

Recommandation pour l'assainisse- ment bucco- dentaire avant la radiothérapie à intensité modulée (RTIM)

*Adaptation des directives de l'Hôpital universitaire
de Zurich (USZ)*

Gabriela Studer¹, Christoph Glanzmann¹,
Stephan P. Studer², Klaus W. Grätz², Urs Martin Lütolf¹,
Roger A. Zwahlen

¹ Clinique et polyclinique de radio-oncologie,
Hôpital universitaire de Zurich

² Clinique et polyclinique de chirurgie maxillo-faciale,
Hôpital universitaire de Zurich

Mots clés: assainissement buccodentaire avant RTIM (IMRT),
profils des effets secondaires après RTIM,
ménagement des tissus sains avec RTIM

Adresse pour la correspondance:
Dr méd. Gabriela Studer
Klinik und Poliklinik für Radio-Onkologie
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
8091 Zurich
Tél. +41 44 255 29 31
Fax +41 44 255 45 47
E-mail: gabriela.studer@usz.ch

(Illustrations et bibliographie voir texte allemand, page 637)

Introduction

Dans le cadre de la Clinique et polyclinique de radio-oncologie de l'Hôpital universitaire de Zurich (USZ) et conformément aux directives internationales (GROTZ 2003; SHAW et coll. 2000), tous les patients atteints d'une tumeur de la région cervico-faciale bénéficient depuis environ deux décennies d'un examen buccodentaire standardisé avec recherche de foyers et un assainissement correspondant avant le début de la radiothérapie.

Cet article présente à titre d'information les adaptations internes – dans le cadre de l'Hôpital universitaire de Zurich (USZ) – se rapportant au protocole de recherche de foyers buccodentaires usuelle avant toute radiothérapie, tel qu'il est réalisé de manière standard (GROTZ 2003; SHAW et coll. 2000) avant la radiothérapie à intensité modulée (RTIM), une nouvelle technique d'irradiation qui présente un profil d'effets secondaires favorable. L'adaptation des directives a été réalisée sur la base des résultats obtenus selon une méthodologie prospective, tant du point de vue de la tolérance tissulaire que des expériences cliniques réalisées lors du traitement de plus de 300 patients présentant une tumeur de la région cervico-faciale. Ces patients ont été traités par RTIM à visée curative au cours des cinq dernières années (RTIM primaire, définitive, ou RTIM post-opératoire) à la Clinique et polyclinique de radio-oncologie de l'Hôpital universitaire de Zurich (USZ). En introduction, les différences cliniques du point de vue de la tolérance des tissus de la région cervico-faciale à la RTIM par rapport à la radiothérapie tridimensionnelle conforme (3DCRT) conventionnelle sont présentées de manière succincte, avec une présentation résumée des bases techniques.

