

# EFECTE ADVERSE ALE RADIOTERAPIEI ADJUVANTE ÎN CHIRURGIA FUNCȚIONALĂ A CANCERULUI LARINGIAN: STUDIU RETROSPECTIV PE 40 PACIENȚI

*Side-effects of adjuvant radiotherapy in functional surgery of larynx  
cancer – retrospective study on 40 patients*

**Dr. Carmen Sîrbu, Dr. Alina Bacalbașa**

*Secția Chirurgie Oncologică II, Institutul de Fono-Audiologie și Chirurgie Funcțională ORL  
„Prof. Dr. D. Hociotă“ București*

## REZUMAT

**Scop.** După intervențiile parțiale și reconstructive practicate pentru cancer laringian, radioterapia postoperatorie crește coeficientul de siguranță oncologică, dar cu prețul unei toxicități acute și tardive extrem de ridicat de multe ori, punând în pericol aspectul funcțional al intervenției. Studiul își propune analiza efectelor adverse acute și tardive ale radioterapiei după intervențiile parțiale și reconstructive practicate pentru cancer laringian.

**Metode.** Am studiat 40 de cazuri de laringectomii parțiale și reconstructive care au efectuat radioterapie postoperatorie în perioada 2004-2008. Efectele adverse acute și tardive au fost gradate conform criteriilor scalei RTOG/EORTC.

**Rezultate.** Am consemnat efecte adverse acute ale iradierii la 75,8% dintre pacienți și efecte adverse tardive la 65,5% dintre pacienți.

**Concluzii.** În pofida numeroaselor efecte adverse acute și cronice, radioterapia postoperatorie este necesară și întotdeauna indicată după laringectomiile orizontale și reconstructive; după chirurgia verticală a cancerului laringian indicațiile sale pot fi limitate numai la cazurile cu metastaze ganglionare, în special în caz de invazie extracapsulară sau limite de rezecție incerte.

**Cuvinte cheie:** laringectomie parțială, reconstructivă, radioterapie, efecte adverse acute și tardive, indicații, cancer laringian

## ABSTRACT

**Aim.** After partial and reconstructive laryngectomy, postoperative radiotherapy is increasing without doubt this safety coefficient, but from the point of view of acute and chronic toxicity, the price is highly elevated many times. This study is trying to achieve detailed analyze about acute and late side-effects of radiotherapy after partial and reconstructive laryngectomy.

**Methods.** We studied 40 cases of larynx cancer which were surgically treated with partial or reconstructive laryngectomy and postoperative radiotherapy. We analyzed the radiotherapy toxicity using RTOG/EORTC scale.

**Results.** Acute irradiation toxic effects were noted at 75,8% of the patients and late toxic effects were noted at 65,5% of the patients.

**Conclusions.** In spite of its serious acute and late side-effects, postoperative radiotherapy is still necessary and always indicated after horizontal and reconstructive laryngectomy, but its indications may be limited after vertical surgery of larynx cancer, only in cases with lymph nodes metastases, especially if extra capsular invasion and also in cases of doubts about resection limits.

**Key words:** partial and reconstructive laryngectomy, radiotherapy, acute and late side effects, indications, larynx cancer

Adresă de corespondență:

Dr. Carmen Sîrbu, IFACF ORL „Prof. Dr. D. Hociotă”, Secția Chirurgie Oncologică II, Str. Mihail Cioranu nr. 21, sector 5, București;  
e-mail: dr.carmen\_sirbu@yahoo.com

## INTRODUCERE

În neoplasmul laringian, radioterapia se folosește în scop curativ sau paleativ și se integrează într-o strategie terapeutică complexă, în asociere cu chirurgia (tumorală și ganglionară) și chimioterapia. În scopul îmbunătățirii rezultatelor și ameliorării toleranței, este posibilă modularea radioterapiei pe plan farmacologic (cu ajutorul radiosensibilizanților – precum unele chimioterapice sau radioprotectoarelor cu efect pe țesuturile sănătoase) sau pe plan tehnic (radioterapie tridimensională conformațională, modulare de intensitate). Acțiunea sa este loco-regională, ea putându-se adresa atât tumorii, cât și eventualelor diseminări ganglionare satelite.

Radioterapia postoperatorie se propune în funcție de existența unor criterii histopatologice dependente de localizarea tumorală și/sau de interesarea ganglionară.

