

Peau et radiothérapie

Dr Sylvie DELANIAN

Service de radiothérapie. Hôpital Saint-Louis. 75010 Paris

sylvie.delanian@sls.aphp.fr

2006

La peau, enveloppe corporelle, est l'interface obligatoire entre des radiations ionisantes et un cancer à traiter, que la tumeur soit superficielle ou profonde. La peau est donc impliquée mais à divers degrés dans toute irradiation.

DÉFINITION ET OBJECTIF D'UNE RADIOTHÉRAPIE

La radiothérapie (RT), traitement réalisé avec des rayonnements ionisants (RX), peut être naturelle ou artificielle et délivre une énergie donnée à un tissu donné (unité = gray ou Gy). Une RT se délivre en centre spécialisé, avec des séances quotidiennes, en ambulatoire 5 jours sur 7, étalé sur 4 à 8 semaines afin de réduire au minimum la toxicité. Le volume irradié concerne la cible tumorale et les aires ganglionnaires de drainage à un niveau de dose différent.

Une radiothérapie pour cancer délivre des rayonnements ionisants afin de tuer les cellules tumorales avec une marge thérapeutique étroite entre l'efficacité anti-tumorale et tolérance. Si l'effet toxique d'une chimiothérapie (CT) est, par définition généralisé à tout l'organisme après la perfusion, celui de la RT est *exclusivement localisé au volume irradié*. La deuxième différence fondamentale est qu'une CT s'administre plusieurs fois dans le temps (mensuel ou hebdomadaire), alors qu'une RT *ne s'administre qu'une fois sur un à deux mois* et délivre d'emblée la dose totale efficace et maximale tolérée par les tissus. L'intensité de la RT est ainsi différente si l'objectif visé est la qualité de vie ou la "guérison".

La **RT palliative** concerne des patients qui présentent des métastases ou une maladie localement évoluée, et traités pour juguler des symptômes comme la douleur, une hémorragie, un oedème. Cette RT se délivre en flash comme 23 Gy/ 4 fractions (5 à 6 Gy les jours J1-J3, J15-J17 par exemple) ou en concentré de 30 Gy/ 10 fractions de 3 Gy en 12 jours. La situation est différente lorsque la RT est curative exclusive ou adjuvante. La **RT adjuvante** signifie qu'elle est administrée, après chirurgie d'un cancer localisé, lorsqu'il n'y a pas de maladie cancéreuse visible. Le patient est en bon état général, mais nécessite un complément RT loco-régional sur une maladie microscopique. Cette RT est délivrée dans les semaines qui suivent l'intervention chirurgicale après cicatrisation et délivre 45-50 Gy en 5 semaines, complétés de 10-20 Gy dans le lit opératoire. Enfin la **RT exclusive** concerne un patient que l'on pense guérir avec cette seule RT de façon conservatrice, ce qui est le cas les cancers localisés de prostate, du larynx, les cancers cutanés spino et baso-cellulaires etc... Plus récemment cette RT exclusive a été rendue plus performante par l'adjonction

de chimiothérapie, soit une **radio-chimiothérapie concomitante**, pour les tumeurs localement évoluées inopérables ORL, bronchique, col utérin, vessieavec de réels progrès en contrôle local et en survie.

ASPECTS TECHNIQUES D'UNE RADIOTHÉRAPIE

La radiothérapie externe utilise trois types d'appareillage en fonction de la situation tumorale :

- pour les tumeurs superficielles, des rayons X (RX) de basse énergie 50-300 KV et des électrons ;
- pour les tumeurs sous-cutanées et tissus peu épais, le cobalt et des RX de moyenne énergie 6MV ;
- pour les tumeurs profondes et tissus épais, des accélérateurs linéaires de haute énergie RX 9-25 MV (Figure 1).



