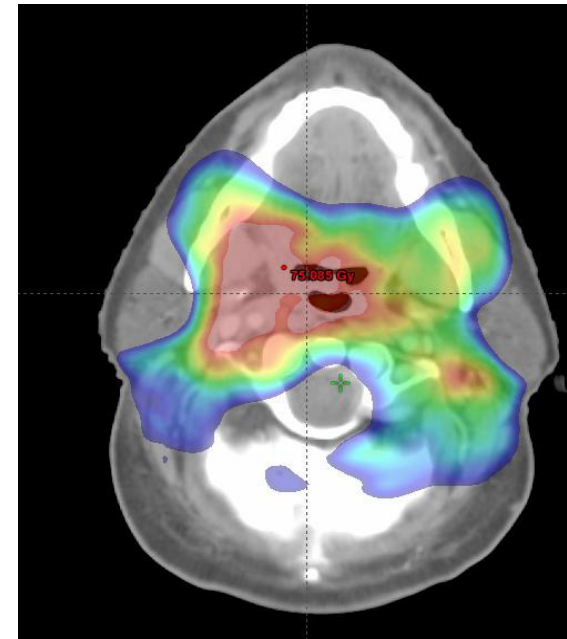


Cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx

DES Chirurgie Orale
Clermont-Ferrand
24/06/2022



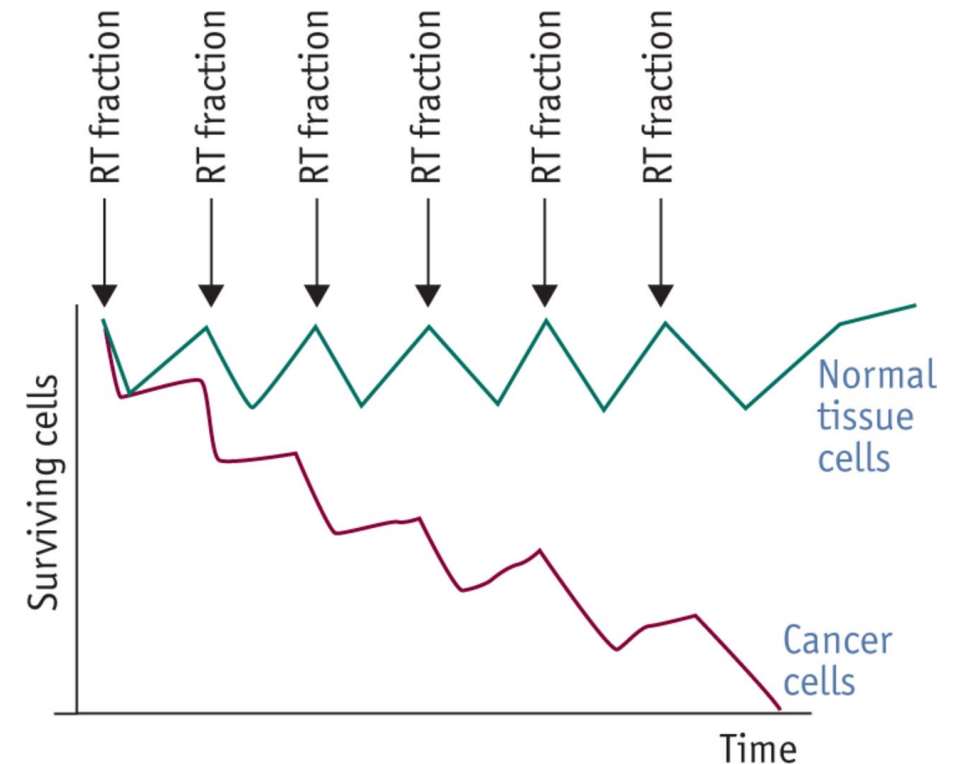
B. GLEYZOLLE, M. LAPEYRE

Modalités pratiques de la radiothérapie

Modalités pratiques de la radiothérapie

◆ Principe de fonctionnement/radiobiologie

- Rayons X de haute énergie
- Interaction avec la matière => radicaux libres
- Cassures double-brins de l'ADN
- Dose totale, Fractionnement, étalement
- Effet différentiel tumeur/tissus sain



Modalités pratiques de la radiothérapie

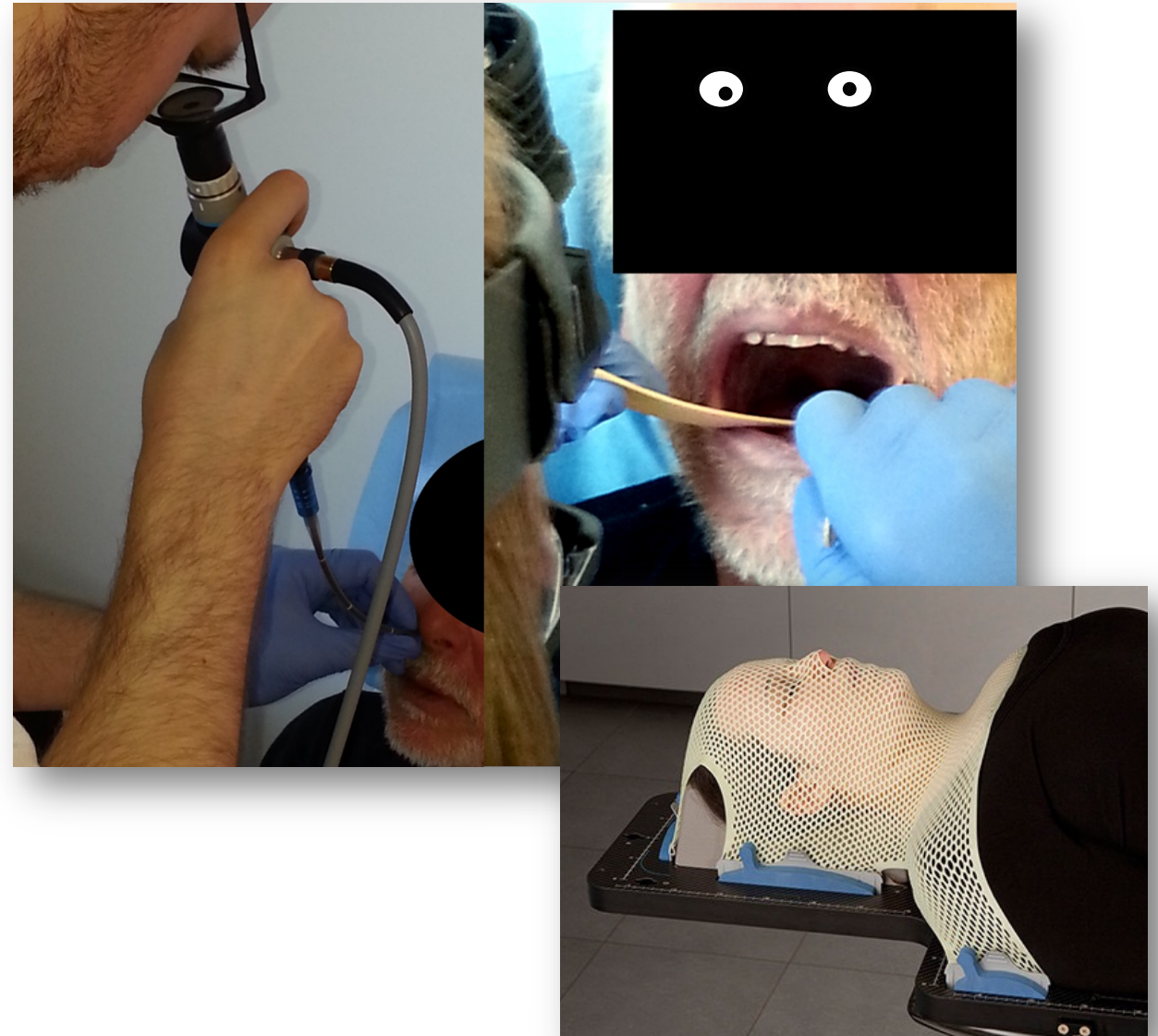
◆ Préparation d'un traitement

— Examen clinique

- Extensions
- Récidive
- Cicatrisation

— Scanner dosimétrique

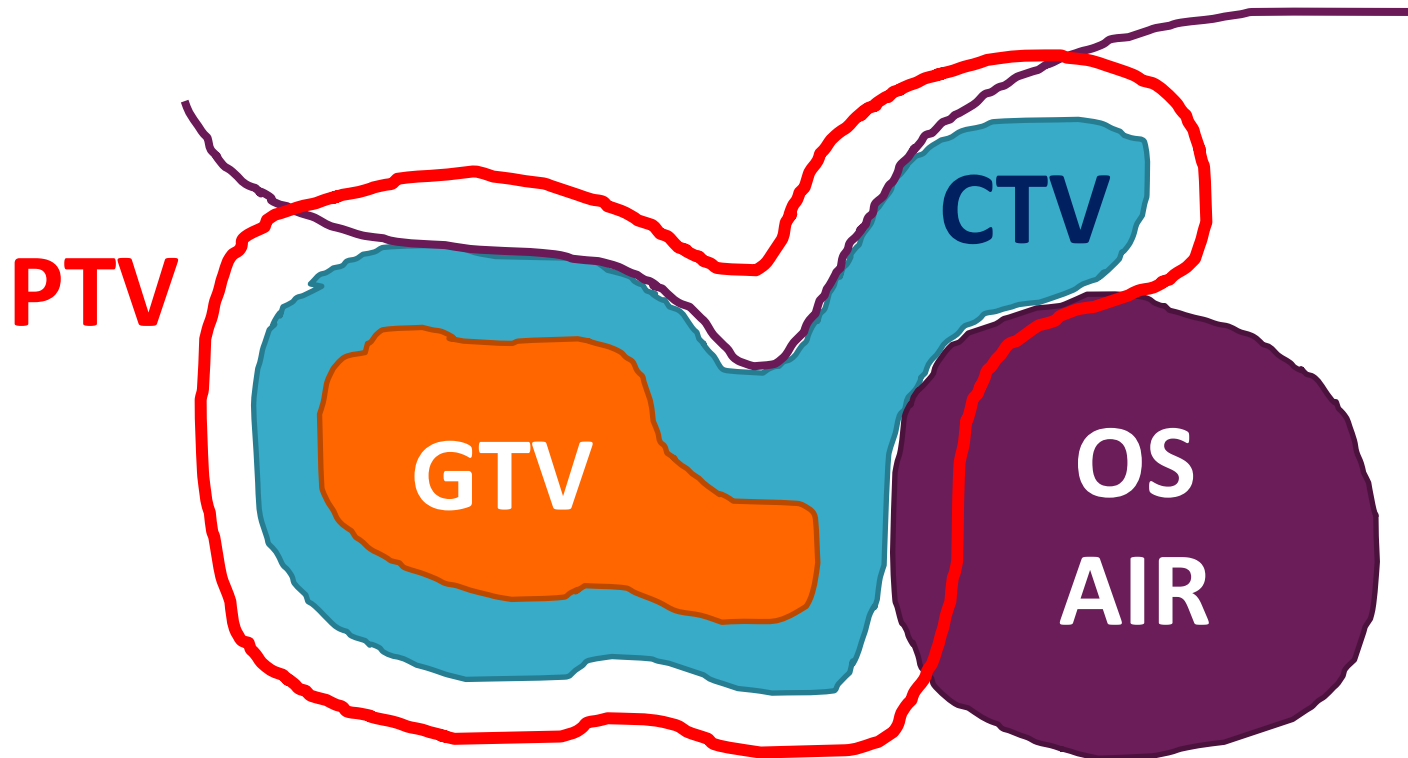
- Contentions
- Définition des volumes cibles
- Dosimétrie



Modalités pratiques de la radiothérapie

- ◆ Quelques définitions

Barrière anatomique



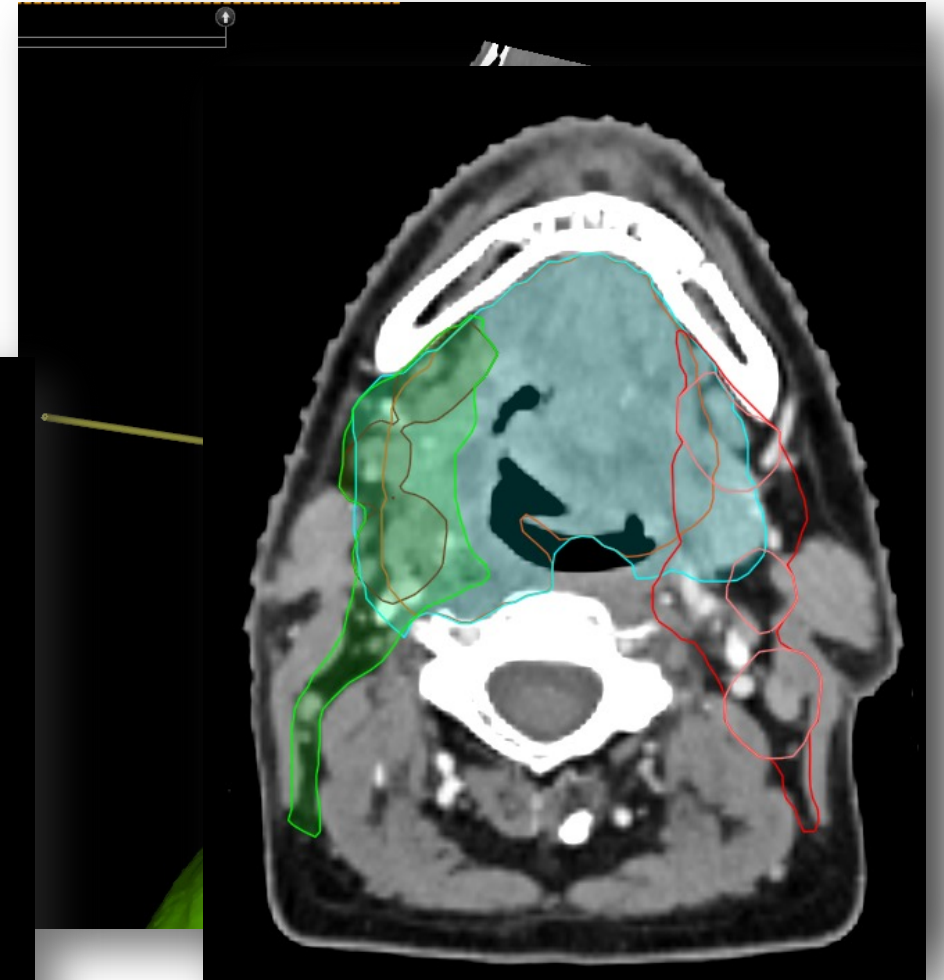
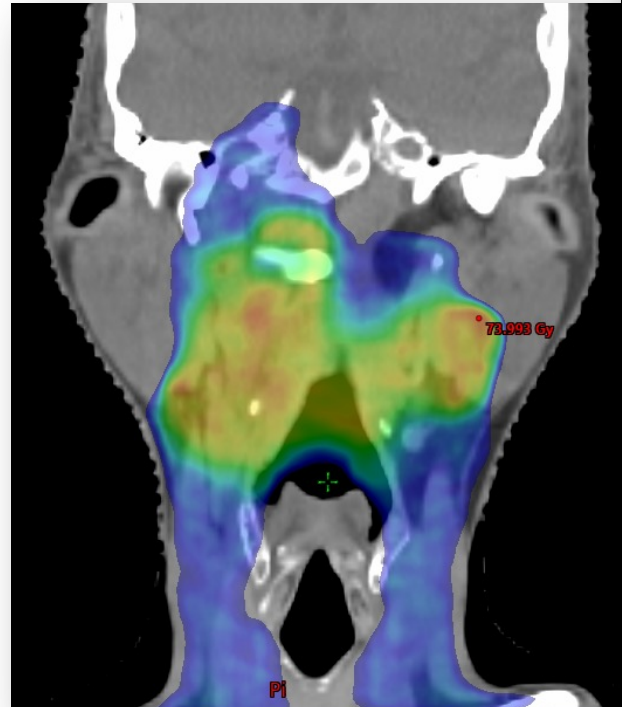
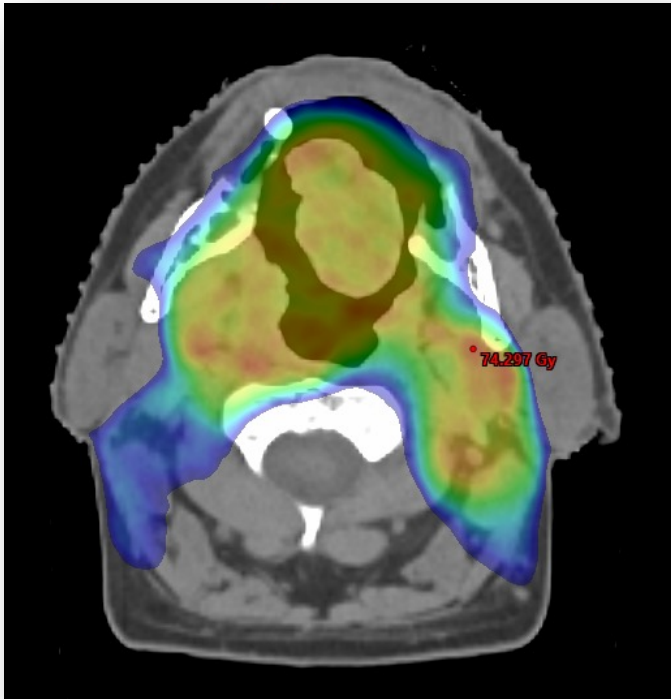
GTV: Gross Tumor Volume
Lésion macroscopique

