

SPLIT-COURSE IRRADIATION IN THE TREATMENT OF SKIN AND LOWER LIP CANCERS

J.M. DENEUFBOURG¹

Abstract

One hundred and eighty six skin and eighteen lower lip cancers have been treated by split course radiotherapy, i.e. two irradiation periods separated by a rest interval. Each part of the radiotherapy regime consisted of six fractions in 2 weeks separated by a rest interval amounting to 15 days. Twelve fractions of 400 rads/tumour given in 6 weeks following this original fractionation schedule, resulted in a Nominal Standard Dose (NSD) of 1750 rets. The split-dose protocol cured 98% of skin tumours and 100% of lower lip cancers. Apart from its efficacy, the split course irradiation was remarkable as regards the cutaneous and mucous membrane tolerance. Functional and cosmetic results proved to be significantly better than those obtained by conventional treatment modalities.

Key-words: Split course radiotherapy — Skin cancer — Lower lip cancer.

RADIOTHÉRAPIE CONCENTRÉE DISCONTINUE DES CANCERS DE LA PEAU ET DE LA LÈVRE INFÉRIEURE

Introduction

Depuis 1974, nous utilisons, en radiothérapie antitumorale à visée curative, un mode de fractionnement original réalisant une irradiation concentrée discontinue.

Nous rapportons ci-après les premiers résultats de ce type de traitement appliqué aux cancers de la peau et de la lèvre inférieure.

Méthode

Le traitement radiologique a été pratiqué à raison de 3 séances par semaine durant 4 semaines, intercalant à mi-course une période de repos de 15 jours. Le nombre de fractions était donc égal à 12 et le temps total de 6

semaines. La dose/tumeur minimum délivrée par séance à l'isodose enveloppe s'élevait à 400 rads.

Nous nous sommes basés sur les travaux d'Ellis pour le choix des paramètres de la posologie, visant à délivrer une dose/tumeur minimum de 1750 rets NSD. La réduction d'efficacité due à l'interruption (6) est prise en compte dans notre calcul. Exprimé en TDF (time, dose, fractionation) notre mode de radiothérapie concentrée discontinue équivaut à une irradiation qui délivrerait 6000 rads à la tumeur à raison de 30 séances réparties sur 6 semaines.

La radiothérapie de contact (50 kV – filtre 1 mm Al – 4 cm DFP) a été utilisée pour l'irradiation de la grande majorité des cancers cutanés. Selon l'épaisseur de la lésion et son degré d'infiltration dermique, les doses/peau variaient par séance de 665 à 500 r.

Received April 26, 1979.

1. Premier Assistant, Service de Radiothérapie (Dir.: Prof. Closon), Hôpital universitaire de Bavière, 66, Boulevard de la Constitution, 4000 Liège.

Divers types de caches plombés ont servi à la protection habituelle des milieux sensibles (œil, etc.).

Les dimensions de champ ont été choisies en observant une marge de sécurité de 5 mm pour les petites tumeurs, de 10 mm pour les plus étendues.

Les rayons X superficiels (100 KV – filtre 4 mm Al – 40 cm DFP) ont été appliqués au traitement des cancers de la lèvre ainsi qu'aux tumeurs cutanées dont les dimensions excluaient le recours à la contactthérapie. La dose/tumeur unitaire de 400 rads a nécessité des doses/peau de 470 à 500 r par séance.

Un écran plombé était chaque fois inséré entre la lèvre et les dents, jusqu'au fond du sillon gingivo-buccal. En cas de tumeur médiane, les commissures labiales n'ont pas été irradiées; une localisation latérale impliquait par contre l'inclusion de la commissure correspondante dans le champ. Aucun traitement prophylactique n'a été effectué au niveau des aires ganglionnaires cliniquement non envahies (N_0).

Les soins locaux ont consisté le plus souvent en tamponnements à l'eau bicarbonatée et au Kamillosan, en applications de vaseline simple ou d'onguents cicatrisants (Madécassol, Solcoséryl).

Dans l'appréciation des résultats thérapeutiques, les temps sont comptés à dater de la fin de l'irradiation.

Matériel

A. Cancers cutanés

Un total de 186 localisations tumorales ont été irradiées, correspondant à 161 malades. L'âge moyen de ces patients s'élevait à 72 ans et le sex ratio était de 1,06 femme pour 1 homme. La répartition topographique de ces 186 cancers souligne la très nette prédominance des lésions de la face par rapport aux autres sites communément atteints (tableau 1).