Figure 1 : accélérateur linéaire

Les RX superficiels de basse énergie traitent 1 à 25mm d'épaisseur avec un maximum de dose à la peau, indiqués dans le traitement des cancers cutanés, de la conjonctive, le sarcome de Kaposi, certaines tumeurs bénignes... Les électrons traitent une épaisseur de tissu limitée exclusivement au tiers de l'énergie choisie (3 cm pour 9 MeV), mal tolérés à forte dose, mais utiles dans le traitement de ganglions cervicaux (protection médullaire), le Kaposi cutané... Les RX 6 MV ont un sousdosage de la surface cutanée (dose maximale à 1cm) permettant une irradiation plus profonde mais d'épaisseur limitée : tumeurs ORL, cancers du sein. Enfin, les RX 9-25MV (dose maximale 2,5 à 4 cm sous la peau avant décroissance) ont un intérêt majeur dans les tumeurs profondes: bronchique, col, rectum, prostate, vessie, maladie de Hodgkin ... réduisant au maximum la toxicité superficielle cutanée inutile.

La radiothérapie passe par une étape de préparation appelée **simulation ou centrage** (Figure 2) pour définir les paramètres de cette irradiation avec simulation des faisceaux d'irradiation avec caches, le tout étant matérialisée sur un film radiologique frontal ou sagittal, complété par des coupes tomographiques

transverses, au mieux réalisée par un scanner, permettant l'analyse physique dosimétrique (Figure 3) optimisant la balistique du traitement.



Figure 2 : appareil de simulation

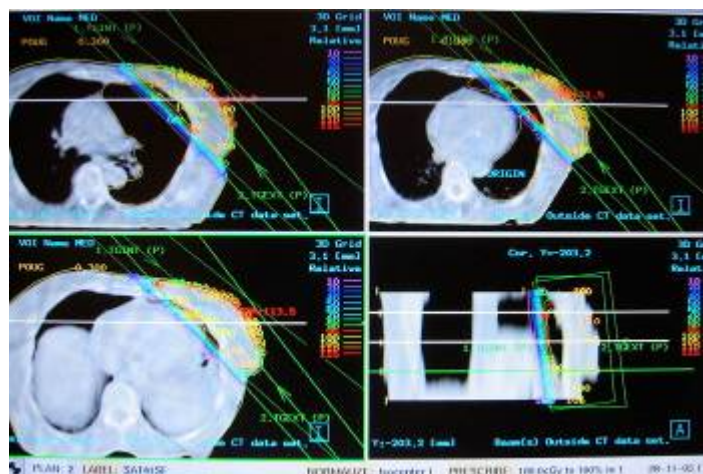


Figure 3 : dosimétrie visualisant les faisceaux d'irradiation sur le patient

La curiethérapie est une irradiation dans un volume tissulaire limité, délivrée à l'aide d'une source radioactive (iridium 192, césium). Cette technique, déjà ancienne notamment dans le traitement des cancers du col utérin, demeure d'une grande modernité (a) dans sa définition permettant une dose d'irradiation maximale dans un volume limité, (b) dans ses indications récentes avec le haut débit de dose (HDR) permettant d'éviter une hospitalisation. Sur le plan technique, la curiethérapie passe par une étape de préparation : dans la curiethérapie de contact, mise en place d'une plaque d'élastomère (plaqué contre la peau), d'un moule (utéro-vaginal), ... et dans la curiethérapie interstitielle, sous anesthésie générale, des

tubes plastiques dans le lit opératoire ou volume tumoral, à l'aide d'aiguilles métalliques, selon une géométrie précise. Les indications de curiethérapie sont en général guidées par l'accessibilité de la tumeur à la palpation, et le volume limité de la tumeur ou du lit opératoire (Figure 4).

