



RADIOTERAPIA DEI TUMORI CUTANEI

A cura di: Maria Tessa

Approvato dal Gruppo di Studio sui Tumori Cutanei

Partecipanti:

Marco Amilcare Alleva, Paolo Balocco, Mario Boltri, Paolo Bosio, Virginia Caliendo, Mauro Carducci, Fabrizio Carnevale Schianca, Gabriella Cattari, Alessandra Clemente, Rossella Contini, Pamela Farinelli, Alessandra Farnetti, Paolo Fava, Maria Teresa Fierro, Susanna Gallo, Ezio Nicola Gangemi, Franca Garetto, Teresa Gasparre, Massimo Gattoni, Marco Ghiglione, Elena Francesca Giacone, Giacomo Giamello, Roberto Giorgione, Federica Grosso, Roberto Manzoni, Marino Landra, Alfredo Molinero, Francesco Montagnani, Giorgio Morozzo, Alessandro Mozzicafreddo, Marcella Occelli, Ettore Pelosi, Pietro Quaglino, Monica Rampino, Antonio Ramponi, Simone Ribero, Annamaria Ronco, Gianluca Rossotto, Paola Savoia, Matilde Scaldaferrì, Maria Scatolini, Rebecca Senetta, Giuseppe Sgrò Anfosso, Andrea Sponghini, Maria Tessa, Alessandro Zaccagna, Ermanno Zitelli



RACCOMANDAZIONI GENERALI

I tumori della cute sono più frequenti negli anziani, e per questo spesso la scelta del trattamento ottimale è condizionata dall'obiettivo primario di salvaguardare la qualità di vita, riducendo al minimo il disagio del paziente.

QUANDO SCEGLIERE LA RADIOTERAPIA

La radioterapia può rappresentare una valida alternativa alla chirurgia nelle sedi critiche come le palpebre, la punta e l'ala del naso, la commissura labiale o il canto dell'occhio, dove l'intervento ricostruttivo dopo exeresi sarebbe necessario ma è più difficile, oppure per lesioni superficiali ma molto estese, la cui asportazione comporterebbe un risultato cosmetico insoddisfacente; la radioterapia è inoltre di scelta nel paziente anziano, in cui si può considerare irrilevante l'atrofia cutanea tardiva post-attinica, o nelle lesioni avanzate in cui la chirurgia sarebbe seguita da un danno funzionale importante (ectropion, paralisi faciale, ecc.).

A queste situazioni vanno aggiunti i pazienti che rifiutano la chirurgia, che sono in terapia anticoagulante, o quelli con tendenza alla formazione di cheloidi (1,8).

E' invece preferibile la chirurgia nelle piccole lesioni trattabili con escissione semplice senza necessità di ricostruzione, o nelle sedi dove la radioterapia è scarsamente tollerata (perineo, pianta dei piedi), o ancora nei pazienti giovani in cui l'atrofia e le teleangectasie che possono manifestarsi dopo radioterapia ed aggravarsi nel tempo sarebbero da evitarsi, e nelle recidive di lesioni irradiate, dove la chirurgia di Mohs trova un'ottima indicazione.

Vi sono poi condizioni genetiche come lo xeroderma pigmentosum o malattie del connettivo come la sclerodermia, in cui la radioterapia è di principio controindicata.

STADI INIZIALI (T1-T2)

La radioterapia è una valida alternativa terapeutica con le stesse probabilità di controllo locale della chirurgia ($\geq 90\%$ nella maggior parte delle casistiche), a condizione che se ne possano sfruttare tutte le sue potenzialità.

Il volume da irradiare consiste nella lesione visibile circondata da un margine concentrico che comprenda l'area a rischio di malattia microscopica, e che è per lo più di 1-1.5 cm nei T1 e di 1.5-2 cm nei T2, eccetto nei casi di stretta vicinanza a strutture critiche, dove i margini vengono opportunamente ridotti (5).

La dose ed il frazionamento possono variare in funzione della sede e delle condizioni del paziente; in generale le sedi adiacenti ad organi critici (come la palpebra e il canto dell'occhio) o quelle in cui la cute ricopre strutture cartilaginee (come la piramide nasale e il padiglione auricolare) non possono essere trattate con ipofrazionamenti "spinti", per il rischio di complicanze acute e tardive, e devono quindi essere sottoposte a sedute quotidiane o al massimo a giorni alterni, per la durata complessiva di circa 30-40 giorni.

Le altre sedi possono invece, se le condizioni precarie del paziente e/o la sua età avanzata lo consigliano, essere trattate con schemi di ipofrazionamento (poche sedute ad alta dose).

