



Seminars in  
**RADIATION  
ONCOLOGY**



## Organ-Sparing in Radiotherapy for Head-and-Neck Cancer: Improving Quality of Life



Peter G. Hawkins, MD, PhD,<sup>+</sup> Amrut S. Kadam, MD,<sup>+</sup> William C. Jackson, MD,<sup>+</sup>  
and Avraham Eisbruch, MD<sup>+</sup>

This is an overview of select studies characterizing the effect of radiation on normal tissues in the treatment of head-and-neck cancer. Recommendations for organ-at-risk dose constraints aiming to reduce risks of xerostomia and dysphagia, the factors which have the highest effect on patient quality of life, are discussed, along with their supporting evidence. Recent advances in technology and biology, and their implications for reducing toxicity are explored. Considerations related to organ-sparing in the setting of treatment deintensification for good-prognosis head-and-neck cancer are also discussed.  
Semin Radiat Oncol 28:46-52 © 2017 Published by Elsevier Inc.

*A cura di Agostino Cristaudo*

### ABSTRACT

In questo lavoro vengono passati in rassegna degli studi selezionati inerenti gli effetti della radioterapia sui tessuti sani nel trattamento di neoplasia del distretto ORL. Vengono discusse le raccomandazioni per i constraints di dose per gli organi a rischio, al fine di ridurre le possibilità di xerostomia e disfagia, effetti collaterali questi ultimi che incidono maggiormente sulla qualità di vita dei Pazienti. Viene anche considerato il risparmio degli organi a rischio nel contesto dei trattamenti deintensificati per malattie a buona prognosi.

### INTRODUZIONE

L'implementazione di terapie più aggressive per i tumori del distretto testa collo ha portato ad un sensibile miglioramento della prognosi di queste malattie così come ad una maggiore attenzione verso le conseguenze che queste terapie hanno sulla qualità di vita di questi Pazienti, particolarmente nel lungo termine. L'introduzione della Radioterapia ad Intensità Modulata (IMRT) ha contribuito ad una generale riduzione delle tossicità rispetto alle tecniche precedenti, ma effetti avversi quali in particolare xerostomia e disfagia continuano ad essere importanti fonti di morbidità.

Questa review valuta i principali organi a rischio implicati nella patogenesi di questi due effetti collaterali, considera le principali modalità finalizzate a contenerli e infine accenna alle possibili favorevoli conseguenze sugli organi a rischio delle tecniche di deintensificazione del trattamento pensate per le malattie HPV positive, considerate a prognosi più favorevole.

### XEROSTOMIA

Per prima cosa viene esaminata la xerostomia, che non è solo un effetto negativo fine a se stesso ma si ripercuote anche, e in senso negativo, su altre funzioni vitali come la deglutizione.

Tra le ghiandole salivari maggiori, le parotidi, da considerare organo con struttura in parallelo, sono le principali produttrici del flusso salivare stimolato e inoltre producono principalmente saliva sierosa mentre le sottomandibolari producono saliva mucinosa, e la loro attività non è stimolata.

### PAROTIDI

Pur rispettando i constraints di dose per le parotidi suggeriti dal QUANTEC, una percentuale non trascurabile di pazienti sviluppa xerostomia. Inoltre, la valutazione del sintomo da parte di un operatore spesso sottostima la reale percezione che dello stesso sintomo ha il paziente.

## **SOTTOMANDIBOLARI**

Probabilmente, la persistenza di una significativa xerostomia anche a seguito di trattamenti IMRT parotid sparing può essere dovuta anche a danno radio indotto delle ghiandole sottomandibolari (SMG) e delle ghiandole salivari minori disseminate nel cavo orale.

Esistono diversi studi che documenterebbero l'efficacia di tecniche IMRT finalizzate a risparmiare le ghiandole sottomandibolari (SMG sparing), ma al momento non sarebbe prudente usarle in pazienti con rischio di recidiva di malattia nelle immediate adiacenze di tali ghiandole.

## **GHIANDOLE SALIVARI MINORI**

Per quanto riguarda le ghiandole salivari minori, è difficile valutare con precisione gli effetti della radioterapia su di esse in relazione alla loro diffusione topografica, tuttavia come dose surrogata ricevuta da quest'ultime si suggerisce di considerare la dose media ricevuta dal cavo orale.