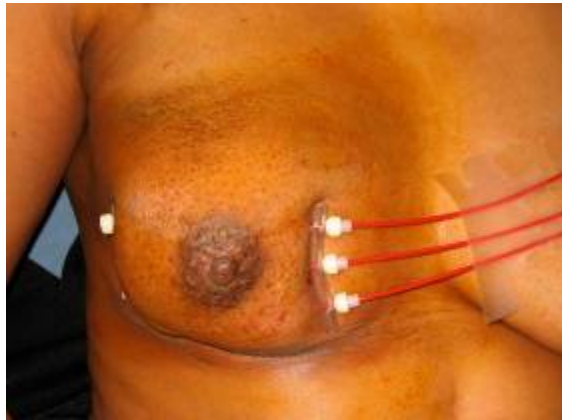


Figure 4 : curiethérapie interstitielle mammaire

INTERACTIONS RAYONS-TISSUS : MÉCANISMES D'ACTION

L'efficacité anti-tumorale

L'étude de l'interférence entre les rayonnements ionisants et les tissus, ou radiobiologie, a depuis de longues années décrit les différentes étapes qui concourent à expliquer comment à partir d'un rayon X, on peut obtenir la disparition d'une tumeur. Schématiquement, il se produit en quelques dixièmes de secondes, une étape physique qui décrit l'interactions des photons avec la matière, à l'origine d'une étape chimique qui décrit la formation de radicaux libres très réactifs, puis une étape chromosomique où se produisent les ruptures de la double hélice d'ADN. L'étape cellulaire ultérieure repose essentiellement sur la mort des cellules après plusieurs divisions. Cette mort cellulaire différée est variable selon l'état de différenciation et de prolifération des cellules et selon l'oxygénation de l'environnement. Enfin l'étape tissulaire est la fonte du tissu tumoral, et se produit proportionnellement à la vitesse de renouvellement du tissu. Le contrôle tumoral (mais aussi la toxicité) est d'autant plus important que la dose totale d'irradiation est plus élevée.

D'où découlent les indications de traitement par radiothérapie en dermatologie:

- les carcinomes cutanés (spinocellulaire, basocellulaire) de façon exclusive avec une dose usuelle de 60 Gy : intérêt notamment de traitement conservateur par curiethérapie pour de petites lésions de lèvre ou d'oreille, ou post-opératoire avec résection non satisfaisante de lésions profondes infiltrantes, après exérèse ganglionnaire métastatique.
- certains lymphomes cutanés : Kaposi héréditaire ou lié à HIV, mycosis fongoïde, avec une dose de l'ordre de 40 Gy.

- Les cicatrices chéloïdes avec une dose de l'ordre de 15 Gy (type anti-inflammatoire) en post-opératoire après exérèse complète de la lésion (Figure 5).



Figure 5 : curiethérapie périopératoire après exérèse de cicatrice chéloïde

La toxicité

L'effet biologique d'une RT sur les tissus sains, envisage la souffrance, voire la mort, des cellules qui composent ce tissu. Des effets aigus peuvent s'observer dans les tissus à renouvellement rapide, tels que la peau et les muqueuses (épithélium) ou la moelle osseuse, suivis d'une restitution ad integrum du tissu initial. Des effets tardifs peuvent survenir après irradiation des tissus à renouvellement lent tels que parenchymes, derme, tissu conjonctif, et ne sont observés qu'au moment où la division cellulaire des cellules lésées se produit. Ceci se traduit par une atrophie progressive de ce tissu, associée à une inflammation chronique. Puis une fibrose réactionnelle du conjonctif péri-lésionnel peut se constituer progressivement et s'aggraver, en générant des signes de rétraction et d'insuffisance fonctionnelle de l'organe. Longtemps attribuées aux phénomènes vasculaires initiaux, ces complications tardives radio-induites sont en fait reliées à une atteinte fibro-atrophique du tissu conjonctif, en particulier par un stress oxydatif auto-entretenu évolutif, passant de l'inflammation aiguë- subaiguë- chronique- fibrose- fibro-atrophie- nécrose tardive. Le fibroblaste avec dépôt de matrice collagénique est au centre de ce processus évolutif, dans un cercle vicieux où sont impliqués des facteurs de croissance (TGF β) et la coopération de cellules endothéliales et sanguines.

