un autre paramètre à prendre en compte est le délai entre la chirurgie et le début de la radiothérapie ; là encore, les données sont discordantes. Classiquement, il doit être inférieur à 12 semaines [21]. Cependant ces données sont anciennes, et ne prenaient pas en compte la biologie de la tumeur et la qualité des marges chirurgicales (très probablement inférieures à celles réclamée aujourd'hui). Il est important de savoir que même si la radiothérapie a été retardée de plusieurs mois, elle améliore la survie, que ce soit après une mastectomie ou un traitement conservateur [22]. Donc, quand elle est indiquée, la radiothérapie doit être faite, même 12 mois après la chirurgie.

Les paramètres radiobiologiques suivants peuvent être proposés pour les cancers du sein :

- pour les tissus sains à réponse tardive $\alpha/\beta = 3$ Gy ;
- pour la tumeur : K estimé à 0,3 Gy/jour ; $T_{prolong}$ estimé à 35 jours ; α/β estimé à 4 Gy.

Il faut cependant souligner, que dans le contexte de la pandémie de COVID-19, les patientes atteintes d'un cancer du sein sous hormonothérapie sont d'excellentes candidates à un traitement différé à la fin du confinement. Une étude française avait montré, en effet que l'hormonothérapie annulait l'effet du délai après la chirurgie [23]. En outre, il s'agit souvent de patientes âgées, à risque de forme grave de COVID-19, à qui il faut éviter au maximum le risque de contagion. L'hormonothérapie, que ce soit par inhibiteurs de l'aromatase ou par tamoxifène peut très bien être débutée avant l'irradiation et poursuivant pendant celle-ci [24-26].

5.5. Cancer de la prostate

Les paramètres radiobiologiques pour les cancers de la prostate ont été publiés [8, 27]. L'impact de l'étalement sur le contrôle du cancer de prostate est très discuté [28]. Certaines études récentes, basées sur des patients traités avec des doses supérieures ou égales à 70 Gy, ne retrouvent aucun effet de la durée totale de traitement sur tous les paramètres considérés (contrôle local, survie sans métastases, survie spécifique, survie globale) [29]. A contrario, dans une étude plus ancienne, Thames et al. ont retrouvé un effet délétère de l'étalement, et en particulier, paradoxalement, chez les patients à faible risque [30].

À partir de cette étude, on peut déduire les paramètres radiobiologiques suivants pour les cancers de la prostate :

- pour les tissus sains à réponse tardive : $\alpha/\beta = 3$ Gy ;
- pour la tumeur : K estimé à 0,2 Gy/jour ; $T_{prolong}$ estimé à 40 jours ; α/β estimé à 4 Gy.

Cependant, toutes ces études n'ont pas pris en compte l'hormonothérapie associée, qui met totalement au repos, chez les patients qui ne sont pas résistants à la castration, les cellules tumorales. Dans ces conditions, le traitement de ces patients peut être décalé sans impact sur l'efficacité du traitement. Là encore, il s'agit de patients le plus souvent âgés, à haut risque de forme grave de la maladie virale.

Pour les stades favorables (ISUP1), la surveillance active reste le choix thérapeutique premier. Pour les stades intermédiaires de pronostic favorable (ISUP 2), décaler le traitement de quelques semaines apparaît une solution raisonnable. Enfin, pour les autres patients qui nécessitent une suppression androgénique, celle-ci doit être débutée et la radiothérapie décalée à la fin du confinement.

5.6. Autres tumeurs et conclusions

En ce qui concerne les autres maladies, les facteurs ne sont pas connus ou peu d'éléments sont disponibles. Quoi qu'il en soit, les oncologues radiothérapeutes doivent s'efforcer de recalculer les doses de compensation pour au moins certaines tumeurs très sensibles à l'étalement incluant les cancers ORL, du poumon, du col utérin, de l'œsophage, du canal anal, cancers de la peau, cancers de la vulve et du vagin, médulloblastome et les tumeurs neuroectodermiques primitives (PNET), les tumeurs connues comme ayant une prolifération élevée [31].

Lorsque les paramètres radiobiologiques ne sont pas connus pour appliquer les formules mathématiques, il est acquis de compenser la dose par fraction de 0,25 Gy lors des fractions restantes à condition que la reprise soit effectuée en schéma classique d'une séance par jour, 5 jours par semaine. En outre, il importe d'évaluer précisément l'impact de cette « extra-dose » tumorale sur les tissus sains comme détaillé précédemment. L'enjeu du contrôle local est majeur permettant le plus souvent une amélioration de la quantité de vie, mais il faut éviter le plus possible des séquelles graves irréversibles et donc une qualité de vie très réduite.