## **CELLULE SALIVARI STAMINALI**

Alcuni lavori recenti, sia preclinici che clinici, consiglierebbero inoltre di prestare attenzione alle cellule salivari staminali, che sono localizzate, per quanto riguarda la parotide, a ridosso dei dotti principali. Un'irradiazione di quest'area specifica sarebbe responsabile di significativa riduzione dell'output salivare nel lungo termine (più che l'irradiazione di un determinato volume di ghiandola), per cui trattamenti che risparmiino la sede delle cellule salivari staminali potrebbero ridurre significativamente il sintomo xerostomia.

## **CONCLUSIONI SULLE RACCOMANDAZIONI CIRCA LE GHIANDOLE SALIVARI**

Per concludere, al momento si raccomanda di limitare la dose media alla parotide a <26 Gy, la dose media alle sottomandibolari a <39 Gy, la dose media al cavo orale a <30 Gy, dando però a quest'ultimo constraint una priorità secondaria.

## **DISFAGIA**

Oltre a inficiare semplicemente la qualità di vita, questo effetto collaterale rappresenta un importante e concreto rischio per il paziente potendo portare a inalazione (peraltro non sempre avvertita, per la concomitante alterazione dell'innervazione sensitiva locale) e a conseguente possibile polmonite ab ingestis. Tra i principali fattori implicati nella disfagia a lungo termine si annoverano la sede del tumore primitivo, l'età avanzata, e l'uso di chemioterapia.

Anche in questo caso, l'uso dell'IMRT ha dimostrato ridurre la disfagia mantenendo un buon controllo di malattia.

La deglutizione è un meccanismo estremamente complesso, che implica il corretto e coordinato funzionamento di un gran numero di strutture muscolari e cartilaginee. Al riguardo, i principali organi a rischio sono i muscoli costrittori faringei, lo sfintere esofageo superiore e la laringe.

## **RELAZIONE DOSE FUNZIONE PER LE STRUTTURE DELLA DEGLUTIZIONE**

Valori di 50-60 Gy possono essere considerati dosi soglia medie al di sotto delle quali il rischio di disfagia sarebbe limitato.

Analizzando i pazienti affetti da neoplasia dell'orofaringe, sono le dosi medie al costrittore superiore a essere significativamente associate alla disfagia, mentre per i pazienti con neoplasie laringee quelle a carico della laringe stessa e dei costrittori inferiori. Ne deriva che non ci sarebbe in assoluto una struttura più importante di tutte per quanto riguarda la disfagia radio indotta, ma che la struttura critica varia a seconda della sede del tumore primitivo, e quindi la sua vicinanza a quest'ultimo facendo sì che si trovi a ricevere le dosi più alte.

Così, salvaguardare ciascuna delle strutture della deglutizione non direttamente interessata da malattia può portare a giovamento.

Uno studio di Eisbruch ha identificato dosi di 56 e 63 Gy ai costrittori faringei, come quelle responsabili di aspirazione o peggiori punteggi complessivi alla videofluoroscopia rispettivamente nel 25% e 50% dei pazienti. Analoghe soglie per la laringe sono risultate di 39 e 56 Gy, rispettivamente. Anche nel caso della disfagia, l'IMRT, quando effettuata con l'intento di risparmiare degli organi della deglutizione, si è rivelata efficace nel ridurre l'entità del sintomo e le sue conseguenze, quali ad esempio la dipendenza da nutrizione tramite sondino o PEG.

Infatti, mentre uno studio sull'IMRT con specifico risparmio degli organi della deglutizione ha riportato un tasso di dipendenza da nutrizione artificiale enterale del 3% ad un anno, questo stesso valore sale al 7% per trattamenti in IMRT concepiti senza salvaguardia degli organi della deglutizione.

## **RELAZIONE FRA DISFAGIA E XEROSTOMIA**

Come riportato per la xerostomia, anche per la disfagia c'è discrepanza tra la valutazione del sintomo data dal paziente e la stessa fatta dal medico esaminatore. Questo anche perché xerostomia e disfagia sono strettamente correlate.

