

Ruolo della radioterapia in oncologia cervico-cefalica e nuovi protocolli terapeutici

Modena 16 settembre 2005

P. Ponticelli

U.O. Radioterapia Ospedale San Donato - Arezzo

Argomenti:

1. Confronto chirurgia vs. radioterapia nei tumori laringei glottici limitati (T1-T2 N0)
2. Radioterapia postoperatoria nei tumori della testa e del collo: standard attuali
3. Protocolli di preservazione della laringe (radioterapia +/- chemioterapia) nei tumori laringei ed ipofaringei avanzati.

1. Confronto chirurgia vs. radioterapia nei tumori laringei glottici limitati (T1-T2 N0)

Opzioni terapeutiche:

- Radioterapia radicale
- Laringectomia parziale
- Resezione laser

Casistica University of Florida

Presentazione casistica

- 519 pazienti affetti da carcinoma squamocellulare laringeo glottico in stadio T1-T2 N0 trattati dal '64 al '98.
- Età mediana = 63 anni (22-86)
- Dose radioterapia (mediana) = 63 Gy
- Follow up mediano = 9,87 anni
- Sopravvivenza globale a 5 anni = 79%
- Sopravvivenza causa specifica a 5 anni = 96%

Casistica University of Florida

Controllo locale per stadio

	Contr. locale	C.L. definitivo	C.L. con preserv. voce	Controllo su N
T1a	95%	98%	95%	99%
T1b	94%	98%	95%	99%
T2a	82%	96%	82%	95%
T2b	70%	96%	76%	87%

Casistica University of Florida

Recidive locali e chirurgia di recupero

19 nei T1 (6%) trattate con: 7 emilaringectomie (4 con successo)

11 laringectomie (7 con successo)

1 rifiuto ulteriori terapie

51 nei T2 (22%) trattate con: 2 nessuna terapia (inoperabili)

49 chirurgia di recupero:

- 7 emilaringectomie (4 con successo)

- 42 laringectomie (36 con successo)

Casistica Arezzo

- 178 pazienti in stadio T1-2 N0 con follow up mediano di 4,2 anni
- 26/178 (14,6%) recidive locali
- Sopravvivenze crude: OS= 64%, DFS = 82%, DSS= 92 %
- Sopravvivenze attuariali:

	5 anni	10 anni
OS	71 %	41 %
DFS	80 %	71 %
DSS	90 %	84 %

Confronto qualità della voce

Anche gli studi più recenti confermano la miglior qualità della voce dopo radioterapia radicale rispetto alla chirurgia.

Es.:

Casistica di Novara: 57 pazienti analizzati dopo radioterapia (27) o dopo cordectomia laser (30): tutti i parametri di valutazione della qualità della voce sono a favore della radioterapia.

(Krengli M et al., 2004)

Confronto RT/CHIR nei tumori glottici limitati: studi di pattern of care

International survey of pattern of care (O'Sullivan B et al., 1994):

Interviste a 1649 specialisti otorinolaringoiatri e radioterapisti di diverse nazionalità (Canada, USA, UK, Australia, Scandinavia) sulla gestione dei tumori della laringe.

Questionari ritornati = 1246 (75,5%) dei quali validi per l'analisi: 961 (551 otorinolaringoiatri e 410 radioterapisti)

Totale (%) delle preferenze di trattamento in rapporto allo stadio nei t. glottici

	RT	Chirurgia conservativa	Laringectomia totale
T1	86,6%	13,4%	0%
T2	91,4%	7,7%	1,9%
T2 avanzato	88%	5,3%	6,7%
T3	71,9%	11,4%	16,7%
T4	23,6%	0,1%	76,3%

Confronto RT/CHIR nei tumori glottici limitati: studi di pattern of care

Confronto Ontario (Canada) e SEER (USA): rispettivamente 2324 e 5715 pazienti trattati dal '82 al '91. La radioterapia è il trattamento di prima scelta in entrambe le aree, ma viene realizzata più spesso in Ontario che in USA (84,4% vs. 63,2%): nonostante ciò, non è stata osservata nessuna differenza di sopravvivenza, né di % di laringectomie.