CTV: Clinical Tumor Volume
Zone à risque
microscopique

PTV: Planned Tumor
Volume
Volume de traitement

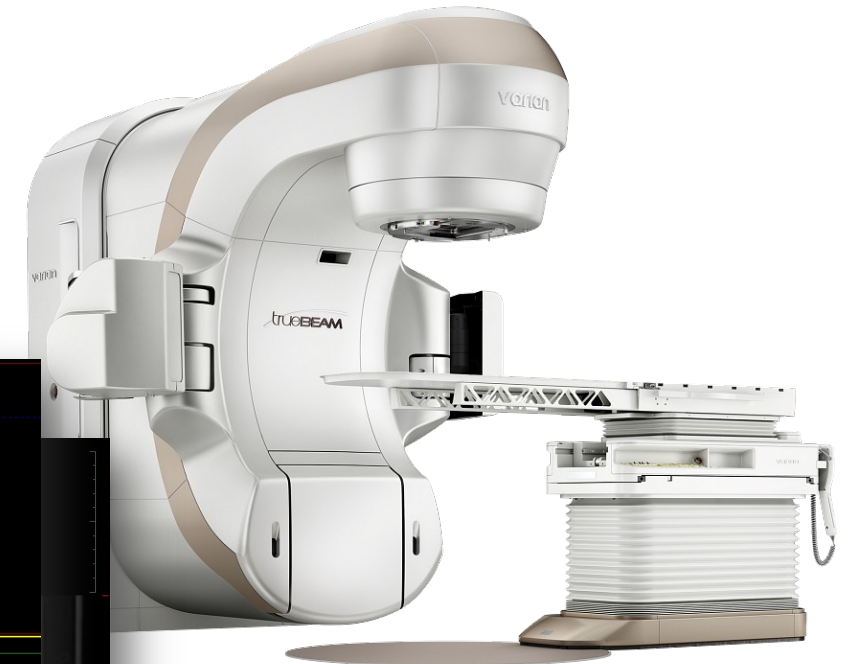
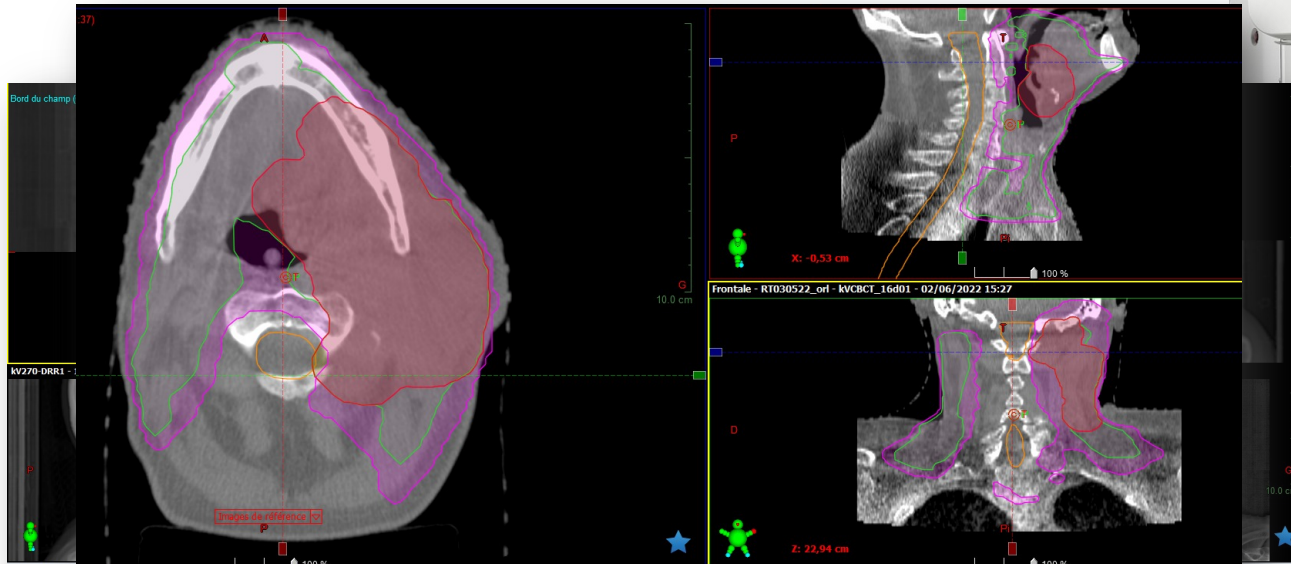
Modalités pratiques de la radiothérapie

- ◆ Technique de précision
 - VMAT: Volumetric Modulated Arc Therapy
 - Grande conformité
 - Epargne des organes à risque



Modalités pratiques de la radiothérapie

- ◆ Délivrance du traitement
 - Positionnement avec imagerie embraquée (Kv ou CBCT)
 - A chaque séance
 - Précision millimétrique
 - Durée 10-15 minutes
 - Une séance de 2 à 2,12 Gy/j, 5 j/semaine



Cas particulier de la radiothérapie stéréotaxique

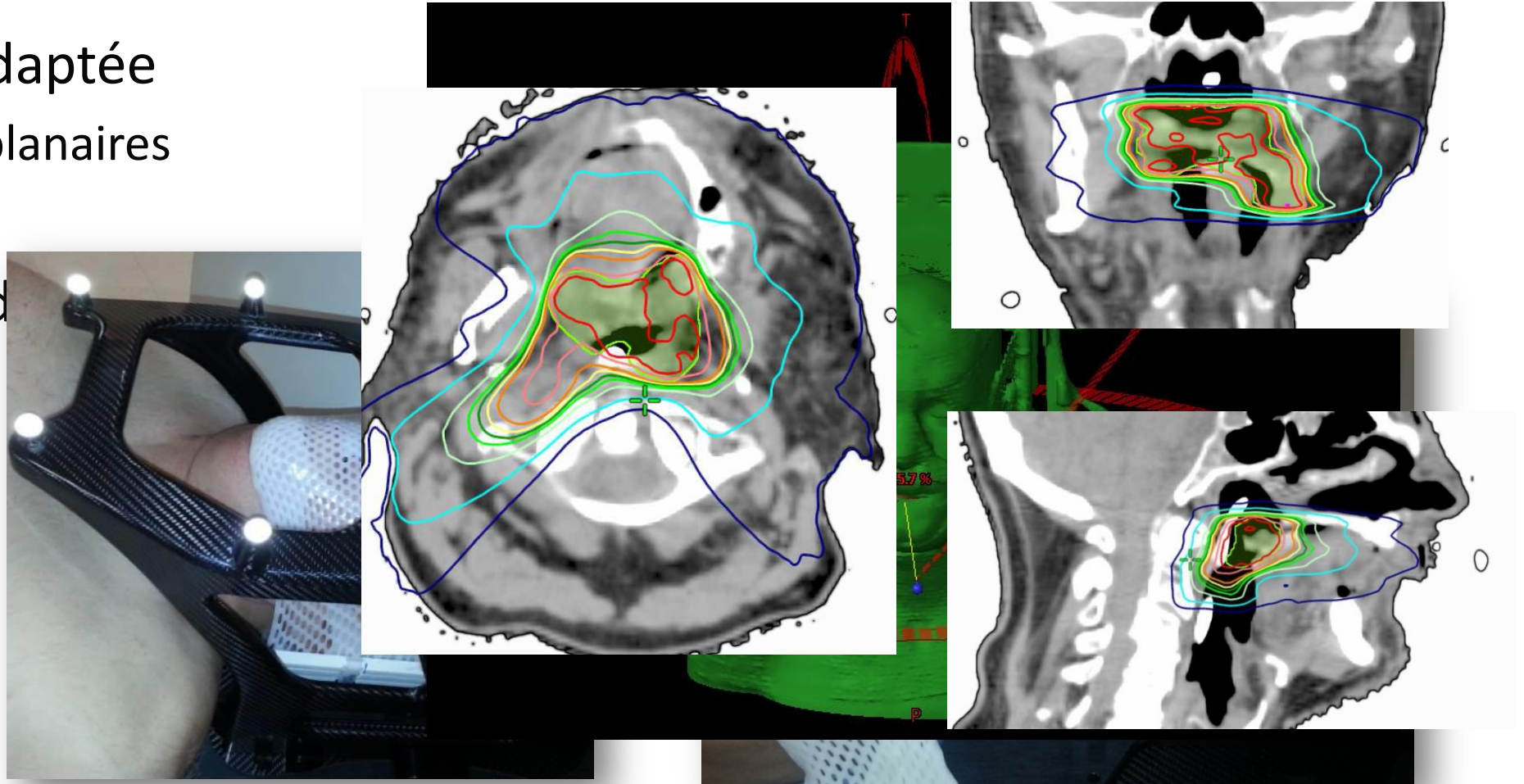
Cas particulier de la radiothérapie stéréotaxique

- ◆ **PETIT** volume
- ◆ **FORTE DOSE** par fraction (6 – 8 Gy)
- ◆ **PRECISION** inframillimétrique

- ◆ 5 à 6 séances (3/sem)
- ◆ 2 semaines de traitement
- ◆ 20 à 30 minutes de traitement
- ◆ Accélérateur dédié

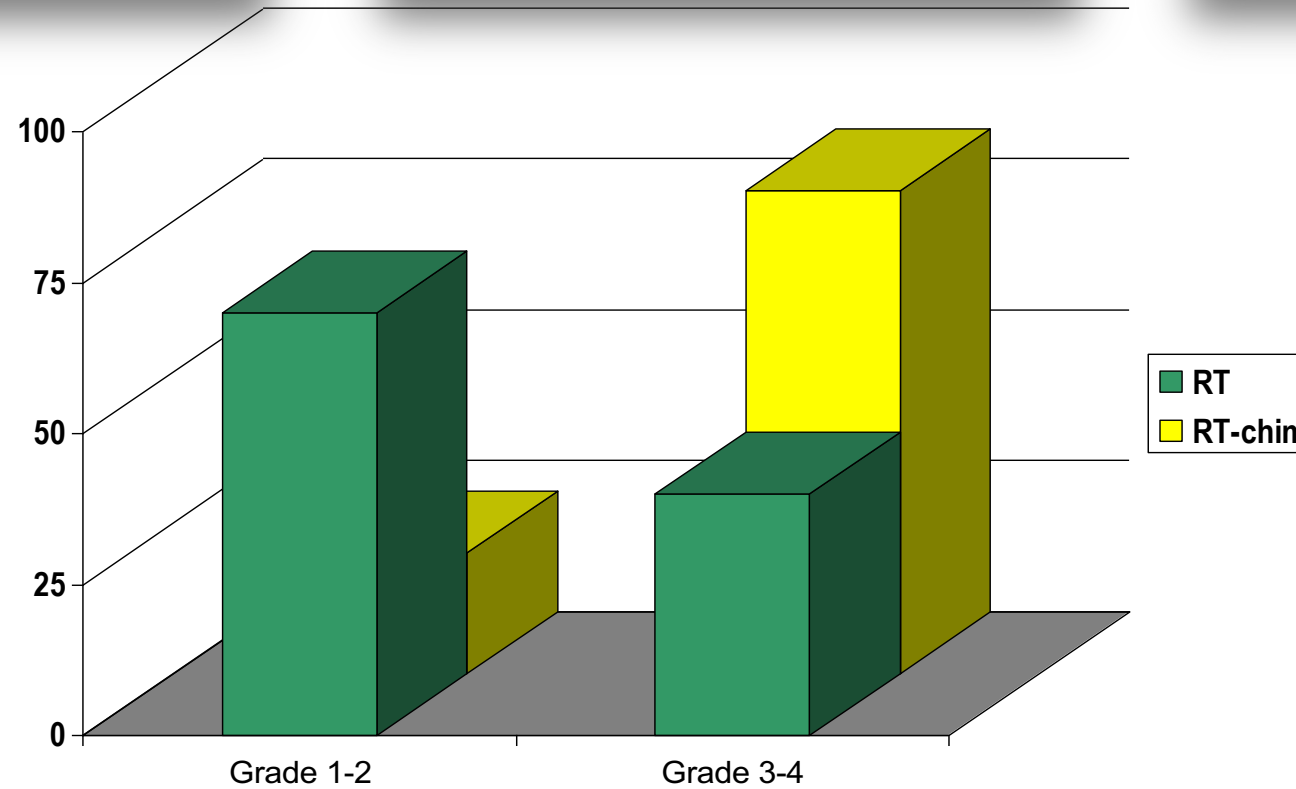
Cas particulier de la radiothérapie stéréotaxique

- ◆ Contention particulière
- ◆ Ballistique adaptée
 - Arc non coplanaires
- ◆ Très fort gradient



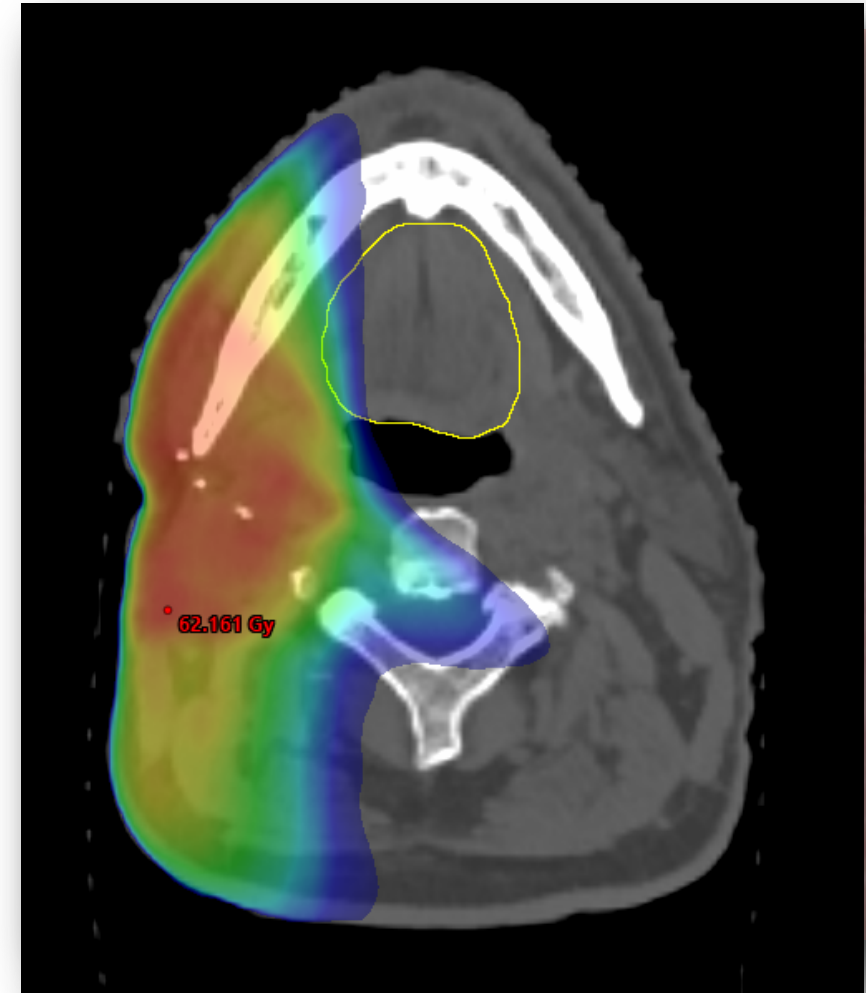
Toxicités précoces et tardives

Mucite



Mucite

- ◆ Prévention
 - Dosimétrie
 - Bains de bouche +++
 - Régime d'épargne muqueuse
 - Attention aux écarts !!!
- ◆ Cas particulier des lambeaux
 - Tissu volumineux et œdème
 - Non douloureux car non innervé



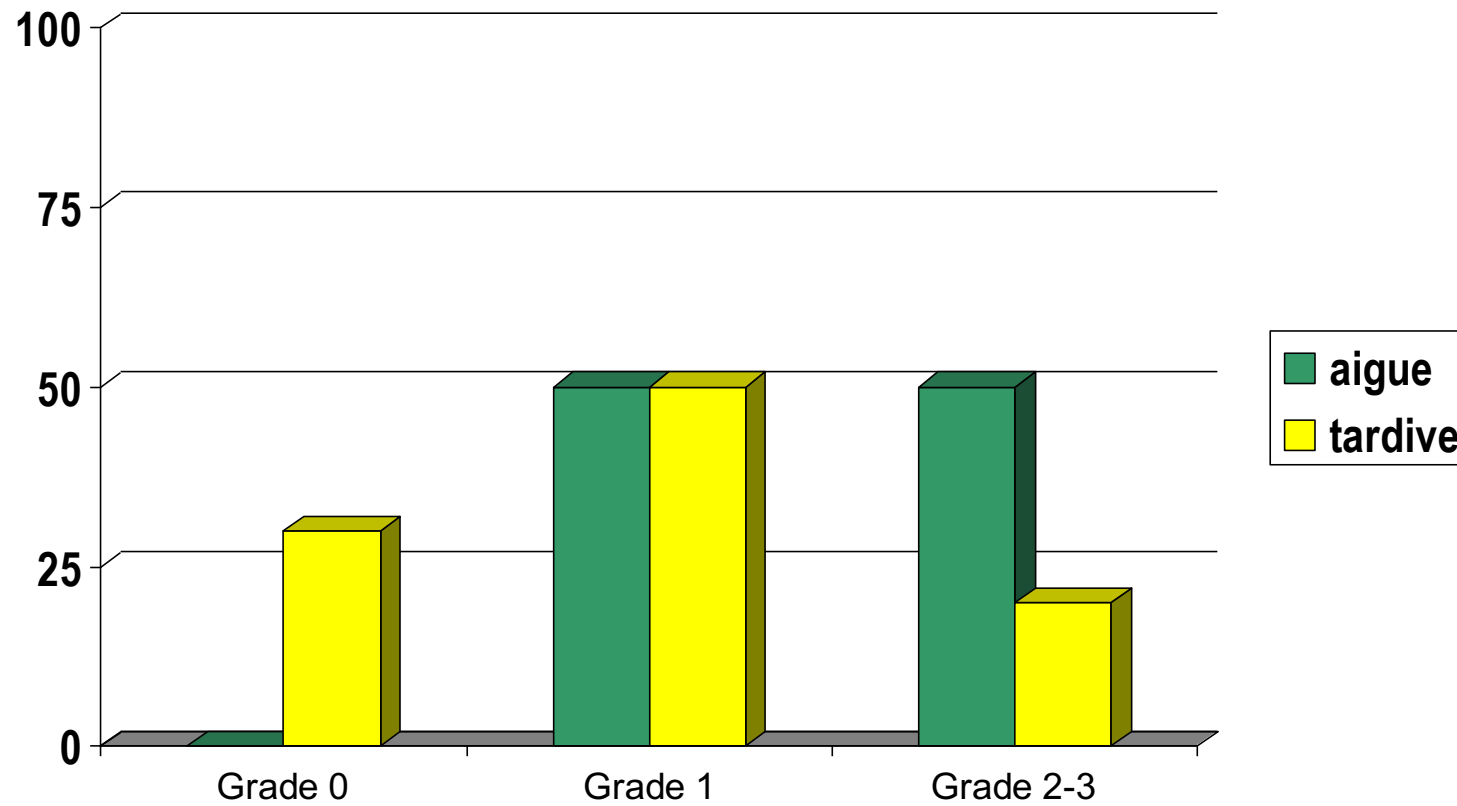
Mucite

- ◆ Traitement
 - Prévention
 - Eviter et traiter surinfections bactériennes
 - Laser => symptomatique
 - Antalgiques : morphiniques
 - Nutrition (+/- SNG ou GPR)