Nous avons utilisé la classification UICC 1975 pour la subdivision en stades selon

Tableau 1. — Répartition topographique des épithéliomas cutanés

| | Épithéliomas basocellulaires | Épithéliomas spinocellulaires |
|--------------|------------------------------|-------------------------------|
| Face | 131 | 25 |
| Cuir chevelu | 5 | 2 |
| Cou | 7 | 2 |
| Dos main | 2 | 3 |
| Tronc | 8 | 1 |
| Total | 153 | 33 |

TNM. L'examen histologique a montré la présence, dans 153 cas, d'un épithélioma basocellulaire: 35 T1 N_0 ; 79 T2 N_0 et 39 T3 N_0 . Dans 33 cas, il s'agissait d'un épithélioma spino-cellulaire: 2 T1 N_0 ; 13 T2 N_0 et 18 T3 N_0 .

B. Cancers de la lèvre inférieure

18 patients ont été traités, dont l'âge moyen était de 67 ans et parmi lesquels on ne comptait qu'une seule femme. Dans tous les cas, l'analyse histologique a indiqué qu'il s'agissait d'un épithélioma spinocellulaire. La répartition en stades cliniques selon TNM (UICC 75) était la suivante: 8 T2 N_0 , 9 T3 N_0 et 1 T3 N_3 .

L1: Squamous Cell Epithelioma of the right paramedian aspect of the lower lip. T3 N_0 . 12 × 470 r/skin. End RTh 10/74.

L2: Squamous Cell Epithelioma of the left paramedian aspect of the lower lip. T3 N_0 . 12 × 470 r/skin. End RTh 9/75.

L3: Squamous Cell Epithelioma of the median aspect of the lower lip. T2 N_0 . 12 × 470 r/skin. End RTh 11/75.

L4: Squamous Cell Epithelioma of the median aspect of the lower lip. T3 N_0 . 12 × 470 r/skin. End RTh 4/76.

L5: Squamous Cell Epithelioma of the left paramedian aspect of the lower lip. T2 N_0 . 12 × 500 r/skin. End RTh 10/76.

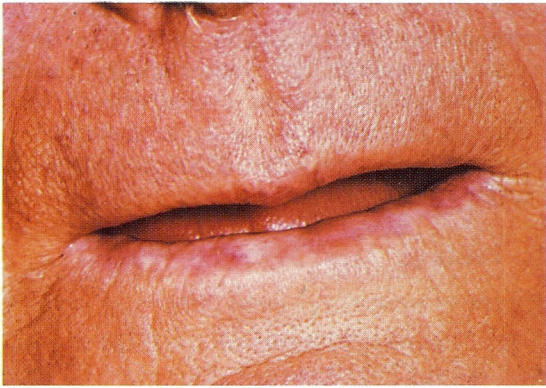
L1: Épithélioma spinocellulaire de la lèvre inférieure, paramédian droit. T3 N_0 . 12 × 470 r/peau. Fin RTh 10/74.

L2: Épithélioma spinocellulaire de la lèvre inférieure, paramédian gauche. T3 N_0 . 12 × 470 r/peau. Fin RTh 9/75.

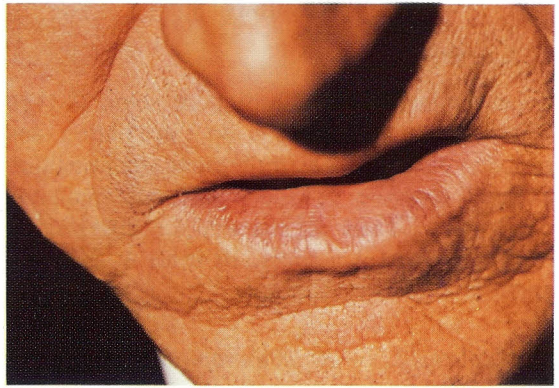
L3: Épithélioma spinocellulaire de la lèvre inférieure, médian. T2 N_0 . 12 × 470 r/peau. Fin RTh 11/75.

L4: Épithélioma spinocellulaire de la lèvre inférieure, médian. T3 N_0 . 12 × 490 r/peau. Fin RTh 4/76.

L5: Épithélioma spinocellulaire de la lèvre inférieure, paramédian gauche. T2 N_0 . 12 × 500 r/peau. Fin RTh 10/76.