(Groome PA, 2000)

Chirurgia vs. RT nei t. laringei glottici limitati

T1-T2 N0: Conclusioni

- Il controllo locale ottenibile con la radioterapia radicale è sovrapponibile a quello offerto dalla chirurgia
- La qualità della voce è significativamente migliore dopo radioterapia
- Il recupero chirurgico delle recidive dopo radioterapia è effettuabile con successo nella maggior parte dei casi, anche se spesso è stata necessaria una laringectomia totale
- Esiste ampio consenso nel trattare questi casi in prima istanza con radioterapia, riservando la chirurgia all'eventuale recupero della recidive, e, negli studi di pattern of care, non risultano differenze di sopravvivenza tra i pazienti trattati con le due modalità

2. Radioterapia postoperatoria: standard attuali

- Fattori di rischio
- Impatto della sola radioterapia postoperatoria
- Confronto radioterapia vs. radiochemioterapia

Fattori di rischio

- Margini inadeguati
- Interessamento linfonodale extracapsulare
- Interessamento linfonodale multiplo

Radioterapia postoperatoria

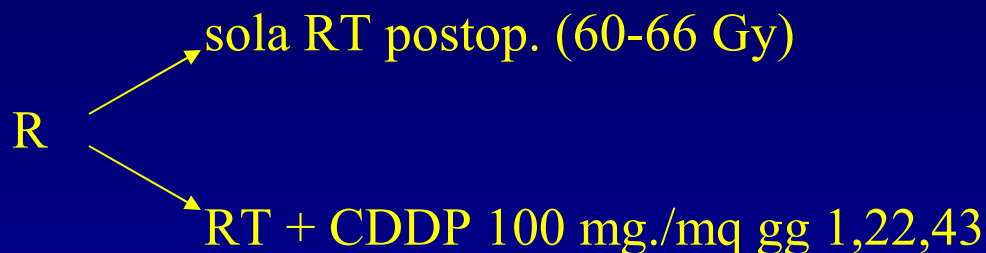
- La radioterapia dopo chirurgia radicale nei pazienti in stadio III-IV è in grado di ridurre significativamente le recidive locali se i margini erano negativi (Vikram B et al., 1984) e se vengono usate dosi adeguate (intorno ai 60 Gy).
- Radioterapia postoperatoria meglio della preoperatoria (trial RTOG).

Radioterapia + chemioterapia

- L'aggiunta di 3 cicli di chemioterapia (PF) prima della radioterapia ha dimostrato di ridurre la % di metastasi a distanza, ma di non migliorare la OS né la DFS (Trial Intergruppo) (Laramore GE et al., 1992)
- I primi trial che prevedevano l'aggiunta di chemioterapia concomitante a radioterapia postoperatoria hanno dimostrato miglior controllo loco-regionale, miglior DFS, ma meno evidente il vantaggio in termini di OS nel braccio di terapia combinata, che provoca anche una più elevata % di effetti collaterali severi (Bachaud GM et al., 1991; Haffty BG et al., 1993)

Trial RTOG

459 pazienti operati dal 1995 al 2000 ad alto rischio di recidiva.



Follow up mediano 45,9 mesi

RISULTATI:

- controllo loco-regionale significativamente migliore nel braccio della terapia combinata (controllo locale a 2 anni = 82% vs 72%)
- DFS significativamente migliore nel braccio della terapia combinata
- OS: nessuna differenza significativa
- Tossicità acuta \geq G3 significativamente maggiore nel gruppo della terapia combinata (77% con 4 morti tossiche vs. 34%)

Cooper JS et al.,

2004

Trial EORTC

334 pazienti operati in maniera radicale per neoplasie del cavo orale, orofaringe, ipofaringe, laringe in stadio III-IV con la eccezione dei pT3N0R0.



