



**Radioterapia post-operatoria in pazienti con neoplasia localmente avanzata del distretto cervico-cefalico sottoposti a chirurgia demolitiva e ricostruzione con lembi: esperienza del gruppo oncologico testa-collo**

Colombo S.<sup>1</sup>, Baio A.<sup>1</sup>, Cavallini Francolini D.<sup>1</sup>, De Vecchi P.<sup>1</sup>, Squillace L.<sup>1</sup>, Deantoni C.L.<sup>1</sup>, Iacovelli N.A.<sup>1</sup>, Benazzo M.<sup>2</sup>, Bertino G.<sup>2</sup>, Occhini A.<sup>2</sup>, Porta C.<sup>3</sup>, Morbini P.<sup>4</sup>, Corbella F.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>S.C. Radioterapia Oncologica, <sup>2</sup>Clinica Otorinolaringoiatrica, <sup>3</sup>U.O. di Oncologia Medica, e <sup>4</sup>S.C. Anatomia Patologica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

**INTRODUZIONE**

Nei tumori squamocellulari del distretto cervico-cefalico, in presenza di una malattia localmente avanzata con neoplasia primitiva estesa e/o con coinvolgimento linfonodale multiplo, l'intervento chirurgico, per soddisfare criteri di radicalità, risulta essere altamente demolitivo, rendendosi pertanto necessaria la ricostruzione con lembi.

La radioterapia post-operatoria dopo intervento chirurgico radicale si è dimostrata capace di ridurre significativamente il rischio di recidiva locale nei casi ad alto rischio. I fattori di rischio per recidiva locale più largamente riconosciuti sono i margini chirurgici positivi o *close* (inferiori a 5 mm),

l'estensione extra-capsulare delle localizzazioni linfonodali e l'interessamento linfonodale multiplo. Fattori di rischio meno significativi ma potenzialmente importanti sono lo stadio III e IV, l'infiltrazione perineurale e l'invasione vascolare [1].

Presso la Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia è elevato l'interesse scientifico e clinico per questo tipo di carcinomi e sono presenti le competenze cliniche e tecnologiche per una cura corretta ed efficace. Dall'ottobre 2002 esiste il Gruppo Interdisciplinare per le Neoplasie del Distretto Cervico-Cefalico, che ha valutato tutti i pazienti oggetto del nostro studio.

Il presente lavoro raccoglie, elabora e discute i dati relativi a 27 pazienti giunti all'osservazione, nel periodo compreso fra gennaio 2003 e gennaio 2008, presso la Struttura Complessa di Radioterapia Oncologica della Fondazione. Tutti i pazienti in oggetto sono stati curati con chirurgia radicale e ricostruzione con lembi presso la Clinica Otorinolaringoiatrica, indi con radioterapia post-operatoria con intento curativo.

Lo scopo dello studio è di verificare l'integrazione tra la chirurgia demolitiva, la chirurgia ricostruttiva e la radioterapia in relazione alla sopravvivenza libera da malattia e alla tossicità acuta e cronica osservata, con particolare riferimento agli effetti sui lembi irradiati.

## **MATERIALI E METODI**

### ***Caratteristiche della popolazione di pazienti oggetto dello studio***

Sono stati presi in esame 27 pazienti affetti da carcinoma del distretto cervico-cefalico, giunti all'osservazione della Struttura Complessa di Radioterapia Oncologica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia, nel periodo compreso fra gennaio 2003 e gennaio 2008. Tutti i

