



Disponible en ligne sur

ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte  
www.em-consulte.com



Lettre à la rédaction

## Gestion du risque et crise (sanitaire) : évaluer la modification d'une prescription dans le temps en radiothérapie

*Risk management and (health) crisis: How to assess the impact of changing a prescription over time in radiotherapy*

### 1. Gestion du risque en période de crise (sanitaire) : revoir la prescription

Le risque se définit comme l'effet de l'incertitude, l'écart par rapport à un attendu, sur les objectifs d'un organisme. À l'échelle de la santé de l'individu, le clinicien gère l'incertitude sur le décours de la maladie et les effets d'un traitement. Son but est de soulager, de guérir et avant tout, de ne pas nuire. En période de crise sanitaire, de nouvelles incertitudes apparaissent, de même que de nouveaux objectifs à l'échelle collective. La nouvelle évaluation du risque peut amener le clinicien à s'éloigner d'un traitement reconnu unanimement comme standard. Dans un tel contexte, deux étapes du processus de décision/prescription prennent encore plus de sens : la concertation multidisciplinaire et la prise de décision conjointe avec le patient.

Revoir la prescription de radiothérapie en termes de bénéfices/risques est donc nécessaire, tant au niveau individuel que sociétal. Face à une épidémie, on comprend que modifier la prescription dans le temps, pour par exemple diminuer le taux de contact, peut influencer positivement le risque infectieux pour l'individu et/ou la collectivité. Cette modification peut prendre la forme de report, d'omission, de modification du fractionnement, ou encore de changement de modalité ou de séquence. « Quantifier » ces effets sur la situation sanitaire globale ou infectieuse relève surtout du domaine des infectiologues ou des épidémiologistes. Par contre, c'est le devoir du radiothérapeute d'estimer le risque sur le versant radio-oncologique. Nous proposons de revoir quelques outils à disposition du radiothérapeute pour évaluer l'incertitude liée à la modification de caractéristiques temporelles d'un traitement en radiothérapie.

### 2. Évaluer la modification d'une prescription dans le temps en radiothérapie

#### 2.1. Le report

Les conséquences d'un report sont, d'une part, qualitatives (psychologiques, image de marque du centre, confiance) et, d'autre part, quantitatives (radiobiologiques). Pour ces effets quantitatifs, il faut entre autre estimer les conséquences sur la probabilité de contrôle tumorale (TCP), la probabilité de complication des tissus sains (NTCP) et le risque d'extension ganglionnaire ou la progression à distance.

<https://doi.org/10.1016/j.canrad.2020.11.003>

1278-3218/© 2020 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Tableau 1

Variation de la TCP sur un et trois mois entre les temps T et T + 1 mois, T et T + 3 mois.

TD initial (en mois)	TCP(T)	TCP (T + 1 m)	TCP (T + 3 m)
0,52 (espérance)	0,98	0,9705	0,9436
	0,85	0,7857	0,6271
3,64 (10 <sup>e</sup> percentile)	0,98	0,9788	0,9762
	0,85	0,8416	0,8239
0,24 (90 <sup>e</sup> percentile)	0,98	0,9556	0,8725
	0,85	0,6940	0,3339

Le diamètre de la tumeur en T est pris à 2,5 cm pour une TCP de 98 % ou 85 %. L'évolution du diamètre tumoral suit l'équation de Gompertz avec les hypothèses de [2] (tumeur sphérique, diamètre initial  $d_0 = 0,2$  cm et maximal  $d_{max} = 8$  cm,  $d(T) = d_0 \exp(\ln \frac{d_{max}}{d_0} (1 - \exp[-\alpha T]))$ ). Les TCP en T + 1 mois, T + 3 mois sont calculées à l'aide de l'équation (1) pour trois TD initiaux différents obtenus à partir de la variable  $\alpha$  qui suit une loi gamma.

