

## Il trattamento chirurgico di salvataggio nei carcinomi avanzati della testa e del collo

M. BARBARO, G. RISPOLI, F. DIAFERIA, S. STIGLIANO, R. FILIPO, A. MINNI

**RIASSUNTO:** Il trattamento chirurgico di salvataggio nei carcinomi avanzati della testa e del collo.

M. BARBARO, G. RISPOLI, F. DIAFERIA, S. STIGLIANO, R. FILIPO, A. MINNI

*Il trattamento primario dei carcinomi testa-collo in stadi avanzati è spesso gravato da una elevata percentuale di recidive (40-50%) sia a livello locale che linfonodale.*

*Il presente studio si prefigge lo scopo di valutare i risultati e le opzioni della chirurgia di salvataggio in 62 pazienti (55 uomini e 7 donne, età media 53,2 anni), affetti da neoplasie maligne del seno piriforme e della laringe, già sottoposti precedentemente a trattamento chirurgico o radioterapico. Il 45,2% presentava malattia a livello della sede primitiva, il 25,8% a livello linfonodale, il restante 29% in entrambe le sedi.*

*Durante il follow-up, il 3,2% dei pazienti ha sviluppato un secondo tumore primitivo, mentre il 9,6% a 5 anni risulta vivo con presenza di malattia. La sopravvivenza media a 3 anni è stata del 72,6%, dell'86,2% nelle forme iniziali e del 54,5% negli stadi avanzati. A 5 anni, invece, la sopravvivenza del campione è complessivamente del 50,6%: 65,5% per le forme iniziali, 36,4% per le forme avanzate. In termini di sopravvivenza, i tumori laringei hanno presentato risultati migliori (vivi 27/50 a 5 anni, 54%) di quelli dei tumori ipofaringei (4/12 a 5 anni, 33%).*

*Riteniamo quindi opportuno in questi ultimi, anche in stadi precoci, un trattamento di tipo aggressivo. Secondo la nostra esperienza nei tumori iniziali laringei recidivi la laringectomia sovracricoidica rappresenta una affidabile alternativa.*

**SUMMARY:** Salvage surgery for advanced head and neck cancer.

M. BARBARO, G. RISPOLI, F. DIAFERIA, S. STIGLIANO, R. FILIPO, A. MINNI

*Advanced head & neck cancer, after a first treatment, has a high rate of relapse locally or in the lymph nodes.*

*Aim of present study is to value the option and the results in salvage surgery of 62 patients (55 male, 7 female, mean age 53,2) with cancer of the larynx and pyriform sinus, previously treated by surgery or radiotherapy; 45,2% showed relapse on T side, 25,5% in the nodes, 29% both.*

*During follow-up, 3,2% showed a second primitive cancer, 9,6% still present disease. Overall survival rate is 72,6% after 3 years (86,2% for early cancers, 54,5% in advanced ones), 50,6% after 5 years (65,5% for early, 36,4% in advanced). Laryngeal cancers presented better survival rate (54% at 5 years) after salvage surgery than ipopharynx (33% at 5 years).*

*Therefore in ipopharynx cancers we think it is useful to program aggressive treatment also in early cancer. In our experience in larynx recurrence supracricoid surgery is really suitable.*

**KEY WORDS:** Cancro testa e collo - Chirurgia di salvataggio - Laringe - Laringectomia parziale - Recidiva.  
Head & neck cancer - Salvage surgery - Larynx - Partial laryngectomy - Recurrence.

### Premessa

Il trattamento primario chirurgico o radiochemioterapico dei carcinomi della laringe e dell'ipofaringe,

pur assicurando in una buona percentuale di casi un soddisfacente controllo della malattia, è gravato, in particolare negli stadi avanzati, da una elevata percentuale di recidive (40-50%) sia a livello locale che linfonodale (21-24). Spesso dunque chirurgia o radioterapia, come unico trattamento primario, non sono sufficienti alla guarigione oncologica, dipendendo l'evoluzione dallo stadio in particolare dal coinvolgimento linfonodale. Alla luce di ciò, si rende necessario il ricorso a trattamenti secondari di salvataggio che spesso sono condizionati dalla estensione tumorale, dalle dif-