Radioterapia exclusivă se efectuează în caz de contraindicație chirurgicală.

Indicațiile radioterapiei postoperatorii pe zona de exereză tumorală sunt bine codificate. Radioterapia se efectuează după cicatrizarea completă a plăgii operatorii, fără întârzieri suplimentare, în general la 5-6 săptămâni postoperator, în scopul limitării riscului de continuare de evoluție tumorală precoce. Radioterapia este indicată în caz de rezecție histologic insuficientă, atunci când reintervenția chirurgicală nu mai este recomandată sau posibilă, sau după o rezecție chirurgicală limitată la o restanță tumorală postchimioterapie neoadjuvantă. În cazul acestor indicații, dozele de iradiere cu viză curativă sunt de 70-75 Gy, cu fracționare și durata clasice.

Datele histologice precum emboliile vasculare și infiltrarea perinervoasă sunt factori de prognostic nefavorabil, care pot impune o radioterapie postoperatorie în patul tumoral.

După ***laringectomiile parțiale și reconstructive***, indicația de efectuare a radioterapiei se bazează pe studiul histologic al marginilor de rezecție și al invaziei ganglionare. Astfel: în chirurgia parțială verticală am recomandat efectuarea radioterapiei adjuvante pe ariile ganglionare laterocervicale *numai* în cazul în care examenul anatomopatologic al ganglionilor jugulo-carotidieni și spinali extirpați identifică metastaze ganglionare și mai ales în cazul invaziei extracapsulare ganglionare (subliniem faptul că efectuăm în toate intervențiile parțiale controlul lojilor ganglionare, cu limfadenectomie selectivă a stațiilor II-IV, cu examen anatomo-patologic al ganglionilor de la nivelul fiecărei stații). În chirurgia parțială orizontală și chirurgia reconstructivă: am recomandat efectuarea fără excepție a radioterapiei

adjuvante pe lojile ganglionare laterocervicale *indiferent* de rezultatul histopatologic al ganglionilor limfatici.

Rezecția tumorală incompletă nu intră în discuție ca indicație a radioterapiei, în acest caz fiind obligatorie reintervenția pentru a asigura securitatea oncologică.

## MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul a fost efectuat pe un lot de 40 pacienți internați în IFACF ORL „Prof. Dr. D. Hociotă” – Secția a II-a, la care s-au practicat laringectomii parțiale și reconstructive pentru neoplasm laringian, urmate de radioterapie postoperatorie, în perioada 2004-2008.

Urmărirea rezultatelor oncologice la distanță precum și a celor funcționale (respirație, deglutiție, fonație) a fost efectuată la toți pacienții luați în studiu, limitele de timp ale urmăririi situându-se între 1 și 5 ani (media 3 ani).

*Subliniem de la început faptul că radioterapia adjuvantă după chirurgia conservatoare laringiană prezintă dezavantajul inducerii unei toxicități tardive la nivelul laringelui restant, ce poate compromite rezultatul funcțional preconizat de intervenția parțială.*

În lotul de studiu, radioterapia postoperatorie a fost propusă în funcție de existența unor criterii histopatologice dependente de localizarea tumorală și/sau de interesarea ganglionară.

Astfel, indicația radioterapiei postoperatorii a fost luată în considerare în situațiile cu risc înalt de recidivă loco-regională, precum: margini de rezecție pozitive sau incerte, invazie în cartilajul tiroid, prezența de metastaze ganglionare, extensie ganglionară extracapsulară, invazie tumorală perineurală și/sau vasculară.

În ceea ce privește indicația radioterapiei după diverse tipuri de laringectomii parțiale și reconstructive, aceasta a fost reprezentată de:

- 12 cazuri de laringectomie fronto-laterală - LFL (reprezentând 14,3% din totalul de 84 pacienți la care s-a practicat acest tip de intervenție);
- 4 cazuri de glotectomie extracartilaginoasă - GE (reprezentând 57,1% din totalul de 7 pacienți la care s-a practicat acest tip de intervenție);
- 3 cazuri de hemilaringectomie - HL (reprezentând 37,5% din totalul de 8 pacienți la care s-a practicat acest tip de intervenție);
- 16 cazuri de laringectomie orizontală supra-glotică - LOS (reprezentând 100% din totalul

de 16 pacienți la care s-a practicat acest tip de intervenție);

- 1 caz de laringectomie frontală anterioară – LFA (100%);
- 2 cazuri laringectomie orizonto-verticală – LOV (100%);
- 2 cazuri laringectomie supraticroidiană reconstructivă – LSC (100%).

