

Evaluation et graduation de la toxicité aiguë induite par la radiothérapie du carcinome nasopharyngé

Expérience du service de radiothérapie EHS Emir Abdelkader d'Oran.

A. MOUS¹, A. BOUKERCHE²

(1) Université Abou Bekr Belkaid de Tlemcen, Faculté de médecine DR B.Benzerdjeb Tlemcen ; Département de Radiothérapie-Oncologie CLCC "Ahmed Ben Bella" Tlemcen

(2) Faculté de Médecine, Université d'Oran 1, Département de Radiothérapie-Oncologie, EHS Emir Abdelkader d'Oran.

Résumé

Introduction et objectif : La radiothérapie du cancer nasopharyngé est marquée par une toxicité aiguë principalement liée aux tissus à cinétique de renouvellement rapide. L'objectif de ce travail était d'évaluer, graduer les effets secondaires aigus engendrés par la radiothérapie du cancer nasopharyngé et d'évaluer leurs cicatrifications. **Patients et méthodes :** C'est une cohorte rétrospective de 60 patients traités pour un cancer du cavum au service de radiothérapie EHS Emir Abdelkader d'Oran. entre janvier et juin 2016. **Résultats :** La toxicité aiguë type dermite était observée chez 88,3% des cas, la mucite chez 98,3% des cas et la dysphagie chez 78,3% des cas. Une dermite de grade I a été notée chez 65% des patients, de grade II chez 21,7% des cas et de grade III chez 1,7% des cas. Une mucite de grade I était notée chez 60 % des patients, de grade II chez 33,3% des cas et de grade III chez 5 % des cas. Une dysphagie de grade I était notée chez 48,3% des cas, grade II chez 21,7% des cas et grade III chez 8,3% des cas. La résolution complète des effets secondaires aigus était observée chez 11 patients au cours du traitement, un mois après la fin du traitement chez 41 patients et trois mois après la fin du traitement chez huit patients. **Conclusion :** Une forte incidence de la toxicité aiguë était signalée pendant le traitement. L'amélioration des techniques et les modalités de la radiothérapie sont les évolutions les plus efficaces sur la prévention des effets secondaires aigus.

>>> Mots-clés :

Nasopharynx, radiothérapie, toxicité aiguë, graduation.

Introduction

La toxicité aiguë induite par la radiothérapie et ou chimiothérapie est un problème majeur avec un fort retentissement sur la qualité de vie des patients susceptible d'entraîner une interruption thérapeutique. Cette toxicité aiguë est plus ou moins marquée en fonction de chaque individu et des modalités de l'irradiation à savoir le volume cible, le fractionnement et l'étalement⁽²⁾.

Abstract

Introduction and purpose: Radiotherapy of nasopharyngeal cancer is marked by an acute toxicity mainly related to tissues with rapid renewal kinetics. The objective of this work was to evaluate, to grade the acute side effects generated by radiotherapy of nasopharyngeal cancer and to evaluate their healing. **Patients and methods:** This is a retrospective cohort of 60 patients treated for nasopharyngeal cancer at the radiotherapy department of EHS Emir Abdelkader d'Oran. between January and June 2016. **Results:** Acute dermatitis was observed in 88.3% of cases, mucositis in 98.3% of cases and dysphagia in 78.3% of cases. Grade I dermatitis was noted in 65% of patients, Grade II in 21.7% of cases and Grade III in 1.7% of cases. Grade I mucositis was noted in 60% of patients, grade II in 33.3% of cases and grade III in 5% of cases. Grade I dysphagia was noted in 48.3% of cases, grade II in 21.7% of cases and grade III in 8.3% of cases. Complete resolution of acute side effects was observed in 11 patients during treatment, while it was observed a month after the end of treatment in 41 patients and in eight patients three months after the end of treatment. **Conclusion:** A high incidence of acute toxicity was reported during treatment. Improved techniques and modalities of radiotherapy are the most effective developments on the prevention of acute side effects.

>>> Key-words :

Nasopharynx, radiotherapy, acute toxicity, grading.

La gestion des effets secondaires aigus impose une prise en charge préventive et curative qui fait partie intégrante de l'arsenal des soins complémentaires pour optimiser le traitement⁽³⁾. L'objectif de cette étude est d'évaluer et graduer les effets secondaires aigus générés par la radiothérapie du carcinome nasopharyngé afin, d'estimer leurs cicatrifications et optimiser leur traitement de prise en charge.

