



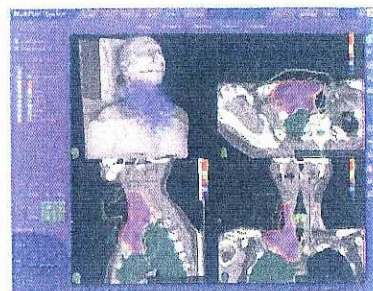
## Il CyberKnife nel trattamento delle lesioni localmente recidive della testa e del collo: la questione della re-irradiazione

Eric Lartigau, MD, Professore e Primario, Reparto di Radioterapia  
Oscar Lambret Cancer Centre, Lille Francia

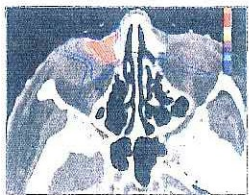
Nonostante i progressi registrati con i trattamenti locali (chirurgia, radioterapia) e sistemici (chemioterapia, terapie mirate), gli insuccessi loco-regionali (recidive sul sito trattato o nei vicini linfonodi) rimangono una questione aperta in oncologia. Nel caso dei tumori della testa e del collo, gli insuccessi possono dare luogo alla comparsa di una seconda o terza lesione primaria. Nei pazienti in cui il trattamento non ha avuto successo, uno dei limiti principali è la possibilità di re-irradiazione dei tessuti normali precedentemente irradiati<sup>1</sup>. Tuttavia le recidive, o tumori secondari, possono essere neutralizzate con una re-irradiazione a dose completa<sup>2-4</sup>. La ripetizione del trattamento richiede la precisa definizione del bersaglio e degli organi a rischio mediante le moderne tecniche di imaging (TAC, RM, PET) in modo da poter applicare una nuova dose di cura su un volume quanto più possibile circoscritto.

Alcuni studi recenti confermano la fattibilità della re-irradiazione allo scopo di curare tumori ORL recidivi, essenzialmente rinofaringei<sup>7,10</sup>. Sono disponibili solo pochi studi retrospettivi sulla re-irradiazione stereotassica. Pai *et al.*<sup>8</sup> hanno trattato 36 pazienti associando la radioterapia esterna (dosi totali da 20 a 60 Gy) ed un boost radiochirurgico (8 - 20 Gy monodose) su tumori con volumi da 3.6 a 25 cm<sup>3</sup>. La sopravvivenza complessiva a 5 anni è stata del 49% al follow-up mediano di 22,1 mesi. Lee *et al.*<sup>9</sup> hanno utilizzato la radiochirurgia per ritrattare 8 pazienti che presentavano 16 recidive maligne delle ghiandole salivari alla base del cranio. La sopravvivenza mediana è stata di 21 mesi e tutti i pazienti hanno indicato un'attenuazione del dolore.

Per le recidive ORL al di fuori del rinofaringe o della base del cranio, i dati recentemente pubblicati associano spesso chemioterapia e radioterapia.



La distribuzione della dose con il CyberKnife in un paziente che presenta un tumore recidivo della testa-collo precedentemente irradiato.



I dati di Chicago<sup>5</sup> mostrano 29 pazienti trattati con radioterapia (dosi cumulative da 74.4 a 156.4 Gy) associata a chemioterapia basata su gemcitabina, paclitaxel e 5 FU. Al follow-up mediano di 19,1 mesi, la sopravvivenza a 5 anni è del 34,5% ed il controllo locale del 54,5%. Nei dati dell'Istituto Gustave Roussy, ripubblicati nel 2001<sup>2</sup>, la sopravvivenza a 4 anni è del 43%, da confrontarsi con la sopravvivenza a 3 anni del 18% dei dati di Hehr *et al.*<sup>3</sup>.