Une façon simpliste mais d'utilité clinique est d'estimer la TCP en considérant qu'elle est proportionnelle à  $\exp(-N0)$ , avec N0 représentant le nombre de cellules clonogènes après radiothérapie, et que ces dernières sont proportionnelles au volume tumoral. Tout autre chose restant égale, la TCP en T +  $\Delta T$  et la TCP en T sont ainsi reliées par le volume relatif  $V_{rel} = V(T + \Delta T)/V(T)$  [1].

$$TCP(T + \Delta T) = (TCP(T))^{V_{rel}} \quad (1)$$

Si on considère que le volume suit l'équation de Gompertz et sous les mêmes hypothèses et la calibration du CISNET breast cancer model<sup>2</sup> de l'université du Wisconsin [2], on obtient le Tableau 1 qui reprend l'évolution de la TCP selon l'équation (1) après un report de un ou trois mois pour différents temps de doublement (TD) initiaux. On comprend qu'un report peut s'envisager pour des TD faibles, une TCP initiale élevée et/ou un délai court.

La modélisation des NTCP peut se faire par une courbe sigmoïdienne que l'on peut représenter par la fonction de répartition d'une loi normale comme proposé dans le modèle de Lyman [3].

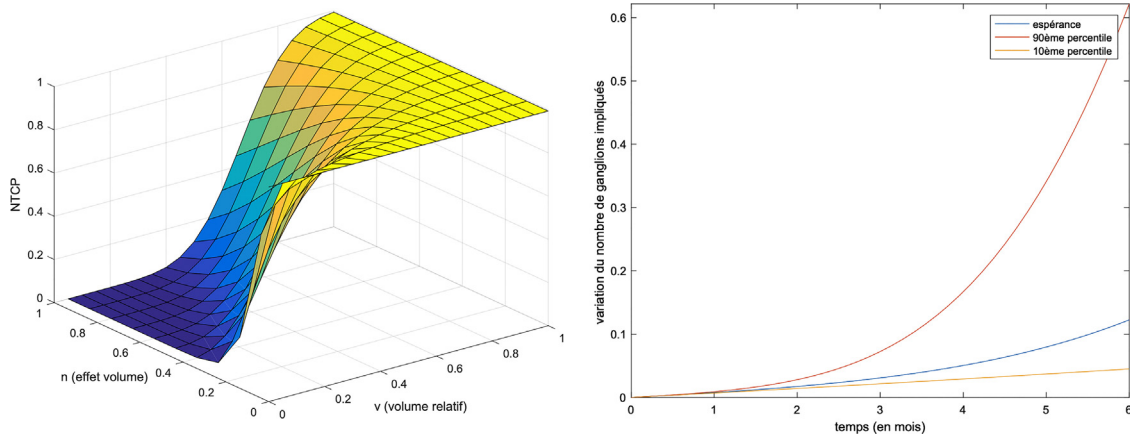
$$NTCP = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^u \exp\left(-\frac{x^2}{2}\right) dx \quad (2)$$

$$u = \frac{D - D_{50}(v)}{mD_{50}(v)} \quad (3)$$

$$D_{50}(v) = \frac{D_{50}(v = 1)}{v^n} \quad (4)$$

D et  $D_{50}(v)$  représentent respectivement la dose homogène et la dose correspondant à une NTCP de 50 % pour un volume partiel v irradié, m un paramètre de dispersion, n un effet volume. Si on considère que le report entraînera un plus grand volume d'organe

<sup>2</sup> CISNET est l'acronyme du Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network. L'exemple du cancer du sein est choisi à titre illustratif, il est un peu malheureux vu sa radiothérapie adjuvante pour laquelle l'équation (1) n'est pas applicable.