pazienti in oggetto sono stati curati con chirurgia radicale e ricostruzione con lembi, seguita da radioterapia post-operatoria con intento curativo. La popolazione era composta da 23 soggetti di sesso maschile e da 4 di sesso femminile, di età compresa fra 48 e 75 anni (media 60.6 anni). In 12 casi il tumore era localizzato nel cavo orale, in 2 nell'orofaringe, in 8 nell'ipofaringe e in 5 nella laringe. Dal punto di vista istologico, si trattava in tutti i casi di carcinomi squamocellulari. Per la stadiazione della malattia è stato impiegato il sistema UICC TNM (VI edizione) [5], come mostrato nelle tabelle 1 e 2. Al momento della diagnosi e dell'inizio delle terapie nessun paziente presentava metastasi a distanza. Al momento della prima visita in Radioterapia, la metastatizzazione linfonodale era presente in 22 pazienti, monolaterale in 15 casi e bilaterale in 7 casi. I linfonodi coinvolti si trovavano in un unico livello in 8 casi, mentre in 14 casi era coinvolto più di un livello. I livelli linfonodali coinvolti erano distribuiti (nei casi in cui è stato possibile estrapolare il dato dalla documentazione istologica presente in cartella) come descritto nella tabella 3.

### ***Radioterapia***

Per tutti i 27 pazienti il trattamento radiante è stato effettuato con radioterapia tridimensionale conformazionale con frazionamento convenzionale di 2 Gy al giorno per 5 giorni alla settimana. Il trattamento radiante prevedeva lo stretto rispetto di numerosi parametri, essenziali per una corretta somministrazione della dose prescritta, elencati di seguito:

- *Posizionamento del paziente*: posizione supina (sono stati impiegati sistemi di immobilizzazione per il capo e per le spalle ovvero una maschera termoplastica a 5 punti).

- *Acquisizione delle immagini anatomiche*: TC per il piano di terapia effettuata con i medesimi accessori impiegati per il posizionamento; il paziente è stato allineato sui piani ortogonali con centratori laser. Le scansioni TC presentavano 5 mm di spessore, con avanzamento di 5 mm.
- *Volume da irradiare*: i riferimenti sono quelli di ICRU 50 [6] e 62 [7]; i PTV (volume bersaglio pianificato) sono chiaramente identificati (PTVI con sede di T e regioni laterocervicale bilaterali oppure PTVII con sede di T e regioni laterocervicale bilaterali e PTVI con sovra-dose sulla sede pregressa di T se margini chirurgici infiltrati, oppure sulla sede di N in caso di rottura capsulare).
- *Organi a rischio (OAR)*: gli OAR sono rappresentati da midollo spinale, parotide destra e sinistra, mandibola, apice del polmone destro e sinistro.
- *Procedure di simulazione*: è stata effettuata simulazione radiologica dei campi di terapia.
- *Verifiche*: sono effettuate per tutti i campi e devono essere ripetute per ogni modifica di campo.
- *Apparecchiature*: acceleratore lineare con fotoni di energia 6MV e 18 MV, elettroni da 9 MeV.
- *Prescrizione di dose*: PTV unico: 50-66 Gy, PTV I: 60-70 Gy, PTV II: 50-55.8 Gy.
- *Frazionamento della dose*: la dose è somministrata con frazionamento di 1.8-2 Gy per frazione, per 5 giorni alla settimana.

Per 17 pazienti sono stati definiti PTVII e PTVI; 10 pazienti sono stati curati con PTV unico.

***Organi a rischio***

Sono definiti nella fase di preparazione al piano di terapia: il midollo spinale in 27 pazienti, la parotide destra in 24 pazienti, la parotide sinistra in 24 pazienti, la mandibola in 20 pazienti, l'apice polmonare destro in 3 pazienti e l'apice polmonare sinistro in 4 pazienti.

***Durata della terapia***

Sono state somministrate in media 30.6 frazioni di radioterapia (range 25-37). La terapia ha avuto una durata media di 51.8 giorni (range 35-75).

**RISULTATI*****Risposte al termine della terapia e successivo recidive***

Al termine della terapia chirurgica e radiante in tutti i pazienti si è osservata remissione completa di malattia.