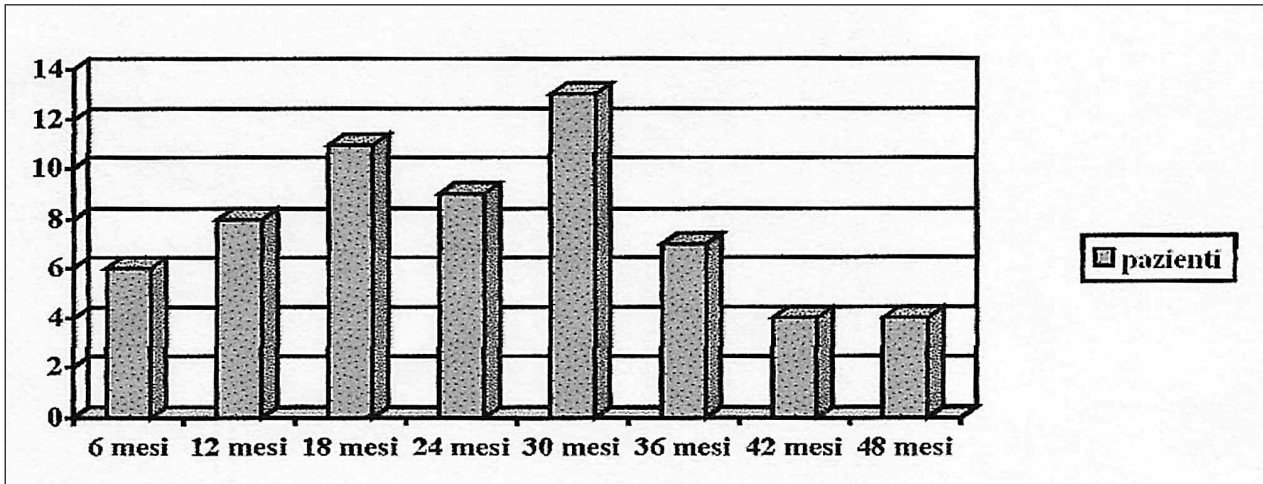


Fig. 1 - Tempo di comparsa della recidiva dopo trattamento primario.

ficoltà di resezione e di ricostruzione, dalla impossibilità tecnica dell'impiego ulteriore della radioterapia, dal deficitario stato nutrizionale o comunque generale del paziente.

In letteratura raramente vengono riportati i dati sui trattamenti di recupero nei carcinomi di testa e collo e spesso con follow-up insufficienti (19): il presente studio ha lo scopo di investigare la possibilità e i risultati ad un follow-up minimo di 5 anni della chirurgia di salvataggio nei tumori ipofaringo-laringei sottoposti, in precedenza, ad altro trattamento.

## Pazienti e metodi

Nel presente studio sono stati presi in considerazione pazienti, giunti all'osservazione nel Dipartimento di Neurologia e Otorinolaringoiatria dell'Università di Roma "La Sapienza", nel periodo compreso fra il gennaio 1995 ed il dicembre 1999, affetti da neoplasie maligne del seno piriforme e della laringe e già sottoposti precedentemente ad un singolo trattamento, chirurgico o radioterapico.

Il campione in esame consta di 62 pazienti, 55 uomini e 7 donne (rapporto M/F 7,8) con un'età media di 53,2 anni (range 36-78). All'esordio della malattia, 12 (19,3%) presentavano un tumore del seno piriforme, i restanti 50 (80,7%) una neoplasia della laringe; 13 pazienti erano T1 (21%), 16 T2 (25,8%), 13 T3 (21%), 20 T4 (32,2%). Al momento del trattamento primario 19

pazienti (30,6%) presentavano, inoltre, coinvolgimento linfonodale: 13 (68,4%) N1, 6 N2 (31,6%).

Dopo il trattamento primario chirurgico o radioterapico, tutti i soggetti hanno presentato ripresa o persistenza di malattia, localmente o a livello linfonodale, in media dopo 20,2 mesi (range 4-51) (Fig. 1). In particolare, 39 (62,9%) pazienti erano stati sottoposti a radioterapia (RT) e chemioradioterapia, 23 ad intervento chirurgico (37,1%). Nell'84,2% dei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per via esterna era stato inoltre eseguito uno svuotamento laterocervicale (SL) di principio (Tab. 1).