L1



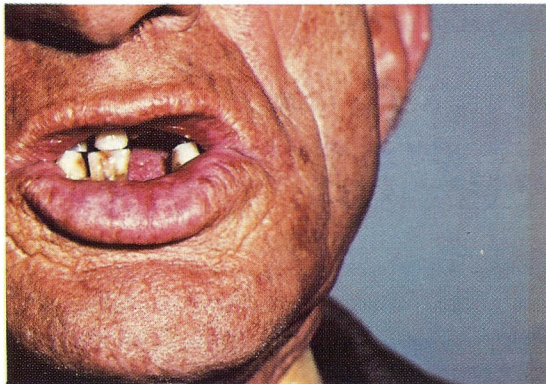
L4



L2



L5



L3

Résultats

I. Curabilité

Les tableaux 2 et 3 indiquent selon le type histologique, les résultats de l'irradiation des cancers cutanés. Le traitement radiologique exclusif contrôle 98% des tumeurs malignes de la peau. Trois échecs ont été enregistrés, respectivement à 5 mois, 10 mois et 24 mois après la fin du traitement.

Tableau 2. — *Radiothérapie concentrée discontinuée: taux de guérison des épithéliomas basocellulaires de la peau*

| | Période d'observation | | | |
|-------------|-----------------------|-------|-------|-------|
| | 1 an | 2 ans | 3 ans | 4 ans |
| T1 | 34/35 | 24/24 | 15/15 | 3/3 |
| T2 | 79/79 | 43/43 | 23/23 | 2/2 |
| T3 | 38/39 | 15/16 | 4/4 | |
| Tous stades | 151/153 | 82/83 | 42/42 | 5/5 |

Tableau 3. — *Radiothérapie concentrée discontinuée: taux de guérison des épithéliomas spinocellulaires de la peau*

| | Période d'observation | | | |
|-------------|-----------------------|-------|-------|-------|
| | 1 an | 2 ans | 3 ans | 4 ans |
| T1 | 2/2 | 1/1 | 1/1 | |
| T2 | 13/13 | 4/4 | 1/1 | 1/1 |
| T3 | 18/18 | 9/9 | 5/5 | 3/3 |
| Tous stades | 33/33 | 14/14 | 7/7 | 4/4 |

Tableau 4. — *Radiothérapie concentrée discontinuée: taux de guérison des épithéliomas spinocellulaires de la lèvre inférieure*

| | Période d'observation | | | |
|-------------------|-----------------------|-------|-------|-------|
| | 1 an | 2 ans | 3 ans | 4 ans |
| T2 N ₀ | 8/8 | 6/6 | 3/3 | 1/1 |
| T3 N ₀ | 9/9 | 7/7 | 2/2 | 1/1 |
| T3 N ₃ | 1/1 | 1/1 | | |
| Tous stades | 18/18 | 14/14 | 5/5 | 2/2 |

Dans chaque cas, une exérèse de rattrapage a été effectuée avec succès et les trois patients sont cliniquement guéris actuellement.

Le tableau 4 montre le taux de guérison des épithéliomas spinocellulaires de la lèvre inférieure par radiothérapie superficielle. Toutes les tumeurs ont disparu complètement sous l'effet du traitement et ces patients sont cliniquement guéris au terme d'une période d'observation variant de 1 à 4 ans.

II. Tolérance

Réactions secondaires immédiates

A. *Cutanées*: L'érythème constitue la réaction la plus fréquemment rencontrée. Il peut apparaître dès la 4^e séance et, dans tous les cas, est présent à la fin de la 1^{re} séquence radiothérapique (6^e séance). Les phénomènes d'hyperhémie s'estompent fortement au cours de la période de repos et la reprise du traitement s'effectue au niveau d'un revêtement cutané en bon état. L'érythème s'intensifie à la fin de la 2^e partie de l'irradiation (12^e séance) et la radioépidermite sèche est la règle dans la majorité des cas. Une desquamation humide est fréquente lorsque la dose/peau dépasse 7000 r. La cicatrisation intervient normalement endéans les 3 semaines et la peau reprend une apparence pratiquement normale.