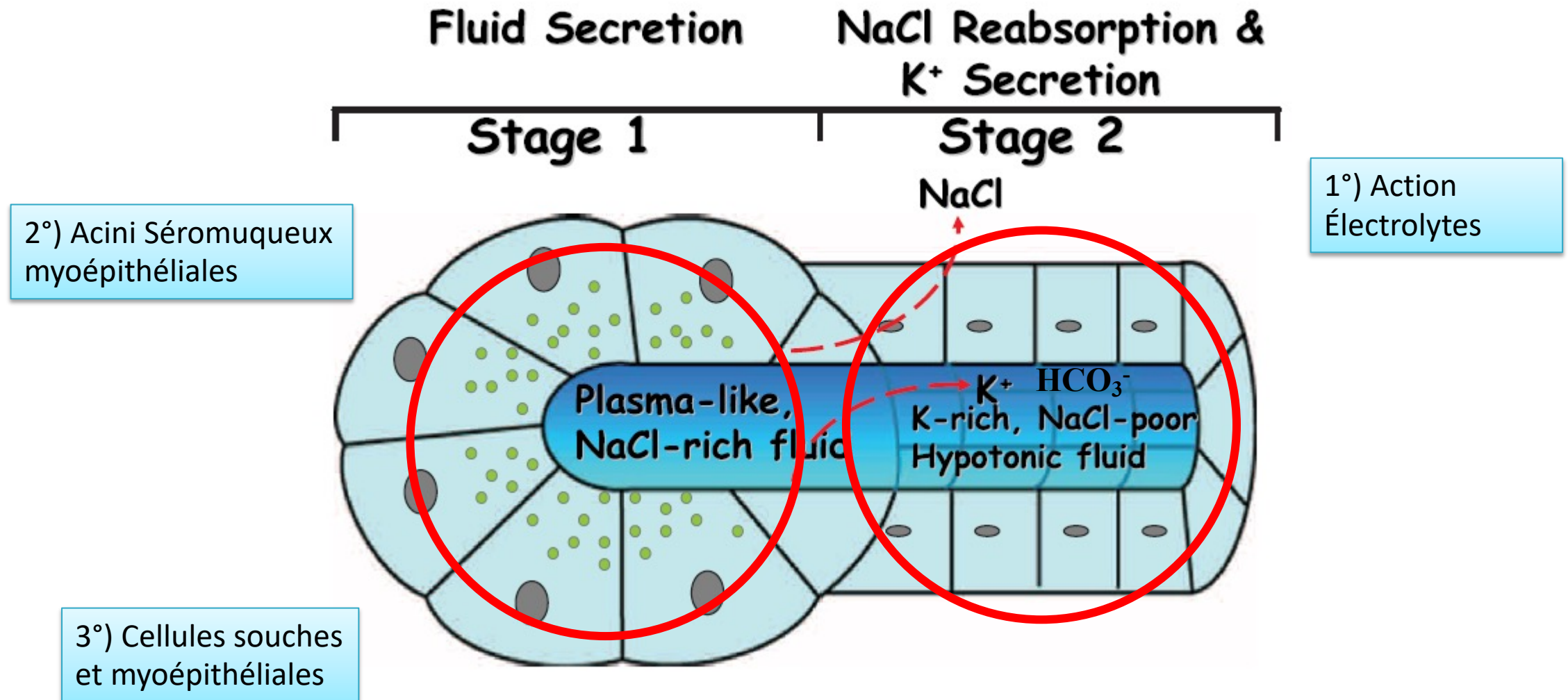


**Attention pas d'anesthésique local type gel lidocaine
=> risque de FR +++**

Xérostomie et caries

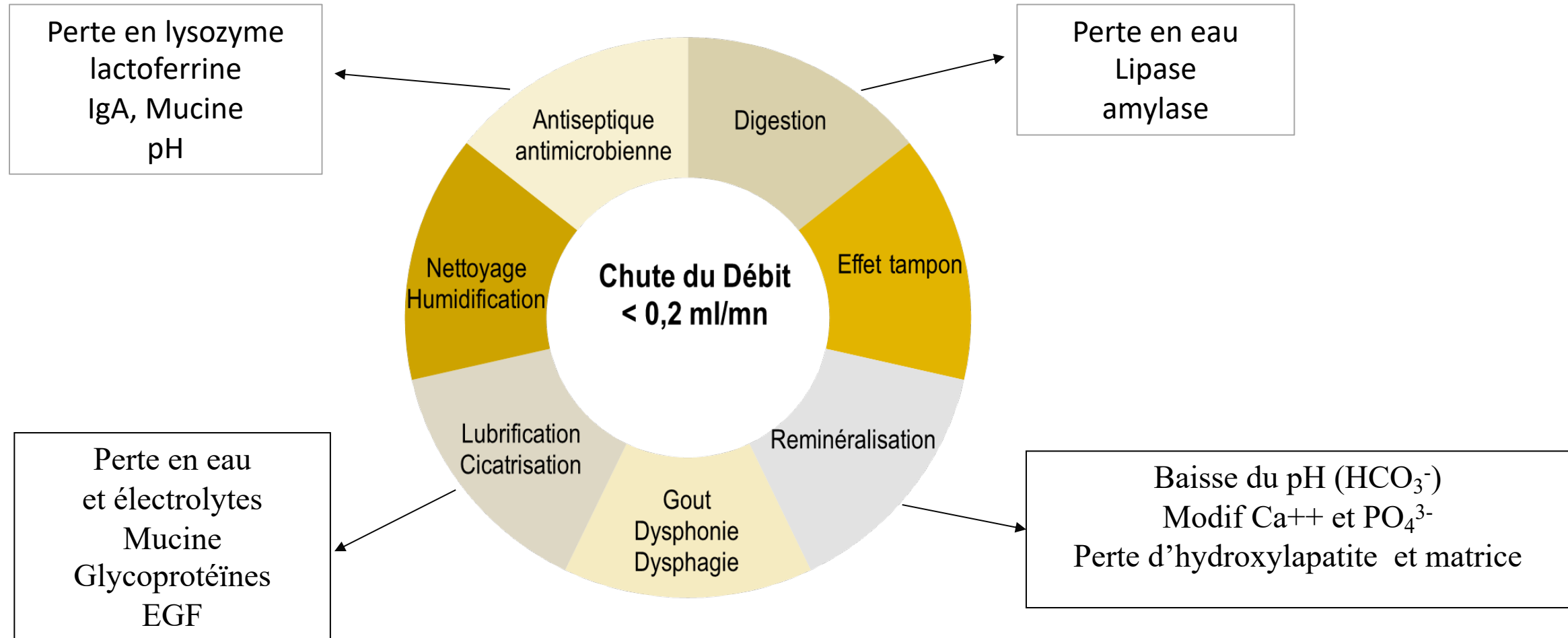


Effet des radiations ionisantes sur les glandes salivaires



Catalan 2009, Hanley, 2016; Dirix 2016, Deng 2015

Conséquences de l'irradiation sur la fonction salivaire



Hyperviscosité et salive épaisse



Sècheresse muqueuse



Pinna 2015

Caries dentaires



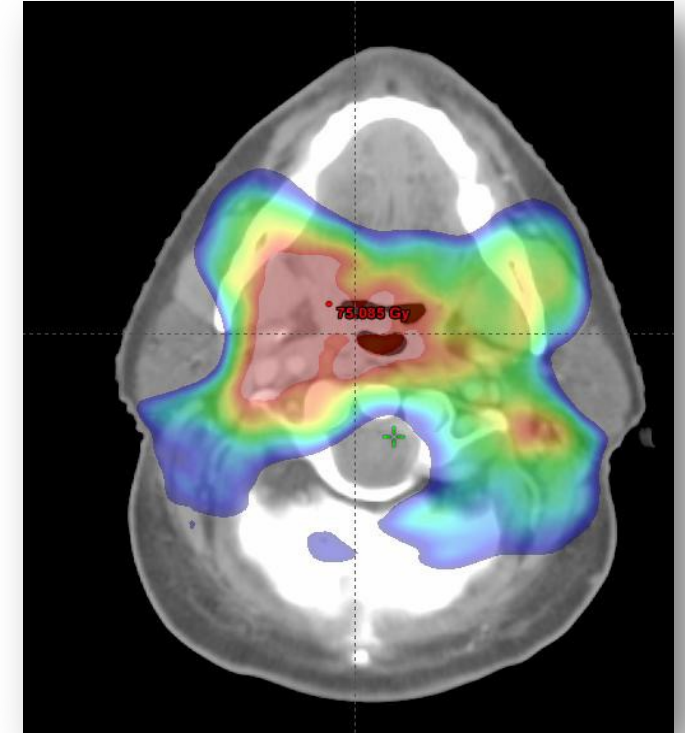
Pinna 2015

Complications majeures

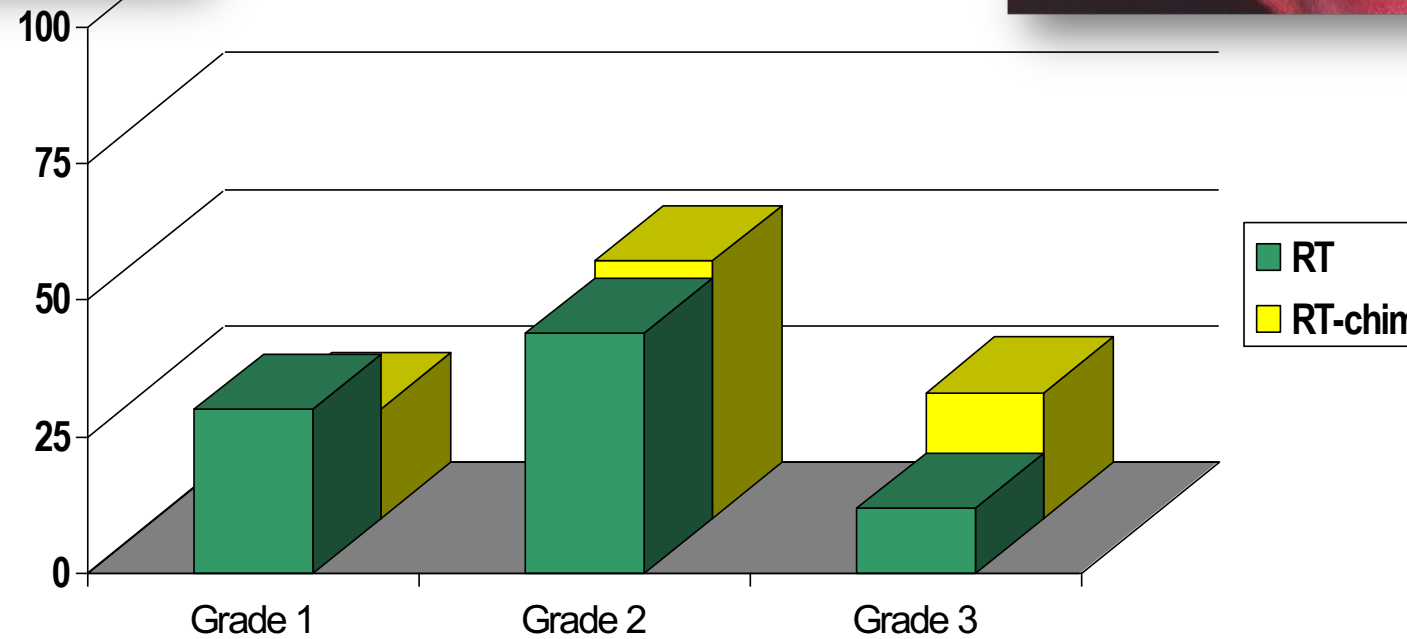


Xerostomie

- ◆ **Préservation salivaire ++**
 - Effet **dose**
 - Dmoy parotide 26 Gy, ssmandibulaire 39 Gy
- ◆ **Remise en état dentaire avant ttt**
Rôle du chirurgien lors du bilan
- ◆ **Fluoroprophyllaxie** dentaire à vie



Epidermite



Epidermite

◆ Prévention

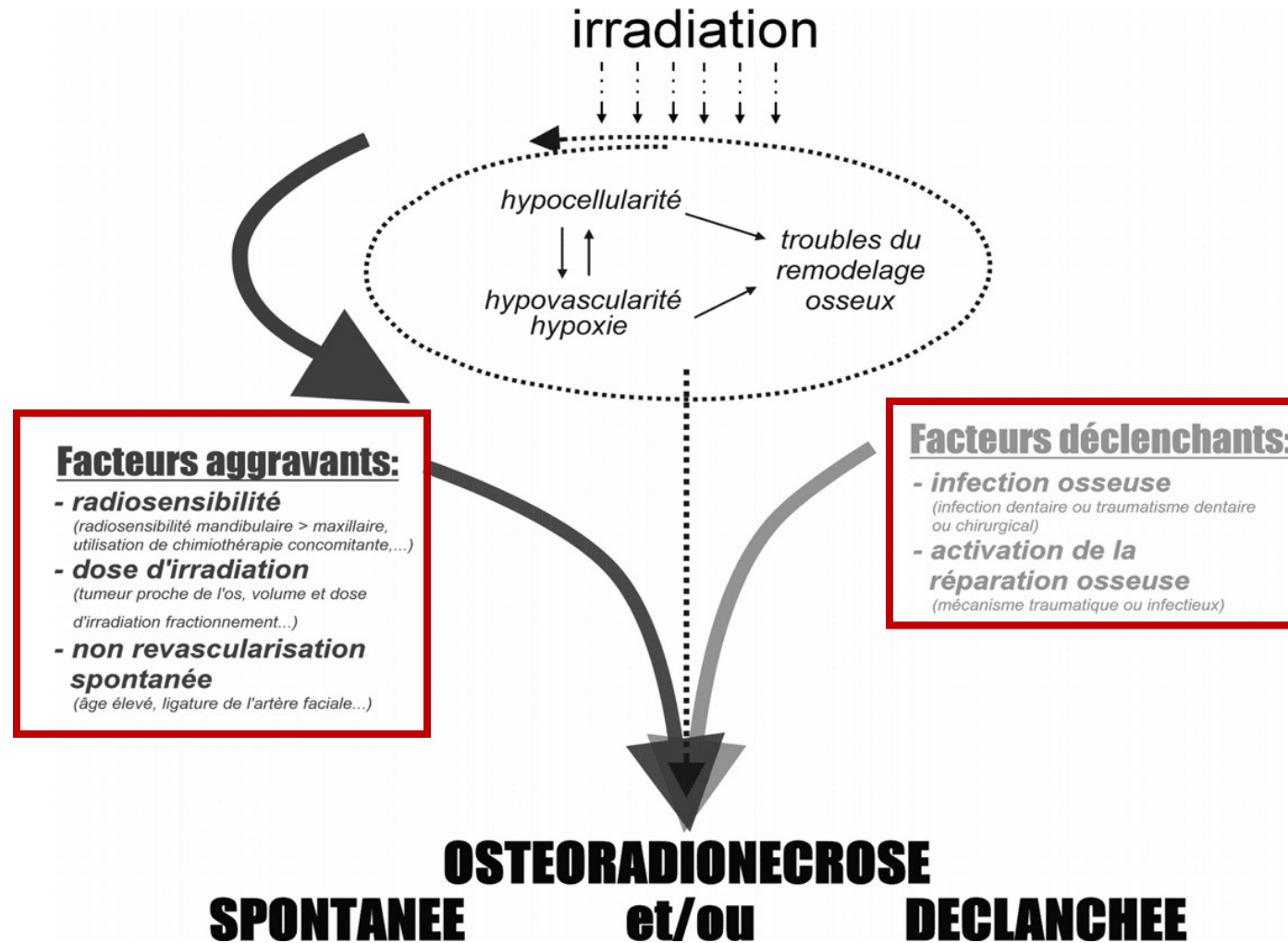
- Rasage mécanique
- Pommade émolliente
- Nutrition
- Eviction solaire

Pause RT si grade III-IV!

◆ Traitement local

- Soins infirmiers (pansement flamazine jelonet) => Grade III
- Attention avec erbitux

Ostéoradionécrose mandibulaire

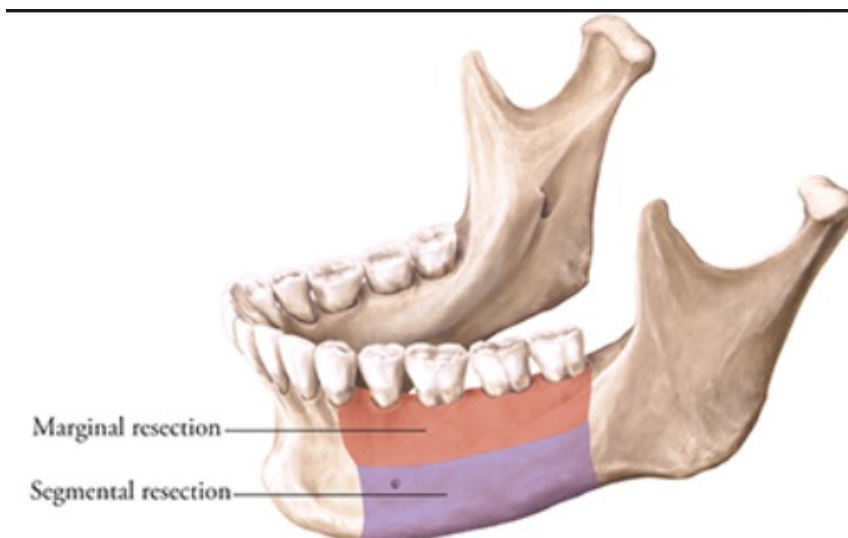


Risque d'ostéoradionécrose (ORN)

- ◆ 1692 patients (67% d'opérés, NS)
- ◆ Radionécrose de mandibule : 105 patients **6.2%**
- ◆ Localisations
 - **mouth floor (11.8%)**
 - **buccal cancers (9.0%)**
 - **Retromolar trigone (8.6%)**
 - **Gingiva (8.1%)**
 - Lip (6.9%)
 - Tongue (5.4%)
 - Tonsil (1.8%)
 - Palate (0.7%)
 - Tongue base 0 (0%)
 - Posterior pharyngeal wall (0%)

ORN selon type de chirurgie mandibulaire

1128 pts opérés	ORN
No mandibulectomy	3.7%
Marginal mandibulectomy	8.2%
segmental mandibulectomy	16.7%
hemimandibulectomy	10.9%
	p<.001



Lambeau libre de fibula

- ◆ 142 pts, 48 pts irradiés (21 preop, 27 postop)
- ◆ Complications : 19 **(13,4%)**
 - délai médian : 8 mois
- ◆ Facteurs pronostiques :
 - radiothérapie postopératoire (p=0.009)**
 - 17,5%**
 - Intox. Tabagique (p=0.037)

Effet dose et ORN

- ◆ Dose moyenne **< 45 Gy**
 - **dose sur % de volume de mandibule**
- ◆ Dose biol eq **>54 Gy à 1.8 Gy/fraction**
BED : 102,6 Gy (p= 0.008)

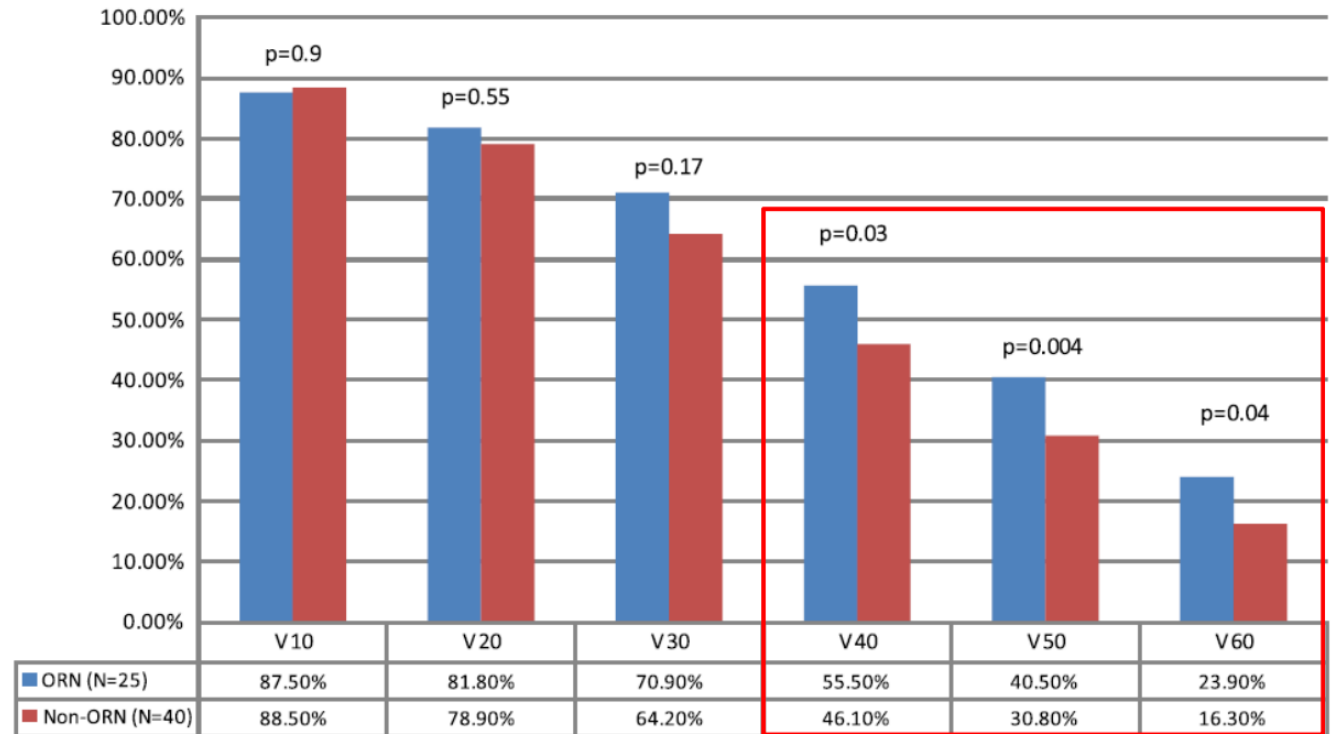


Fig. Mean percent of volume of mandible receiving between 10 and 60 Gy.