Follow up mediano = 60 mesi

Bernier J. et al,

2004

Risultati trial EORTC

- EFFETTI COLLATERALI ACUTI di grado ≥ 3 : 41% nel gruppo RT-CT vs. 21% nel gruppo RT ($p=0.001$)
- P.F.S. significativamente in favore del gruppo RT-CT: 47% vs. 36% a 5 anni ($p=0.02$)
- O.S. significativamente a favore del gruppo RT-CT: 53% vs. 40% a 5 anni ($p=0.04$)
- RECIDIVE LOCO-REGIONALI: significativamente meno nel gruppo RT-CT: 18% vs 31% a 5 anni ($p=0.007$)
- METASTASI A DISTANZA E SECONDI TUMORI: nessuna differenza significativa
- COMPLICANZE TARDIVE: nessuna differenza significativa

2. Radioterapia postoperatoria: standard attuali. Conclusioni

- La radioterapia riduce la probabilità di recidiva loco-regionale in presenza di fattori di rischio: margini, interessamento linfonodale extracapsulare e numero linfonodi interessati
- L'aggiunta della chemioterapia concomitante alla radioterapia migliora il controllo locale, la DFS e anche la OS, con un incremento di tossicità acuta, mentre non viene modificata significativamente quella ritardata
- L'associazione RT + chemioterapia con CDDP 100 mg/mq gg. 1,22,43 oggi deve essere considerata lo standard
- In corso trial per sperimentare l'efficacia di altre combinazioni chemioterapiche: es. protocollo dell'INT Milano (PF vs CDDP basse dosi i.c. protratta)

3. Preservazione della laringe nei tumori laringei ed ipofaringei localmente estesi

Tema molto dibattuto per le seguenti considerazioni:

- differenze geografiche
- per alcuni si rischia di diminuire la probabilità di sopravvivenza
- difficoltà a confrontare le casistiche chirurgiche e radioterapiche

Sola RT per la preservazione della laringe

- In USA utilizzata in casi selezionati favorevolmente (T3 o T4 N0-1): controllo locale a 5 anni dal 48% al 62%, a seconda della sede e dello stadio
- In Canada e in UK estesamente utilizzata la politica del RRSS (radical radiotherapy and surgery for salvage) con % di controllo locale a 5 anni del 45%-56% nei T3-4 N0.
- Mancato controllo locale frequentemente associato allo stadio T4 esteso con interessamento dei tessuti molli, interessamento cartilagineo, necessità di tracheotomia, esteso interessamento dello spazio preepiglottico o della base della lingua.

Associazione radioterapia/chemioterapia per la preservazione della laringe.

Tre modalità

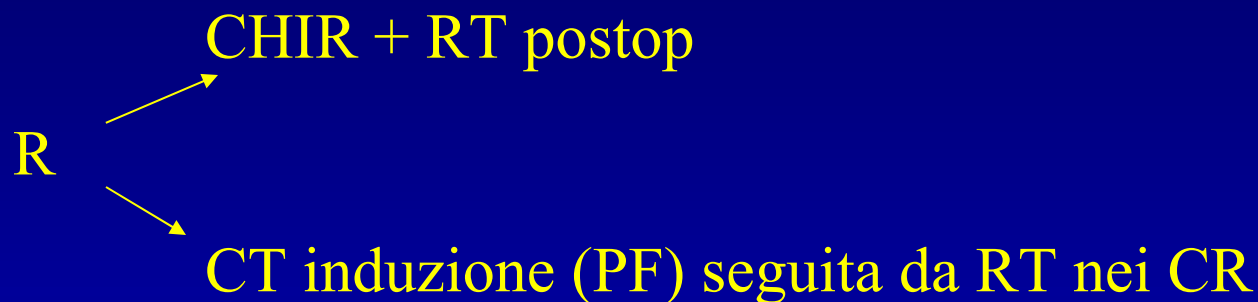
- Chemioterapia neoadiuvante seguita da radioterapia radicale
- Radio/chemioterapia concomitante
- Chemioterapia neoadiuvante seguita da radio/chemioterapia concomitante

Tre trial randomizzati fondamentali

- EORTC trial = confronto chirurgia + radioterapia vs. chemioterapia di induzione seguita da radioterapia nei tumori ipofaringei avanzati (Lefebvre JL, 1996)
- VALSG trial (NEJM, 1991) = confronto tra chirurgia + radioterapia vs. chemioterapia di induzione seguita da radioterapia nei tumori glottici e sopraglottici in stadio III-IV resecabili
- Intergroup Trial R91-11 = confronto tra chemioterapia di induzione seguita da radioterapia vs. radiochemioterapia vs. sola radioterapia nei tumori glottici e sopraglottici in stadio III-IV resecabili (Forastiere AA et al, NEJM, 2003)