Patients et méthodes

C'est une cohorte rétrospective de 60 patients traités pour un cancer du cavum au service de radiothérapie de EHS Emir Abdelkader d'Oran entre janvier et juin 2016. La radiothérapie a été délivrée par les photons X et ou les électrons d'accélérateur linéaire. La dose prescrite était de 66 Gy dans le cavum et les aires ganglionnaires atteintes et une dose prophylactique de 46 à 50 Gy au niveau des aires ganglionnaires cervicales en étalement et fractionnement classique à raison de 2 Gy par séance, cinq séances par semaine par la technique conformationnelle 3D mono-isocentrique. Le protocole de chimiothérapie utilisé était pour tous les patients à base de cisplatine 40mg/m², chaque semaine en association avec la radiothérapie.

La toxicité aiguë est une toxicité précoce qui apparaît au cours ou dans les jours suivant la fin du traitement jusqu'à six mois et qui concerne les tissus à renouvellement rapide. La classification Common toxicity criteria for adverse events version 4 (CTCAEV4) validée par RTOG, a été utilisée pour évaluer

la toxicité aiguë (tableau 1). Les différents effets secondaires rencontrés au cours du traitement étaient la dermatite, la mucite et la dysphagie (tableau 2).

Une consultation hebdomadaire est obligatoire auprès du radiothérapeute-oncologue afin de rappeler l'importance du respect des règles d'hygiène et de dépister précocement la toxicité aiguë. Le recueil des effets secondaires était basé sur l'examen clinique, et les symptômes subjectifs rapportés par le patient. Des mesures préventives ont été effectuées à savoir, une mise en état dentaire avant la radiothérapie, bains de bouche au bicarbonate 14/1000, un topique local de type trolamine et des traitements curatifs ont été prescrits à savoir un antifongique local, oral et général, topiques cicatrisants, pansement (tulle gras), topiques anesthésiants, des corticoïdes, un arrêt du traitement durant quelques jours était parfois nécessaire.

Le suivi à court terme permet d'évaluer la résolution des effets secondaires aigus. Une consultation un mois puis trois mois après la fin du traitement était recommandée pour nos malades.

Tableau 1 : Principe de la graduation de la toxicité selon la classification Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 4.0. thérapeutiques et évolutives

Grade 1	Événement indésirable léger ou minime, généralement asymptomatique, n'interférant sur aucune fonction et ne nécessitant ni traitement ni intervention
Grade 2	Événement indésirable modéré, généralement symptomatique, nécessitant des interventions telles que les traitements locaux. Ils peuvent ou non interférer sur la fonction mais sans gêner les activités de la vie quotidienne
Grade 3	Événement indésirable sévère nécessitant des interventions sérieuses, voire une hospitalisation
Grade 4	Événement indésirable mettant en jeu le pronostic vital ou invalidant ; handicap
Grade 5	Décès lié à l'événement indésirable

Tableau 2 : La classification Common Terminology Criteria for Adverse Events V4.0 (CTCAE)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Dermite	Erythème faible ou terne, absence de lésion, desquamation sèche, diminution de la pilosité et de la transpiration	Erythème modéré ou brillant, démangeaison, desquamation humide inégale, œdème modéré	Desquamation humide, confluent (autre que dans les plis), œdèmes importants	Ulcération, hémorragie, nécrose	Décès
Mucite	Erythème de la muqueuse	Inflammatoire, avec l'inclusion de plaques blanches, d'ulcération isolée	Ulcérations confluentes, pseudomembranes ou saignements au contact	Hémorragie, nécrose	Décès
Dysphagie	Symptomatique, alimentation normale	Symptomatique et troubles pour manger / déglutir	Troubles sévères pour manger / déglutir nécessitant une sonde de nutrition entérale ou une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès

Résultats

Il s'agit de 42 femmes et 18 hommes (sex-ratio 2.3), âgés de 11 à 66 ans avec un âge moyen de 43.2 ± 1.6 ans. Le carcinome indifférencié dit UCNT (type 3 selon l'OMS) a été retrouvé chez 78.3% des patients. Les tumeurs ont été classées selon la classification de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) de 2010, en T1 dans 13.3% des cas, T2 dans 25% des cas, T3 dans 13.3% des cas et T4 dans 48.3% des cas. Les adénopathies classées N2 représentent 70% des cas et un seul cas était en situation métastatique (tableau 3). Une toxicité aiguë type de dermite a été retrouvée chez 88.3% des cas, mucite chez 98.3% des cas et dysphagie chez 78.3% des cas (tableau 4). Une dermite grade I a été notée chez 65% des patients, grade II chez 21.7% des cas et grade III chez 1.7% des cas. Une mucite grade I a été observée chez 60% des patients, grade II chez 33.3% des cas et grade III chez 5% des cas. Une dysphagie grade I a été retrouvée chez 48.3% des cas, grade II chez 21.7% des cas et grade III chez 8.3% des cas (tableau 5). La dermite a été observée à partir d'une dose moyenne de 30,37GY, la mucite à partir d'une dose moyenne de 31.63GY et la dysphagie à partir d'une dose moyenne de 23.37GY (tableau 6). Un arrêt du traitement a été effectué chez 3 malades.