Per quanto riguarda i risultati a distanza, considerando il *follow-up* relativamente breve, si possono fornire i seguenti dati:

- Venti pazienti sono vivi e liberi da malattia (74.1% dei pazienti totali), con un *follow-up* medio di 25.9 mesi (range 2-63 mesi).
- Cinque pazienti (18.5% dei pazienti totali) hanno mostrato una recidiva del tumore nel sito di trattamento, dopo un periodo medio di 17.6 mesi (range 2-63).
- Un paziente (2.7% dei pazienti totali) ha presentato una recidiva alle stazioni linfonodali trattate, dopo un periodo di *follow-up* di 10 mesi.
- Un paziente (2.7% dei pazienti totali) ha presentato metastasi polmonari, dopo un periodo di *follow-up* di 14 mesi.

***Tossicità acuta***

Tutti i 27 pazienti inclusi nello studio sono risultati valutabili in termini di tossicità acuta secondo i criteri NCI-CTC v3.0 [8] (tabella 4).

***Tossicità tardiva***

I risultati a 6 mesi dalla fine della terapia sono stati rilevati in 25 pazienti valutabili (tabella 5). A 12 mesi dalla fine della terapia sono stati rilevati in 21 pazienti valutabili (Tabella 6). A 18 mesi dal termine della terapia sono stati rilevati in 17 pazienti valutabili (Tabella 7).

In nessun paziente si è verificata sofferenza o necrosi del lembo irradiato.

**DISCUSSIONE**

Nella terapia dei tumori localmente avanzati del distretto cervico-cefalico l'integrazione della chirurgia demolitivo-ricostruttiva con la radioterapia tridimensionale conformazionale postoperatoria è un approccio largamente impiegato e raccomandato dalle linee guida internazionali [1]. Il risultato che si ottiene infatti è un miglior controllo della malattia rispetto alle medesime tecniche usate singolarmente. La ricostruzione con lembi permette inoltre un ripristino della forma e della funzione degli organi interessati.

Secondo quanto riportato dal Registro Tumori della Società Italiana Registri Tumori, il tasso grezzo di sopravvivenza a 2 anni è del 65% nei maschi e del 70% nelle femmine [2]. Pur con le difficoltà e le inevitabili approssimazioni necessarie per il confronto, si può affermare che nella nostra casistica tale dato sia confermato, se non addirittura più incoraggiante. Se consideriamo infatti che il 74.1% dei pazienti trattati è vivo e libero da malattia dopo un *follow-up* medio di 25.9 mesi, possiamo concludere che questa terapia offre buone possibilità di successo nei tumori in stadio localmente avanzato.

Per quanto riguarda la tossicità, le problematiche registrate nel campione in studio non si discostano significativamente da quelle rilevabili in ogni paziente sottoposto a radioterapia nel distretto cervico-cefalico. In accordo con quanto segnalato anche nelle Linee guida dell'Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica (AIRO) [1], si sono verificati più frequentemente dermatiti e mucositi, con i sintomi a essa correlati: disfagia e odinofagia. Da segnalare anche rari casi di xerostomia, disgeusia, edema e un caso di trisma. La tossicità rilevata, valutata secondo i criteri NCI-CTC v3.0 [8] è sempre stata di grado lieve o moderato (grado I e II); solo in 2 casi si sono registrate mucosite e dermatite di grado III. Si può affermare quindi che la tossicità acuta rilevata nella nostra casistica è stata contenuta ed è risultata gestibile in regime ambulatoriale senza comportare interruzioni della terapia (solo un paziente ha interrotto la cura a causa della tossicità acuta, per un giorno).

La tossicità tardiva, nei pazienti per i quali è valutabile, è risultata ancora più contenuta e non ha comportato in nessun soggetto un deterioramento consistente della qualità della vita. L'evento tardivo registrato con la maggior frequenza è la xerostomia.