**Fig. 1.** À gauche : variation de la NTCP en fonction du volume relatif  $v$  et de l'effet volume  $n$  selon le modèle de Lyman pour une dose homogène de 15 Gy sur  $v$  et une  $D_{50}(v = 1)$  de 10 Gy. À droite : variation du nombre de ganglions impliqués en fonction du temps (en mois) selon le modèle de Shwartz pour trois temps de doublement initiaux (0,52, 0,24 et 3,64 mois correspondant respectivement à l'espérance, aux 10<sup>e</sup> et 90<sup>e</sup> percentiles de la variable  $\alpha$ ) et un diamètre initial de 0,2 cm selon les données de [2]. Le modèle surestime la réalité et [2] utilise l'équation (5) pour un volume correspondant à un diamètre 25 % plus petit, correction non apportée ici.

irradié, le graphique de gauche de la Fig. 1 permet de comprendre l'évolution de la NTCP en fonction de  $v$  et du paramètre  $n$  du tissu irradié. On constate l'importance de l'effet volume et de la position initiale sur la courbe. Des modèles plus sophistiqués existent, prenant par exemple en compte l'inhomogénéité de la dose [4].

Pour l'extension ganglionnaire, le modèle de Shwartz peut être utilisé [5] (cité par [2])

$$N(T+\Delta T) - N(T) = \int_T^{T+\Delta T} a_1 + a_2 V(t) + a_2 \frac{dV(t)}{dt} \quad (5)$$

Toujours selon les hypothèses et paramètres de [2], on obtient le graphique de droite de la Fig. 1 estimant la variation du nombre de ganglions impliqués en fonction du temps. Dans ce modèle, le volume tumoral est le facteur prédictif dominant de l'apparition de ganglions.

## 2.2. Hypofractionnement

Les conséquences de l'hypofractionnement sont également « prévisibles » en se plaçant dans les hypothèses du modèle linéaire quadratique (LQ). Si on fait l'exercice pour les études FAST [6] et FAST-FORWARD [7] dans le cancer du sein, et ce, en admettant qu'un schéma de 6 Gy par fraction respecte le modèle LQ :

L'étude FAST compare deux schémas hypofractionnés ( $5 \times 5,7$  Gy et  $5 \times 6$  Gy) au schéma classique (de l'époque)  $25 \times 2$  Gy, tous en 5 semaines. Le risque quand on estime la TCP concerne une sous-estimation du rapport  $\alpha/\beta$  du résidu tumoral. Une approximation de la variation de TCP entre deux doses  $D$  et  $D_1$  peut être calculée par l'intermédiaire de  $\gamma_{TCP(D)} = D \cdot (TCP)'(D)$  avec  $(TCP)'(D)$  la dérivée première de  $TCP(D)$  par rapport à la dose  $D$

$$\Delta TCP = TCP(D) - TCP(D_1) \approx \gamma \frac{D-D_1}{D} \quad (6)$$

Pour le schéma à 28,5 Gy et un  $\alpha/\beta$  de 4, l'EQD2 est de 46,1 Gy. Pour un  $\gamma_{98}$  de 0,2 (fin de la sigmoïde), l'équation (6) donne une variation de 0,8 % par rapport au schéma classique. Pour la probabilité d'un effet tardif (NTCP), le risque concerne un ratio  $\alpha/\beta$  de l'effet considéré plus faible qu'attendu. Pour un ratio  $\alpha/\beta$  de 2 et un  $\gamma_{15}$  de 2, le schéma de 30 Gy (EQD2 de 60 Gy) donne une augmentation de 20 % comparé au schéma classique. Bien que pour de grands écarts de dose, l'approximation (6) perd de sa précision, on peut ici s'attendre à une différence marquée observée dans l'étude concernant les effets cosmétiques.

Les conséquences de l'étude FAST-FORWARD sont plus difficiles à anticiper car elle compare des schémas d'étalement différent (et donc non-respect des hypothèses du modèle LQ) :  $5 \times 5,2$  Gy,  $5 \times 5,4$  Gy en 1 semaine contre  $15 \times 2,67$  Gy en 3 semaines. Une façon de prendre en compte la repopulation (supposée négligeable pour les effets tardifs) est de considérer l'ajout d'une dose journalière  $D_{prol}$  en équivalent 2 Gy à partir d'un temps de latence  $T_k$  [8]