Metoda de radioterapie folosită la pacienții din lotul de studiu a fost radioterapia externă transcutanată, cu raze gamma de cobalt 60 (radiații de mare energie), respectiv telecobaltoterapia. Acestea prezintă o serie de avantaje pentru iradierea teritoriului laringian și a ariilor ganglionare satelite: subdozează planul cutanat, randamentul în profunzime este suficient (55% la 10 cm de tegument), realizează o iradiere corectă a ganglionilor cervicali, randamentul fiind 100% la 0,5 cm de tegument.

Decizia de efectuare a radioterapiei a fost urmată de consultația radioterapeutului, în care acesta a realizat evaluarea clinică, biologică și imagistică postoperatorie, explicând pacientului modalitatea de desfășurare a tratamentului, rezultatele așteptate, posibilele efecte adverse precum și modalitățile de prevenire a acestora.

Radioterapeutul a elaborat planul terapeutic, precizând volumele-țintă și organele cu risc. Volumul de iradiat (volumul țintă) a cuprins tumora și extensiile sale locale, zonele care prezentau un risc ridicat de invazie tumorală, precum și ariile ganglionare de drenaj limfatic ale etajului laringian respectiv. Doza totală de radiații a fost stabilită în funcție de indicația terapeutică, fiind caracterizată prin cei doi parametri cunoscuți: fracționarea și durata. Reamintim faptul că fracționarea reprezintă numărul total de ședințe de radioterapie, iar etalarea (durata) este definită ca intervalul de timp scurs între prima și ultima zi de iradiere, incluzând toate întreruperile, fie ele programate sau imprevizibile.

În cazul pacienților din lotul de studiu, s-au folosit fracționarea și etalarea „clasice” – cinci ședințe săptămânale, de câte o fracțiune pe zi, 1.8-2 Gy/fracțiune, pe o perioadă de 6-7 săptămâni, în funcție de doza administrată. Astfel, durata medie de efectuare a radioterapiei în lotul de studiu a fost de 51 zile (37-65 zile).

Începerea radioterapiei s-a realizat la majoritatea pacienților la 5 săptămâni postoperator, după cicatrizarea completă a plăgii operatorii, în scopul limitării riscului de continuare de evoluție tumorală precoce, cu excepția a 3 situații: 2 cazuri de laringectomie orizontală supraglotică și un caz de laringectomie orizonto-verticală, care au prezentat o evoluție postoperatorie mai dificilă, cu degluțiție ezitantă,

episoade febrile și sfacel al plăgii de traheotomie. Acești pacienți au început iradierea la 6-7 săptămâni postoperator.

Așadar, în lotul pacienților care au efectuat radioterapie intervalul mediu de timp dintre intervenția chirurgicală și începerea telecobaltoterapiei a fost de 42 zile (33-57 zile).

Doza de radiații administrată la nivelul patului tumoral a fost între 50 și 65 Gy, doza medie administrată la nivelul laringelui restant fiind de 57,5 Gy.

La nivelul ariilor ganglionare cu histologie favorabilă dozele de radiații administrate au fost între 45 și 50 Gy (doza medie fiind de 47,5 Gy), iar în cazul prezenței de metastaze ganglionare sau extensie ganglionară extracapsulară dozele administrate pe ariile ganglionare au fost cuprinse între 60-70 Gy (doza medie fiind de 65 Gy).

În cursul tratamentului au survenit diverse modificări ale planului terapeutic, previzibile sau nu. Cea mai importantă modificare planificată a fost reducerea câmpurilor de iradiere pentru protejarea măduvei peste doza de 45 Gy, având în vedere faptul că iradierea sa excesivă poate declanșa mielite radice. După atingerea acestei doze, pentru completarea iradierii câmpurilor cervicale posterioare s-a recurs la o altă tehnică de iradiere, făcând apel la electronii proveniți din acceleratorii liniari, cu energie de 6-10 MeV. Proprietățile balistice ale acestor electroni fac ca absorbția lor să fie selectivă, realizându-se numai pe o profunzime de câțiva centimetri, dincolo de care nu se mai produce nici un fel de iradiere.