STADI LOCALMENTE AVANZATI (T3-T4)

In queste situazioni la chirurgia spesso non può essere radicale, e la radioterapia può essere scelta come trattamento esclusivo (il cui intento radicale o palliativo dipende dalla compliance del paziente a sottoporsi a dosi elevate e dalla tolleranza alle stesse), o post-operatorio.

In caso di radioterapia esclusiva i volumi devono comprendere con un margine di almeno 1.5-2 cm la lesione, e per la dose valgono le considerazioni espresse nel paragrafo precedente (5)

Spesso il trattamento post-operatorio si rende necessario per una persistenza microscopica (margini infiltrati all'esame del pezzo asportato); in questo caso la condotta terapeutica può essere differente in base all'istotipo.

PECULIARITA' DEL TRATTAMENTO IN BASE ALL'ISTOTIPO

TUMORI BASOCELLULARI

E' la classica patologia dell'anziano, e sebbene sia sempre preferibile disporre di esame istologico, è accettabile anche il trattamento in assenza di biopsia, qualora il quadro dermatologico sia inequivocabile e la manovra sia gravata da un'elevata probabilità di complicanze.

Proprio in questi pazienti sono utili gli ipofrazionamenti, alcuni dei quali sono:

30 Gy in 10 sedute consecutive o a giorni alterni

35 Gy in 5 sedute consecutive o a giorni alterni

500 cGy/settimana per 5 settimane (frazionamento proponibile in un'ottica di palliazione; una casistica così trattata con ottimi risultati è in corso di pubblicazione da parte dei colleghi di Cuneo)

Nel frazionamento convenzionale vengono in genere erogati da 55 a 66 Gy in 20-33 sedute (5,7).

I tassi di controllo locale a 5 anni sono del 97% e del 92% rispettivamente per i T1 e per i T2, e quelli a 10 anni del 95% e dell'89%; considerando i T3-T4, si ottengono invece il 60% a 5 anni e il 50% a 10 anni (1).

In presenza di margini positivi dopo exeresi chirurgica (evenienza che ricorre in media nel 33% dei casi) (1) occorre considerare che solo un terzo dei pazienti recidiva, e quindi il trattamento immediato (radioterapia o nuova exeresi chirurgica) è obbligatorio solo nei casi in cui è difficile individuare precocemente la ricaduta (aree fibrotiche, o sottoposte a trapianto cutaneo), o a quelli che non si sottoporrebbero ad un regolare follow-up; inoltre, per orientare la scelta, va tenuto presente che il margine positivo che tende maggiormente a recidivare è quello profondo.

Il trattamento immediato riduce globalmente di circa il 10% la probabilità di recidiva (1).

Se è stato effettuato un innesto cutaneo e viene scelto come trattamento dei margini positivi la radioterapia, il tempo necessario prima di iniziarla è di circa 3-4 settimane dopo la chirurgia, e andrebbe irradiata l'intera area dell'innesto (8).

Nel trattamento post-chirurgico per margini positivi la dose è dell'ordine di 50 – 60 Gy in 4-6 settimane (5,7); i risultati sono molto buoni (1,2).

TUMORI SPINOCELLULARI

Se il trattamento è con intento curativo la dose deve essere di circa 60- 70 Gy con frazionamento convenzionale, o il suo equivalente radiobiologico se vengono scelti ipofrazionamenti; data la probabilità di coinvolgimento linfonodale più elevata, va considerata anche l'irradiazione delle stazioni linfonodali di primo livello nelle lesioni localmente avanzate, anche se N0 (5,7).

Il controllo locale a 5 anni è del 93% per i T1, del 65-85% per i T2 e del 50-60% per i T3-T4.

Considerando globalmente tutti gli stadi la radioterapia ottiene un controllo locale a 5 anni dell'87%, che si riduce però al 65% se la radioterapia è condotta su una recidiva dopo chirurgia

radicale (1). La recidiva locale va quindi dove possibile evitata, in quanto più difficile da trattare ed associata anche a riduzione della sopravvivenza; in presenza di margini positivi essa si verifica precocemente nel 50% dei casi. Per questo il trattamento immediato delle persistenze microscopiche, con re-intervento o con radioterapia, deve essere lo standard, e va considerata anche la radioterapia post-operatoria dopo exeresi microscopicamente radicale nei casi cosiddetti “ad alto rischio”, ossia:

T4;

margini < 5 mm;

lesioni già recidivate ed asportate per la seconda volta;

coinvolgimento perineurale (nervi maggiori o minori) e/o linfovaskolare;

neoplasia con indice di accrescimento elevato;

metastasi in transito;

coinvolgimento dei linfonodi loco-regionali.