Per quanto riguarda gli effetti della radioterapia sul lembo irradiato, la complicanza più grave è la necrosi. Essa è causata da difetti della vascolarizzazione legati al confezionamento e alla trasposizione del lembo, ma si potrebbe ragionevolmente sospettare un aumento dell'incidenza di tale problematica dopo ricorso alla radioterapia post-operatoria. La letteratura non fornisce utili elementi di confronto ed è stato possibile reperire un solo studio avente come oggetto la radioterapia post-operatoria su lembi di grande pettorale [9], in pazienti operati per neoplasie cervico-cefaliche. Nei

60 pazienti in esame in quello studio non si sono verificati eventi di necrosi maggiore e solo nel 3% dei casi (2 pazienti) si sono sviluppati dei foci di necrosi puntiforme. Questo dato è in accordo con la nostra casistica che ha fornito risultati migliori: nei 27 pazienti dello studio non si sono verificati episodi di sofferenza nè tantomeno di necrosi del lembo irradiato, anche se il periodo di *follow-up* è per alcuni pazienti limitato.

|               | <b>T1</b> | <b>T2</b> | <b>T3</b> | <b>T4a</b> | <b>T4b</b> | <b>totale</b> |
|---------------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|---------------|
| <i>numero</i> | 1         | 11        | 7         | 8          | 0          | 27            |
| <i>%</i>      | 3,7       | 40,8      | 25,9      | 29,6       | 0          | 100           |

**Tabella 1.**

|               | <b>N0</b> | <b>N1</b> | <b>N2a</b> | <b>N2b</b> | <b>N2c</b> | <b>totale</b> |
|---------------|-----------|-----------|------------|------------|------------|---------------|
| <i>numero</i> | 5         | 6         | 2          | 8          | 6          | 27            |
| <i>%</i>      | 18,5      | 22,2      | 7,5        | 29,6       | 22,2       | 100           |

**Tabella 2.**

|               | <b>I</b> | <b>II</b> | <b>III</b> | <b>IV</b> | <b>V</b> |
|---------------|----------|-----------|------------|-----------|----------|
| <i>numero</i> | 7        | 15        | 13         | 7         | 2        |

**Tabella 3.**

|                   | <b>I GRADO</b> | <b>II GRADO</b> | <b>III GRADO</b> | <b>IV GRADO</b> |
|-------------------|----------------|-----------------|------------------|-----------------|
| <i>Mucosite</i>   | 6              | 10              | 2                | 0               |
| <i>Dermatite</i>  | 9              | 7               | 2                | 0               |
| <i>Disfagia</i>   | 13             | 1               | 0                | 0               |
| <i>Odinofagia</i> | 12             | 0               | 0                | 0               |
| <i>Xerostomia</i> | 3              | 0               | 0                | 0               |
| <i>Disgeusia</i>  | 2              | 0               | 0                | 0               |
| <i>Edema</i>      | 2              | 0               | 0                | 0               |
| <i>Trisma</i>     | 1              | 0               | 0                | 0               |

Tabella 4.

|                   | <b>I GRADO</b> | <b>II GRADO</b> | <b>III GRADO</b> | <b>IV GRADO</b> |
|-------------------|----------------|-----------------|------------------|-----------------|
| <i>Xerostomia</i> | 7              | 1               | 0                | 0               |
| <i>Disgeusia</i>  | 7              | 0               | 0                | 0               |
| <i>Disfagia</i>   | 6              | 0               | 0                | 0               |
| <i>Odinofagia</i> | 1              | 0               | 0                | 0               |
| <i>Fibrosi</i>    | 5              | 2               | 0                | 0               |
| <i>Edema</i>      | 8              | 3               | 0                | 0               |
| <i>Trisma</i>     | 1              | 0               | 0                | 0               |

Tabella 5.

|                   | <b>I GRADO</b> | <b>II GRADO</b> | <b>III GRADO</b> | <b>IV GRADO</b> |
|-------------------|----------------|-----------------|------------------|-----------------|
| <i>Xerostomia</i> | 8              | 1               | 0                | 0               |
| <i>Disgeusia</i>  | 8              | 0               | 0                | 0               |
| <i>Disfagia</i>   | 1              | 0               | 0                | 0               |
| <i>Odinofagia</i> | 0              | 0               | 0                | 0               |
| <i>Fibrosi</i>    | 6              | 0               | 0                | 0               |
| <i>Edema</i>      | 5              | 3               | 0                | 0               |
| <i>Trisma</i>     | 1              | 0               | 0                | 0               |