La nostra filosofia è stata di trattare chirurgicamente i carcinomi testa-collo (HNSCC) ove possibile, riservando il protocollo radiochemioterapico di conservazione d'organo ai carcinomi del seno piriforme. Il trattamento delle recidive è sempre stato valutato collegialmente con i chirurghi plastici, gli oncologi e i radioterapisti. In genere abbiamo deciso di trattare chirurgicamente le recidive loco-regionali quando esistevano i presupposti di una resezione che assicurasse il controllo della malattia e comunque un'adeguata ricostruzione. I pazienti con metastasi a distanza polmonari non sono stati presi in considerazione per il trattamento chirurgico se la localizzazione si estendeva oltre un lobo polmonare. Abbiamo sempre valutato nella scelta lo stato generale del paziente coinvolgendo anche il nostro servizio nutrizionale.

## Risultati

Tutti i pazienti arruolati nel presente studio presentavano ripresa di malattia dopo trattamento primario e sono stati sottoposti a trattamento chirurgico di salvataggio, quindi compresi in un follow-up della durata minima di 5 anni. Il 45,2% presentava ripresa di malattia a livello della sede primitiva, il 25,8% a livello linfonodale, il restante 29% in entrambe le sedi.

Gli interventi chirurgici praticati sono stati: in 18 casi una laringectomia sovracricoidea, in 35 una laringectomia totale, nei restanti 9 casi il solo trattamento della recidiva linfonodale (3 MRND, Modified Radical Neck Dissection, e 6 FND, Functional Neck Dis-

TABELLA 1 - INTERVENTI PRIMARI.

| Interventi chirurgici        | Pazienti (n) |
|------------------------------|--------------|
| Laser CO <sub>2</sub>        | 4            |
| Laringectomie "verticali"    | 3            |
| Laringectomie "parziali"     | 8            |
| Laringectomie sovracricoidee | 8            |

section). In 34 casi al trattamento locale si è comunque associato ad uno svuotamento latero-cervicale: 13 bilaterali e 21 monolaterali (22 MRND, 25 FND). In 11 casi è stato necessario, un tempo di ricostruzione tramite lembo di grande pettorale.

Nel postoperatorio le complicanze più frequenti sono state la fistola faringocutanea (17,5%), la necrosi del lembo (18%) con rottura della carotide esterna (1,6%), l'ipoalbuminemia (58,1%), l'ipocalcemia (64,5%), la polmonite (3,2%) e l'infarto miocardico (3,2%). Un paziente è deceduto nel corso della degenza postoperatoria. Il tempo medio di ospedalizzazione è stato di 40,2 giorni.

Durante il periodo di follow-up, il 3,2% dei pazienti ha sviluppato un secondo tumore primitivo, mentre il 9,6% a 5 anni risulta vivo con presenza di malattia a livello linfonodale e/o metastasi a distanza (tutte a livello polmonare). La sopravvivenza media dell'intero campione risulta del 72,6% a 3 anni, in particolare dell'86,2% nelle forme iniziali (T1- T2) e del 54,5% negli stadi avanzati (T3-T4). A 5 anni, invece, la sopravvivenza del campione è complessivamente del 50,6%; il 65,5% per le forme iniziali, il 36,4% per le forme avanzate (Figg. 2 e 3).

## Discussione

Il campione da noi analizzato risulta essere gravato da alcuni involontari *bias* e non particolarmente omogeneo; abbiamo comunque trattato chirurgicamente un elevato numero di pazienti allo stadio iniziale (46,8%) o per la sede ipofaringea o per la comparsa di metastasi linfonodali.

In termini di sopravvivenza, la localizzazione primitiva della neoplasia riveste una notevole influenza sulla prognosi: infatti, i tumori laringei presentano risultati migliori (sopravvivenza 27/50 a 5 anni, 54%) di quelli faringolaringei (4/12 a 5 anni, 33%). La recidiva ipofaringea è spesso diagnosticata più tardivamente considerate anche la diversa attenzione e presenza del sintomo disfagia. D'altra parte è noto come la chirurgia di salvataggio sia più efficace sulla laringe che sul faringe (16-18). Le nostre curve di sopravvivenza dimostrano come nei tumori ipofaringei, anche in stadi precoci, sia consigliabile un trattamento di tipo aggressivo. A 5 anni, infatti, la sopravvivenza di questo gruppo è del 40%, contro il 29% degli stadi avanzati (Fig. 3). Dai nostri dati, inoltre, il rischio di recidiva su T sembra essere collegato allo stadio della malattia, mentre la recidiva su N è parsa non essere correlata alla stadiazione della neoplasia (17), tanto che anche T1 trattati con radioterapia primaria possono andare incontro a recidive loco-regionali. Il confronto tra il gruppo di pazienti con recidiva solo locale e quello con