B. *Muqueuses*: La lésion la plus fréquente consiste en une mucite en plaques associée à un certain degré d'œdème de la lèvre. Ces phénomènes apparaissent à la fin de chacune des séquences radiothérapiques et régressent endéans une quinzaine de jours. Nous n'avons que rarement observé une réaction au stade III, c'est-à-dire une confluence des dépôts fibrineux sur toute la surface de la muqueuse irradiée.

Effets secondaires tardifs

L'atrophie cutanée reste mineure dans la plupart des cas. Les modifications pigmentaires sont de faible importance et les télangiectasies très rares. Nous n'avons pas observé de fibrose des plans sous-cutanés, et en particulier aucune rétraction palpébrale. Aucune lésion n'est apparue au niveau d'un cartilage sous-jacent à une tumeur (pavillon de l'oreille, aile du nez).

P1: Squamous Cell Epithelioma of the temporal region.
T2. Dose/total skin = 7125 r ($3 \times 665 + 9 \times 570$). End RTh 4/76.

P2: Basal Cell Epithelioma of the external angle of the eye. T2 N₀. Dose/total skin = 7125 r ($3 \times 665 + 9 \times 570$). End RTh 7/75.

P1: Épithélioma spinocellulaire de la tempe. T2 N₀. Dose/peau totale = 7125 r ($3 \times 665 + 9 \times 570$). Fin RTh 4/76.

P2: Épithélioma basocellulaire de l'angle externe de l'œil. T2 N₀. Dose/peau totale = 7125 r ($3 \times 665 + 9 \times 570$). Fin RTh 7/75.

La muqueuse labiale s'amincit et se décolore modérément sous l'effet du traitement. Elle apparaît un peu fragilisée vis-à-vis d'agents caustiques et du froid. Le degré de sclérose reste faible et n'entraîne jamais de dommage esthétique.

Une seule radionécrose tardive est survenue au niveau du dos de la main et a guéri rapidement par des soins dermatologiques ordinaires.

Discussion

Les avantages d'une radiothérapie discontinue (split-course) ont été signalés par différents auteurs (4, 5, 10). À effet thérapeutique égal, on constate un moindre dommage aux tissus sains, l'interruption délibérée du traitement accentuant l'action différentielle des radiations entre cellules néoplasiques et cellules normales. Les manifestations secondaires indésirables régressent au cours de la période de repos et la poursuite du traitement a lieu avant la reprise mitotique au niveau de la tumeur. L'incorporation de thymidine tritiée est en effet interrompue pendant 21 jours environ après avoir délivré 3500 rads dans le cas de tumeurs expérimentales animales (7). La réduction de taille tumorale intervenant durant la pause améliorerait en outre l'oxygénation au niveau du volume-cible résiduel par réduction de la compression vasculaire et de la population cellulaire (3). Un phénomène d'angiogénèse (« supervascularization ») a même été mis en évidence au niveau tumoral (8).



P1



P2

Les promoteurs de la méthode insistent sur son utilité lorsque de grands volumes doivent être irradiés, quand des réactions secondaires sont prévisibles ou que les doses à délivrer sont importantes.

Pour notre part, l'adoption d'un type d'irradiation concentrée discontinuée répond à un double impératif de stérilisation tumorale complète et de qualité esthétique et fonctionnelle de la guérison.

Au vu des résultats obtenus, il apparaît que le type de fractionnement utilisé est doué d'un effet thérapeutique certain. Les pourcentages de guérison sont superposables à ceux couramment indiqués dans la littérature. On considère en effet qu'un traitement radiothérapique exclusif et adéquat guérit 95% des cancers cutanés (1, 2).

L'analyse des rares échecs radiothérapiques nous paraît toutefois digne d'intérêt. Un épithélioma basocellulaire (T1 N₀) du sillon naso-génien traité au moyen d'un petit localisateur a récidivé en bordure de champ 3 mois plus tard. Un T3 N₀ de même histologie et de même site a récidivé 2 ans plus tard: l'intervalle entre les 2 séquences radiothérapiques avait atteint 1 mois en raison d'une maladie intercurrente et de plus, la dose en profondeur était probablement insuffisante. Le mauvais pronostic des localisations naso-géniennes est bien connu, en raison d'une sous-estimation fréquente de l'infiltration en profondeur et de l'extension en périphérie (2).

Un 3^e échec concerne une vaste lésion de la fesse (5 cm × 4 cm × 0,5 cm) dont un nodule périphérique de 5 mm en diamètre a persisté en dépit de l'irradiation.