La résolution complète des effets secondaires aigus au cours du traitement a été observée chez 11 patients, à une dose moyenne de 54.64GY. Un mois après la fin du traitement, cette résolution complète a été observée chez 41 patients et trois mois après la fin du traitement chez huit patients.

Tableau 3 : Les caractéristiques des patients

	N (%)
Age (ans) moyen	43.2±1.6 (11- 66)
Sexe	
Masculin	42 (70)
Féminin	18 (30)
Type histologique	
UCNT	47 (78.3)
Autres	13 (21.7)
Tumeur T	
T1	8 (13.3)
T2	15 (25)
T3	8 (13.3)
T4	29 (48.3)
Ganglion N	
N0	5 (8.3)
N1	9 (15.0)
N2	42 (70.0)
N3	4 (6.7)
Stade	
I	1 (1.7)
II	5 (8.3)
III	20 (33.3)
IVA	29 (48.3)
IVB	4 (6.7)
IVC	1 (1.7)

Tableau 4 : Toxicité aiguë

	N (%)
Dermite	88.3
Mucite	98.3
Dysphagie	78.3

Tableau 5 : Evaluation de la toxicité aiguë (CTCAEV4)

	Grade 0 (%)	Grade 1 (%)	Grade 2 (%)	Grade 3 (%)
Dermite	11.7	65	21.7	1.7
Mucite	1.7	60	33.3	5
Dysphagie	21.7	48.3	21.7	8.3

Tableau 6 : La toxicité aiguë par rapport à la dose moyenne reçue

	La dose moyenne GY
Dermite	30.37
Mucite	31.63
Dysphagie	23.37

Discussion

Le cancer du cavum est plus fréquent chez les sujets après 50 ans avec un sex-ratio de deux à trois hommes pour une femme⁽⁴⁾. L'âge moyen était de 43 ans dans notre série avec un sex ratio de 2.3.

Le stade clinique était localement avancé dans 90% des cas de notre série, alors que dans la littérature il représente 70% des cas^(5,6), cela est expliqué par le retard diagnostique du cancer du cavum.

Les carcinomes indifférenciés dits UCNT sont les plus fréquents selon les données de la littérature avec 75 % des cas⁽⁷⁾, alors qu'ils étaient de 78.3% des cas dans notre série.

À ce jour, il n'existe pas de recommandations consensuelles précisant la stratégie thérapeutique locale des radiodermes en l'absence de preuve d'efficacité de topiques concernant cette indication^(8,9). Les soins préventifs et curatifs peuvent être adaptés afin de retarder, tant que possible, l'apparition d'un érythème, limiter

les complications et améliorer le confort des patients⁽¹⁰⁾. Une radiodermite survient chez environ 95 % des patients⁽¹¹⁾. Elle est responsable d'une altération de la qualité de vie susceptible d'entraîner une interruption thérapeutique temporaire, voire définitive⁽¹²⁾. Cette toxicité est dose-dépendante et apparaît vers la troisième semaine du traitement⁽¹³⁾. Dans notre série, la radiodermite était retrouvée chez 88.33% des cas à partir d'une dose moyenne de 30,37GY, ce qui correspond à la 3e semaine. La radiodermite aiguë est constante, le plus souvent légère à modérée (grade I ou II), mais 11% des patients vont souffrir de toxicité de grade III ou IV avec un fractionnement classique⁽¹⁴⁾. Pour nos patients, c'est la toxicité légère (grade I) qui prédominait avec 1.7% des cas pour le grade III.

La mucite est observée chez la grande majorité des patients traités par une radiothérapie avec une chimiothérapie concomitante et qui représente plus de 90%^(15,16), ce qui est comparable avec les résultats de notre série. La radiomucite se manifeste généralement dans les 2 à 3 semaines du début de l'irradiation⁽¹⁷⁾, alors qu'elle a été observée à partir de la troisième semaine chez nos patients.

20% des malades présentent une dysphagie grade II selon la littérature⁽¹⁸⁾. La dysphagie a été enregistrée chez 78.3% de nos patients et était de grade II dans 21.7% des cas.