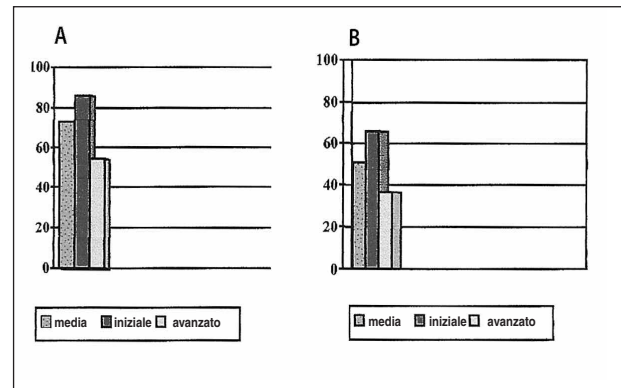


Fig. 2 - Sopravvivenze medie e per stadio di malattia a 3 (A) e 5 anni (B) dopo l'intervento.

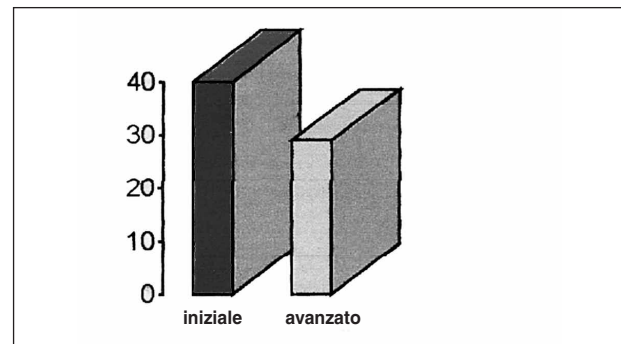


Fig. 3 - Sopravvivenza a 5 anni nel cancro dell'ipofaringe in relazione al T.

malattia solo linfonodale evidenzia una mortalità a 5 anni nel primo gruppo del 39,3%, nel secondo del 50%. La recidiva su N risulta dunque essere un fattore importante nel condizionare la prognosi (15).

Già Pearlman (25) aveva mostrato come i pazienti che hanno recidiva su N0 in un collo non chirurgicamente trattato hanno le migliori chance di "recupero", quindi, considerate le difficoltà ancora attuali di diagnosi di micrometastasi linfonodali, viene da più parti consigliato lo svuotamento linfonodale profilattico sui pazienti N0 ad alto rischio di metastasi, in particolare per carcinomi sovraglottici e ipofaringei (26). Esistono ancora tuttavia controversie in letteratura sulla reale efficacia sulla sopravvivenza a lungo termine dello svuotamento linfonodale profilattico (27).

Per quanto riguarda la nostra filosofia di trattamento, l'eventuale indicazione al linfadenectomia profilattica viene posta come da altri autori (19), sulla base delle dimensioni in spessore della neoplasia; questo dato, che nelle localizzazioni del cavo orale è spesso anche un indice prognostico di recidiva (24), sarà probabilmente in futuro soppiantato dai marcatori genici di sovraespressione tumorale. In quest'ambito stiamo conducendo una ricerca su alcuni marker di espressione oncologica nei carcinomi della testa e del collo rap-

portandoli alle dimensioni tumorali e al relativo follow-up clinico-patologico.