IK JAE LEE, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 2009
Abdallah S.R. Mohamed, MD, Radiotherapy and Oncology 2017

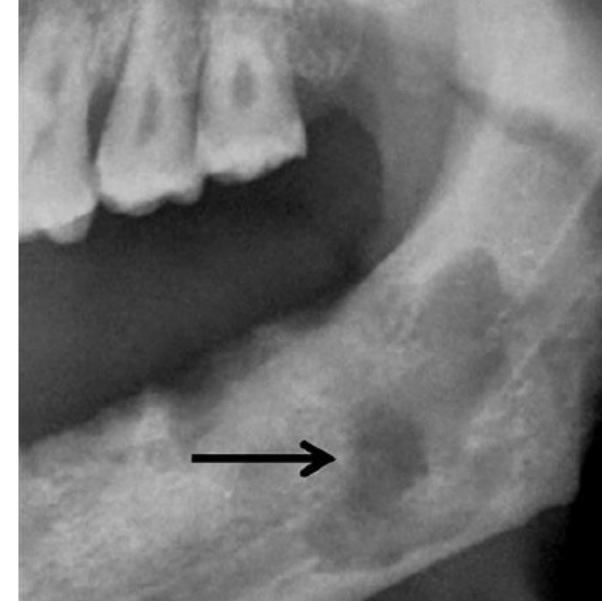
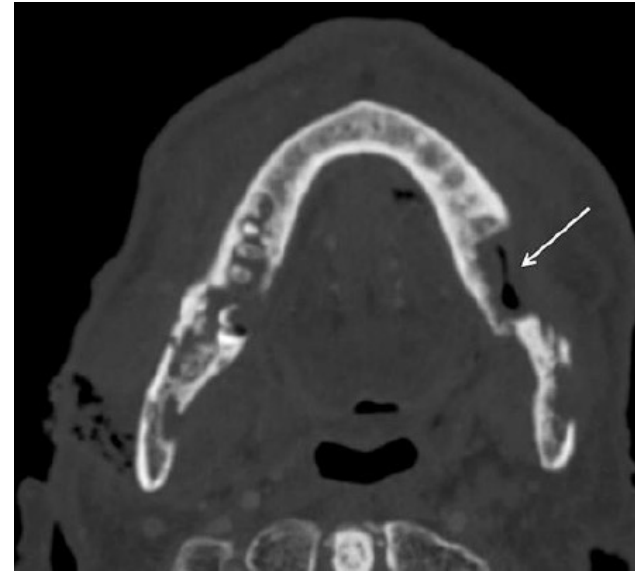
Ostéoradionécrose

1 à 5% (22% dans la cavité buccale)

Suivi dentaire +++

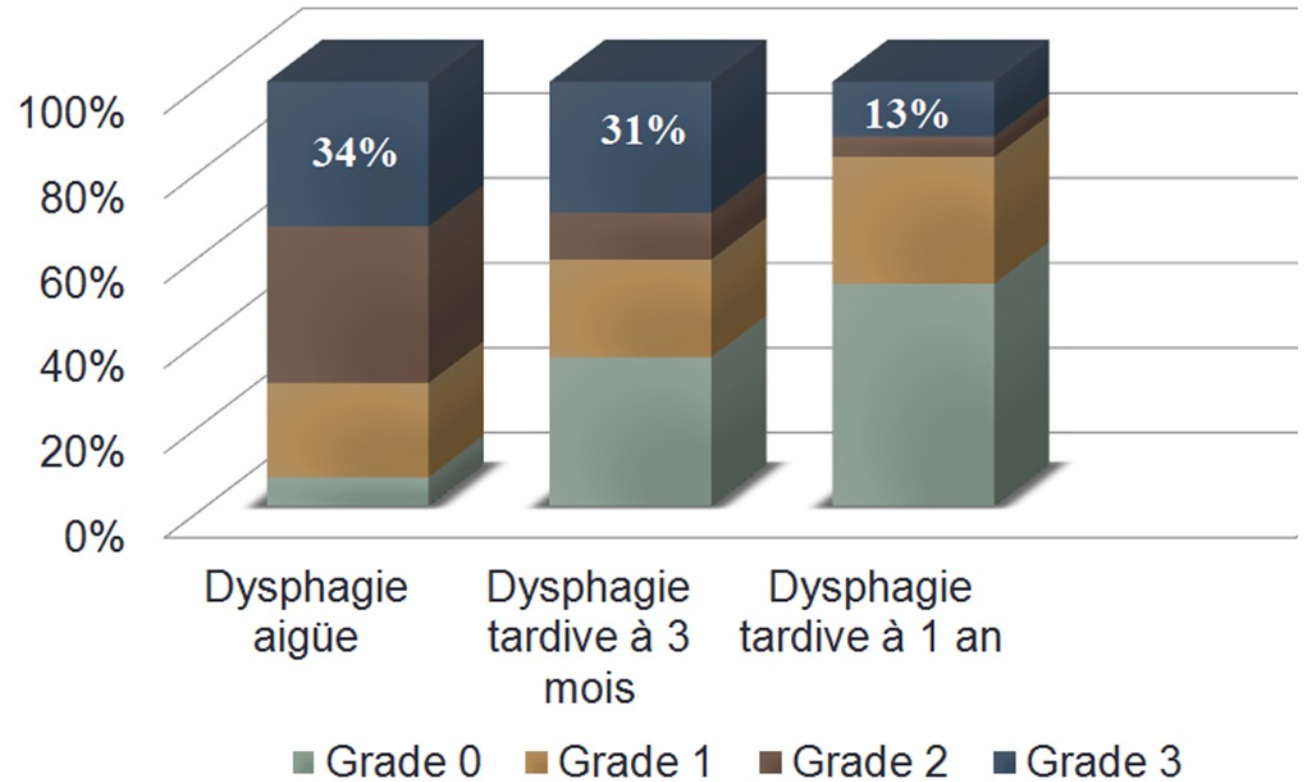
Facteurs de risques

Avulsions dentaires
Mauvais état dentaire
cavité buccale > oropharynx
HTA, Diabète



Dysphagie tardive sévère

- ◆ Incidence 10-15 %
- ◆ Facteurs de risque
 - dose aux muscles constricteurs du pharynx
 - Chirurgie



Données CHU-CJP

Fibrose et trismus

- ◆ Fibrose (15%)
- ◆ Trismus (25 %)
- ◆ Facteurs de risque
 - Volume d'irradiation
 - Dose
 - Comorbidités (diabète, artérite)
 - Chirurgie (x2)
 - Chimiothérapie

Radiothérapie postopératoire

Indications

◆ Risque local

T3-T4

Marge + ou proche (≤ 5 mm)

Infiltration périnerveuse

Embole lymphatique

Infiltration (os, muscle, peau)

$\geq pN1$

• Risque ganglionnaire

Rupture capsulaire

Nombre de ganglions +

Taille des ganglions + (> 3 cm)

Extensions à plusieurs niveaux

Extensions aux tissus
périganglionnaire

David I. Rosenthal, 2017

Lapeyre, 2021

Dose prescrire

Recurrence risk at primary site

Criteria	Points				
	0	1	2	3	4
Stage	T1-T2	–	T3	–	T4
Margins	-ve	–	Mucosa +ve-> -ve	Deep +ve -> -ve	Close final margins (< 5 mm)
Nerve invasion	-ve	–	Minor nerve(s) +ve	Minor nerve(s) +ve	Major nerve +ve
Neck nodes	N0	N1	≥N2	–	–

Recurrence risk in the neck

Criteria	Points				
	0	1	2	3	4
N. Of nodes	0	1	2-3	≥4 or matted	–
N. Of nodal groups	0-1	2	3	≥4	–
Size/ECE	–	<3 cm without ECE	>3 cm without ECE	<3 cm with ECE	3-6 cm with ECE
Direct invasion	–	–	–	Muscle; skin; nerve; vein	Carotid; base of skull

Stratified by primary site



Lower Risk

Higher Risk

R
A
N
D
O
M
I
Z
E

~~Dose A 52-54 Gy en 20 fx~~

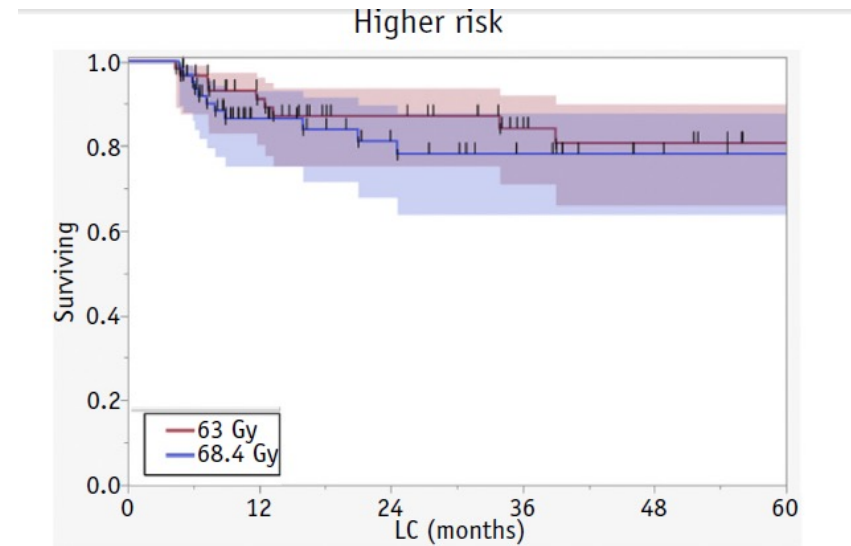
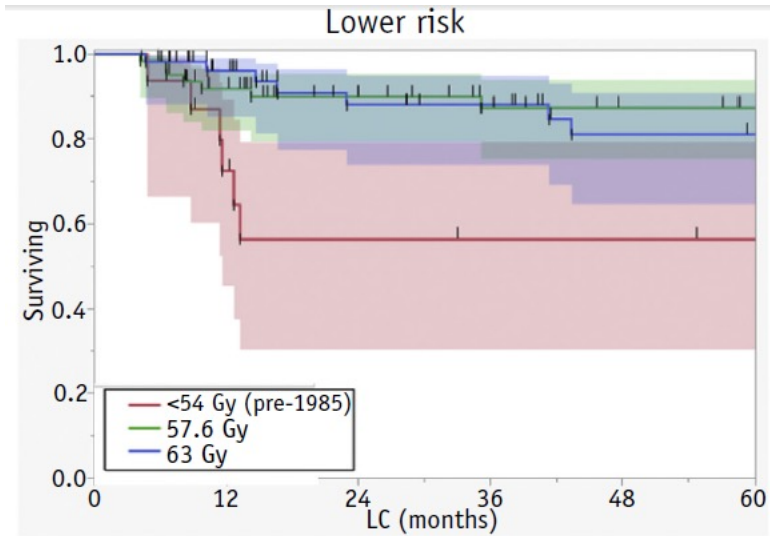
Dose B
63 Gy/35 fx

Dose C
68.4 Gy/38 fx

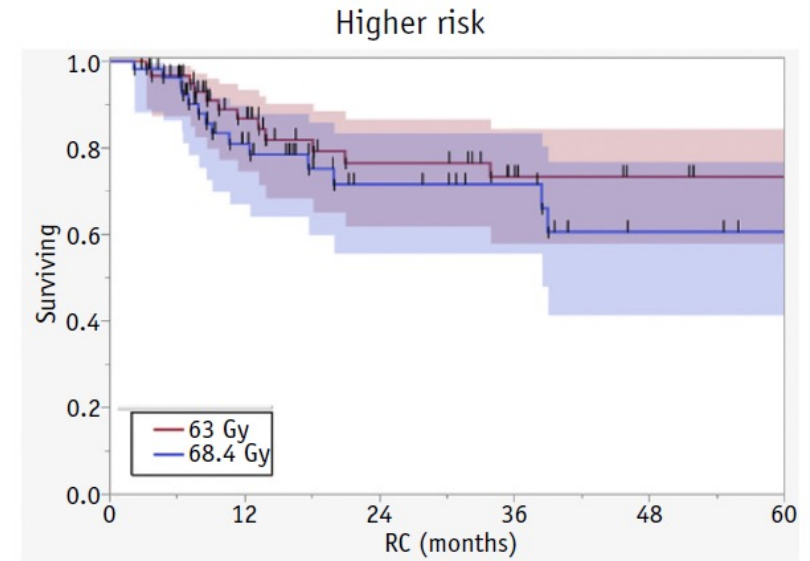
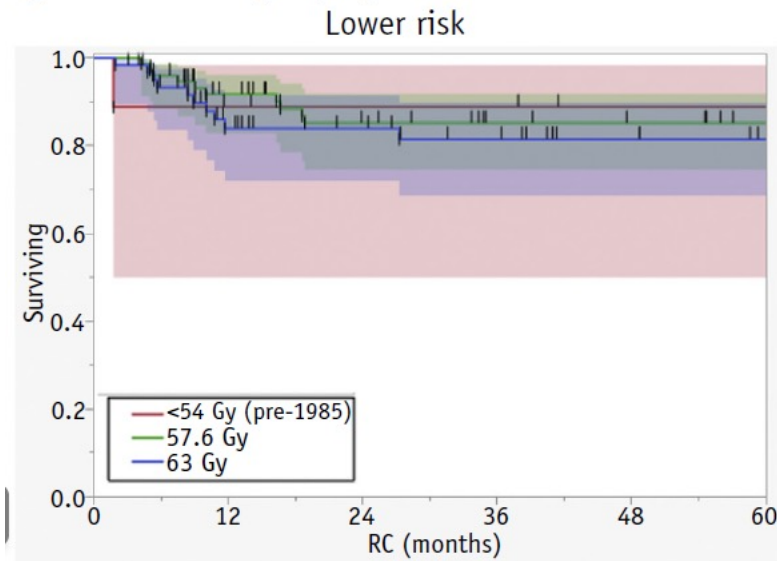
Point range = 0- 14; Low risk = 1-6; High risk 7- 14

Any final positive margin automatically connotes high risk

Dose prescrire



B RC in both risk groups by radiation dose.



Trois niveaux de dose/volumes à traiter

Haut risque: Dose 60 Gy

Lit opératoire T

- R1
- T3-4, Marge < 5 mm
- R1 → R0
- IPN, pN1

Aires N

- >pN1 ou N ≥ 3 cm
- N+R+

Faible risque : Dose 54 Gy

A distance du lit opératoire T

- adjacent non opéré
- Muqueuse N sans 1^{if}

Aires N

- N- Adjacents
- N0 non opérés

Option : Très haut risque : Dose 66 Gy, empirique

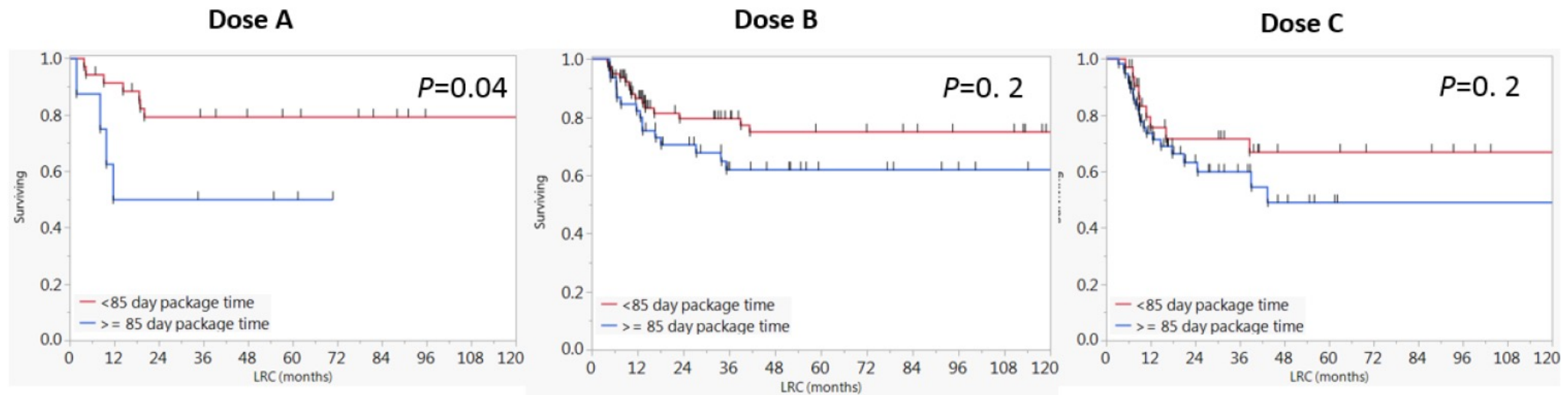
Lit opératoire T Aires N

R1 N+R+

Intervalle chirurgie/radiothérapie

Durée totale de traitement <85 days

(HR, 0.5; 95% CI, 0.3-0.8; $P=.002$)



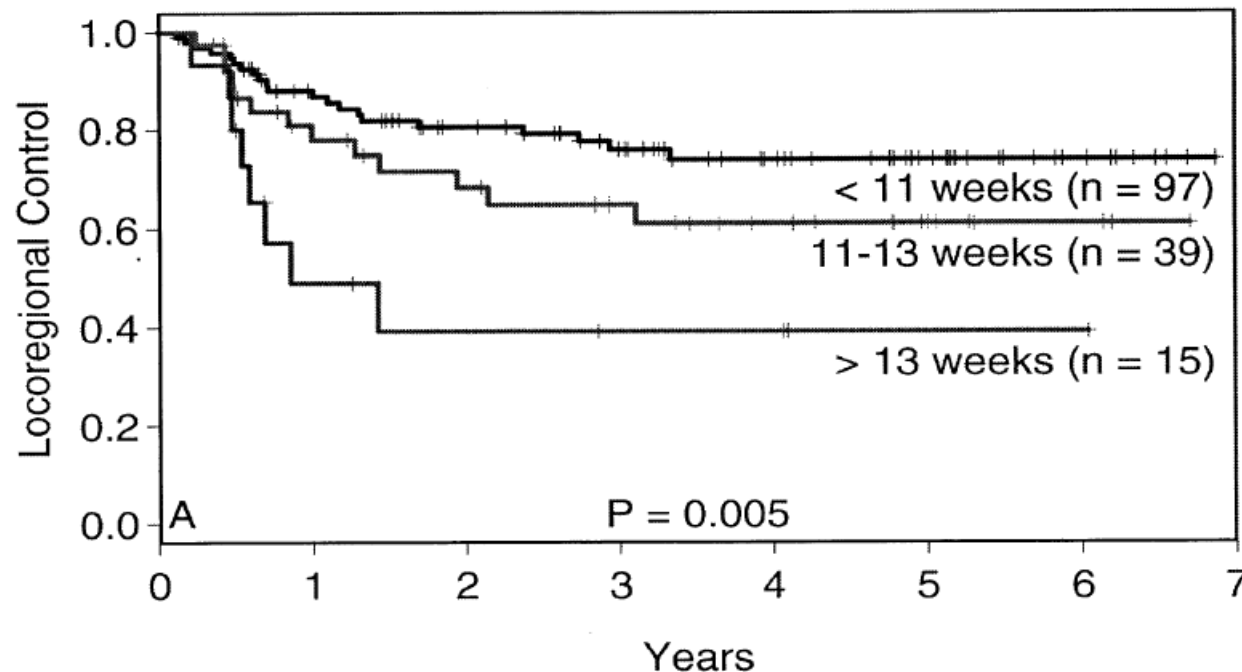
David I. Rosenthal, Int J Radiation Oncol Biol Phys, Vol. 98, No. 5, pp. 1002e1011, 2017

Essai phase III postop : RT normofr Vs accélérée

63 Gy en 5 semaines vs 7 semaines

Pas de différence (complications et résultats)

Durée totale de traitement



K Ang, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 51, No. 3, pp. 571–578, 2001.