Traduction française de Jacques Rossier et Thomas Vauthier

La radiothérapie à intensité modulée (RTIM), dont l'introduction clinique dans le Service de radio-oncologie de l'Hôpital universitaire de Zurich remonte au début de 2002, représente une innovation technique importante. Les premiers résultats cliniques émanant de petits collectifs de patients traités par RTIM ont été publiés dès 2002 (LEE et coll. 2002). Les questions essentielles relatives à la radiothérapie (concept dose volume, escalade des doses, contrôle de la tumeur, tolérance) devaient (et doivent encore) être redéfinies pour la RTIM. Sur le plan éthique, en particulier, et en raison de la supériorité manifeste de la RTIM du point de vue de la tolérance et de la probabilité de contrôle de la tumeur, il n'est pas possible de réaliser des études prospectives randomisées comparant la RTIM à la radiothérapie tridimensionnelle conforme (3DCRT). Le collectif propre des patients traités par RTIM dans le cadre de l'USZ représente une population importante, traitée dans des conditions homogènes (avantages de la «single institution study») et recrutés selon un mode prospectif. Par rapport à la radiothérapie conventionnelle 3DCRT, il a été possible d'améliorer, grâce à l'utilisation de la RTIM – selon nos propres données de même que selon les données publiées à ce jour par d'autres centres – le profil d'effets secondaires liés à l'irradiation, pour un taux équivalent ou supérieur de contrôle locorégional de la maladie (LEE et coll. 2002; EISBRUCH et coll. 2004; CHAO et coll. 2004; DE ARRUDA et coll. 2006; PURI et coll. 2005a, b et d; STUDER et coll. 2006). Ceci est valable tant pour les effets secondaires aigus que – surtout – pour les effets secondaires tardifs de la radiothérapie. Ainsi, il est possible de réduire nettement le risque de forte sécheresse buccale permanente (xérostomie de degré 3), (EISBRUCH et coll. 2003), de même que le risque redouté d'ostéoradionécrose (ORN), (cf. STUDER et coll. 2006). De même, la survenue d'altérations consécutives à la radiothérapie au niveau des muqueuses, la fibrose tissulaire et la formation locorégionale d'œdèmes sont nettement diminuées sur le plan clinique (même si ces paramètres sont plus difficiles à quantifier que la xérostomie et l'incidence des cas d'ORN). Lors de tumeurs latéralisées, il est possible de maintenir les tissus controlatéraux – malgré l'irradiation bilatérale des voies de drainage lymphatique – en majeure partie au-dessous de la dose critique d'irradiation spécifique des différents organes (fig. 1a–c). Pour les tumeurs à localisation centrale, il est possible de «fragmenter» une dose totale élevée, ce qui permet également de diminuer dans une large mesure l'irradiation des tissus environnants. En conséquence, les volumes exposés à des doses élevées sont nettement plus restreints avec la technique de la RTIM qu'avec l'irradiation conventionnelle de type 3DCRT. Les zones exposées à des doses élevées – et donc à haut risque – peuvent être définies topographiquement avec précision par les radio-oncologues avant le début du traitement, et donc avant les soins dentaires préalables. Les différents organes sont caractérisés par des valeurs seuils différentes du point de vue de la tolérance à l'irradiation (EMAMI et coll. 1991); la tolérance d'un organe donné dépend en outre de manière décisive des volumes partiels irradiés de l'organe en question (plus le volume partiel irradié est important, plus la tolérance de l'organe diminue, et inversement); avec la RTIM, ce rapport se déplace dans la plupart des situations au bénéfice de l'organe, avec diminution des risques lésionnels (les volumes de tissus normaux exposés à une forte irradiation sont moindres, d'où une amélioration générale de la tolérance). Conformément à ces lois biologiques régissant les effets de l'irradiation, connues depuis longtemps, les zones de l'os maxillaire inférieure soumises à une irradiation partielle inférieure à 60–66 Gy ne présentent pratiquement pas de risque d'ORN (cette constatation est valable pour les schémas comportant

≤2Gy/séance, tant avec la technique de RTIM que 3DCRT), (cf. STUDER et coll. 2006; GLANZMANN & GRAETZ, 1995; Studer et coll. 2004). La dose critique de tolérance par organe est inférieure à environ 40–50 Gy pour les gencives, mais les petites glandes salivaires de la muqueuse sont déjà irrémédiablement endommagées, sur le plan fonctionnel, à partir d'une dose de 30–35 Gy. Les glandes salivaires de plus grande taille (parotide et sous-mandibulaire) tolèrent une dose moyenne ≤26 Gy (EISBRUCH et coll. 2003). Si cette limite est dépassée, la production de salive subit une diminution nette et irréversible, qui peut aller jusqu'à la perte fonctionnelle totale de la glande salivaire, accompagnée des problèmes objectifs bien connus, tant primaires que secondaires, réalisant un cercle vicieux (GROTZ 2003) et respectivement une xérostomie ressentie subjectivement de manière plus ou moins importante.