La nostra esperienza e la recente letteratura dimostrano che, nella chirurgia di salvataggio dei tumori "iniziali", laringei (T1-T2), la laringectomia sovracricoidea rappresenta un'alternativa da considerare sia come primo intervento chirurgico dopo trattamento radio-chemioterapico, sia come intervento di recupero dopo chirurgia "verticale". Inoltre, in T3 selezionati dove esiste una fissità cordale per coinvolgimento dello spazio paraglottico inferiore, alcuni Autori l'hanno impiegata dopo protocollo chemioterapico, ottenendo la radicalità oncologica e la salvaguardia della fisiologia laringea col mantenimento dell'unità cricoaritenoidica (9, 11, 12)

Negli stadi avanzati i pazienti sottoposti a trattamento chirurgico primario hanno evidenziato, dopo chirurgia di salvataggio, un miglior risultato in termini di decorso postoperatorio, riabilitazione e sopravvivenza rispetto a quanti erano stati precedentemente sottoposti a trattamento radio-chemioterapico (4, 5).

Le complicanze rilevate, in particolare la fistola salivare, dimostrano la stretta relazione di quest'ultima con un precedente trattamento radioterapico (in special modo cobalto), con lo stadio della neoplasia e con lo stato nutrizionale del paziente (13). La malnutrizione è infatti causa importante di morbilità post-operatoria ed è prevalentemente dovuta a deficit di apporto nutrizionale, più evidenti per i pazienti sottoposti ad

interventi di chirurgia cervico-facciale. Una nutrizione artificiale correttamente bilanciata è in grado di ridurre gli effetti della malnutrizione, in particolare le complicanze post-chirurgiche. Nei nostri pazienti che presentavano nel preoperatorio valori di albuminemia inferiori a 3 g/dl abbiamo iniziato immediatamente una integrazione dietetica, mentre in tutti, già dalla seconda giornata postoperatoria, si è provveduto ad una nutrizione enterale, tramite sondino naso-gastrico, bilanciata sia dal punto di vista calorico che proteico.

In definitiva, la chirurgia di salvataggio nei tumori ipofaringo-laringei offre numerose opzioni terapeutiche e, come risulta anche dai nostri dati al follow-up a 5 anni, una discreta percentuale di successo. Spesso i pazienti non sono conducibili a chirurgia di recupero per la tardiva diagnosi di recidiva. In alcune pubblicazioni solo il 30% dei pazienti risulta suscettibile di chirurgia di recupero al riscontro diagnostico (19). Oltre allo stretto follow-up, i progressi diagnostici sia in termini di genetica molecolare che di immagine potranno in futuro definire meglio la prognosi e i relativi trattamenti.

La speranza è che la diagnosi molecolare genomica e proteomica possa aiutare nella diagnosi precoce delle recidive per permettere sempre una chirurgia di salvataggio; ciò non deve comunque illudere che la chirurgia, dopo insuccesso di un qualsivoglia trattamento precedente, possa essere considerata facile risoltrice di un'ampia e complessa problematica oncologica.

## Bibliografia

1. Stoeckli SJ, Pawlik AB, Lipp M, Huber A, Schmid S. Salvage surgery after failure of nonsurgical therapy for carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;126(12):1473-7.
2. De Crevoisier R, Oomenge C, Wibault P, Koscielny S, Lusinchi A, Janot F, et al. Full dose reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery in head and neck carcinoma. *Cancer.* 2001;91(11):2071-6.
3. Gallo A, Moi R, Simonelli M, Vitolo D, Fiorella ML, Marvaso V, Manciooco V, de Vincentis M. Salvage resection after previous laryngeal surgery: total laryngectomy with en bloc resection of the overlying cervical skin. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;127(7):786-9.
4. Pathak I, Gilbert R, Oavidson J, Brit D. Efficacy of surgical salvage for advanced neck metastases after radiotherapy failure. *J Otolaryngol.* 2000;29(6):340-3.
5. Bahadur S, Thakar A, Mohanti BK, Lal P. Results of radiotherapy with, or without, salvage surgery versus combined surgery and radiotherapy in advanced carcinoma of the hypopharynx. *J Laryngol Otol.* 2002;116(1):29-32.
6. Pradhan SA, O'Cruz AK, Pai PS, Mohiyuddin A. Near-total laryngectomy in advanced laryngeal and pyriform cancers. *Laryngoscope.* 2002;112(2):375-80.
7. Markou K, Nikolaou A, Nalbadian M, Petridis D, Nicolaidis V, Oaniilidis I. How often is total laryngectomy necessary for the treatment of T1 failures after radiotherapy or cordectomy? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2002;259(1):4-10.
8. Johansen LV, Grau C, Overgaard J. Glottic carcinoma-patterns of failure and salvage treatment after curative radiotherapy in 861 consecutive patients. *Radiother Oncol.* 2002;63(3):257-67.
9. Spriano G, Pellini R, Romano G, Muscatello L, Roselli R.: Supracricoid partial laryngectomy as salvage surgery after radiation failure. *Head Neck.* 2002;24(8):759-65.
10. Weber RS, Berkey BA, Forastiere A, Cooper J, Maor M, Goepfert H, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ensley J, et al. Outcome of salvage total laryngectomy following organ preservation therapy: the Radiation Therapy Oncology Group trial 91-11. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129(1):44-9.
11. Mooney WW, Cole I, Albsoul N, Pearson SA. Salvage vertical partial laryngectomy for radiation failure in early glottic carcinoma. *ANZ J Surg.* 2002;72(10):746-9.
12. Yiotakis J, Stavroulaki P, Nikolopoulos T, Manolopoulos L, Kandiloros D, Ferekidis E, Adamopoulos G. Partial laryngectomy after irradiation failure. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;128(2):200-9.
13. Grau C, Johansen LV, Hansen HS, Andersen E, Godballe C,