L'exérèse-biopsique pratiquée sur ce reliquat — d'aspect stationnaire 1 an plus tard — a confirmé la persistance tumorale. Rappelons que les 3 patientes, objet de cette casuistique sont guéries, respectivement 4 mois, 24 mois et 42 mois après chirurgie de rattrapage.

Les épithéliomas de la lèvre inférieure constituent une indication classique de la curiethérapie, par implantation d'aiguilles de Radium ou de fils d'Iridium. Dans les meilleures

conditions, la guérison est obtenue dans près de 95% des cas (2).

Appliquant une radiothérapie externe superficielle, selon un fractionnement original, nous constatons un succès comparable puisque tous nos 18 patients sont guéris à 2 ans et plus. Une seule suspicion de récurrence s'est manifestée, 11 mois après traitement d'une lésion T3 N₀, mais l'analyse en coupes sériées de la pièce d'excision n'a pas montré la présence de cellules néoplasiques. Ainsi qu'il a été mentionné plus haut, nous ne traitons pas les aires ganglionnaires cliniquement saines. Tous nos patients sont régulièrement contrôlés de 3 en 3 mois, et nous n'avons, jusqu'à présent, observé aucune adénopathie subséquente.

Les manifestations secondaires cutanéomuqueuses nous ont surpris par leur faible intensité. Aucun traitement n'a dû être interrompu pour intolérance et seuls quelques patients ont

P3: For the purpose of comparison: in the same patient, a lesion with the same histology and treated with a conventional posology (6 × 1000 r/skin within three weeks). →

P4 Basal Cell Epithelioma of the lower eyelid. T2 N₀. Dose/total skin = 7125 r (3 × 665 + 9 × 570). End RTh 9/76.

P5: Basal Cell Epithelioma of the upper eyelid. T1 N₀. Dose/total skin = 6840 r (12 × 570). End RTh 3/76.

P6: Basal Cell Epithelioma of the nasolabial sulcus. T3 N₀. Dose/total skin = 6915 r (3 × 665 + 6 × 570 + 3 × 500). End RTh 1/76.

P7: For the purpose of comparison with P6: the healthy side.

P8: Squamous Cell Epithelioma of the dorsal surface of the hand. T3 N₀. Dose/total skin = 7410 r (6 × 665 + 6 × 570). End RTh 9/75.

P3: À titre de comparaison: lésion de même histologie chez la même patiente, traitée selon une posologie conventionnelle (6 × 1000 r/peau sur 3 semaines).

P4: Épithélioma basocellulaire de la paupière inférieure. T2 N₀. Dose/peau totale = 7125 r (3 × 665 + 9 × 570). Fin RTh 9/76.

P5: Épithélioma basocellulaire de la paupière supérieure. T1 N₀. Dose/peau totale = 6840 r (12 × 570). Fin RTh 3/76.

P6: Épithélioma basocellulaire du sillon naso-génien. T3 N₀. Dose/peau totale = 6915 r (3 × 665 + 6 × 570 + 3 × 500). Fin RTh 1/76.

P7: A titre de comparaison: côté sain.

P8: Épithélioma spinocellulaire du dos de la main. T3 N₀. Dose/peau totale = 7410 r (6 × 665 + 6 × 570). Fin RTh 9/75.



P3



P6



P4



P7



P5



P8

éprouvé un certain degré d'inconfort des suites de l'irradiation. Ceci contraste avec les effets secondaires communément observés lorsqu'une dose équivalente est administrée selon un fractionnement conventionnel au niveau des zones sensibles (lèvre, paupière, ...). Les séquelles tardives paraissent bien s'avérer proportionnelles à la faible intensité des manifestations aiguës, en particulier en ce qui concerne les altérations vasculaires et le degré de fibrose du tissu conjonctif.

Un réel crédit paraît donc pouvoir être porté au compte de la méthode, puisqu'il apparaît qu'un effet thérapeutique égal peut être obtenu au prix d'une moindre fréquence des manifestations secondaires, tant précoces que différées.

L'irradiation concentrée discontinue se révèle être un traitement hautement efficace des cancers de la peau et de la lèvre inférieure. En particulier, elle nous paraît constituer la thérapeutique de choix pour des lésions qui sont sus-jacentes ou qui entreprennent des structures auxquelles un acte chirurgical causerait des dommages fonctionnels ou esthétiques.