La RTIM réduit ces risques secondaires pour les raisons suivantes:

- Les glandes salivaires de grande taille sont partiellement épargnées par l'irradiation chez la majorité des patients (cf. «Résultats»)
- Réduction des volumes osseux mandibulaires exposés à des doses élevées (cf. «Résultats»)
- Diminution des zones gingivales exposées à des doses critiques
- Diminution des doses administrées au niveau des dents et, respectivement, des collets dentaires

Comparativement à la radiothérapie conformationnelle (3DCRT), les histogrammes dose-volume présentent les caractéristiques suivantes lors de RTIM:

- Les volumes soumis à une dose élevée sont généralement limités au tissu tumoral, avec en plus une bordure de tissu sain (d'environ 1,5 à 2,0 cm).
- Le volume soumis à une dose élevée est défini par la taille de la tumeur et par sa forme, et ne dépend pratiquement plus de la géométrie des champs d'irradiation et du tissu normal qui délimite la tumeur.
- Il est généralement possible d'éviter de soumettre les tissus normaux situés autour de la tumeur à des doses élevées, et de rester ainsi au-dessous du seuil de tolérance de ces tissus sains et organes sains.

Matériel et méthode

Entre janvier 2002 et août 2006, 310 patients hommes et femmes présentant une tumeur de la région cervico-faciale ont bénéficié d'un traitement par RTIM à visée curative (primaire: 76%; post-opératoire: 24%) à la Clinique et polyclinique radio-oncologique de l'Hôpital universitaire de Zurich. Les différentes localisations tumorales étaient réparties comme suit: oropharynx (n=130), plancher buccal (n=48), hypopharynx (n=46), larynx (n=31), nasopharynx (n=27), sinus maxillaires (n=23). Dans 57% des cas, la tumeur – ou la récurrence tumorale – était localement avancée, au stade T 3, 4 dans 29% des cas, des métastases ganglionnaires étendues étaient présentes, au stade N2c ou N3. 83% des patients ont bénéficié simultanément d'une chimiothérapie à base de cisplatine. Parmi les patients de ce collectif qui sont encore en vie, seuls huit ne sont plus suivis régulièrement («lost of follow up»). Les taux de contrôle tumoral et les profils d'effets secondaires aigus et chroniques ont été analysés de manière prospective (banque de données *StatView*). Du point de vue des effets secondaires postactiniques, nous nous sommes intéressés surtout, dans le cadre du thème de cet article, à l'incidence des cas d'ostéoradionécrose (ORN) et à la xérostomie.

Sur la base de la réduction cliniquement impressionnante des réactions post-actiniques aiguës ainsi que des manifestations toxiques tardives, en raison de la fragmentation de la dose en «faisceaux» optimisés sur la région tumorale, décrite ci-dessus, la procédure standard d'assainissement de la dentition s'est avérée *correspondre de moins en moins au profil de risque objectif de cette population de pa-*

tients traités par RTIM (le profil de risque résultant des doses délivrées aux organes à risque, des observations cliniques et des données disponibles relatives à la tolérance). Nous avons donc développé un *schéma d'assainissement dentaire adapté à la RTIM* (tab. I), qui comporte essentiellement un plan d'assainissement plus restrictif dans les situations ou les zones à faible risque. Ce schéma est pré-

Tab. I Représentation synoptique des modalités thérapeutiques sur le plan buccodentaire pour les patients atteints de tumeurs de la sphère cervico-faciale avant la RTIM (IMRT) à l'Hôpital universitaire de Zurich (USZ). Les zones à risque sont définies par les radio-oncologues selon la fig. 2.