Intervalle chirurgie radiothérapie

Durée totale chirurgie / fin de radiothérapie
Inférieure à 12 semaines

Durée de radiothérapie : 6 semaines
Délai chirurgie / radiothérapie < 6 semaines

Associations radiothérapie et traitement systémique

Radiochimiothérapie concomittante

- ◆ Radiothérapie + chimiothérapie > radiothérapie exclusive

Munro AJ. Br J Cancer 71:83-91, 1995

El Sayed S, J Clin Oncol 14:838-847, 1996

Browman GP, Head Neck 23:579-589, 2001

Pignon JP, Lancet, 355:949-955, 2000 et Radiother oncol 2009

P. Blanchard et al. / Radiotherapy and Oncology 100 (2011) 33-40

Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer: 93 essais; 17346 pts

	bénéfice en survie à 5 ans	IC 95%	HR	IC 95%	
concomitante	+ 6,5 %	± 1 %	0,81	[0.78;0.86]	<0,0001
induction	+ 2,4 %	± 1,4 %	0.96	[0.90;1.02]	NS
adjuvante	- 1%	± 2,2%	1,06	[0.95;1.18]	NS
total	+ 4,5 %	± 0,8 %	0,88	[0.85;0.92]	< 0,0001

Bénéfice de la CT en fonction du site tumoral

Bénéfice de la CT concomitante sur la SG à 5 ans		IC 95
Cavité orale	8,9%	[4,4-13,4]
Oropharynx	8,1%	[4,8-11,4]
Larynx	5,4%	[0,5-10,3]
Hypopharynx	4,0%	[-1,1-9,1]

Facteurs pronostiques

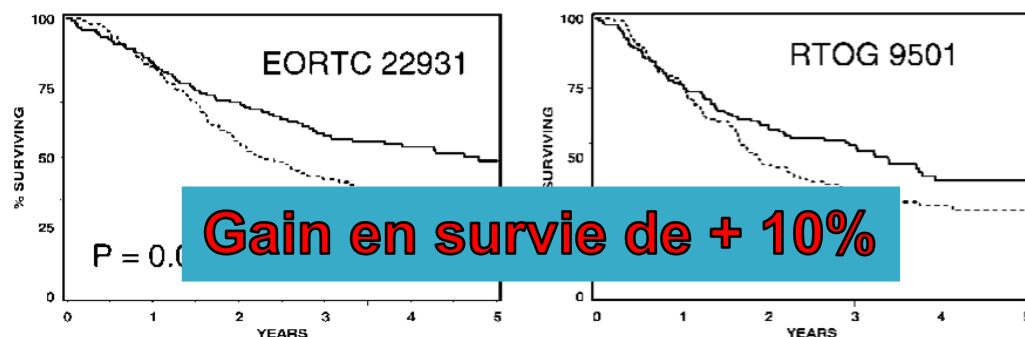
- ◆ Stades : stade 3-4 ++
- ◆ Age : < 70 ans ++
- ◆ Type de chimiothérapie (poly et monochimio ++)
 - en monochimiothérapie : CisPlatine ++
- ◆ performance status 0-1 (0 + pour Oropharynx)

Pignon et al. / Radiotherapy and Oncology 92 (2009) 4–14
Blanchard et al. / Radiotherapy and Oncology 100 (2011) 33-40

Radiochimiothérapie Post-opératoire

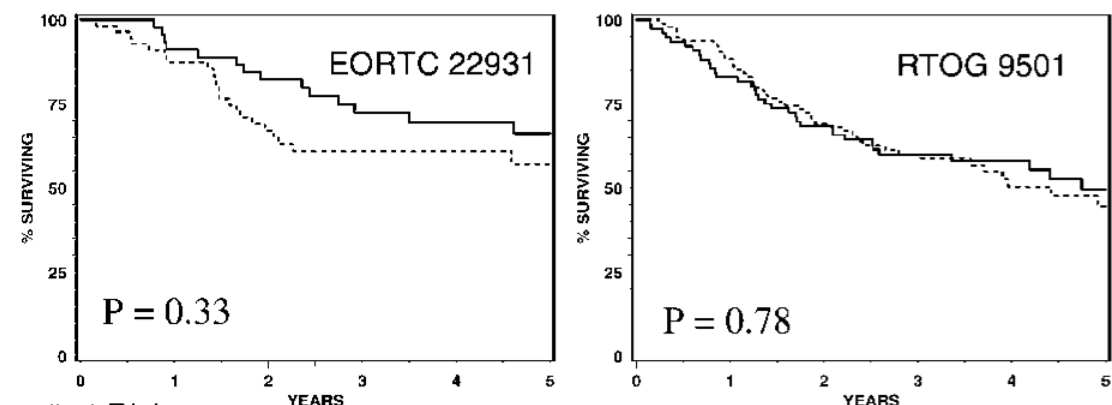
CDDP 100mg/m² x 3

Overall Survival
Patients with positive margin and/or ECE



# at Risk						
Year	0	2	5	0	2	5
RCT —	122	82	31	130	80	16
A RT ---	111	59	16	116	55	11

334 patients Overall Survival
Patients without positive margin and/or ECE



# at Risk						
Year	0	2	5	0	2	5
RCT —	45	36	16	76	52	11
B RT ---	56	34	15	94	65	14

J Bernier, HEAD NECK 2005

Radiochimiothérapie concomittante Post-opératoire

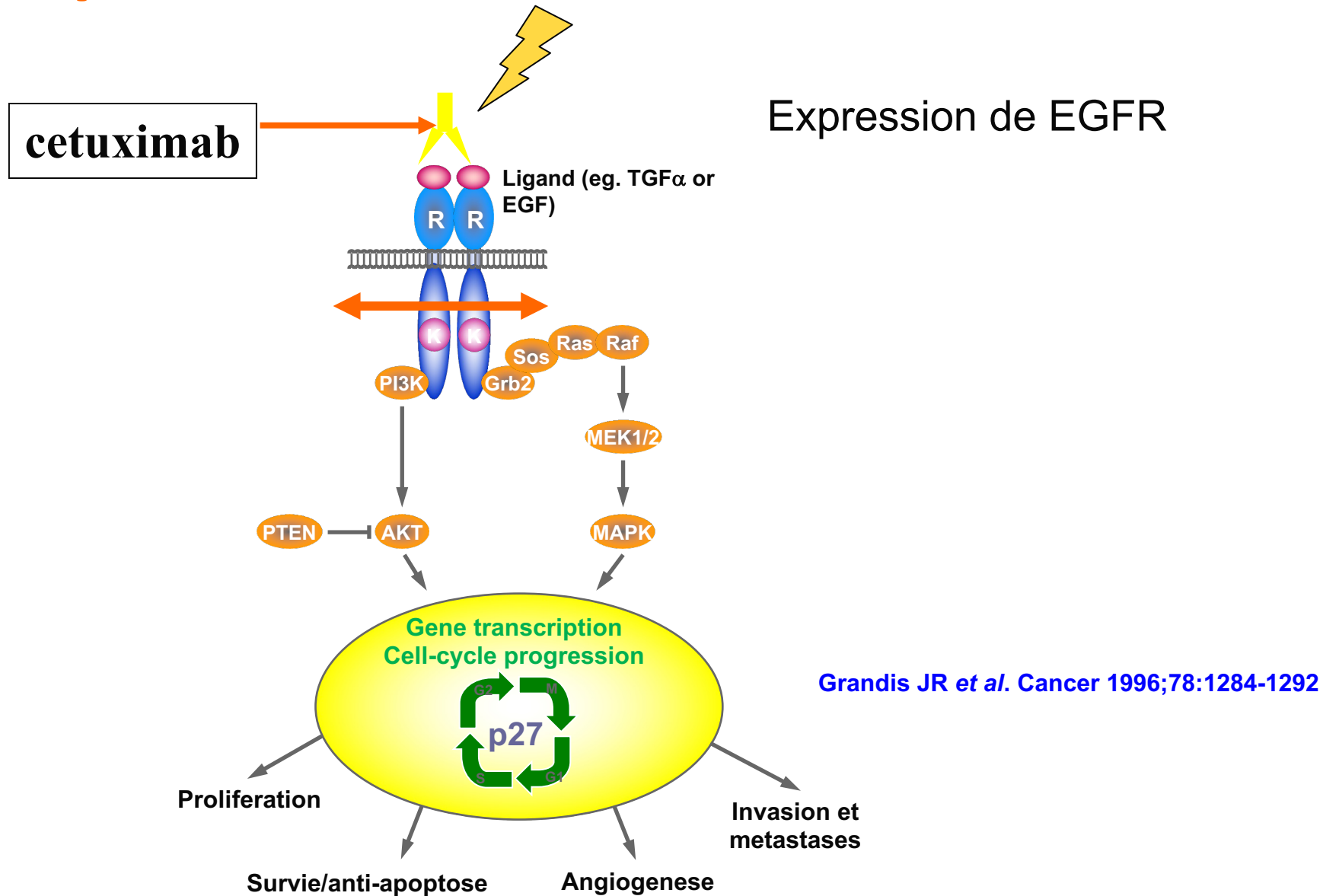
Marges Positives
Ganglions en rupture capsulaire
CDDP 100 mg/m² x 3
Age < 70 ans

Résultats confirmés par l'analyse à 10 ans
de l'étude du RTOG

Cooper, IJROBP, décembre 2012

Radiothérapie et cétuximab concomittant

EGFR présent
dans >80% des
CE des VADS

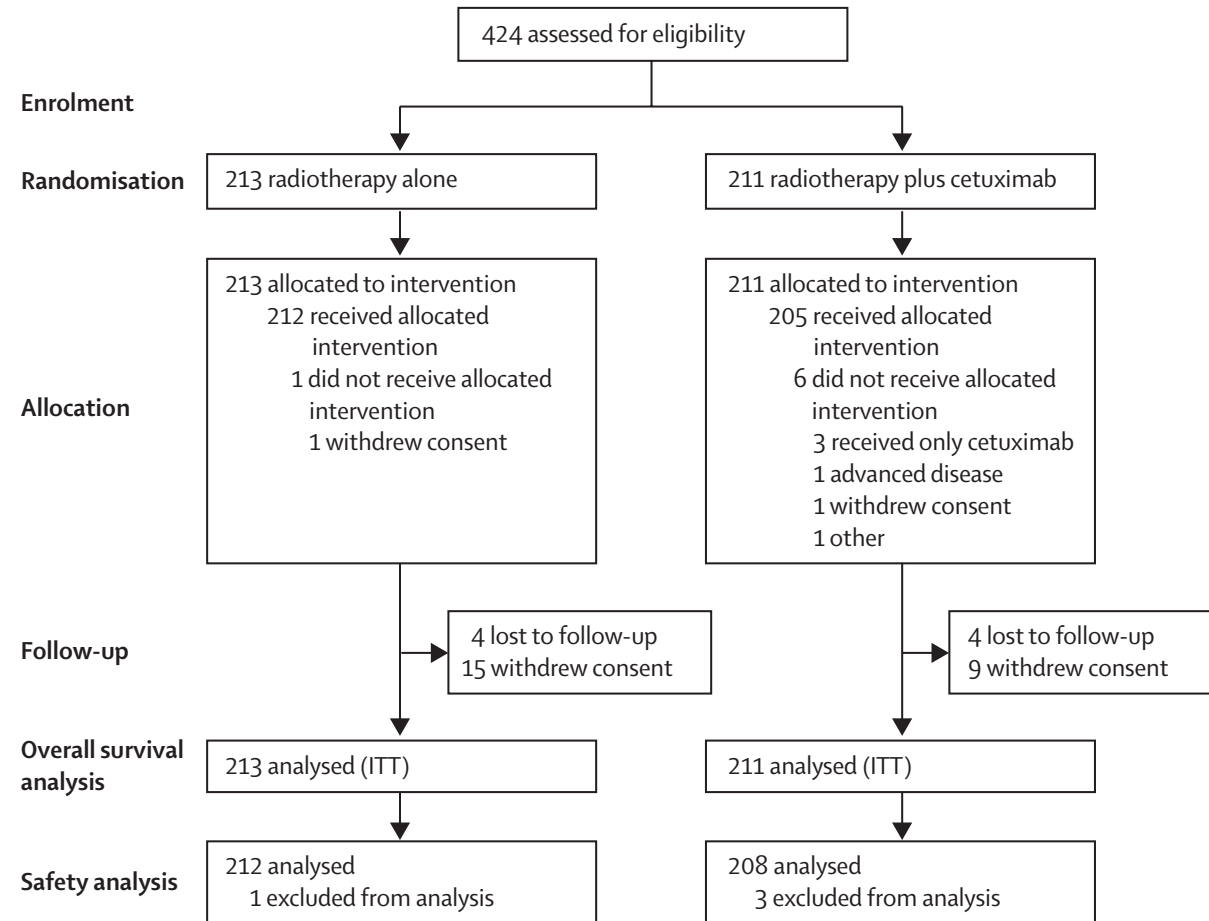


Pase III RT + Cetuximab

◆ CE VADS stade III

- N= 424
- RT > 70Gy vs 70 Gy + Cetux hebdo

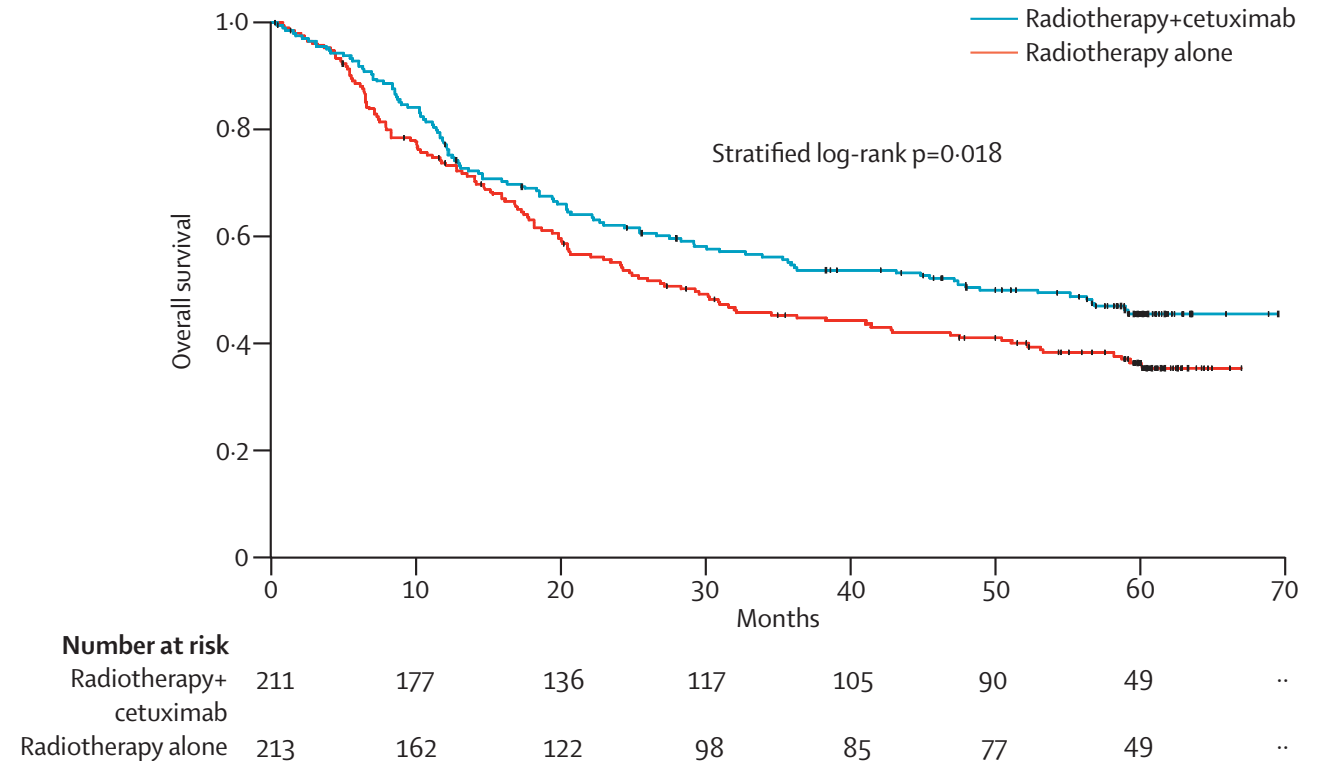
Bonner JA; et al, N Engl J Med. 2006 Feb 9 Volume 354(6):567-78.



Survie globale

+ 9% à 5 ans

Négatif : ≥ 65 ans ou $KPS \leq 80$.



Bonner JA; et al, N Engl J Med. 2006 Feb 9 Volume 354(6):567-78

Bonner JA et al, Lancet 2010 Volume 11:21-28.