Le dosi variano da 54 a 66 Gy a seconda dell'intento, se profilattico o curativo su una persistenza microscopica.

TECNICHE DI TRATTAMENTO

Il principio guida deve essere quello di concentrare la dose negli strati più superficiali, e di minimizzarla in quelli sottostanti non infiltrati dal tumore. L'energia che meglio si presta a questo scopo è quella degli **elettroni**, che sono erogati dagli acceleratori lineari e che sono **disponibili in tutti i Centri di radioterapia della Regione**; la loro gamma di energie consente di trattare profondità differenti, da un minimo di 2 cm ad un massimo di 6-7 cm; profondità inferiori a 2 cm possono essere raggiunte degradando l'energia degli elettroni da 6 MeV con opportuni accorgimenti.

Anche le apparecchiature fotoniche di **tomoterapia**, per le loro caratteristiche tecniche che consentono di superficializzare la dose, possono essere impiegate nel trattamento dei tumori cutanei; al momento esse sono presenti all'IRCC di Candiolo e presso la Radioterapia di Aosta.

Come altra valida opzione terapeutica, le apparecchiature di **plesio-roentgenerapia** consentono con gli ortovoltaggi di ottenere lo stesso risultato con una maggiore facilità di applicazione: pazienti



molto anziani con difficoltà di posizionamento possono essere trattati con queste macchine anche in barella, in decubito sul fianco, o per certe sedi addirittura in posizione seduta, cosa impossibile per gli acceleratori lineari e le tomoterapie. La plesioterapia ottiene rispetto agli elettroni esiti cosmetici spesso migliori, ed è da preferirsi per le lesioni superficiali del volto, mentre la roentgenterapia permette di trattare lesioni più profonde in pazienti difficilmente posizionabili agli acceleratori lineari.

Tuttavia queste apparecchiature, essendo destinate a pochi pazienti, per ragioni di ordine economico e di razionalizzazione della spesa sanitaria tendono a non più essere sostituite nei vari Ospedali quando devono essere dismesse, ed al momento sono disponibili in Piemonte presso:

- Radioterapia Ospedale di Asti
- Radioterapia Ospedale di Cuneo

Anche la **brachiterapia** può essere utilizzata come terapia di contatto per alcune lesioni cutanee: laddove ci si orienti per un ipofrazionamento può essere effettuata quella ad alto dose-rate, mentre quella a basso dose-rate ottiene risultati notevoli nei trattamenti esclusivi di sedi critiche. Essa si può realizzare mediante apparecchi modellati personalizzati oppure mediante applicatori cutanei dedicati (Leipzig), ed è una alternativa agli elettroni o alla plesio-roentgenterapia in situazioni selezionate.

I Centri della Regione che utilizzano la brachiterapia potranno di volta in volta scegliere la metodica migliore, e sono:

- Radioterapia Ospedale di Novara (brachiterapia a basso dose-rate)
- Radioterapia Ospedale di Asti (brachiterapia ad alto dose-rate)
- Radioterapia IRCC- Candiolo (brachiterapia ad alto dose-rate)
- Radioterapia Ospedale di Cuneo (brachiterapia ad alto dose-rate)
- Radioterapia Ospedale S. Anna – Torino (brachiterapia ad alto dose-rate)

TRATTAMENTO PROFILATTICO DEI CHELOIDI

Il cheloide è una delle poche indicazioni non oncologiche della radioterapia, ed i migliori risultati si ottengono impiegandola entro 24 ore dall'exeresi chirurgica del cheloide stesso; la dose è di 10-15 Gy in 1-2 settimane (un frazionamento tipico è di 2 Gy/die per 7 sedute) con plesioterapia od

elettroni degradati, al fine di evitare la recidiva della patologia; il margine irradiato intorno alla linea di sutura deve essere di 0.5 cm (7).

Si ottengono risultati cosmetici eccellenti nel 92% dei casi, ed un controllo locale che va dal 73% al 97% a seconda delle casistiche (7); la maggior parte delle recidive si verificano entro un anno, e viene raccomandato un follow-up minimo di 2 anni.

Dal punto di vista pratico il chirurgo deve inviare il paziente al radioterapista prima di intervenire, concordando con quest'ultimo la data della chirurgia, in modo che la radioterapia possa essere iniziata il giorno successivo.

CARCINOMA A CELLULE DI MERKEL

La radioterapia è indicata sul letto chirurgico con un margine di 4-5 cm, a meno di sedi critiche dove di necessità deve essere più ristretto; nel trattamento adiuvante dei Merkelomi del distretto testa-collo, il volume irradiato deve comprendere anche i linfonodi laterocervicali omolaterali.