	Avant irradiation par RTIM	Durant irradiation par RTIM	Après irradiation par RTIM
HR	<ul style="list-style-type: none"> Traitement dentaire comme pour la RT conventionnelle - Hygiène buccodentaire, status parodontal - Extractions dentaires <ul style="list-style-type: none"> - 10 jours avant RT (SHAW et coll. 2000) - dents dévitalisées, pathologie apicale (BORNSTEIN et coll. 2001) - lésions paro avancées, caries profondes - lissage des pics et arrêtes osseuses - fermeture primaire de la plaie - Traitements conservateurs - Assainissement chir. des lésions muqueuses - Confection d'une attelle de fluoruration 	<ul style="list-style-type: none"> - Recall hebdomadaire (BORNSTEIN et coll. 2001) - Hygiène buccodentaire, motivation, contrôle - Extractions dentaires <ul style="list-style-type: none"> - après consultation avec le radio-oncologue - antibiothérapie jusqu'à guérison de la plaie (SHAW et coll. 2000) - Prévention de la mucosite (Bepanthen® Solution) - Prévention contre candidose (Ampho-Moronal®) - Exercices d'ouverture buccale (prévention trismus) - Humidification régulière de la cavité buccale par Kamillosan® et bains de bouche à la sauge, Ø Glandosan® chez les pat. avec dents naturelles (NICHOLLS et coll. 1998) - Applications de l'attelle de fluoruration 2-3x/j - Retrait périodique des prothèses, de courte durée seulement, pas pour les prothèses obturatrices (SHAW et coll. 2000) 	<ul style="list-style-type: none"> - Maintien du recall pendant la première année (intervalles 6 à 8 semaines), (BORNSTEIN et coll. 2001) - Hygiène buccodentaire, motivation, contrôle - Intervention chir. dentaire et poches parodontales <ul style="list-style-type: none"> - antibiothérapie jusqu'à guérison de la plaie (SHAW et coll. 2000) - avulsion atraumatique - lissage des pics et arrêtes osseuses - recouvrement/fermeture primaire de la muqueuse - Prévention contre candidose (Ampho-Moronal®) - Humidification régulière de la cavité buccale par Kamillosan® et bains de bouche à la sauge, Ø Glandosan® chez les pat. avec dents naturelles (NICHOLLS et coll. 1998) - Applications de l'attelle de fluoruration - Traitements conservateurs - Retrait des prothèses pendant la nuit (SHAW et coll. 2000) - Rétablissement de la fonction masticatrice <ul style="list-style-type: none"> - pose d'implants env. 1 an après RT (données personnelles, non publiées)
RM/ FR	<ul style="list-style-type: none"> - Hygiène buccodentaire, status parodontal - Pas d'extractions de dents susceptibles d'être conservées - En cas de faible risque, traitement de racine au lieu d'extraction - Extractions sélectives <ul style="list-style-type: none"> - 10 jours avant RT (SHAW et coll. 2000) - lissage des pics et arrêtes osseuses - fermeture primaire de la plaie - Traitements conservateurs - Assainissement chir. des lésions muqueuses - Confection d'une attelle de fluoruration 	<ul style="list-style-type: none"> - Recall hebdomadaire (BORNSTEIN et coll. 2001) - Hygiène buccodentaire, motivation, contrôle - Extractions dentaires <ul style="list-style-type: none"> - après consultation avec radio-oncologue - prophylaxie antibiotique 24 h avant intervention - Prévention de la mucosite (Bepanthen® Solution) - Prévention contre candidose (antimycotique topique) - Exercices d'ouverture buccale (prévention trismus) - Humidification régulière de la cavité buccale - Applications de l'attelle de fluoruration 2-3x/j - Retrait obligatoire des prothèses pendant la nuit 	<ul style="list-style-type: none"> - Maintien du recall pendant la première année (intervalles 6 à 8 semaines), (BORNSTEIN et coll. 2001) - Hygiène buccodentaire, motivation, contrôle - Pas de port de prothèses pendant 3 mois après RT - Rétablissement de la fonction masticatrice <ul style="list-style-type: none"> - Pose d'implants env. 1 an après RT (données personnelles, non publiées) - Intervention chir. dentaire et poches parodontales <ul style="list-style-type: none"> - prophylaxie antibiotique 24 h avant intervention - avulsion atraumatique - lissage des pics et arrêtes osseuses - recouvrement/fermeture primaire de la muqueuse - Traitements conservateurs - Retrait des prothèses pendant la nuit (Shaw et coll. 2000) - Pas de succédanés salivaires (humidité suffisante dans la plupart des cas)
PR	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de restrictions concernant les traitements dentaires - Hygiène buccodentaire, status parodontal - Extractions des dents à pronostic compromis <ul style="list-style-type: none"> - 10 jours avant RT (SHAW et coll. 2000) - Confection d'une attelle de fluoruration 	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de restrictions concernant les traitements dentaires - Hygiène buccodentaire, motivation, contrôle - Extractions <ul style="list-style-type: none"> - des dents à pronostic compromis - Applications de l'attelle de fluoruration 	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de restrictions concernant les traitements dentaires - Hygiène buccodentaire, motivation, contrôle - Traitement des poches parodontales - Extractions des dents à pronostic compromis - Applications de l'attelle de fluoruration