La precisione di individuazione del bersaglio e la capacità di applicare distribuzioni complesse della dose rendono il CyberKnife un sistema perfetto per applicare con estrema precisione la dose di trattamento su un'area ben delimitata. Il progetto CyberKnife Nord-Ovest (Lille, Francia) ha sviluppato un programma per la

re-irradiazione dei tumori della testa e del collo. Tra il 14 giugno 2007 e il 10 marzo 2008 sono stati trattati 16 pazienti per un tumore recidivo alla testa o al collo nell'ambito di uno studio di fattibilità. Tutti i pazienti erano stati precedentemente irradiati nell'ambito di un trattamento stereotassico (dose media: 58 Gy); tra l'insorgenza del tumore primario e la recidiva si è registrato un intervallo medio di 3,7 anni. I pazienti avevano un'età media di 51 anni (da 22 a 66 anni). Conformemente al protocollo, è stata associata una dose totale di 36 Gy (6 frazioni da 6 Gy applicate in 12 giorni) al cetuximab (450 mg/m<sup>2</sup> in una unica soluzione, seguiti da 250 mg/m<sup>2</sup> in 4 successive dosi settimanali), iniziato una settimana prima e concluso 2 settimane dopo l'ultima frazione di trattamento con il CyberKnife. Il volume bersaglio clinico (CTV) era il volume tumorale (GTV) con un margine di 5 mm, e il volume bersaglio da trattare (PTV) era equivalente al CTV. Il GTV era di 74 cm<sup>3</sup>. Il trattamento è stato ben tollerato, con due soli casi di

interruzione (5 giorni e 1 mese). Le reazioni acute sono state limitate, un paziente ha manifestato una mucosità di grado III e reazioni cutanee nelle zone trattate. Tutti i pazienti che sono stati trattati con il cetuximab hanno avuto delle reazioni cutanee di grado II o III legate alla molecola. In generale il protocollo si è rivelato fattibile e ben tollerato. I tumori dei primi 6 pazienti (follow-up > 3 mesi) hanno risposto al trattamento (2 risposte tumorali complete e 4 parziali).

Il trattamento CyberKnife è fattibile per tumori alla testa e al collo e presenta una tossicità minima anche in pazienti che hanno già effettuato una radioterapia. La radioterapia ipofrazionata robotizzata stereotassica è una nuova opzione terapeutica a scopo curativo che presenta un'eccellente tolleranza acuta. Il controllo locale a lungo termine e la tossicità tardiva devono essere valutate con la massima attenzione. È attualmente in corso uno studio prospettivo di fase II che utilizza questo protocollo.

### Referenze

1. De Crevoisier R, *et al.* Full-dose re-irradiation for unresectable head and neck carcinoma: Experience at the Gustave-Roussy Institute in a series of 169 patients. *J. Clin Oncol.* (1998) 16: 3556-3562.
2. De Crevoisier R, *et al.* Full-dose re-irradiation combined with chemotherapy after salvage surgery in head and neck carcinoma. *Cancer* (2001) 91: 2071-2076.
3. Hehr T *et al.* Re-irradiation alternating with docetaxel and cisplatin in inoperable recurrence of head and neck cancer: a prospective phase III trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* (2005) 61: 1423-1431.
4. Kao J *et al.* Reirradiation of recurrent and second primary head and neck malignancies: a comprehensive review. *Cancer Treat Rev* (2003) 29: 21-30.
5. Lee N, Chan K, Bekelman JE, Zhuang J, Mechalatos J, Harayana A, Wolden S, Venkatraman ES, Pfister D, Kraus D, Shah J, Zdebsky MJ. Salvage re-irradiation for recurrent head and neck cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007 Jul 1;68(3):731-40.
6. Milano MT, Vokes EE, Salama JK, Siemson RM, Kao J, Witt ME, Mittal BB, Argiris A, Weichselbaum RR, Horat DJ. Twice-daily reirradiation for recurrent and second primary head-and-neck cancer with gemcitabine, paclitaxel, and 5-fluorouracil chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61:1096-1106, 2005.
7. Okusz DC *et al.* Reirradiation for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma: treatment results and prognostic factors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* (2004) 60: 398-399.
8. Pai PC *et al.* Stereotactic radiosurgery for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck* (2002) 24: 748-752.
9. Peiffer D *et al.* Salvage irradiation by brachytherapy of recurrent squamous cell carcinoma in previously irradiated fields: results of 73 cases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* (1994) 29: 681-686.
10. Yu RH *et al.* Survival outcome of patients with nasopharyngeal carcinoma with first local failure: a study by the Hong Kong Nasopharyngeal Carcinoma Study Group. *Head Neck* (2005) 27: 397-405.