La dose va da 45 a 55 Gy, più eventuali sovradosaggi in sedi di malattia bulky (3,7).

In casi inoperabili per età o condizioni generali, la dose di radioterapia deve essere di 60-66 Gy.

La tecnica di trattamento più idonea prevede l'utilizzo degli elettroni, esclusivi o in combinazione con i fotoni X, per garantire un migliore rendimento in profondità.

CARCINOMI DEGLI ANNESSI CUTANEI

La radioterapia è indicata sul letto chirurgico con un margine di 2-3 cm, fatte salve le eccezioni già descritte per il Merkeloma; la dose a questo primo volume è in genere di 50-54 Gy in 20-22 sedute, seguita poi da un sovradosaggio su un volume ridotto sino a raggiungere i 60-70 Gy (3,7).

MELANOMA MALIGNO

Il trattamento primario del melanoma è la chirurgia. Il melanoma è intrinsecamente radioresistente, ma solo a basse dosi per frazione: alte dosi per frazione possono invece ottenere buoni risultati e vengono impiegate per lo più in queste situazioni (3,7):

- radioterapia adiuvante dopo exeresi radicale di melanomi del distretto testa-collo, anche e soprattutto dopo dissezione linfonodale con riscontro di superamento capsulare;
- “lentigo maligna melanoma” non resecabile; nelle sedi del volto la radioterapia può essere una valida alternativa terapeutica, ottenendo tassi di controllo locale del 70-80% con risultati cosmetici più accettabili della chirurgia;
- palliazione di melanomi cutanei inoperabili o recidivati, ulcerati e sanguinanti; in questi casi l’associazione dell’ipertermia alla radioterapia ipofrazionata può ottenere migliori risultati rispetto alla sola radioterapia, contribuendo a vincere la radioresistenza del tumore, come dimostrato in uno studio randomizzato pubblicato su Lancet (6); l’ipertermia può essere effettuata in Piemonte all’IRCC di Candiolo e al Mauriziano;
- metastasi da melanoma a scopo palliativo; a questo proposito va ricordato che le tecniche speciali come la radioterapia stereotassica possono ottenere buoni risultati nelle metastasi singole craniche ed extracraniche, mentre la radioterapia convenzionale può essere utile a scopo antalgico nelle metastasi ossee, o come panirradiazione encefalica nelle metastasi cerebrali multiple.

CARCINOMA SQUAMOSO DEL LABBRO IN STADIO LOCALIZZATO

Si tratta di una patologia di pertinenza più spesso maxillo-faciale, ma in questa sede occorre ricordare che lesioni iniziali (T1-T2 N0, la cui negatività linfonodale laterocervicale andrebbe indagata preferibilmente con TAC, RMN o magari TC-PET) possono andare incontro a guarigione completa con brachiterapia interstiziale esclusiva, in tutte le situazioni (compresa la commissura labiale) in cui la chirurgia sarebbe troppo demolitiva, o sconsigliata per la tipologia di paziente (età avanzata, terapie anticoagulanti, ecc.).

La brachiterapia può inoltre essere impiegata come sovradosaggio dopo radioterapia esterna in pazienti inoperabili con lesioni più avanzate (T3-T4 N0-N1) (3,4,7).

La brachiterapia interstiziale del labbro in Piemonte può essere eseguita con alto dose-rate presso la Radioterapia dell’Ospedale di Asti e presso la Radioterapia dell’Osp. S. Anna di Torino.



BIBLIOGRAFIA

Basal Cell Carcinoma, Squamous Cell Carcinoma – A Guide to Clinical Management in Australia, 2008

Caccialanza M, Piccinno R, Grammatica A et al: Radiotherapy of recurrent basal and squamous cell skin carcinomas: a study of 249 re-treated carcinomas in 229 patients. European Journal of Dermatology Vol. 11, N.1, pag. 25-28, 2001

Gunderson L, Tepper J: Clinical Radiation Oncology – Saunders Elsevier Third edition, 2012

NCCN Guidelines – Cancer of the Lip – Version 2.2012

NCCN Guidelines – Skin Cancers – Version 2.2012

Overgaard J, Gonzalez Gonzalez D: Randomised trial of hyperthermia as adjuvant to radiotherapy for recurrent or metastatic malignant melanoma. Lancet 1995; 345: 540-543

Perez C, Brady L : Principles and practice of Radiation Oncology - Fourth Edition, Ed. Lippincott

Ying C.H. : Update of radiotherapy for skin cancer. Hong Kong Dermatology & Venereology Bulletin vol. 9 No.2, June 2001