Toxicité cutanée

Dans les champs d'irradiation



Hors champs d'irradiation



Toxicité cutanée

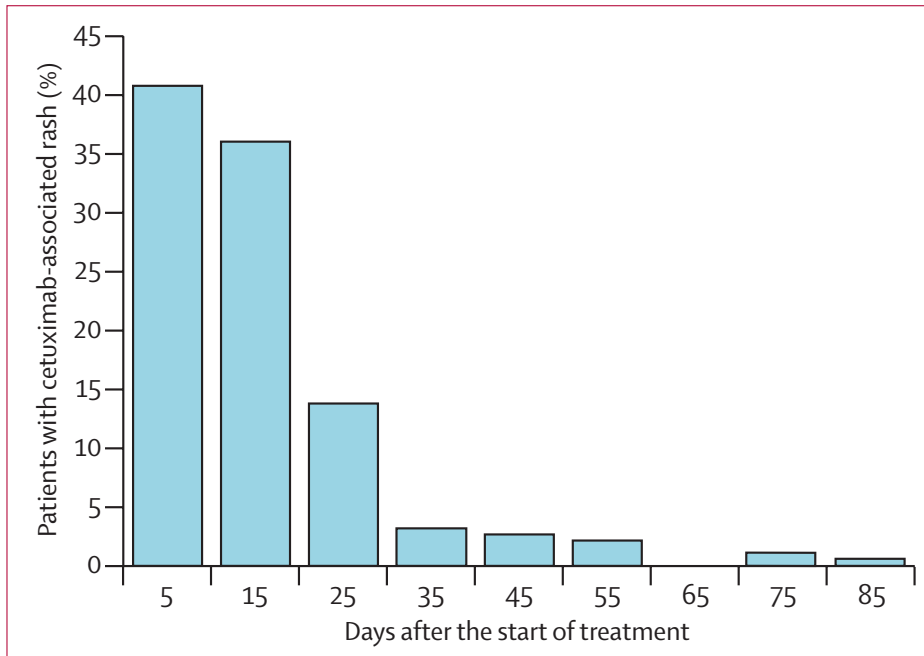


Figure 4: The onset of cetuximab-induced rash following the initiation of first treatment

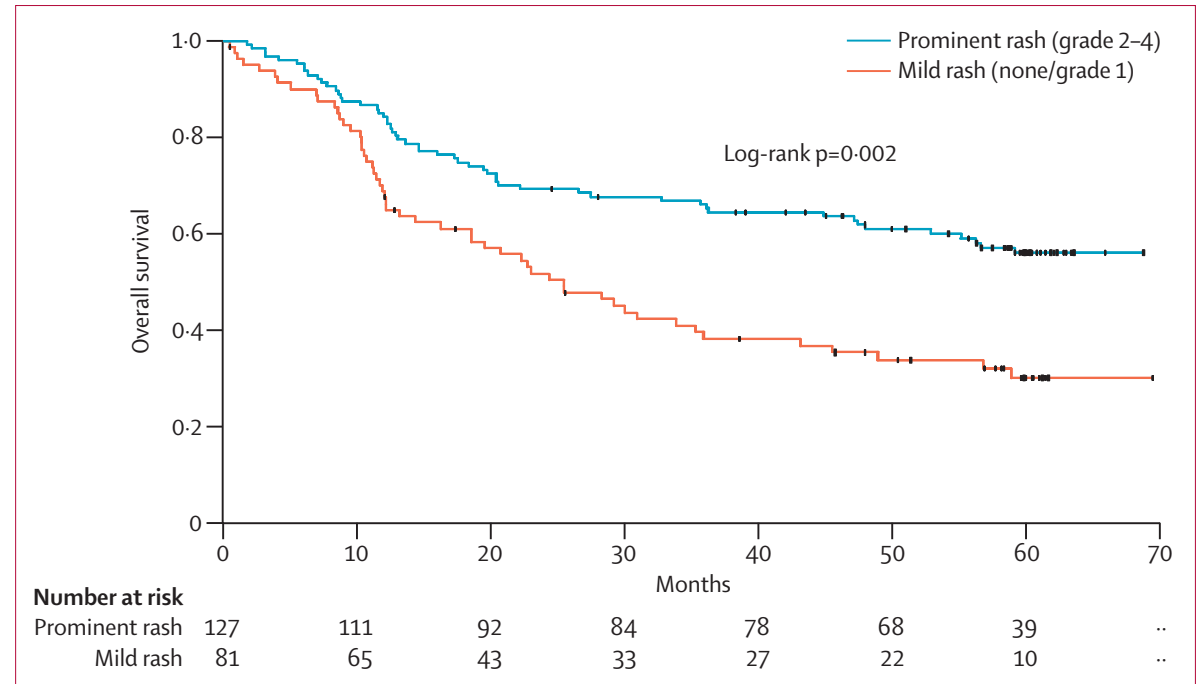


Figure 5: Overall survival by severity of rash in cetuximab-treated patients

Bonner JA et al, Lancet 2010 Volume 11:21-28

Epidermite dans les champs

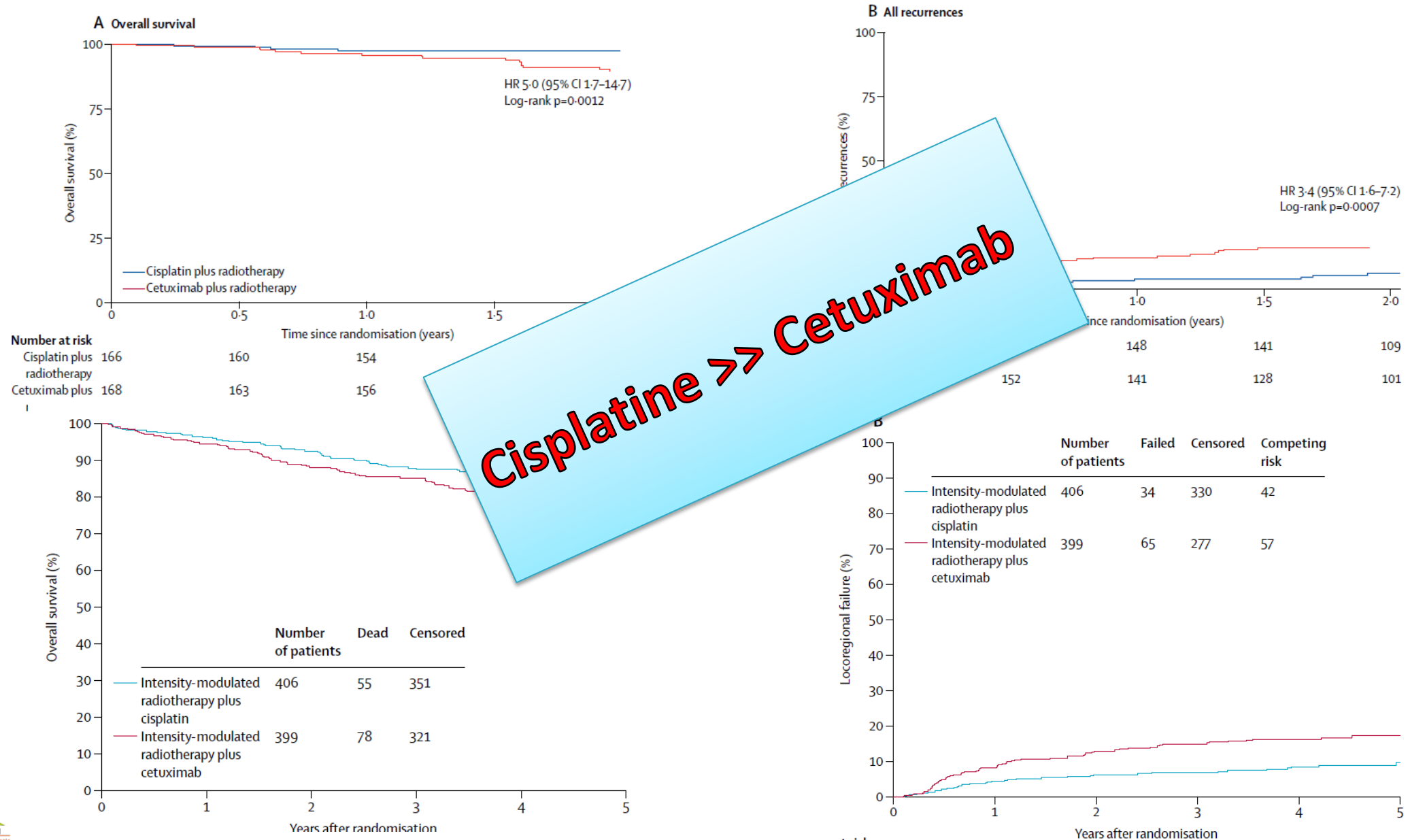
- ◆ Recommandations européennes :
 - Prise en charge cutanée +++
 - **Arrêt temporaire** du Cetux. si Grade ≥ 3 avant 50 Gy
 - **Grade 4 : hospitalisation** et arrêt des traitements

J Bernier, Annals of Oncology 22: 2191–2200, 2011

Giro, Radiotherapy and Oncology 90 (2009) 166–171

L.C. Gutiérrez et al. / Oral Oncology 48 (2012) 293–297

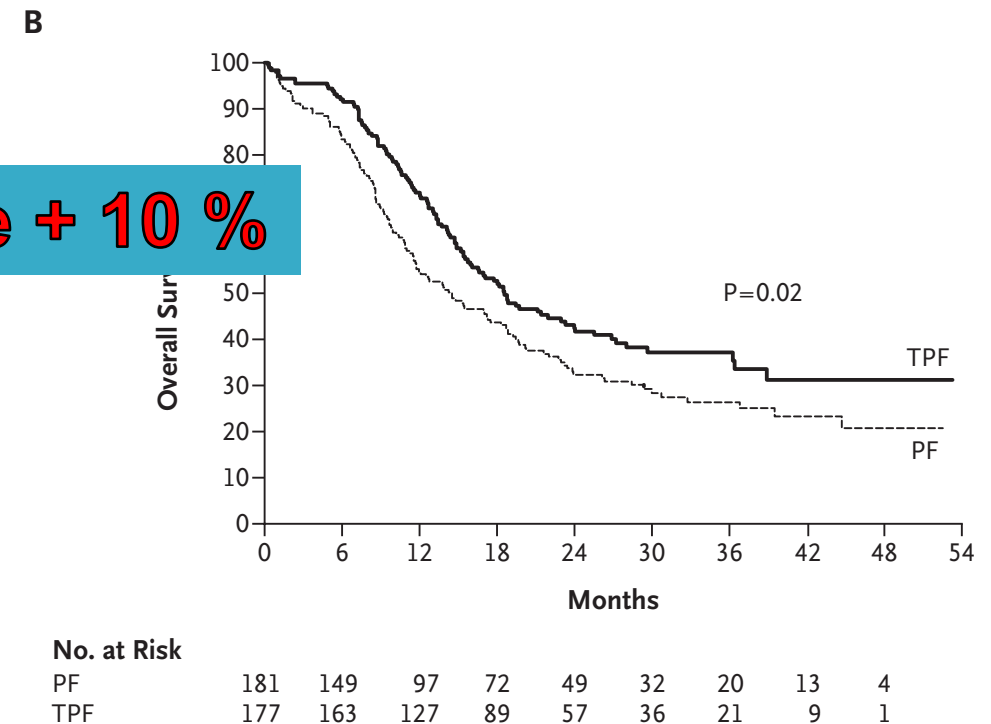
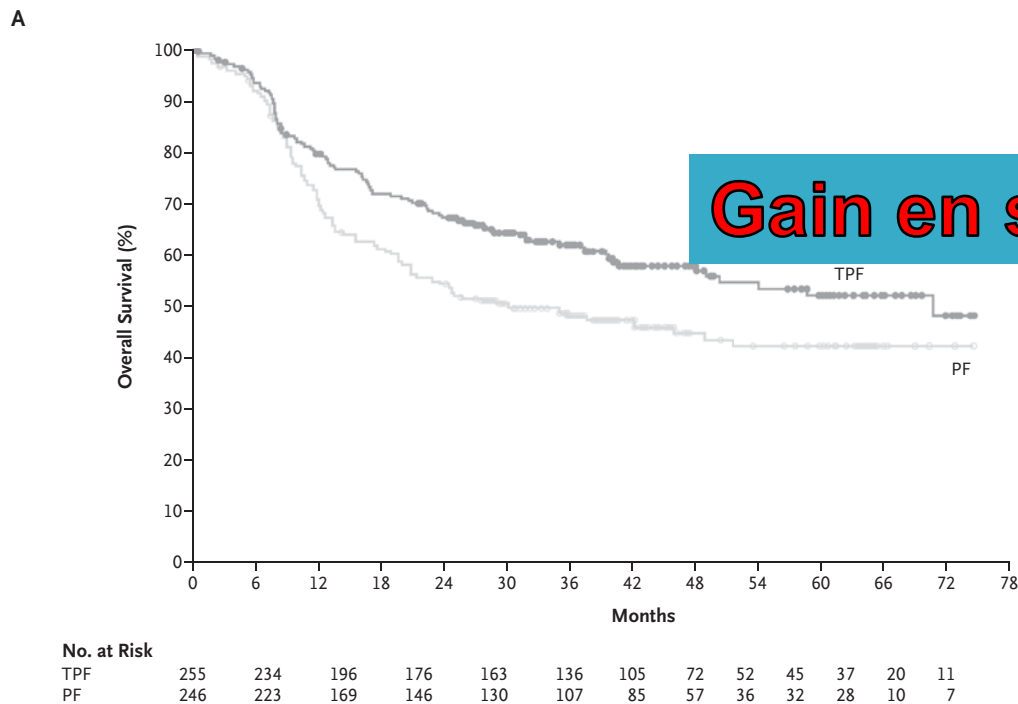
RT cétux vs Cisplat conco



Chimiothérapie d'induction pour les tumeurs localement avancées

Quelle chimiothérapie?

- ◆ 2 études phase III
 - Cisplatine 5-Fu vs Taxotère Cisplatine 5-Fu



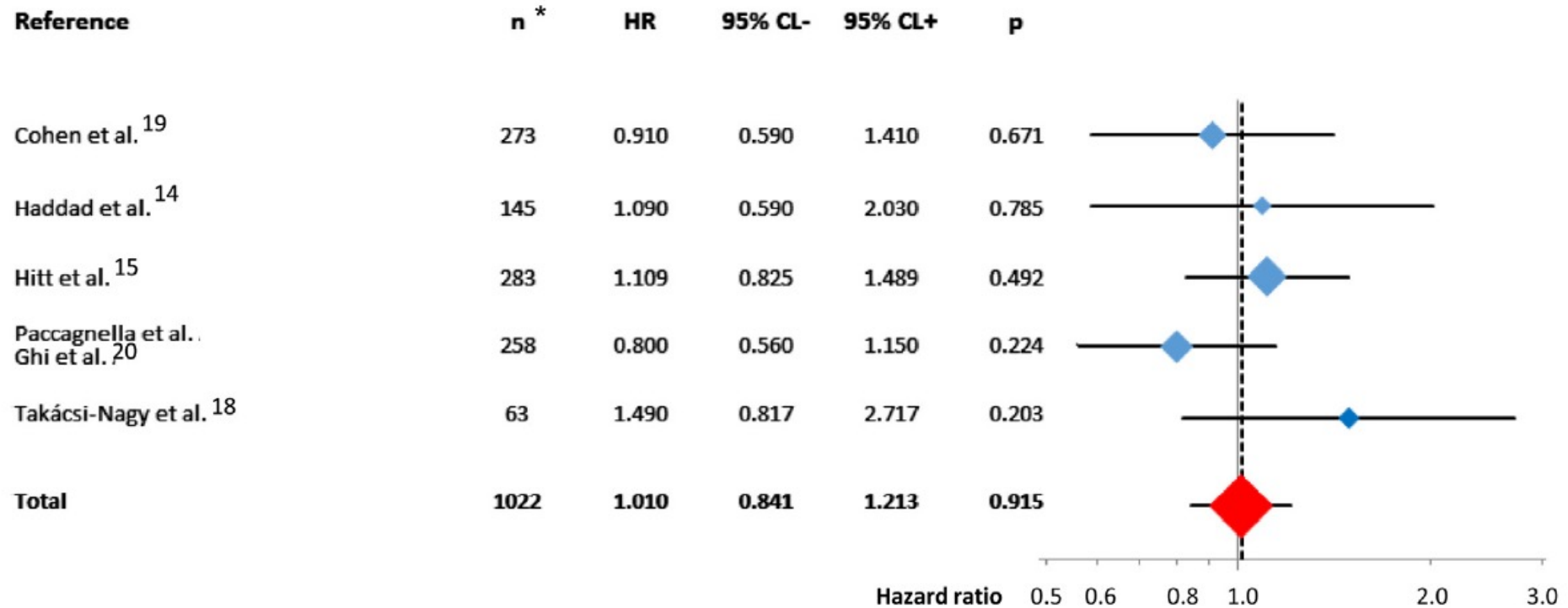
Posner, N Engl J Med 2007; Vermorken. N Engl J Med 2007.

Chimiothérapie d'induction + radiochimiothérapie concomittante

Survie globale

TPF→RT-CHX vs. RT-CHX in locally advanced head and neck cancer

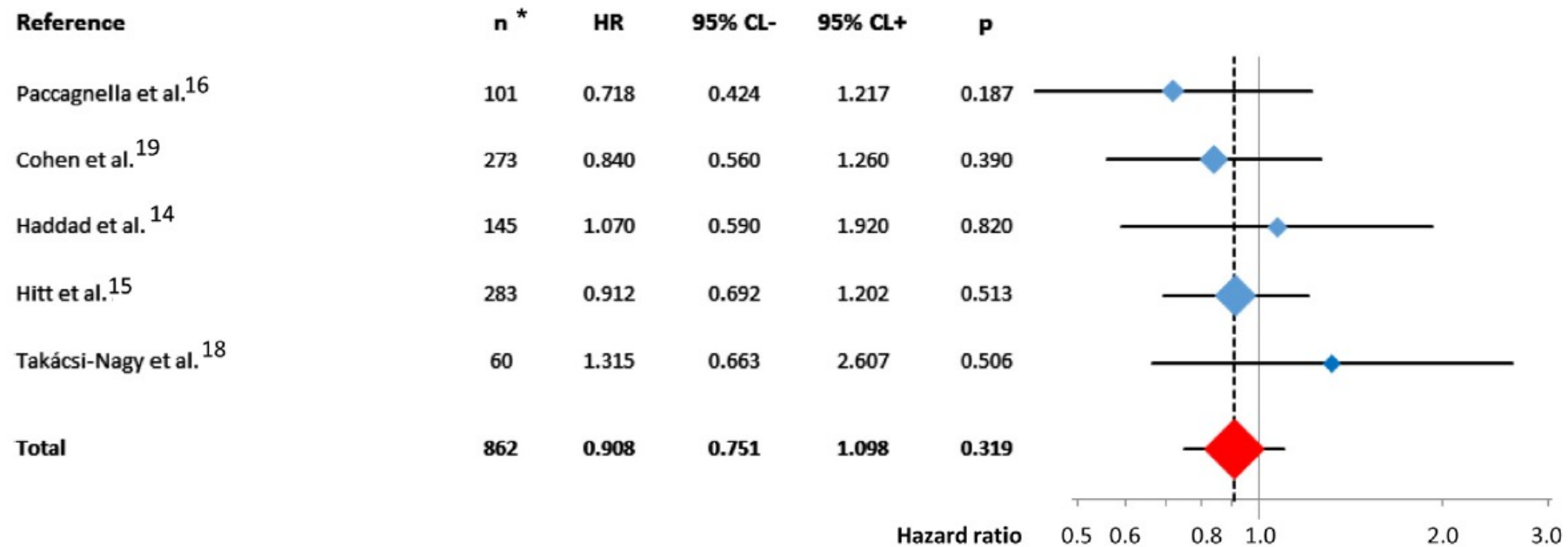
Meta-analysis of randomized controlled trials: Overall Survival



Survie sans progression

TPF→RT-CHX vs. RT-CHX in locally advanced head and neck cancer

Meta-analysis of randomized controlled trials: PFS



Survie sans métastases

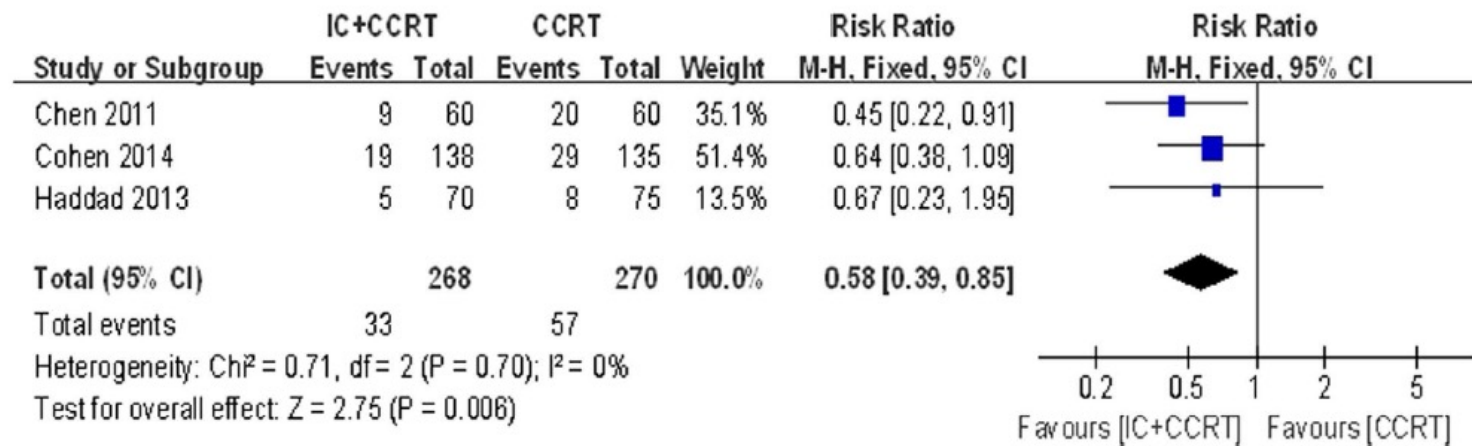


Figure 6. Forest plots of relative risk ratio (RR) for distant metastasis rate (DMR) in a fixed-effects model.