HR = Régions à haut risque; RM/FR = Régions à risque modéré ou faible; PR = Pas de risque spécifique lié à la radiothérapie

senté plus loin. Les données résultant de ce nouveau schéma ne sont pas encore disponibles, en raison de son introduction récente (août 2006); il n'y a pas non plus à ce jour de littérature sur ce thème, car l'introduction de la RTIM est récente et n'est pas encore implémentée dans de nombreux instituts de radiothérapie, quelle que soit leur taille, pour la région cervico-faciale (procédé exigeant et nécessitant beaucoup de temps). Autres raisons: le nombre de patients traités de cette manière est encore trop restreint dans de nombreux instituts, et les périodes de suivi trop limitées.

Résultats

Contrôle tumoral et tolérance

Le contrôle tumoral est élevé, avec un contrôle local/ganglionnaire à deux ans de 91/95% pour les patients traités par RTIM post-opératoire (d STUDER et coll. 2006), de 77/87% pour les patients traités primairement par RTIM (en général tumeurs de grande taille non opérables, ou exérèse complète non réalisable). Dans ce sous-groupe des patients traités par irradiation (avec des volumes tumoraux mesurables), le contrôle local a été obtenu pour 94% des petites tumeurs de volume $\leq 15 \text{ cm}^3$, pour 70% des tumeurs de taille moyenne ($16-70 \text{ cm}^3$), et pour 58% des tumeurs localement avancées ($> 70 \text{ cm}^3$), (e STUDER et coll. 2006). Lors des derniers contrôles («last time seen»), 75% des patients étaient en vie sans tumeur, 11% en vie avec tumeur, 11% étaient décédés des suites de la tumeur et 3% étaient décédés d'une cause non liée à la tumeur. Le taux de survie «actuariel» global à 2 ans calculé à l'aide des courbes de Kaplan-Meier est de 85%. Parallèlement à l'amélioration du contrôle tumoral et des taux de survie, l'importance des effets secondaires tardifs augmente (ces effets secondaires sont en effets vécus par les patients et ils définissent la qualité de vie ultérieure). Le recours à la RTIM pour les tumeurs de la sphère cervico-faciale permet d'obtenir les améliorations suivantes des effets secondaires tardifs (fig. 1a-c):

- Nette réduction des taux de xérostomie de degré 3 (EISBRUCH et coll. 2003; b Studer et coll. 2006): seuls 6% des patients avec une durée d'observation > 12 mois (11/190) ont souffert d'une xérostomie de degré 3; parmi eux, $2/3$ ont présenté une régénération fonctionnelle au cours des mois suivants, atteignant alors une xérostomie de degré 1
- Réduction du risque d'ostéoradionécrose (ORN) à un seul événement de degré 2-3 (c STUDER et coll. 2006), correspondant à un risque $< 1\%$ pour les patients à risque d'ORN (patients atteints de carcinomes de la cavité buccale, des amygdales, du nasopharynx avec croissance distale ($n = 1/184$), suivis pendant une durée de 4,8 ans)
- Atteinte clinique des gencives nettement moins importante

Conséquences de ces résultats

Sur la base des résultats présentés ci-dessus, les directives actuellement valables pour l'assainissement de la dentition avant la radiothérapie ne sont plus judicieuses/indiquées dans la même mesure, et nécessitent une adaptation en fonction du risque.