Dès 1972, nous avons expérimenté ce mode de radiothérapie concentrée discontinue sur des cancers de divers sites choisis, pour des raisons d'éthique médicale, à un stade dépassé au point de vue de la curabilité (observations non publiées). La qualité des résultats nous a ensuite autorisé à traiter de cette manière les épithéliomas de la peau et de la lèvre inférieure et le rapport en est fait présentement.

Depuis 3 ans, nous appliquons également ce type d'irradiation aux cancers de la sphère ORL. Une nouvelle appréciation du bénéfice de notre méthode pourra dès lors être portée lorsque nous disposerons du recul suffisant pour analyser les résultats en termes de survie à 5 ans.

Résumé

Une radiothérapie concentrée discontinue a été appliquée au traitement des cancers de la peau et de la lèvre inférieure. Notre mode de fractionnement original com-

porte 2 séquences thérapeutiques séparées par une période de repos (split-course). Chaque séquence d'irradiation comprend 6 séances étalées sur 2 semaines et le délai interséquentiel est de 15 jours. Un nombre de fractions égal à 12, un temps total de 6 semaines et une dose/tumeur de 400 rads par séance constituent les paramètres d'une « Nominal Standard Dose » de 1750 rets.

Ce type d'irradiation contrôle 98% des tumeurs cutanées et 100% des cancers de la lèvre inférieure. Outre son efficacité, la radiothérapie concentrée discontinue se caractérise par sa tolérance cutanée et muqueuse. Les résultats fonctionnels et esthétiques s'avèrent en effet nettement supérieurs à ceux obtenus avec une irradiation pratiquée selon un fractionnement conventionnel.

Samenvatting

Een geconcentreerde discontinue radiotherapie werd toegepast ter behandeling van huidkankers en kankers van de onderste lip. Onze originele manier van fractionering vereist 2 therapeutische sequenties die gescheiden worden door een rustpauze (split-course).

Iedere stralingssequentie omvat 6 behandelingen gespreid over 2 weken met een intersequentiële onderbreking van 15 dagen. Een fractieaantal van 12, een totale tijd van 6 weken en een dosis/tumor van 400 rads per behandeling vormen de parameters van een „Nominal Single Dose” van 1750 rets.

Deze wijze van bestraling controleert 98% van de huidtumoren en 100% van de onderste-liptumoren. Behalve door efficiëntie karakteriseert de geconcentreerde discontinue radiotherapie zich door cutane en muceuze tolerantie.

De functionele en esthetische resultaten blijken in feite heel wat beter te zijn dan die van bestraling volgens een conventionele fractionering.

Bibliographie

1. BRAUN-FALCO O., LUCKAS S. and GOLDSCHMIDT H.: *Dermatologic radiotherapy*, Springer Verlag, New York 1976, pp. 69-92.
2. CIPOLLARO A.C. and CROSSLAND P.M.: *X-rays and radium in the treatment of diseases of the skin*, Lea and Febiger, Philadelphia 1967, pp. 639-696.
3. CLEMENT J.J., TONAKA N. and SONG C.W.: Tumor reoxygenation and postirradiation vascular changes. *Radiology*, 127: 799-803, 1978.
4. DUTREIX J. et al.: Épithéliomas de la région amygdalienne. Comparaison entre fractionnement classique et irradiation en 2 séries (split-course). *Acta Radiol. Ther.*, 13: 167-184, 1974.
5. HOLSTI L.R.: Clinical experience with split-course radiotherapy. *Radiology*, 92: 591-596, 1969.

6. ORTON C.G. et al.: A simplification in the use of the NSD concept in practical radiotherapy. *Brit. J. Radiol.*, 46: 529-537, 1973.
7. PIERQUIN B.: Communication présentée aux Matinées de Radiologie. Paris 1975.
8. RUBIN and CASARETT: *Clinical radiation pathology*, W.B. Saunders and Co., Philadelphia 1968, p. 951.
9. SAMBROOK D.K.: Split-course radiation therapy in malignant tumours. *Amer. J. Roentegenol.*, 91: 37-45, 1964.
10. SCANLON P.W.: Split-dose radiotherapy: follow-up in 50 cases. *Amer. J. Roentgenol.*, 90: 280-293, 1963.

Address reprint requests to:
Dr J.M. Deneufbourg

Service de Radiothérapie
Hôpital Universitaire de Bavière
66, boulevard de la Constitution
4000 Liège.