Lijuan Zhang^{1,*}, Scientific Reports, 2015

Neutropénie fébrile pendant RTCT

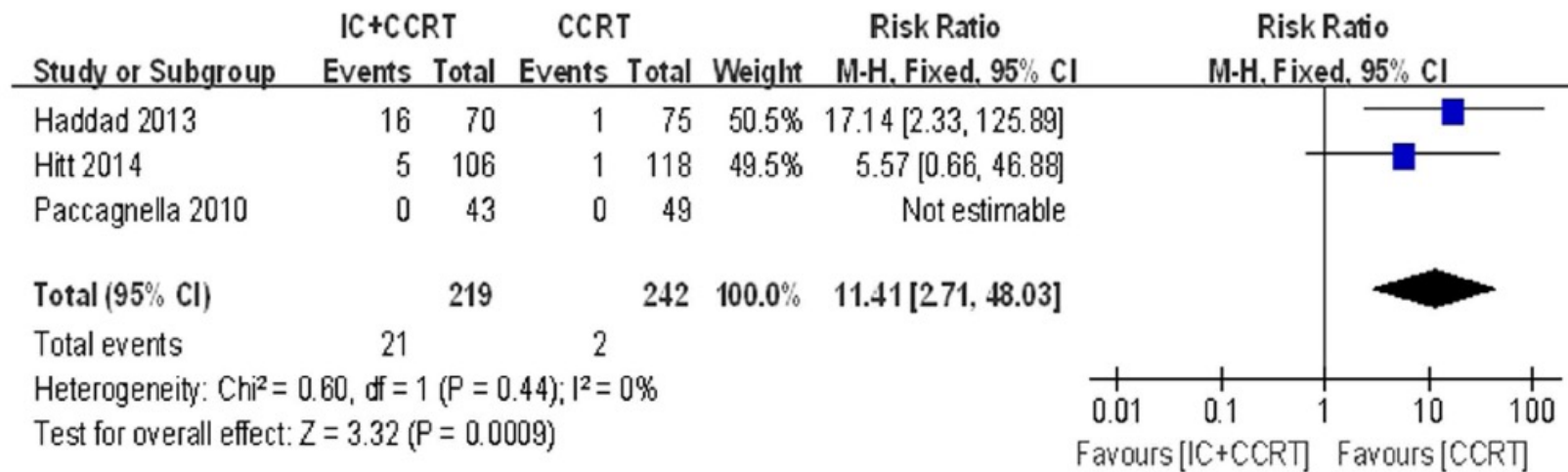


Figure 7. Forest plots of relative risk ratio (RR) for grade 3–4 febrile neutropenia during CCRT period in a fixed-effects model.

Lijuan Zhang^{1,*}, Scientific Reports, 2015

Tumeurs localement avancées

Standard : **Chimiothérapie concomitante**
< 70 ans, OMS 0-2

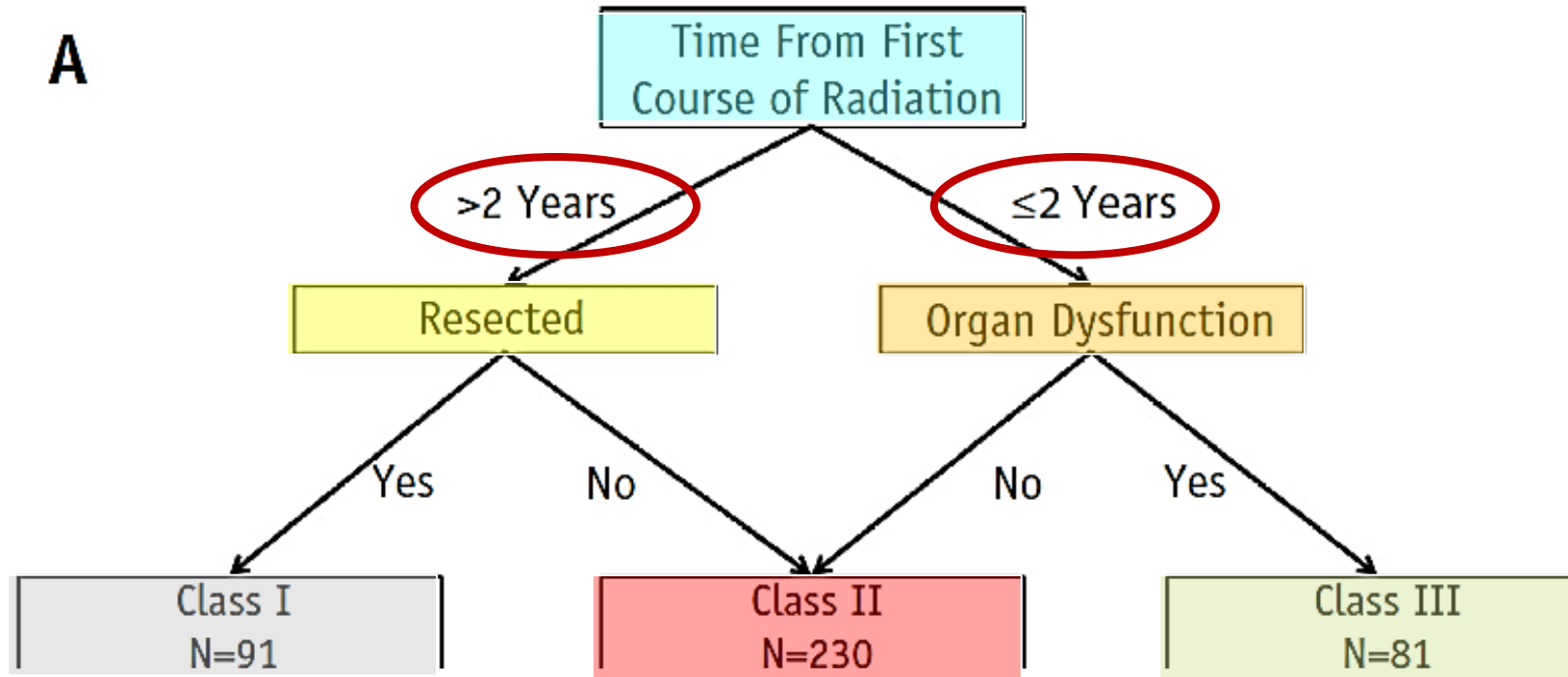
standard : CDDP, 100 mg/m², ≥ 2 cures

Option : Chimiothérapie d'induction

standard : TPF
N3, panpharynx, doute M1

Réirradiation

Stratification du risque



Ward et al, Int J Radiation Oncol Biol Phys, Vol. 100, No. 3, pp. 586e594, 2018

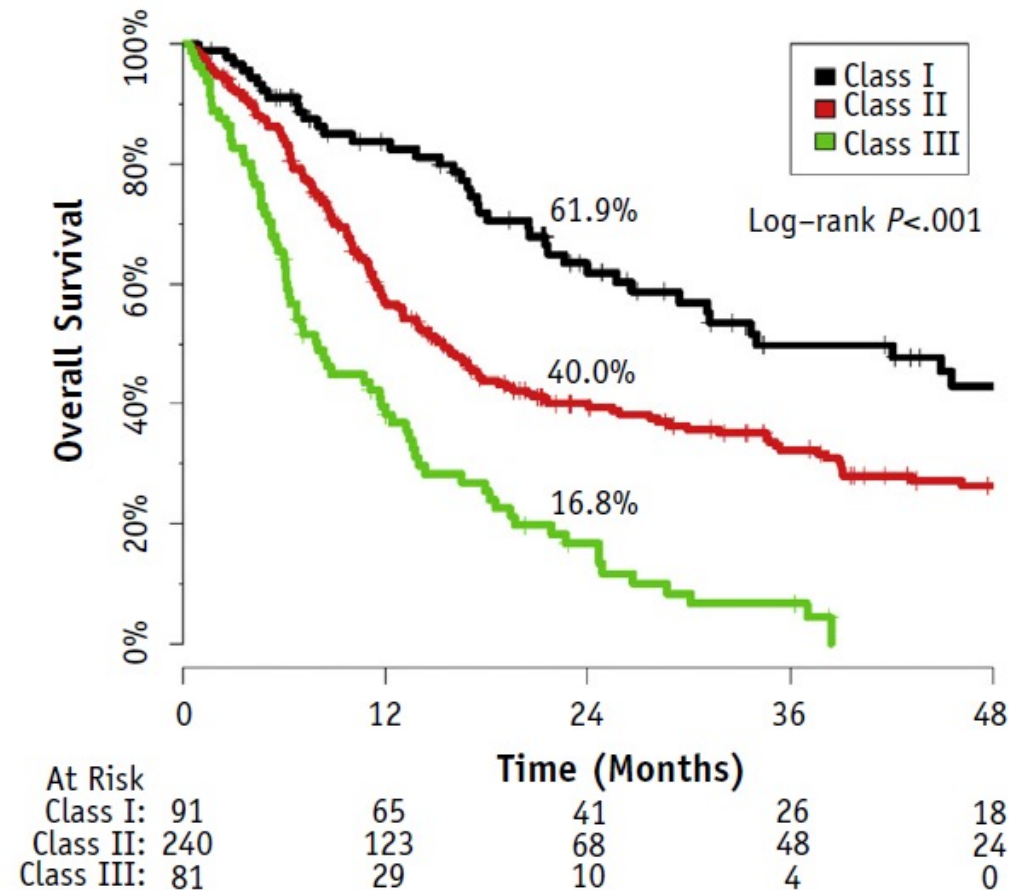
Sélection des patients

Intervalle long : **2 ans**

Seconds cancers >
récidives

Faibles de comorbidités

Petites tumeurs



Indications

Chirurgie si possible

Classe II :

Volume < 25 cc et rT1-2 : **StéréoT.**

Autres : **IMRT**

Classe III :

StéréoT.

Traitement systémique

Soins de support

Curiethérapie

Indications

- ◆ Lèvres +++
 - ◆ Petites tumeurs accessibles
 - Cavité buccale T1-2
 - Curieth. seule ou postopératoire
 - Oropharynx T1-2
 - Après une radiothérapie externe
- ◆ Recours
 - Réirradiations



Modalités

- ◆ Curiethérapie interstitielle Ir 192
 - Haut débit
 - 2 séances par jour pendant 4-5 j
 - Débit pulsé
 - 1 séance/h



Implantation

- ◆ Salle équipée (bloc)
- ◆ Aiguilles ou tubes plastiques pour certaines localisations
- ◆ Anesthésie
 - locale (lèvre)
 - générale (cavité buccale et oropharynx)



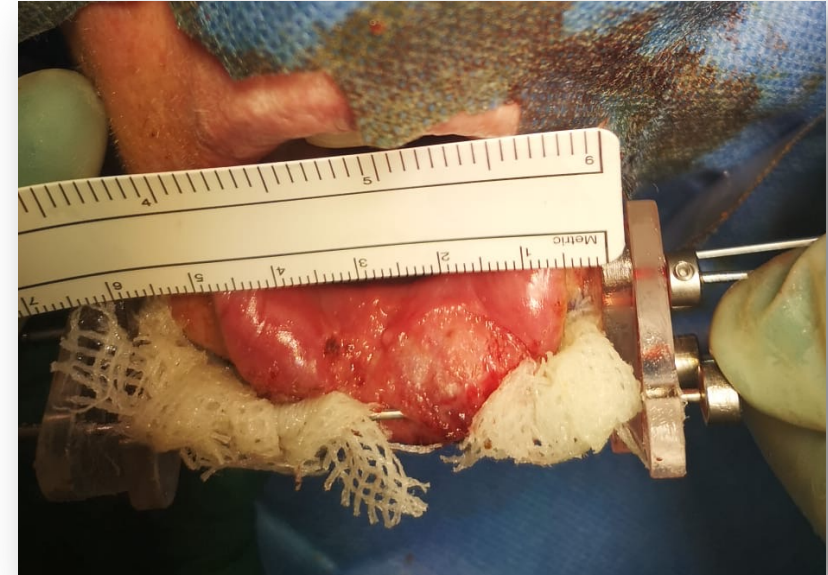
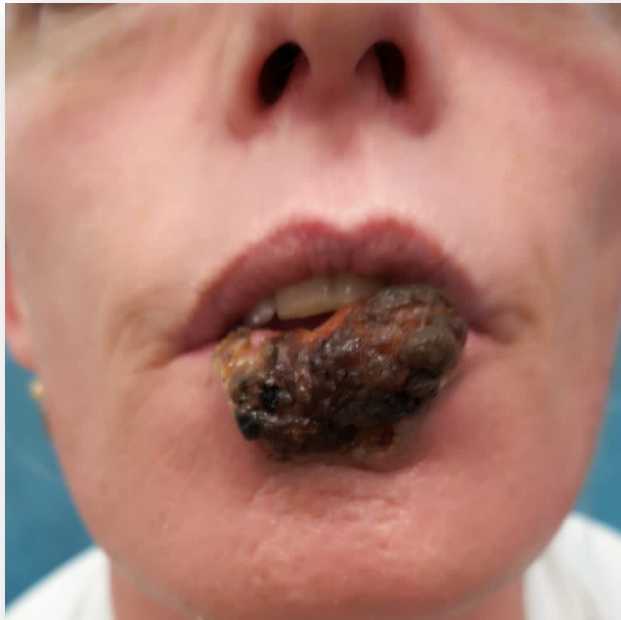
Implantation

- ◆ Carcinome verruqueux



Implantation

- ◆ CE T3N0
 - RT première, curiethérapie de cloture



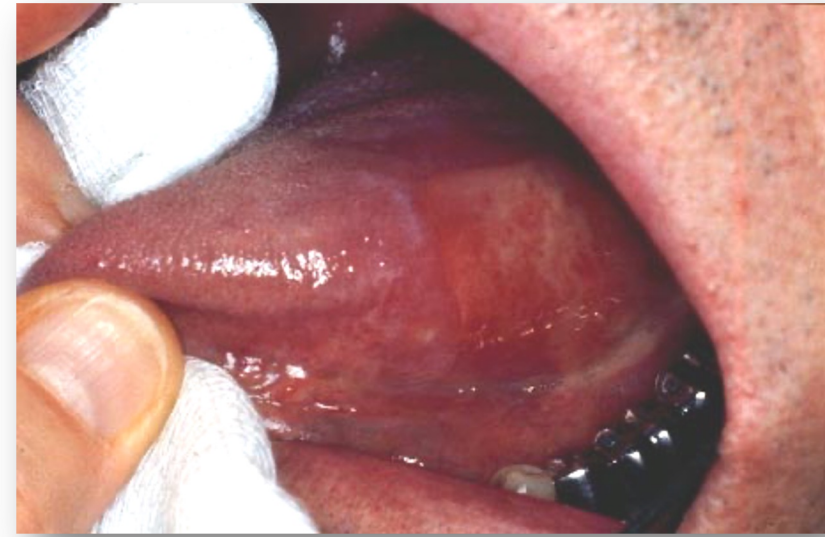
Prévention des toxicités

- ◆ Protection plombée systématique
 - Limitation de la dose à la mandibule
 - Protection de la lèvre opposée



Toxicités précoces

- ◆ Mucite (épidermite) localisée
 - Début : 8 jours
 - Cicatrisation : 6 semaines
 - Nécessite des soins locaux
- ◆ Pas de xérostomie



Résultats lèvres

- ◆ Contrôle local : 90 à 95 % à 5 ans
- ◆ Résultats fonctionnels et cosmétiques : 92-99%
- ◆ Complications : 3 % grade 2 – 3

Pigneux 79, Mazeron 81, Daly 81, Orecchia 91, Beauvois 1994, Guibert 2011



Résultats cavité buccale - oropharynx

- ◆ Contrôle local : 80 à 90 % (T1-2)
- ◆ Complications (nécrose) : 3 à 5 %
 - cavité buccale ++ en absence de protection plombée



JJ Mazon Cancer Radiother 2003, M. Pernot Int JROBP 1997

Grandes indications de la radiothérapie

Indications de la RT

◆ Stades 1-2

- Chirurgie puis radiothérapie:
 - Oropharynx (sauf petite tumeur sans aucun facteur de risque)
 - cavité buccale avec facteurs de risque uniquement (option : curiethérapie)
 - embols, infiltrations périnerveuses, Marge + (+/- chimioth)
- Patients non opérés :
 - Oropharynx
 - Cavité buccale : seulement en cas de contre indication chirurgicale ou de curiethérapie

◆ Stades 3-4

- Après chirurgie :
 - Toutes localisations
 - avec chimiothérapie si marge + ou ganglions avec ruptures capsulaires
 - Drogue : cisplatine

Chimiothérapie palliative

Indications

- ◆ Récidive locale non éligible à un traitement local
- ◆ Récidive métastatique

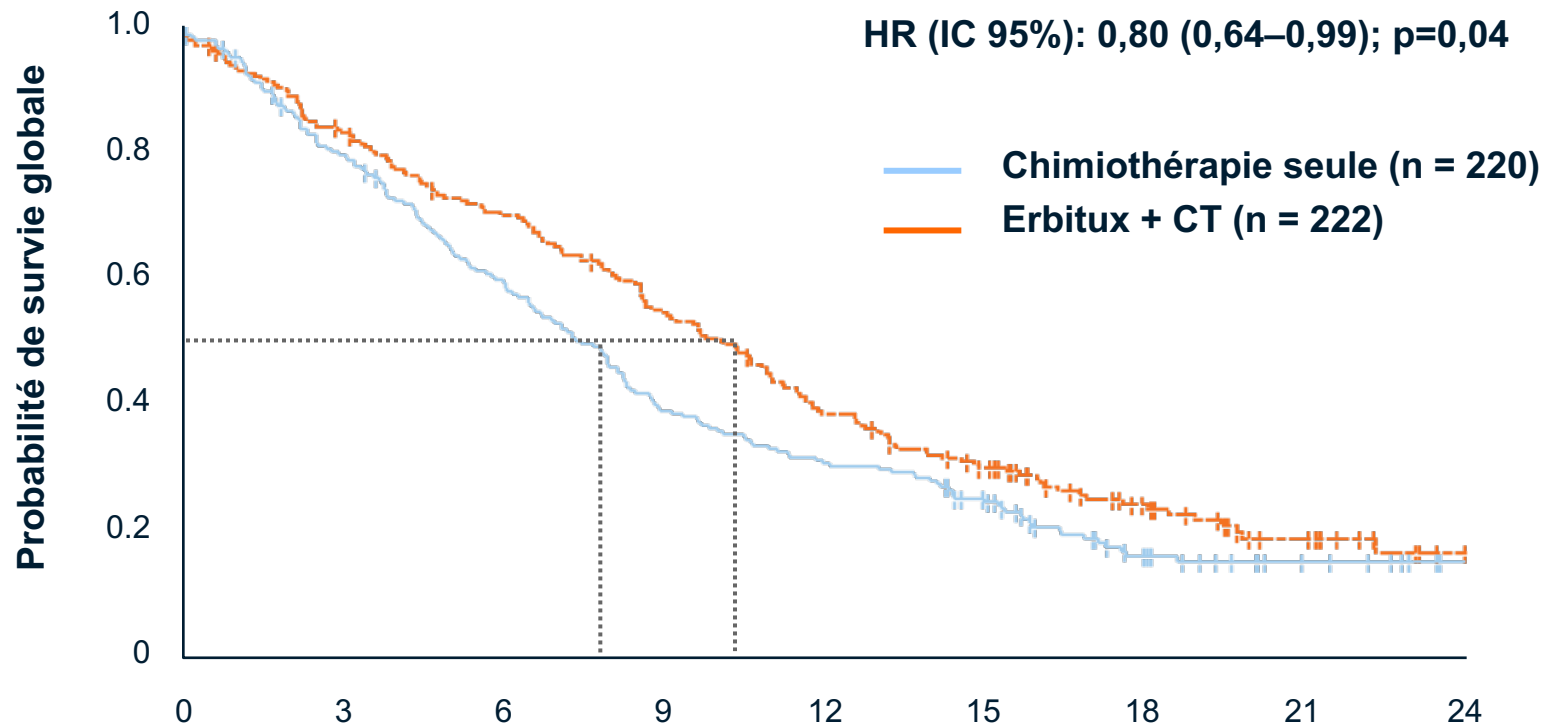
50% des patients rechutent après leur premier traitement (stades avancés)

médiane de survie : 6 à 8 mois.