Tabella 6.

|                   | <b>I GRADO</b> | <b>II GRADO</b> | <b>III GRADO</b> | <b>IV GRADO</b> |
|-------------------|----------------|-----------------|------------------|-----------------|
| <i>Xerostomia</i> | 5              | 0               | 0                | 0               |
| <i>Disgeusia</i>  | 4              | 0               | 0                | 0               |
| <i>Disfagia</i>   | 0              | 0               | 0                | 0               |
| <i>Odinofagia</i> | 0              | 0               | 0                | 0               |
| <i>Fibrosi</i>    | 3              | 0               | 0                | 0               |
| <i>Edema</i>      | 2              | 3               | 0                | 0               |
| <i>Trisma</i>     | 0              | 0               | 0                | 0               |

Tabella 7.

## **RIASSUNTO**

Lo scopo di questo studio retrospettivo è stato quello di valutare l'efficacia e la tossicità acuta e tardiva dell'irradiazione post-operatoria in pazienti affetti da tumori del distretto cervico-cefalico localmente avanzati che erano stati sottoposti a chirurgia radicale e ricostruzione con lembi.

Nel periodo tra gennaio 2003 e gennaio 2008, 27 pazienti sono stati sottoposti a radioterapia conformazionale tridimensionale. I pazienti maschi erano 23 e 4 erano femmine con un'età media di 60.6 anni (range 48-75 anni).

Il tumore era localizzato al cavo orale in 12 pazienti (44.4%), nell'orofaringe in 2 pazienti (7.4%), nell'ipofaringe in 8 (29.6%) e nella laringe in 5 pazienti (18.5%). Tutti i tumori erano istologicamente carcinomi squamocellulari.

Alla stadiazione si trattava di T1N2b=3.7%, T2N0=11.1%, T2N1=11.1%, T2N2a=7.4%, T2N2b=3.7%, T2N2c=7.4%, T3N1=7.4%, T3N2b=11.1%, T3N2c=7.4%, T4aN0=7.4%, T4aN1=3.7%, T4aN2a=3.7%, T4aN2b=7.4%, T4aN2c=7.4%.

I lembi sono stati donati da: radio (25.9%), pettorale(18.5%), avambraccio (14.8%), digiuno (14.8%), fibula (11.1%) e platisma (3.7%).

Tutti i pazienti sono stati curati sul letto chirurgico e sui linfonodi cervicali bilateralmente (PTVII: 50-54 Gy). In 17 casi abbiamo definito inoltre il PTVI (fino a 66 Gy) che corrisponde al letto chirurgico se i margini di resezione erano infiltrati o ai linfonodi nel caso di rottura capsulare. La dose è stata somministrata in frazioni da 2 Gy al giorno per 5 giorni alla settimana.

Alla fine della terapia tutti i pazienti hanno ottenuto la remissione completa. Di questi il 74.1% ha mantenuto la remissione completa, dopo un *follow-up* medio di 25.9 mesi, il 18.5% ha mostrato una recidiva sulla sede del tumore primitivo, il 2.7% in sede linfonodale, e il 2.7% ha mostrato metastasi a distanza.

Durante la terapia abbiamo registrato mucositi, dermatiti, disfagia, odinofagia, xerostomia, edema del sottocutaneo e trisma di grado I o II; reazioni di grado III si sono riscontrate solo in 3 casi. Tutti i pazienti hanno completato la terapia.

Non è stata osservata alcuna tossicità tardiva rilevante durante il *follow-up*.

Nessun paziente ha mostrato alterazioni o necrosi del lembo.

In letteratura sono riportati pochi studi riguardo la ricostruzione con lembi e l'irradiazione postoperatoria. I nostri dati mostrano buoni risultati in termini di sopravvivenza libera da malattia e tossicità acute e tardive molto limitate, in particolare sui lembi irradiati.