Ces propositions ne concernent bien entendu que les schémas de radiothérapie normofractionnés (1,8 à 2 Gy par fraction, une fraction par jour, cinq fractions par semaine).

L'hypofractionnement, s'il est tenté dans le contexte de la pandémie de COVID-19, ne doit pas être prescrit en dehors des schémas validés.

Pour les indications pour lesquelles l'hypofractionnement est validé (sein, prostate, glioblastome du patient âgé, métastases osseuses) les recommandations existent déjà et doivent être appliquées dans le contexte [32]. Dans les autres cas où il n'est pas validé (en raison de l'absence de niveau de preuve suffisant), il n'est pas recommandé au risque d'être responsable d'une toxicité tardive inattendue. Dans cette dernière situation, il est préférable de décaler les traitements non urgents, de les annuler quand il s'agit d'indications optionnelles, ou d'appliquer les schémas standard [33].

Conflit d'intérêts

Les auteurs déclarent l'absence de conflit d'intérêts sur cette thématique.

Contribution des auteurs

DA : conception de l'étude, élaboration de la méthodologie, suivi du projet, ressources, logiciel, supervision, validation, représentation des travaux, rédaction du manuscrit initial, relecture et révision du manuscrit.

CH, PG : conception de l'étude, élaboration de la méthodologie, suivi du projet, ressources, logiciel, supervision, validation, représentation des travaux, relecture et révision du manuscrit.

Financement

Ce travail a bénéficié du soutien financier et logistique du programme « radiobiologie » du Site de recherche intégrée sur le cancer (Siric) Montpellier Cancer : *grant* INCa_Inserm_DGOS_12553.

Remerciements

Les auteurs remercient le site de recherche intégrée sur le cancer (Siric) Montpellier Cancer pour leur soutien financier et logistique.

Références

- [1] Slevin NJ, Hendry JH, Roberts SA, Agren-Cronqvist A. The effect of increasing the treatment time beyond three weeks on the control of T2 and T3 laryngeal cancer using radiotherapy. *Radiother Oncol* 1992;24:215-20.
- [2] Bourgier C, Lacombe J, Mangé A, Pèlerin A, Ozsahin M, Azria D. Late side-effects after curative intent radiotherapy: Identification of hypersensitive patients for personalized strategy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;93:312-9.
- [3] Dale RG, Hendry JH, Jones B, Robertson AG, Deehan C, Sinclair JA. Practical methods for compensating for missed treatment days in radiotherapy, with particular reference to head and neck schedules. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2002;14:382-93.
- [4] Yom SS, Zietman AL. Radiation therapy in a time of disaster. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100:832-833.

- [5] Fowler JF, Chappell R. Non-small cell lung tumors repopulate rapidly during radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:516-7.
- [6] Dale RG, Jones B, Sinclair JA. Dose equivalents of tumour repopulation during radiotherapy: the potential for confusion. *Br J Radiol* 2000;73:892-4.
- [7] Gonzalez Ferreira JA, Jaen Olasolo J, Azinovic I, Jeremic B. Effect of radiotherapy delay in overall treatment time on local control and survival in head and neck cancer: Review of the literature. *Rep Pract Oncol Radiother* 2015;20:328-39.
- [8] van Leeuwen CM, Oei AL, Crezee J, Bel A, Franken NAP, Stalpers LJA, et al. The alfa and beta of tumours: a review of parameters of the linear-quadratic model, derived from clinical radiotherapy studies. *Radiat Oncol* 2018;13:96.
- [9] Cox JD, Pajak TF, Asbell S, Russell AH, Pederson J, Byhardt RW, et al. Interruptions of high-dose radiation therapy decrease long-term survival of favorable patients with unresectable non-small cell carcinoma of the lung: analysis of 1244 cases from 3 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:493-8.
- [10] Topkan E, Ozdemir Y, Kucuk A, Besen AA, Mertsoylu H, Sezer A et al. Significance of overall concurrent chemoradiotherapy duration on survival outcomes of stage IIIB/C non-small-cell lung carcinoma patients: Analysis of 956 patients. *PLoS One* 2019;14:e0218627.
- [11] Machtay M, Hsu C, Komaki R, Sause WT, Swann RS, Langer CJ, et al. Effect of overall treatment time on outcomes after concurrent chemoradiation for locally advanced non-small-cell lung carcinoma: analysis of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:667-71.
- [12] De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Bentzen SM, Minken A, Wanders R, Lutgens L, et al. Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:1057-63.
- [13] Partridge M, Ramos M, Sardaro A, Brada M. Dose escalation for non-small cell lung cancer: analysis and modelling of published literature. *Radiother Oncol* 2011;99:6-11.
- [14] Nix MG, Rowbottom CG, Vivekanandan S, Hawkins MA, Fenwick JD. Chemoradiotherapy of locally-advanced non-small cell lung cancer: Analysis of radiation dose-response, chemotherapy and survival-limiting toxicity effects indicates a low alpha/beta ratio. *Radiother Oncol* 2020;143:58-65.
- [15] Klement RJ, Sonke JJ, Allgauer M, Andratschke N, Appold S, Belderbos J, et al. Estimation of the alpha/beta ratio of non-small cell lung cancer treated with stereotactic body radiotherapy. *Radiother Oncol* 2020;142:210-216.
- [16] Hendry JH, Bentzen SM, Dale RG, Fowler JF, Wheldon TE, Jones B, et al. A modelled comparison of the effects of using different ways to compensate for missed treatment days in radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 1996;8:297-307.
- [17] Perez CA, Grigsby PW, Castro-Vita H, Lockett MA. Carcinoma of the uterine cervix. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:1275-88.
- [18] Hong JC, Foote J, Broadwater G, Sosa JA, Gaillard S, Havrilesky LJ, et al. Data-derived treatment duration goal for cervical cancer: should 8 weeks remain the target in the era of concurrent chemoradiation? *JCO Clin Cancer Inform* 2017;1:1-15.