EORTC trial

202 pazienti con tumori ipofaringei resecabili

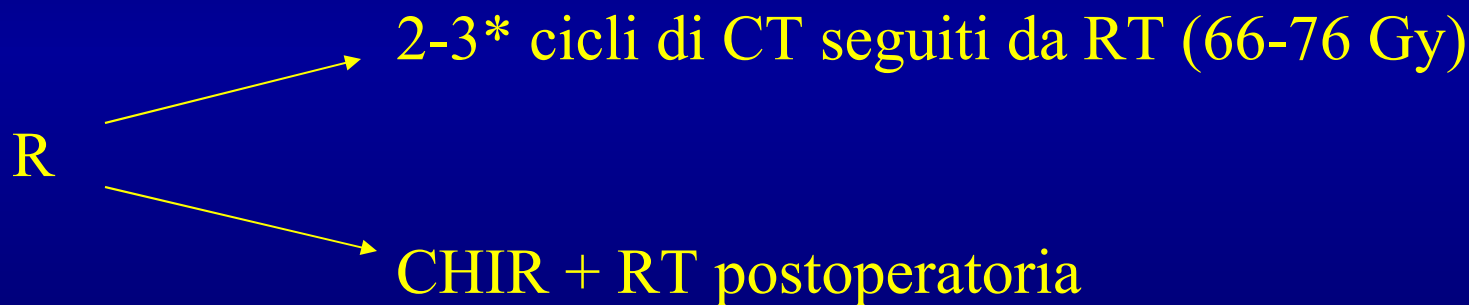


A 3 anni miglior sopravvivenza nel braccio CT+RT: 57% (44 mesi) vs. 43% (25 mesi). Questa differenza non è più apprezzabile dopo 5 anni (prob. per ritardo di comparsa delle metastasi nel braccio con chemioterapia).

Probabilità di preservazione d'organo nei CR = 64%

VALSG trial

332 pazienti con carcinoma laringeo glottico o sopraglottico in stadio III-IV resecabili



* CDDP 100 mg/mq g. 1 + 5FU 1000 mg/mq/die i.c. gg. 1-5 ogni 3 sett.

Terzo ciclo se PR o CR dopo 2 cicli, altrimenti cross over

78% dei pazienti sottoposti al programma completo del braccio di studio; 16% passati a chirurgia per R<RP; 6% deceduti o rifiuto.

Risultati VALSG trial

- Sopravvivenza a 2 anni = 68% in entrambi i gruppi di pazienti
- Diverse modalità di ripresa di malattia: nel braccio con CT più riprese locali ($p = 0.0005$) e meno metastasi a distanza ($p = 0.016$).
- In 59 pazienti (36%) del gruppo con CT si è resa necessaria una laringectomia di salvataggio
- I pazienti a maggior rischio di ricaduta erano i T4 e gli N2-3: laringectomia nel 56% dei T4 in confronto al 29% dei T1-3

Risultati VALSG trial: analisi fattori predittivi di risposta a CT, preservazione d'organo e sopravvivenza

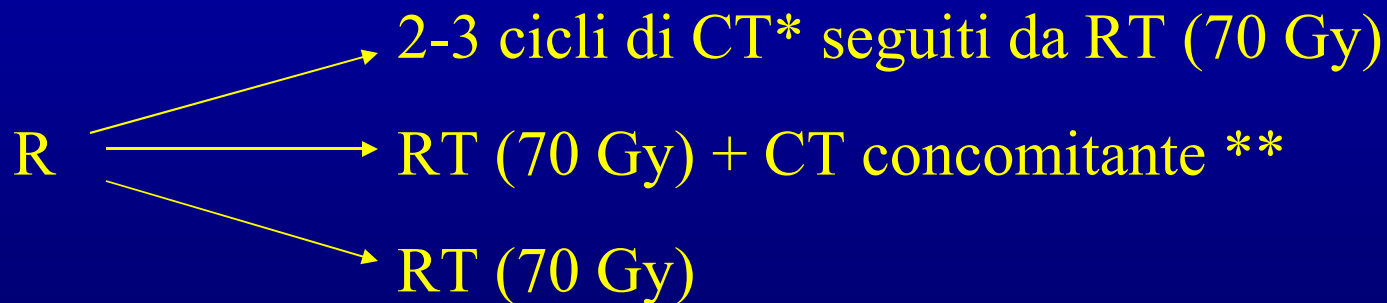
- Per la risposta alla CT significativo alla multivariata lo stadio T (T1-3 vs. T4)
- Per la preservazione d'organo sono fattori predittivi indipendenti: stadio T , iperespressione della p53, elevato indice proliferativo nucleare
- La estesa area tumorale e l'N+ sono fattori predittivi di minor sopravvivenza ma solo all'univariata.