Ainsi deux types majeurs de complications peuvent survenir en radiothérapie: les **effets aigus** qui surviennent pendant l'irradiation et qui peuvent durer quelques semaines après celle-ci ; et les effets tardifs qui surviennent après un temps de latence variable de 6 mois à plus de 30 ans. Toutes ces complications radio-induites sont *limitées au volume irradié*. Les effets aigus sont attendus, fréquents, peu graves et *réversibles*. Alors que les **complications tardives** sont occasionnelles, d'aggravation progressive, et classiquement *irréversibles*. L'incidence et la sévérité des effets tardifs radio-induits sont d'autant plus importantes que la radiothérapie est réalisée en flash ou concentré dans un grand volume, et que le terrain du patient est altéré par un âge avancé, des troubles micro-circulatoires (hypertension artérielle, diabète),

une susceptibilité individuelle (sclérodémie généralisée), une infection locale chronique, une chirurgie lourde préalable (surtout sanglante), ou une chimiothérapie (surtout concomitante).

TOLÉRANCE D'UNE RADIOTHÉRAPIE

Réactions aiguës

Les soignants peuvent être confrontés à des événements indésirables au domicile du patient pendant les séances de radiothérapie: des réactions de surface ou profondes. Ces complications sont en général modérées et transitoires (quelques jours ou semaines). La gestion de ces réactions passe par un traitement préventif, puis un traitement symptomatique et anti-inflammatoire par paliers, adaptés au degré de la plainte, et associé à une interruption de la RT d'une semaine renouvelable en cas de toxicité grave.

Une *toxicité cutanée* peut être observée pendant une irradiation au Cobalt 60 ou RX 6MV pour cancer ORL ou mammaire. Cette réaction peut être un simple érythème, une radioépithélite sèche ou une radioépithélite exsudative. L'érythème (Figure 6) est une rougeur de type coup de soleil banal et transitoire. La radioépithélite sèche (Figure 7) est fréquente et peut être atténuée par l'application quotidienne et modérée de biafine® à distance de la séance de RT ($\geq 3h$) afin d'éviter une réaction allergique locale. Il peut être utile en cas de douleur et rougeur associées d'appliquer une crème corticoïde (diprosone®crème). Enfin une radioépithélite exsudative (Figure 8), qui survient souvent en zone de frottement (sillon sous-mammaire ou pli de l'aisselle) nécessite la prescription d'antiseptique local non alcoolisé (éosine® aqueuse), exceptionnellement tulle gras ou pansement occlusif.



Figure 6 : érythème cutané cervical en cours d'irradiation ORL



Figure 7 : radioépithélite sèche cervicale en cours d'irradiation ORL



Figure 8 : radioépithélite exsudative cervicale en cours d'irradiation ORL

Une *toxicité muqueuse péri-orificielle* ou radiomucite peut survenir après une RT en zone non stérile orificielle, facilement surinfectée: bouche, canal anal, vagin, selon la cible irradiée. Le traitement de la radiomucite débutante (grade 1-2) consiste en une désinfection bactérienne et fongique locale (bicarbonates 14‰, fungizon®, glycothymoline® ± xylocaine 1%) en bain de bouche, bain de siège ... Lorsque la radiomucite s'aggrave (grade 3-4), il est indispensable d'ajouter à ce traitement local un traitement systémique antibiotique- corticoïde- antifongique (augmentin®, medrol® triflucan®) et une interruption thérapeutique ponctuelle (1 à 2 semaines) et un traitement des symptômes associés (antalgiques, alimentation liquide etc...).

Une toxicité muqueuse profonde thoraco-abdominale peut se traduire par des douleurs et des sécrétions inappropriées. Enfin, les réactions interstitielles inflammatoires se manifestent différemment selon les possibilités d'expansion de l'organe irradié.

Complications tardives

Une surveillance régulière est nécessaire à distance d'une radiothérapie chez un patient apparemment guéri, à la recherche d'un échappement de la maladie cancéreuse et/ ou de l'émergence de complications tardives. L'augmentation de l'espérance de vie des patients liée à l'efficacité croissante de la radiochimiothérapie, rend plus fréquente l'observation de complications à long terme. Tous les degrés d'atteinte sont possibles de la simple gêne fonctionnelle fréquente (grade G1), aux troubles modérés occasionnels qui nécessitent une attention permanente (G2), aux complications sévères certes spectaculaires, mais exceptionnelles (G3- G4). Le catalogue de certains événements tardifs imputables à une irradiation localisée est globalement dressé en effets de grade: G1-G2 plutôt fréquents et gérables, et G3-G4 très rares voire exceptionnels (moins de 2%) mais qui peuvent menacer le pronostic vital ou fonctionnel des patients. Par exemple :

a- Après une RT du sein et des aires ganglionnaires susclaviculaire, axillaire, et mammaire interne.