$$EQD2_{T1} = EQD2_{T2} - (\max(T_1, T_k) - \max(T_2, T_k)) D_{prol} \quad (7)$$

Cette approximation n'est en fait valable que pour de faibles écarts entre les étalements  $T1$  et  $T2$ . De plus, l'incertitude sur les paramètres  $D_{prol}$  et  $T_k$  (qui dépend par exemple de la dose par fraction) est grande, sans compter celle sur le ratio  $\alpha/\beta$  lui-même (ratio qui peut augmenter quand il est estimé en considérant la repopulation dans le modèle LQ [9]). Pour le résidu tumoral avec un  $\alpha/\beta$  de 4 et si on considère un  $D_{prol} = 0,6$  Gy [10] et un  $T_k$  de 14 jours, les EQD2 corrigés selon (7) pour les schémas de 40,1 Gy, 26 Gy et 27 Gy sont respectivement de 52,9 Gy, 51,3 Gy et 53,7 Gy (en faveur d'un contrôle tumoral satisfaisant, bien que moindre pour le schéma de 26 Gy, des régimes à 5 fractions).

## 3. Conclusions

En conclusion, modifier la prescription de radiothérapie a de nombreux effets qu'il n'est pas toujours aisé d'évaluer. Le report, pouvant aller jusqu'à l'omission, réduit la fenêtre thérapeutique et soumet au risque d'évolution de la maladie. L'effet d'une modification du fractionnement dépend du ratio  $\alpha/\beta$  tumoral ainsi que des organes limitant la dose mais également de la modification de l'étalement (et donc des mécanismes de repopulation partiellement compris). L'estimation de ces effets est fortement tributaire du choix des modèles et de ses hypothèses ainsi que des paramètres ( $TD, n, m, \gamma, \alpha/\beta$  pour certains rencontrés dans ce texte). Elle ne peut se faire qu'à l'échelle d'une population ou d'un sous-groupe donné, par exemple pour estimer une stratégie s'écartant d'un standard. Les exemples discutés sont bien entendu à titre d'illustration. Face à son patient et à la variabilité interindividuelle, le rôle du radiothérapeute clinicien (éventuellement aidé par les outils discutés ici) reste indispensable.

## Déclaration de liens d'intérêts

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

## Références

- [1] Dubben HH, Thames HD, Beck-Bornholdt HP. Tumor volume: a basic and specific response predictor in radiotherapy. *Radiother Oncol* 1998;47:167–74.
- [2] University of Wisconsin CISNET breast cancer model. Accessed: 2020-09-30. <https://cisnet.cancer.gov/breast/profiles.html>.
- [3] Lyman JT. Complication probability as assessed from dose–volume histograms. Radiation research supplement, Vol. 8, Heavy charged particles in research and medicine. Proceedings of a Symposium Held at the Lawrence Berkeley La; 1985.
- [4] Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constine LS, Eisbruch A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:10–9.
- [5] Shwartz M. Analysis of preventing screening to detect early breast cancer. PhD Thesis; 1975.
- [6] Yarnold JR. 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 [Internet].
- [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* 2020;395:1613–26.
- [8] Bentzen SM, Joiner MC. Chapter 10: the linear-quadratic approach in clinical practice. In: Joiner M, Van Der Koger A, editors. *Basic clinical radiobiology*. 5th ed CRC Press; 2019.
- [9] 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;13:1–11.
- [10] Haviland JS, Bentzen SM, Bliss JM, Yarnold JR. Prolongation of overall treatment time as a cause of treatment failure in early breast cancer: an analysis of the UK START (Standardisation of Breast Radiotherapy) trials of radiotherapy fractionation. *Radiother Oncol* 2016;121:420–3 [Internet].

G. Colin\*

P. Coucke

*Service de radiothérapie, centre hospitalier  
universitaire de Liège, 1, avenue de l'Hôpital, 4000  
Liège, Belgique*

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [gilles.colin@chuliege.be](mailto:gilles.colin@chuliege.be) (G. Colin)

Reçu le 3 novembre 2020

Reçu sous la forme révisée le 14 novembre 2020

Accepté le 17 novembre 2020