Risultati VALSG trial: analisi qualità della vita

- Dal punto di vista della comunicazione, punteggi significativamente superiori a 6,12 e 24 mesi nel gruppo con laringe preservata, anche se la stragrande maggioranza dei pazienti laringectomizzati riesce a comunicare vocalmente
- Nessuna differenza significativa dal punto di vista della deglutizione e della alimentazione

Intergroup R91-11 trial

547 pazienti con carcinoma laringeo glottico o sopraglottico in stadio III-IV resecabili e candidati a laringectomia totale.
Venivano esclusi i T1 e i T4 estesi a superare la cartilagine tiroidea o estesi per > 1 cm. nella base della lingua.



* CDDP 100 mg/mq g. 1 + 5FU 1000 mg/mq/die i.c. gg. 1-5 ogni 3 sett.

** CDDP 100 mg/mq gg. 1, 29 e 43

Intergroup R11-91 trial: Risultati a 2 anni

	CT induz	RT/CT concom	Sola RT
Preservazione laringe	72% (p=0.005)	84%	67% (p<0.001)
Controllo LR	64% (p=0.004)	80%	58% (p<0.001)
Metastasi a distanza	9%	8%	16%
Sopravvivenza	76%	74%	75%

Intergroup R91-11 trial: tossicità e valutazione qualità della vita

- Tossicità acuta maggiore nel gruppo della RT/CT concomitante
- Effetti tossici tardivi di grado 3-4 = 24% nel gruppo 1, 30% nel gruppo 2 e 36% nel gruppo 3
- Totale effetti tossici severi (acuti e cronici) = 81% nel gruppo 1, 82% nel gruppo 2 e 61% nel gruppo 3
- Nessuna differenza nella capacità di parlare tra i pazienti dei tre gruppi a 12 e 24 mesi
- A 1 anno dieta semiliquida nel 9% del gruppo 1, 23% del gruppo 2 e 15% del gruppo 3; impossibilità a deglutire rispettivamente nello 0%, 3% e 3%. Nessuna differenza a 2 anni.

Intergroup R91-11 trial: laringectomia di salvataggio

- 129 laringectomie di salvataggio (LS), così distribuite nei tre gruppi in studio: 1 = 28%, 2 = 16% e 3 = 31% ($p = 0.002$). Di queste 7 LS (5%) per aspirazione o necrosi.
- Complicazioni di vario grado dopo LS dal 52% al 59%, senza differenze significative tra i 3 gruppi. Le fistole faringo-cutanee si sono verificate in minor numero nei pazienti del braccio 3 (15%) e in maggior numero in quelli del braccio 2 (30%) ($p = 0.05$).
- La OS a 2 anni è stata: 69% (braccio 1), 71% (braccio 2) e 76% (braccio 3).

Casistica di Arezzo

- 35 pazienti con neoplasia laringea o ipofaringea in stadio III-IV operabili con intervento demolitivo, trattati dal 1995 al 2004 con radio-chemioterapia concomitante. Follow up mediano = 3,3 anni
- Radioterapia fino a 66-70 Gy
- Chemioterapia Cisplatino (o Carboplatino) + 5FU
- Risposte complete = 28/35 (80%)

Dei 7 pazienti che non hanno ottenuto la RC:

- 1 recuperato con chirurgia
- 5 deceduti per malattia
- 1 vivente con malattia

Casistica di Arezzo: Risultati

- Sopravvivenza globale attuariale a 2 anni = 61%
- Sopravvivenza disease free attuariale a 2 anni = 67%
- Controllo locale attuariale a 2 anni = 71%
- Dei 28 pazienti che hanno ottenuto la RC:
 - 2/28 recidive locali
 - 1/28 recidiva locale + metastasi a distanza
 - 4/28 metastasi a distanza
 - 3/28 deceduti per altra causa
- Tossicità ritardata grave (che ha richiesto la tracheostomia) in assenza di malattia = 2/28