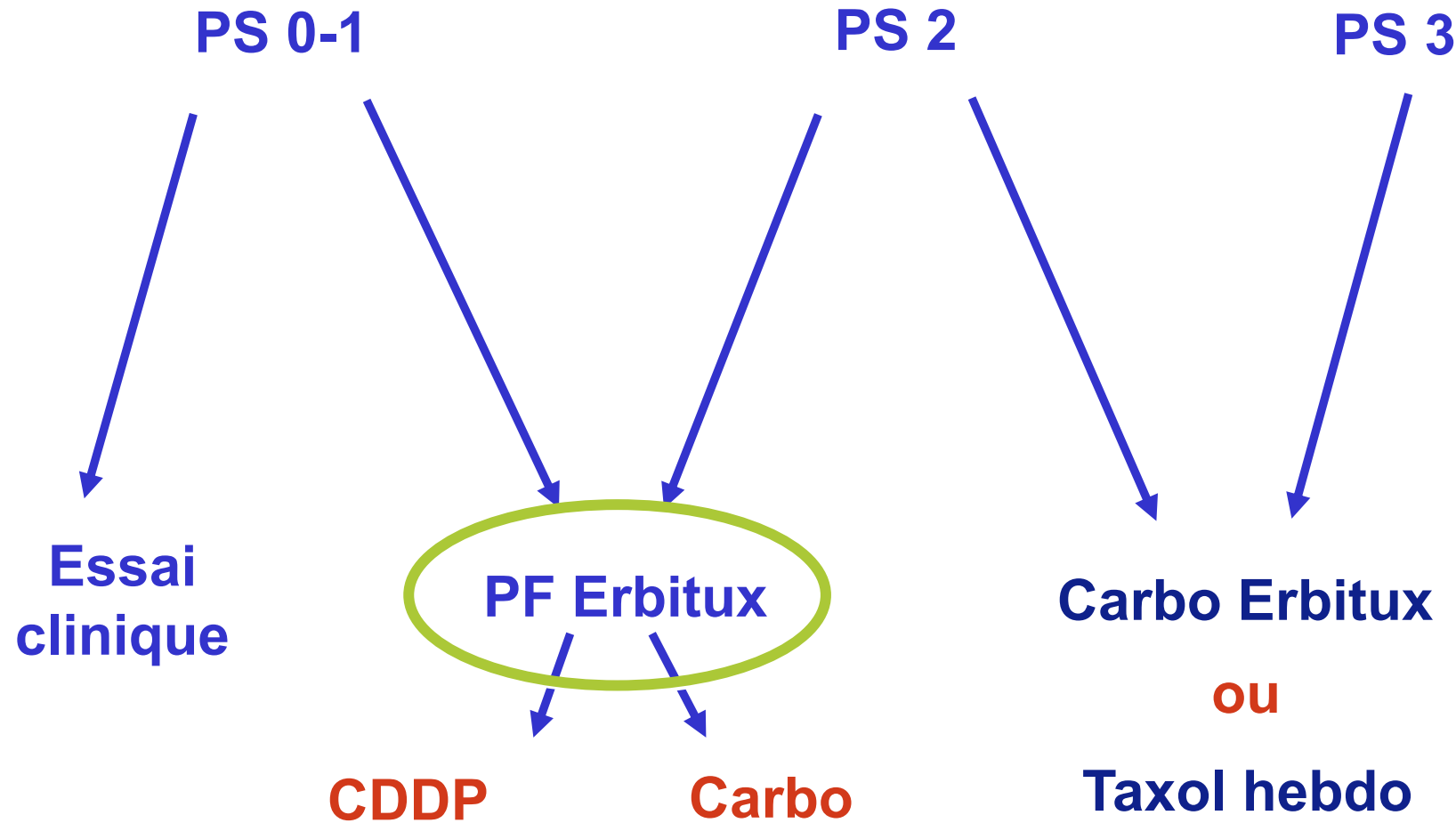
Quelle chimiothérapie de première ligne

7,4 mois – 10,1 mois
(IC 95% : 6,4-8,3)

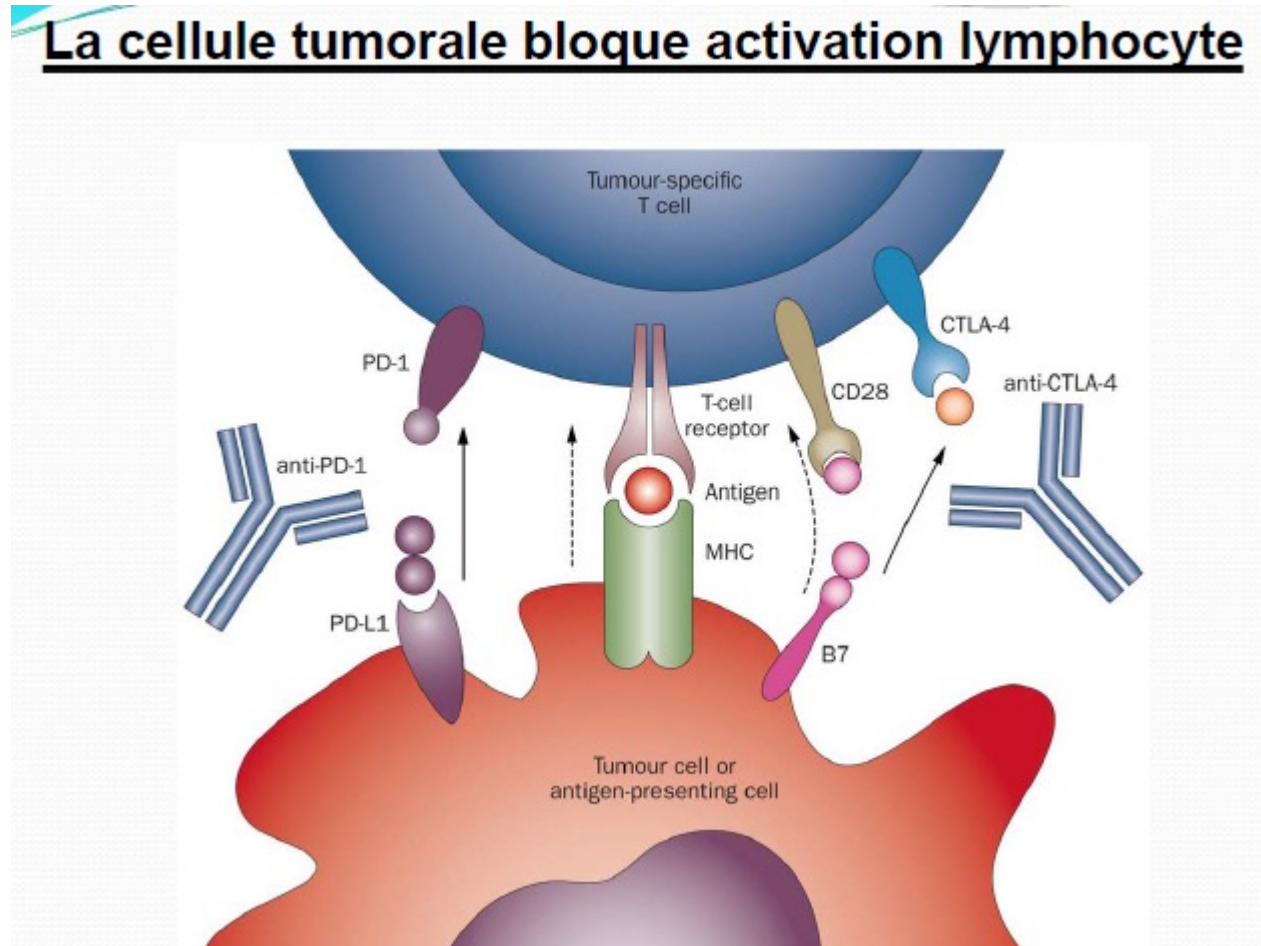


Vermorken. N Engl J Med 2007.

Première ligne



Quid de l'immunothérapie?

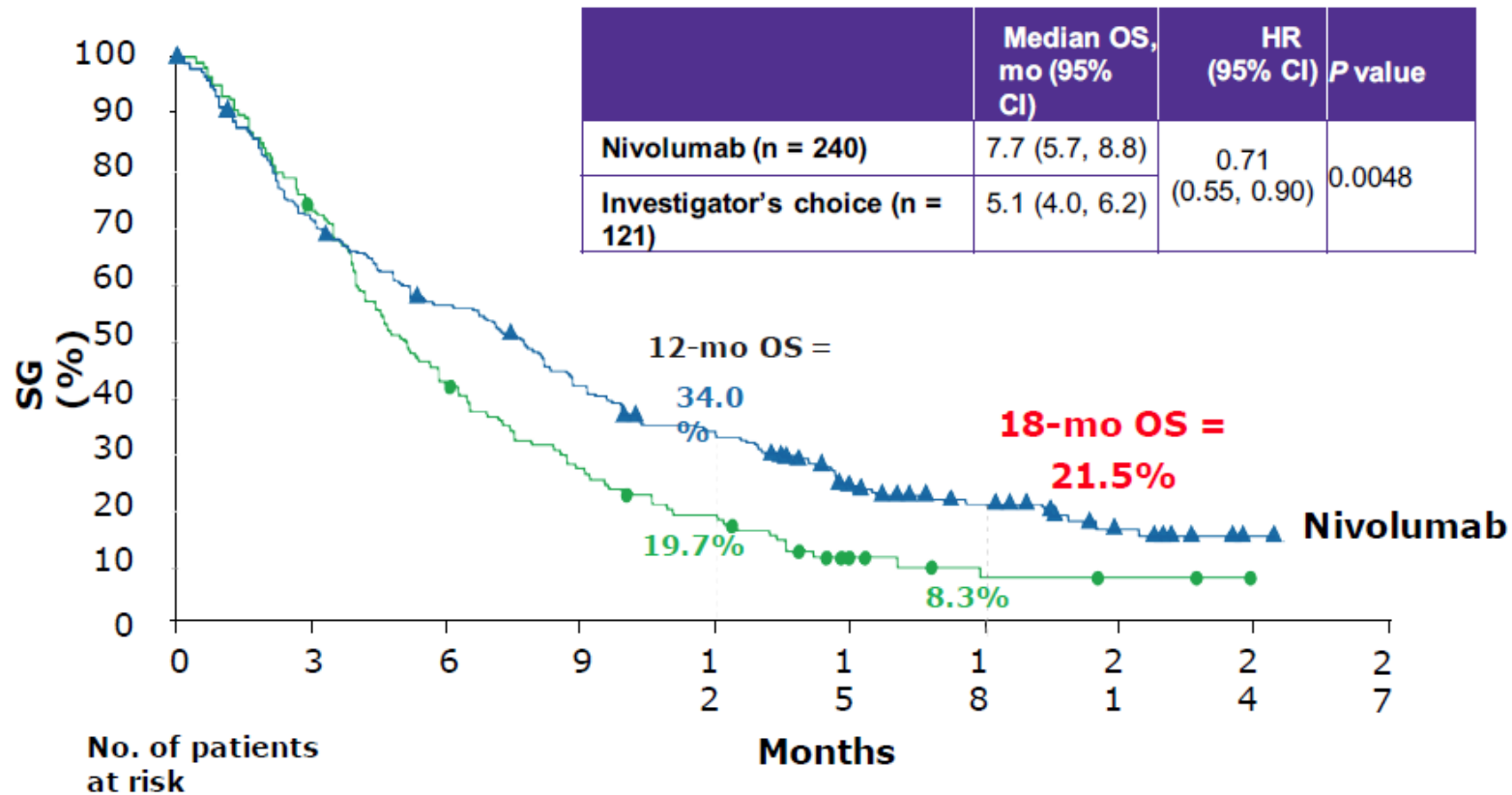


Activation des LT-CD8
entraîne la mort des cellules
tumoraux

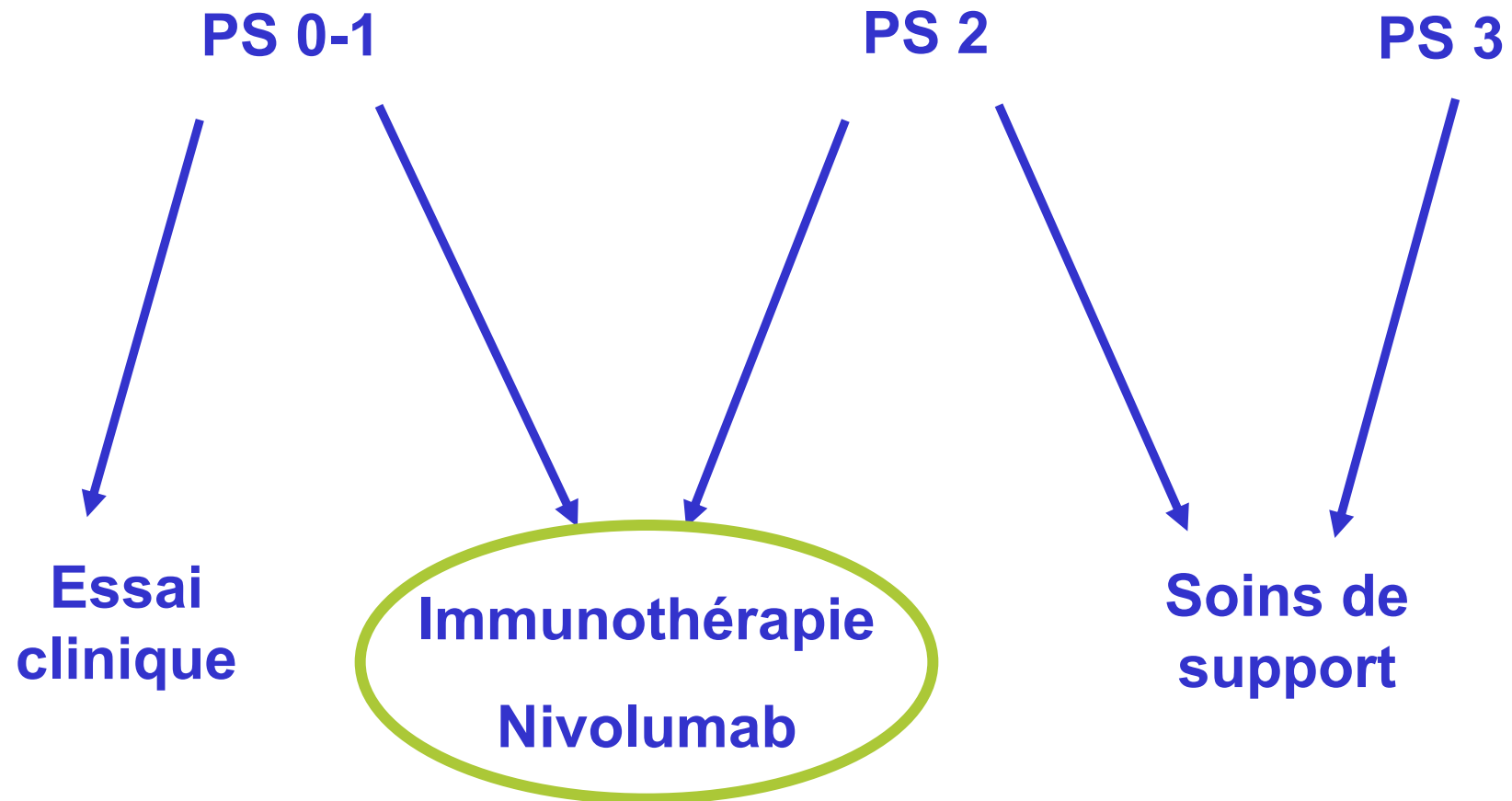
(lésions, apoptose ou suicide
programmé de la cellule)

Seconde ligne: immunothérapie

CheckMate 141 : actualisation



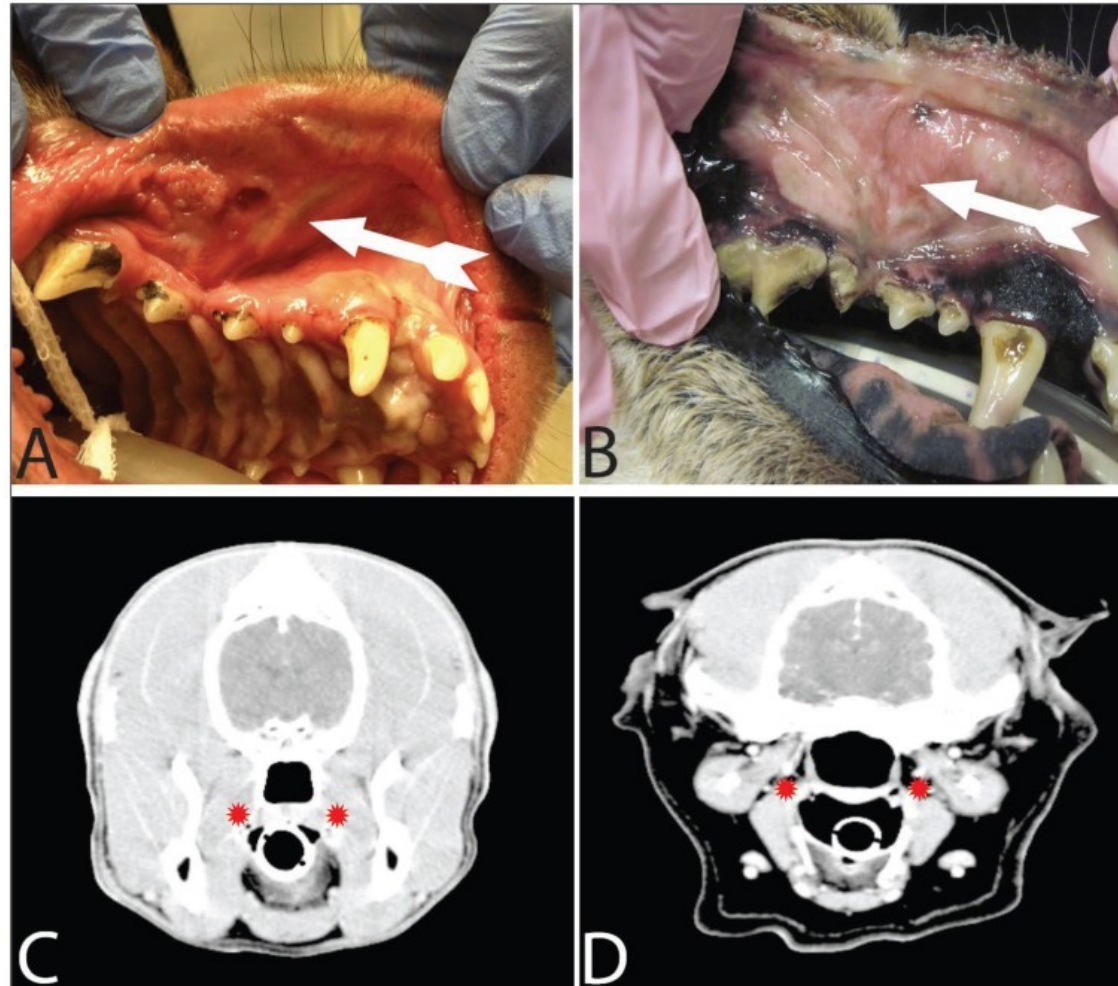
Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, et al. N Engl J Med. 2016 10;375(19):1856-67



Merci pour votre attention



Merci pour votre attention!



Rancilio, 2018