G1-G2: hyperpigmentation cutanée, télangiectasies superficielles (Figure 9), atrophie dermo-épidermique, inflammation et/ ou fibrose sous-cutanée en zone opératoire avec rétraction des tissus (Figure 10).

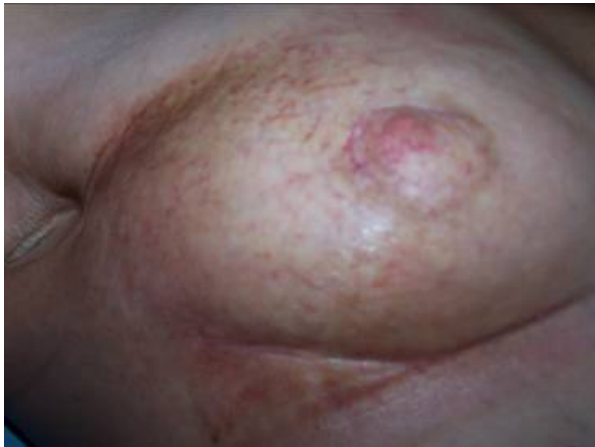


Figure 9 : télangiectasies cutanées superficielles après irradiation mammaire



Figure 10 : fibro-atrophie sous-cutanée avec rétraction après chirurgie et irradiation mammaire

G3-G4: lymphoedème du membre supérieur (Figure 11), plexite radique, radionécrose cutanée (Figure 12), nécrose-fracture de côte (Figure 13), péricardite, fibrose pulmonaire.



Figure 11 : lymphoedème du membre supérieur après chirurgie et irradiation mammaire



Figure 12 : radionécrose cutanée thoracique antérieure après irradiation mammaire droite



Figure 13 : ostéoradionécrose costale après irradiation mammaire droite

b- Après une RT ORL.

G1-G2: hyperpigmentation cutanée (Figure 14), sécheresse muqueuse buccale ou hyposialie avec caries dentaires, sécheresse nasale, lymphoedème sous-mentonnier (jabot); mycose linguale, dysphagie, trismus, hypoacousie, dysphonie.



Figure 14 : hyperpigmentation cutanée après irradiation cervicale pour cancer ORL

G3-G4: sclérose cervicale avec limitation des mouvements (Figure 15), ostéoradionécrose mandibulaire notamment après extraction dentaire, détresse respiratoire aiguë sur oedème laryngé; lymphoedème de la face; hémorragie carotidienne, myélite radique.



Figure 15 : sclérose cervicale avec limitation des mouvements après irradiation ORL

b- Après une RT de membres.

G1-G2: inflammation cutanée et sous-cutanée.

G3-G4: oedème de membre par sténose circonférencielle (Figure 16), nécrose cutanée.



Figure 16 : fibrose après irradiation de membre

Le traitement de ces complications tardives a longtemps été décevant. En fait, en phase de constitution fibreuse ou de poussée inflammatoire sur fibrose et/ou nécrose, la toxicité est limitée par un traitement dit « désinfiltrant » associant anti-inflammatoire- antibiotique- antifongique par voie locale et générale (pénicilline- fluconazole 50mg- prednisone 20mg) de 2 à 4 semaines, associé à un traitement symptomatique de l'appareil défectueux concerné (antitussif, antidiarrhéique...). En phase de fibrose constituée, non inflammatoire, ou de nécrose superficielle/ profonde, des essais thérapeutiques récents menés à l'Hôpital Saint Louis (Dr Delanian) à base d'antioxydants associant pentoxifylline-tocopherol \pm clodronate, ont permis de démontrer la régression majeure de ces lésions, voire leur disparition (Figure 17).