Protocollo radio-chemioterapico per la conservazione d'organo nei tumori laringei ed ipofaringei estesi (Stadi III e IV) operabili - Studio Osservazionale -

Coordinatori dello studio: E. Cellai (Firenze), P. Ponticelli
(Arezzo)

Centro raccolta dati: *Arezzo*

Contatti : radioterapia@usl8.toscana.it
l.lastrucci@usl8.toscana.it

Centri partecipanti

- Arezzo
- Brescia
- Cremona
- Città di Castello
- Firenze
- Grosseto
- Livorno
- Lucca
- Massa Carrara
- Modena
- Perugia
- Pisa
- Pistoia
- Siena

Criteri di inclusione

- Età < 75 aa.
- Carcinoma squamocellulare della laringe o ipofaringe in stadio III-IV potenzialmente operabili con intervento demolitivo
- PSK \geq 70%
- Conta neutrofili $\geq 1.5 \times 10^9/L$, Globuli bianchi $\geq 3.5 \times 10^9/L$, Piastrine $\geq 100 \times 10^9/L$, Hb $\geq 10g/dL$; funzionalità renale: creatinina ≤ 1.2 mg/ml, funzionalità epatica: bilirubina sierica < 1.25 x limite normale superiore, AST/ALT $< 2,5$ x limite normale superiore
- Condizioni nutrizionali, situazione polmonare, cardiaca considerate adeguate a tollerare il programma terapeutico.
- Nessuna gravidanza o allattamento in atto
- Consenso informato, specificando che si tratta di una scelta terapeutica alternativa alla chirurgia. Ogni Centro utilizzerà il proprio modulo di consenso informato.

Criteri di esclusione:



- malattie intercorrenti che potrebbero interferire con la chemioterapia o la radioterapia come infezione da HIV, insufficienza cardiaca, IMA entro 6 mesi, infezioni attive, compromissione polmonare e/o epatica e/o renale grave);
- pregressa radioterapia nel distretto testa-collo;
- altra neoplasia pregressa o sincrona escluso i tumori della pelle non melanoma ed il ca. in situ del collo dell'utero;
- metastasi a distanza
- T4 con estesa invasione della cartilagine tiroidea e sconfinamento ai tessuti molli;
- tumori suscettibili di intervento chirurgico conservativo
- tumori inoperabili per estensione di T e/o di N;
- neuropatia periferica sintomatica;
- alterazioni neuro-sensoriali dell'udito clinicamente significative che potrebbero essere esacerbate dalla terapia con cisplatino;
- Condizioni generali scadenti (PSK < 70%)

Sintesi dello schema terapeutico

RADIOTERAPIA: fino a 70 Gy sul PTV1 con frazionamento convenzionale (2 Gy x 5/ settimana), tecnica conformazionale 3D

CHEMIOTERAPIA: Cisplatino 30 mg/mq settimanale

Casi arruolati

Brescia	=	8
Carrara	=	7
Arezzo	=	4
Livorno	=	3
Firenze	=	1
Pistoia	=	1

3. Protocolli di preservazione d'organo: Conclusioni

- Un programma di preservazione d'organo può essere offerto ai pazienti, in alternativa alla chirurgia demolitiva, senza compromettere la probabilità di sopravvivenza
- La radio/chemioterapia concomitante risulta essere la più efficace nell'ottenimento del controllo locale e quindi della preservazione d'organo
- La laringectomia di salvataggio è fattibile anche se le complicazioni non sono trascurabili
- La associazione della chemioterapia alla radioterapia aumenta la tossicità acuta del trattamento (necessario gruppo di lavoro multidisciplinare ben coordinato), non sembra aumentare i danni a distanza

Prospettive future

- Ridurre la tossicità attraverso un più largo utilizzo delle più sofisticate tecniche di radioterapia (es. IMRT)
- Confronto tra radio-chemioterapia concomitante e CT induzione seguita da radio-chemioterapia concomitante
- Confronto tra chirurgia e radio-chemioterapia concomitante ?
- Nuovi farmaci