La définition suivante des régions anatomiques à risque chez les patients soumis à une RTIM a servi de base pour élaborer notre schéma d'assainissement dentaire adapté au risque (cf. tab. I) avant la RTIM:

- Régions à haut risque: ≥ 60 Gy au niveau de l'os mandibulaire et/ou > 50 Gy au niveau des gencives
- Régions à risque modéré: 45 Gy au niveau des gencives, mais < 60 Gy au niveau de l'os mandibulaire, ou: < 60 Gy au niveau de l'os mandibulaire, mais diminution importante de la salivation (pas de risque d'ORN, mais augmentation du risque de

caries – par exemple après certaines irradiations cervicales pour maladie de Hodgkin)

- Régions à faible risque: maxillaire inférieur < 60 Gy, ou seulement branche ascendante «dans le champ» et gencives < 45 Gy, et au moins un équivalent de volume parotidien ≤ 26 Gy en tant que dose moyenne
- Pas de risque spécifique lié à la radiothérapie: os mandibulaire < 50 Gy, gencives < 40 Gy, et les deux glandes parotides à l'extérieur du champ de RT (10 Gy en tant que dose moyenne)

Un schéma en 3 étapes a été élaboré à partir de l'évaluation ci-dessus pour l'assainissement dentaire (tab. I); comme c'était le cas jusqu'ici, une certaine souplesse est possible et judicieuse en fonction du patient individuel. Dans les représentations graphiques correspondantes (fig. 2), les trois zones de risque correspondantes (élevé, moyen et faible) doivent être reportées par le radio-oncologue pour le patient RTIM individuel et transmis au médecin-dentiste en tant que base pour réaliser l'assainissement dentaire adéquat.

Discussion

La radiothérapie à intensité modulée (RTIM) dans la sphère cervico-faciale est caractérisée par une nette réduction des risques d'effets secondaires tardifs. Malgré une durée de suivi encore relativement restreinte, les données publiées à ce jour par divers centres (LEE et coll. 2002; EISBRUCH et coll. 2004; CHAO et coll. 2004; DE ARRUDA et coll. 2006) ainsi que nos propres résultats avec un collectif de plus de 300 patients pendant une durée de cinq ans (STUDER et coll. 2004; a-d STUDER et coll. 2006) sont clairs et très encourageants quant à l'obtention d'un meilleur contrôle de la maladie et, simultanément, d'une optimisation du profil d'effets secondaires. Ces conditions ouvrent la possibilité de se limiter à un traitement d'assainissement dentaire conservateur dans les zones à risque faible et intermédiaire, plutôt que de se conformer aux directives actuellement en vigueur conçues pour la 3DCRT (GROTZ 2003).

Le cas échéant, cette nouvelle manière de faire pourra être adaptée ultérieurement en fonction des connaissances supplémentaires qui seront acquises dans ce domaine, lorsque nous disposerons de plus de recul sur le plan des résultats à long terme.

Compte tenu de la «Wissenschaftliche Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft der Zahn-Mund- und Kieferheilkunde» (DZZ 57, 509-511 [2002]), se rapportant à la radiothérapie et à l'oncologie (GROTZ 2003), on peut en déduire que:

- les mesures d'assainissement dentaire avant l'irradiation devraient être adaptées aux nouvelles possibilités de la radiothérapie (cf. tab. I)
- les mesures pendant l'irradiation (cf. «2. Mesures pendant la période d'irradiation» [GROTZ 2003]) et après la radiothérapie (cf. «3. Mesures après la radiothérapie» [GROTZ 2003]), restent les standards en vigueur

Il faut relever à cet égard que malgré les améliorations mentionnées, la plupart des patients subissent une diminution passagère de la production de salive, accompagnée également d'une altération qualitative, ce qui confère une grande importance aux soins dentaires réalisés pendant et surtout après la RTIM.