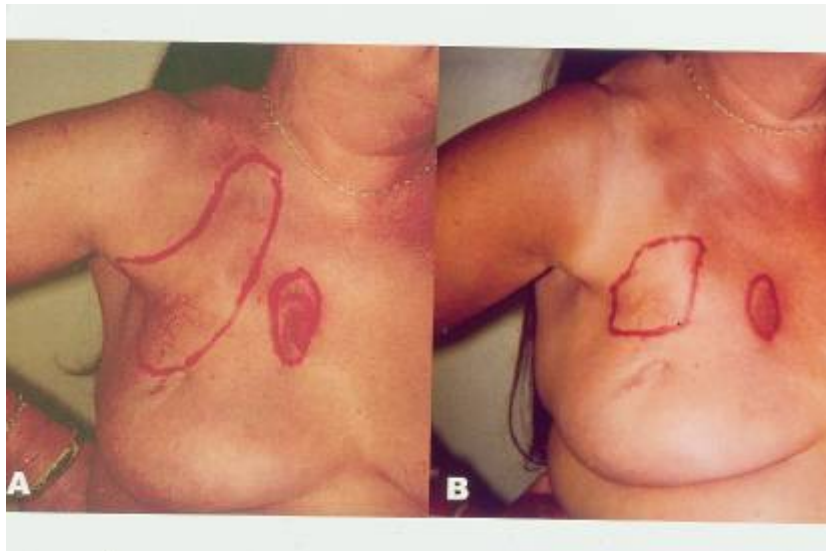


Figure 17 : fibrose mammaire avant et après 6 mois de pentoxifylline-tocophérol

Dans tous les cas, c'est le **respect des règles d'une radiothérapie méticuleuse**, à dose modérée, dans un volume limité, qui garantit le mieux la prévention du risque de survenue de complications tardive. De plus, l'ensemble de l'équipe médicale intervient pour assurer la qualité optimale des soins: des séances de kinésithérapie de prévention d'ankylose, pour lymphoedème par drainage lymphatique, pour déficit moteur par rééducation; des soins ou extractions dentaires sous couvert d'antibiotiques, associés à la prévention de caries par gouttières fluorées; des conseils diététiques avec compléments caloriques liquides (coca-cola*, rénutril®, fortimel®.); des soins infirmiers méticuleux en particulier en cas de nécrose superficielle...

CONCLUSION

Peau et radiothérapie sont intimement liées, que la peau soit uniquement un acteur passif, enveloppe corporelle sur le trajet d'un rayonnement destiné à une lésion plus profonde, ou qu'elle soit un acteur actif par atteinte lésionnelle directe (cancer ou chéloïde) et traitée pour son propre compte. Actuellement la radiothérapie moderne des tumeurs profondes permet de sous-doser la peau et d'éviter, dans la plupart des cas, une atteinte cutanée aiguë ou tardive. Il n'en demeure pas moins que des patients, particulièrement sensibles, irradiés il y a plus de 15 - 30 ans avec un appareillage ancien, peuvent présenter des séquelles tardives problématiques à ce jour. Des thérapeutiques efficaces ont cependant été mises au point récemment à l'hôpital Saint Louis pour contrôler de façon curative ce type de lésion.

RÉFÉRENCES

- Réversibilité de la fibro-atrophie radio-induite (revue). S. Delanian, J-L. Lefaix. Rev. Méd. Int. 2002, 23, 164-174.
- Randomized placebo-controlled trial of combined pentoxifylline and tocopherol for regression of superficial radiation-induced fibrosis. S. Delanian, R. Porcher, S. Balla-Mekias, J-L. Lefaix. J.Clin.Oncol. 2003, 21, 2545-2550
- The radiation-induced fibro-atrophic process : therapeutic perspective via the antioxidant pathway. S. Delanian, J-L. Lefaix. Radiother. Oncol. 2004, 73, 119-131
- Kinetics of response to long-term treatment combining pentoxifylline - tocopherol in patients with superficial radiation-induced fibrosis. S. Delanian, R. Porcher, J. Rudant, J-L. Lefaix. J. Clin. Oncol 2005, 23, 8570-8579