### **SUMMARY**

The aim of this retrospective study was to evaluate the efficacy and acute and late toxicity of postoperative irradiation in patients affected by locally advanced head and neck cancer who underwent radical surgery with flap reconstruction.

From January 2003 to January 2008, 27 patients affected by locally advanced head-neck cancer, treated with radical surgery with flap reconstruction, underwent 3D conformational radiotherapy. Twenty-three were males and 4 were females with mean age of 60.6 years (range 48-75 years).

The cancer was placed in oral cavity in 12 patients (44.4%), in oropharynx in 2 patients (7.4%), in hypopharynx in 8 patients (29.6%) and in larynx in 5 patients (18.5%). All tumors were squamous.

At staging we found T1N2b=3.7%, T2N0=11.1%, T2N1=11.1%, T2N2a=7.4%, T2N2b=3.7%, T2N2c=7.4%, T3N1=7.4%, T3N2b=11.1%, T3N2c=7.4%, T4aN0=7.4%, T4aN1=3.7%, T4aN2a=3.7%, T4aN2b=7.4%, T4aN2c=7.4%.

The flaps were removed from radius (25.9%), pectoral (18.5%), forearm (14.8%), jejunum (14.8%), fibula (11.1%), thigh (11.1%) and platysma (3.7%).

All patients were treated on surgical bed and bilateral cervical nodes (PTVII: 50-54 Gy). In 17 cases we defined also a PTVI (up to 66 Gy) on surgical bed if lips were infiltrated or on nodal seat if there was capsular breaking. The dose was administered in fractions of 2 Gy for 5 days a week.

At the end of treatment, all patients obtained completed remission of disease (CR). Out of totality of cases we observed disease free survival (DFS): 74.1% with medium follow up of 25.9 months, primary tumour relapse: 18.5%, nodal relapse: 2.7%, and distant metastases incidence: 2.7%.

During treatment, G1-G2 mucositis, dermatitis, dysphagia, odynophagia, xerostomia, oedema and trismus were recorded but only two G3 events in 2 cases. All patients completed the treatment. No significant late toxicity was observed during the follow-up. None of the patients showed lip's necrosis or pain. Few studies about flap reconstruction and postoperative irradiation are reported in literature. Our data show good results in terms of disease-free survival rate and very limited acute and late toxicity, especially in irradiated flaps.

## BIBLIOGRAFIA

1. Gruppo di studio AIRO per i Tumori della Testa e del Collo. La Radioterapia dei Tumori della Testa e del collo: indicazioni e criteri guida. Documento AIRO, 2007
2. [www.registri-tumori.it](http://www.registri-tumori.it)
3. Hoffman HT, Karnell LH, Funk GF et al. The National Cancer Data Base report on cancer of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:951-962
4. Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT et al. Standardizing neck dissection terminology. Official report of the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;117:601-605
5. International Union Against Cancer (UICC). TNM-Classification of Malignant Tumours (6<sup>th</sup> Edition). *Wiley-Liss*, New York, 2002
6. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU report 50: prescribing, recording and reporting photon beam therapy. REPORT ICRU, Bethesda, 1993
7. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU report 62: prescribing, recording and reporting photon beam therapy. REPORT ICRU, Bethesda, 1999

8. [www.ctep.cancer.gov](http://www.ctep.cancer.gov)
9. Chew CT, Stanley R, Peck R et al. Pectoralis major myocutaneous flap reconstruction in head and neck surgery--experience with 60 cases. *Annals of the Accademy of Medicine* 1991;20(5):570-580
10. Dandapat MC, Muckherjee LM, Mishra SB et al. Management of oral cancer in late stages: a review. *J Indian Medical Association* 1992; 90(6):153-155
11. Ruark DS, Mcclairen WC, Schlehaider UK et al. Head and neck reconstruction using the platysma myocutaneous flap. *American Journal of Surgery* 1993;165(6):713-719