Conclusion

Avant la radiothérapie à intensité modulée (RTIM), il est recommandé d'adapter en conséquence les examens et traitements buccodentaires standard des patients présentant une tumeur de la région cervico-faciale en fonction des niveaux de risque, dans

le sens d'une orientation plus marquée en faveur des traitements conservateurs. La réalisation concrète de ces mesures en fonction du cas individuel nécessite une collaboration étroite entre le radio-oncologue et le médecin-dentiste ou le Centre de compé-

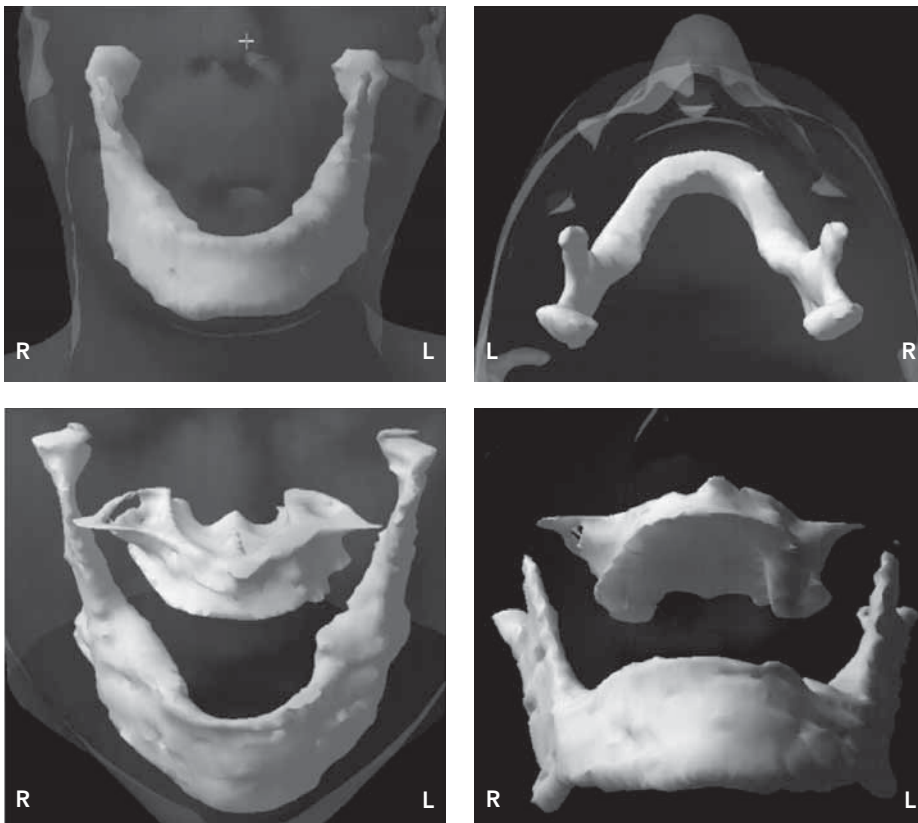
tence de médecine dentaire. Un schéma réalisé à l'intention du médecin-dentiste traitant, établi par le radio-oncologue pour illustrer les différentes régions à risque, est présenté ci-dessous (fig. 2).

Radio-oncologue (nom)
 Code de recherche interne.....
 Date

ÉTIQUETTE PATIENT

Diagnostic/TNM:

Assainissement buccodentaire avant RTIM
 Zones à risque à marquer par le radio-oncologue
 (HR = Régions à haut risque – RM/FR = Régions à risque modéré ou faible –
 PR = Pas de risque spécifique lié à la radiothérapie)



Hôpital universitaire de Zurich
U
 Dept. de radiologie médicale
 Clinique de radio-oncologie Zurich

Fig. 2 Schéma en vigueur à l'Hôpital universitaire de Zurich (USZ) permettant de marquer les zones à risque individuelles (en fonction des doses délivrées lors du traitement par RTIM), afin de réaliser les examens et assainissement buccodentaires nécessaires avant l'irradiation