- Andersen LJ, Hald J, Moller H, Overgaard M, Overgaard J, et al. Salvage laryngectomy and pharyngocutaneous fistulae after primary radiotherapy for head and neck cancer: a national survey from DAHANCA. *Head Neck*. 2003;25(9):711-6.
14. Machtay M, Rosenthal DI, Chalian M, Lustig R, Hershock D, Miller L, Weinstein GS, Weber RS. Pilot study of postoperative reirradiation, chemotherapy, and amifostine after surgical salvage for recurrent head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59(1):72-7.
  15. Johansen LV, Grau C, Overgaard J. Nodal control and surgical salvage after primary radiotherapy in 1782 patients with laryngeal and pharyngeal carcinoma. *Acta Oncol*. 2004;43(5):486-94.
  16. Oequanter D, Lothaire P, Comblain M, Philippart J, Oe Wan J, Deraemacker R, Andry G. Pharyngolaryngectomy for advanced and recurrent cancer: prognostic factors and complication. *Rev Laryngol Otol Rhinol* 2004;125(2);93-101.
  17. Spector GJ, Session OG, Lenox J, Newland D, Simpson J, Haughey BH. Management of IV stage glottic carcinoma: therapeutic outcome. *Laryngoscope*. 2004;118(8):1438-46.
  18. Arnold DJ, Goodwin WJ, Weed OT, Civantos FJ. Treatment of recurrent and advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Semin Radiat Oncol*. 2004;14(2):190-5.
  19. Wong LY, Wei WI, Lam LK, Yuen AP. Salvage of recurrent head and neck squamous cell carcinoma after primary curative surgery. *Head Neck* 2003;25:953-9.
  20. Johansen LV, Grau C, Overgaard J. Glottic carcinoma-patterns of failure and salvage treatment after curative radiotherapy in 861 consecutive patients. *Radiother Oncol* 2002;63(3):257-67.
  21. Williams RG. Recurrent head and neck cancer: the results of treatment. *Br J Surg* 1974;61:691-697.
  22. Jesse RH, Sugarbaker EV. Squamous cell carcinoma of the oropharynx: why we fail. *Am J Surg* 1976;132:435-438.
  23. Shah JP, Cendon RA, FarrHW, Strong EW. Carcinoma of the oral cavity: factors affecting treatment failure at the primary site and neck. *Am J Surg* 1976;132:504-507.
  24. Jones KR, Lodge-Rigal D, Reddick RL, Tudor GE, Shockley WW. Prognostic factors in the recurrence of stage I and II squamous cell cancer of the oral cavity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;118:483-485.
  25. Pearlman NW. Treatment outcome in recurrent head and neck cancer. *Arch Surg* 1979;114:39-42.
  26. Yuen AP, Lam LY, Chan CLA, Wei WI, Lam LK, Ho CM. Clinicopathological analysis of elective neck dissection for N0 neck of early oral tongue carcinoma. *Am J Surg* 1999;177:90-92.
  27. Yuen AP, Wie WI, Wong LY, Tang KC. Elective neck dissection versus observation in the surgical treatment of early oral-tongue carcinoma. *Head Neck* 1997;19:583-588.
-