Modificările neprevăzute ale planului terapeutic au fost legate în principal de efectele toxice locale sau sistemice ale iradierii, pe care le vom detalia în analiza rezultatelor radioterapiei postoperatorii în lotul celor 40 pacienți care au beneficiat de această metodă terapeutică adjuvantă.

În timpul perioadei în care pacienții au efectuat radioterapie, aceștia au fost examinați săptămânal de către medicul oncolog și, la nevoie, de specialistul ORL. În cea de a treia săptămână de radioterapie precum și la sfârșitul tratamentului, specialistul ORL a efectuat examen endoscopic faringo-laringian.

Dispensarizarea a constat în consult ORL și oncologic la 30, 60 și 90 zile de la terminarea iradierii, apoi lunar în primul an, la 3 luni în al doilea an, la 6 luni între al treilea și al cincilea an postoperator. De asemenea, s-au efectuat analize biologice, radiografie pulmonară și ecografie de părți moi cervicale la 6 luni și un an postoperator.

Alte investigații clinice și imagistice au fost efectuate numai la pacienții simptomatici, respectiv

la cei care au prezentat disfagie, insuficiență respiratorie, diverse sindroame algice cervicale sau continuare de evoluție tumorală locală sau regională. În funcție de simptomatologie, s-au efectuat: endoscopie gastro-esofagiană, radiografie pulmonară, examen CT sau RMN.

Dispensarizarea pacienților din lotul de studiu a fost realizată pentru un interval de timp mediu de 36 luni (12-60 luni).

### Evaluarea toxicității radioterapiei

Evaluarea toxicității radioterapiei la pacienții din lotul de studiu s-a efectuat utilizând scala RTOG/EORTC (Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer). Considerăm necesară precizarea următoarelor noțiuni și criterii utilizate:

- *toxicitatea* – orice efect advers aflat în corelație posibilă, probabilă sau definită cu iradierea;
- *efect advers* – orice simptom, semn sau afecțiune (inclusiv modificări biologice) asociate temporal cu iradierea, care pot fi sau nu corelate cu aceasta;
- pentru *gradarea efectelor adverse* a fost respectată următoarea încadrare generală:
  - grad 0 – nici un efect advers;
  - grad 1 – efecte adverse ușoare;
  - grad 2 – efecte adverse moderate;
  - grad 3 – efecte adverse severe;
  - grad 4 – efecte adverse dizabilitate sau amenințătoare de viață;
- *evoluția clinică și biologică* a pacienților care au efectuat radioterapie a fost raportată la statusul clinico-biologic al acestora din momentul începerii iradierii;
- dacă un anumit efect advers a fost identificat și gradat de mai multe ori pe parcursul perioadei de dispensarizare, am consemnat *evenimentul cu gradarea cea mai mare*;
- unele efecte adverse, care nu s-au regăsit în scala RTOG/EORTC, au fost consemnate într-o categorie separată (*alte efecte adverse*), respectând aceleași criterii generale de gradare;
- am utilizat de asemenea o *scală de corelație* a efectului advers cu procedeul terapeutic

studiat (radioterapia), definind gradele de corelație prin coduri numerotate 1-5, conform tabelului 1.

- nu au fost incluse în această secțiune a studiului fenomenele (semne și simptome) corelate cu progresia bolii (continuare de evoluție locală sau regională), în aceste cazuri fiind necesară modificarea protocolului terapeutic.
- Conform NCI/CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria), am realizat diferențierea efectelor adverse acute și tardive ale radioterapiei astfel:
- toxicitatea acută este reprezentată de acele efecte adverse apărute între zilele 1-90 de la începutul iradierii (perioada de tratament și imediat post-iradiere);
- toate efectele adverse apărute după 90 de zile de la începutul radioterapiei sunt considerate efecte adverse tardive.

Manifestările de toxicitate acută cel mai frecvent întâlnite au fost reprezentate de o serie de evenimente hematologice și non-hematologice, precum: dermatita radică acută, radiomucita acută, disfagia de cauză esofagiană sau faringiană indusă de iradiere, sindroamele algice post-radice. Toxicitatea tardivă a inclus radiodermita cronică, edemul cronic aritenoidian, fibroza cervicală, hipotiroidia, hiposialia.