## **RIASSUNTO DEI CONSTRAINTS**

In linea di massima, viene raccomandato di limitare la dose media ai costrittori faringei non coinvolti dalla malattia a <50 Gy, e alla laringe, non coinvolta dalla malattia, a <20 Gy.

## **ADAPTIVE RADIOTHERAPY**

Successivamente viene passato in esame il concetto di Adaptive Radiotherapy (ART), cioè la rielaborazione del piano radioterapico in corso di trattamento a causa dei cambiamenti anatomici che si realizzano durante e a causa del trattamento stesso.

Circa le neoplasie del distretto testa collo, la variazione anatomica di più comune riscontro in questo senso è la riduzione di volume delle ghiandole parotidi. Queste ultime di conseguenza potrebbero ricevere una dose maggiore rispetto a quella inizialmente prevista, che potrebbe causare maggior xerostomia.

Al momento i lavori a disposizione non permettono di trarre conclusioni certe sul preciso ruolo dell'ART nel migliorare la qualità di vita del paziente riducendo gli effetti collaterali, anche se sono in corso studi randomizzati a riguardo.

## **TERAPIA CON PROTONI**

Anche nella cura delle neoplasie del distretto testa collo sembra molto promettente la terapia con Protoni, soprattutto se ad Intensità Modulata (Intensity Modulated Proton Therapy, IMPT).

Ciò per le sue peculiari proprietà, in particolare la curva di distribuzione di dose caratterizzata dal picco di Bragg, che potrebbe portare ad un ulteriore miglioramento della conformazione della dose.

Da un punto di vista teorico, ciò condurrebbe a un significativo risparmio degli organi a rischio (ad esempio i costrittori faringei, secondo un lavoro di Holliday) con conseguente riduzione degli effetti collaterali. Un altro studio, retrospettivo, documenterebbe un più rapido recupero da sintomi come disgeusia e anoressia dopo IMPT in paragone all'IMRT, per quanto non siano state registrate differenze riguardo ad altre tossicità (Sio et al). Anche se la riduzione degli effetti collaterali a seguito di IMPT è confermata da vari altri studi, anch'essi retrospettivi, mancano al momento studi randomizzati di confronto tra IMPT e IMRT, che dimostrino e quantifichino questo miglioramento. Tuttavia ne è in corso uno: [ClinicalTrials.gov: NCT01893307](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01893307).

## **TRATTAMENTI DEINTENSIFICATI PER MALATTIE A PROGNOSI FAVOREVOLE**

È logico pensare che le schedule di trattamento a intensità ridotta, concepite per malattie HPV positive a prognosi migliore, possano portare a ridotte dosi agli organi a rischio, con conseguente diminuzione della tossicità. Tuttavia, qualora l'efficacia dei nuovi schemi di trattamento deintensificati venisse confermata, i constraints ai vari OAR dovrebbero venire attentamente ridefiniti, data la diversa distribuzione di dose che caratterizza questi schemi.

## COMMENTO

Questa review affronta le principali tossicità dei trattamenti radioterapici o radiochemioterapici ad intento curativo delle neoplasie del distretto testa-collo, tossicità temibili non solo *quoad valetudinem* ma anche *quoad vitam*, come nel caso della disfagia.

Dopo un breve ma esauriente excursus sulle basi fisiopatologiche della xerostomia e della disfagia conseguenti a radioterapia, vengono discussi i principali constraints di dose agli organi a rischio implicati in questa sintomatologia.

Si introducono quindi concetti innovativi come ad esempio l'opportunità di risparmiare le cellule staminali salivari, localizzate a ridosso dei dotti escretori principali per quanto riguarda la parotide.

Fa seguito un brevissimo accenno all'Adaptive Radiotherapy e all'IMPT e al loro potenziale ruolo nel ridurre queste tossicità, con l'avvertenza che ad ora non ci sono studi randomizzati che sanciscano definitivamente la loro superiorità sulla IMRT, circa le tossicità in questione.

Il lavoro si conclude con una considerazione sul probabile favorevole effetto che le schedule di trattamento deintensificate, pensate per neoplasie HPV positive, potrebbero avere su disfagia e xerostomia, fermo restando che anche in questo caso sono mandatori ulteriori studi.