Ces effets secondaires disparaissent entre une à quatre semaines après la fin de la radiothérapie, mais la cicatrisation complète peut prendre un à trois mois⁽⁷⁾, ce qui est comparable avec les résultats de notre série.

Conclusion

La gestion de la toxicité aiguë en cours de radiothérapie demeure un enjeu quotidien. Une forte incidence de la toxicité aiguë a été annoncée pendant le traitement avec la majorité des patients qui récupèrent après le traitement. Les nouvelles méthodes de planification de la radiothérapie, les techniques d'irradiation innovantes et les soins de support, sont notamment des éléments majeurs dans la prévention et la diminution de la sévérité de ces effets secondaires aigus.

Liens d'intérêt

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

Date de soumission

31 Août 2021.

Références

- Hopewell JW. The skin: its structure and response to ionizing radiation. *Int J Radiat Biol* 1990; 57:751-73.
- Y. Pointreau, S. Krepsa, C. Hennequin Side effects evaluation of ionizing radiation *Cancer/Radiothérapie* 14 (2010) 246–249.
- Maciejewski B, Skladowski K, Pilecki B, Taylor JM, Withers RH, Miszczyk L, et al. Randomized clinical trial on accelerated 7 days per week fractionation in radiotherapy for head and neck cancer. Preliminary report on acute toxicity. *Radiother Oncol* 1996; 40: 137–45.
- XueWQ, QinHD, RuanHL, ShugartYY, Jia WH. Quantitative association of tobacco smoking with the risk of nasopharyngeal carcinoma: a comprehensive meta-analysis of studies conducted between 1979 and 2011. *Am J Epidemiol* 2013; 178:325–38.
- Chen MS, Lin FJ, Tang SG, Leung WM, Leung W. Clinical significance of cranial nerve deficit in the therapy of nasopharyngeal carcinoma. *Br J Radiol* 1989; 62:739–43.
- Mackie AM, Epstein JB, Wu JS, Stevenson-Moore P. Nasopharyngeal carcinoma: the role of the dentist in assessment, early diagnosis and care before and after cancer therapy. *Oral Oncol* 2000; 36:397–403
- Spano JP, Busson P, Atlan D, et al. Nasopharyngeal carcinomas: an update. *Eur J Cancer* 2003 ; 39 : 2121-35.
- Chargari C, Fromantin I, Kirova. Intérêt des applications cutanées en cours de radiothérapie pour la prévention et le traitement des épithéliites radio-induites. *Cancer Radiother* 2009; 13:259–66.
- Zhang Y, Zhang S, Shao X. Topical agent therapy for prevention and treatment of radiodermatitis: a meta-analysis. *Support Care Cancer* 2013; 21:1025–31.
- Fromantin I, Harbones Heredia F, d'Hendecourt B. Radiodermites et soins. 2010 ; 746 : 27–31.
- Bernier J, Russi EG, Homey B, Merlano MC, Mesia R, Peyrade F, et al. Management of radiation dermatitis in patients receiving cetuximab and radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: proposals for a revised grading system and consensus management guidelines. *Ann Oncol* 2011; 22:2191–200.
- Hopewell JW. The skin: its structure and response to ionizing radiation. *Int J Radiat Biol* 1990; 57:751–73
- Bernier J, Russi EG, Homey B, Merlano MC, Mesia R, Peyrade F, et al. Management of radiation dermatitis in patients receiving cetuximab and radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: proposals for a revised grading system and consensus management guidelines. *Ann Oncol* 2011 ; 22 : 2191–200.
- Calais G, Alfonsi M, Bardet E, Sire C, Germain T, Bergerot P, et al. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:2081–6.
- Smichmidt-Ullrich RK, Johnson C, Wazer DE, et al. Accelerated super fractionated irradiation for advanced carcinoma of head and neck: concomitant boost technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:563–8.
- Taylor SG, Murthy AK, Vann Etzel JM, et al. Randomized comparison of neoadjuvant cisplatin and fluorouracil infusion followed by radiation versus concomitant treatment in advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12:385–95.
- Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004; 100: 2026–46.
- Levendag PC, Teguh DN, Voet P, Est H van der, Noever I, de Kruif WJ, Kolkman-Deurloo IK, Prevost JB, Poll J, Schmitz PI, Heijmen BJ: Dysphagia disorders in patients with cancer of the oropharynx are significantly affected by the radiation therapy dose to the superior and middle constrictor muscle: a dose-effect relationship. *Radiother Oncol* 2007, 85:64-73.