- [19] Trott KR, Kummermehr J. What is known about tumour proliferation rates to choose between accelerated fractionation or hyperfractionation? *Radiother Oncol* 1985;3:1-9.
- [20] Qi XS, White J, Li XA. Is alpha/beta for breast cancer really low? *Radiother Oncol* 2011;100:282-8.
- [21] Hershman DL, Wang X, McBride R, Jacobson JS, Grann VR, Neugut AI. Delay in initiating adjuvant radiotherapy following breast conservation surgery and its impact on survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1353-60.
- [22] Zheleva V, Nelson RA, Dumitra S, Vora NL, Lai LL. Time to adjuvant radiotherapy in breast cancer affects survival: implications for the American College of Surgeons Commission on Cancer Quality Metrics. *Ann Surg Oncol* 2020; doi: 10.1245/s10434-020-08326-8.
- [23] Benchalal M, Le Pris   de Lafontan B, Berton-Rigaud D, Belkac  mi Y, Romestaing P, et al. Influence of the time between surgery and radiotherapy on local recurrence in patients with lymph node-positive, early-stage, invasive breast carcinoma undergoing breast-conserving surgery: results of the French Adjuvant Study Group. *Cancer* 2005;104:240-50.
- [24] Azria D, Belkac  mi Y, Romieu G, Gourgou S, Gutowski M, Zaman K, et al. Concurrent or sequential adjuvant letrozole and radiotherapy after conservative surgery for early-stage breast cancer (CO-HO-RT): a phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11:258-65.
- [25] Harris EE, Christensen VJ, Hwang WT, Fox K, Solin LJ. Impact of concurrent versus sequential tamoxifen with radiation therapy in early-stage breast cancer patients undergoing breast conservation treatment. *J Clin Oncol* 2005;23:11-6.
- [26] Pierce LJ, Hutchins LF, Green SR, Lew DL, Gralow JR, Livingston RB, et al. Sequencing of tamoxifen and radiotherapy after breast-conserving surgery in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:24-9.
- [27] King CR. What is the T(pot) for prostate cancer? Radiobiological implications of the equivalent outcome with (125)I or (103)Pd. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:1165-7.
- [28] Sandler HM. Role of overall treatment time in the management of prostate cancer patients: how to manage unscheduled treatment interruptions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100:841-842.
- [29] Dong Y, Zaorsky NG, Li T, Churilla TM, Viterbo R, Sobczak ML, et al. Effects of interruptions of external beam radiation therapy on outcomes in patients with prostate cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2018;62:116-121.
- [30] Thames HD, Kuban D, Levy LB, Horwitz EM, Kupelian P, Martinez A, et al. The role of overall treatment time in the outcome of radiotherapy of prostate cancer: an analysis of biochemical failure in 4839 men treated between 1987 and 1995. *Radiother Oncol* 2010;96:6-12.
- [31] Bese NS, Hendry J, Jeremic B. Effects of prolongation of overall treatment time due to unplanned interruptions during radiotherapy of different tumor sites and practical methods for compensation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:654-61.
- [32] Mah   MA, Barillot I, Chauvet B. Guidelines for external radiotherapy and brachytherapy: 2nd edition. *Cancer Radiother* 2016;20:S4-7.
- [33] Giraud P, Monpetit E, Lisbona A, Chargari C, Marchesi V, Didonn   A, et al.   pid  mie de COVID-19 : recommandations    l'usage des professionnels de l'oncologie radioth  rapie. *Cancer Radiother* 2020;24: DOI : <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2020.03.007>

Journal Pre-proof