Efectele adverse acute și tardive studiate au fost gradate conform criteriilor scalei RTOG/EORTC.

### REZULTATE

Am consemnat în tabelul 2 principalele date legate de efectele adverse acute ale radioterapiei la cei 29 pacienți dispensarizați din lotul de studiu.

Efecte adverse acute ale iradierii au fost identificate, gradate și codificate la 22 de pacienți, respectiv la 75,8% din total (Fig. 1).

La majoritatea pacienților, respectiv 48,2%, am încadrat toxicitatea acută cutanată în gradul 1 de severitate, aceștia prezentând ca manifestări clinice eritemul tegumentar, descumarea uscată și hiperpigmentarea cutanată; 17,2% dintre pacienți au prezentat leziuni de radiodermită de grad 2, cu eritem tegumentar intens, însoțit de durere și hiperestezie; 10,3% dintre pacienți au prezentat

**TABELUL 1.** Scala de corelație a efectului advers cu radioterapia

Cod	Definire termen	Grad de corelație
5	Sigur	Efectul advers este sigur consecința iradierii
4	Probabil	Efectul advers este probabil corelat cu iradierea
3	Posibil	Efectul advers poate avea legătură cu iradierea
2	Improbabil	Efectul advers este puțin probabil legat de iradiere
1	Fără legătură	Efectul advers este cu siguranță necorelat cu iradierea

**TABEL 2.** Evaluarea toxicității acute a radioterapiei după scala RTOG/EORTC la pacienții din lotul 1 de studiu

Organ sau țesut afectat	Grad 0 (nr. pacienți)	Grad 1 (nr. pacienți)	Grad 2 (nr. pacienți)	Grad 3 (nr. pacienți)	Grad 4 (nr. pacienți)	Grad corelație (cod)
Tegument	5	14	5	3	2	5
Mucoase	8	11	5	4	1	5
Glande salivare	15	10	4	0	0	5
SNC	24	3	2	0	0	3-2
Laringe	9	9	6	3	2	5-4
Faringe și Esofag	6	15	5	2	1	5
WBC (X 1000)	15	8	5	1	0	5-4
PLT (X 1000)	20	5	2	2	0	5-4
Neutrofile	16	8	4	1	0	5-4
Hb (g %)	11	10	6	2	0	5-4
Hematocrit (%)	10	11	8	0	0	5-4
Altele	23	5	1	0	0	4-3

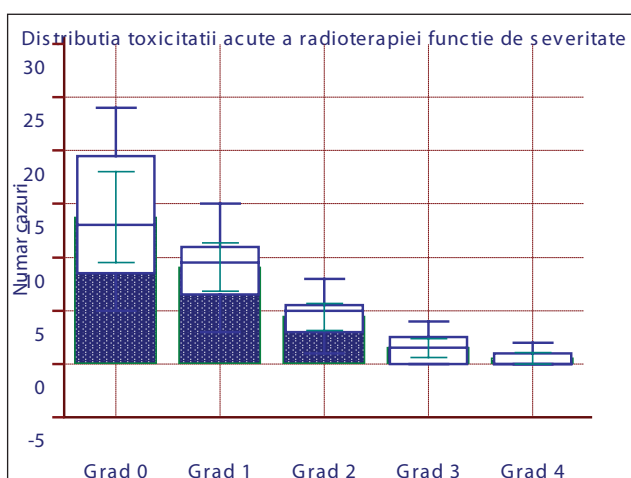
edem tegumentar marcat și zone de descumare umedă, încadrate în studiul toxicității acute a radioterapiei ca fenomene de grad 3. Subliniem cazul a 2 pacienți (6.89%) care au prezentat fenomene toxice de grad 4, respectiv ulcerații și necroză tegumentară la nivel cervical anterior; în ambele situații au fost fenomene postradice după intervenții ce aparțin chirurgiei orizontale: un caz laringectomie supra-glotică și un laringectomie orizonto-verticală; necroza tegumentară a apărut la 45, respectiv 60 zile de la terminarea radioterapiei și a necesitat tratament local și sistemic susținut și îndelungat până la vindecarea completă a zonelor cu lipsă de substanță cutanată. 17,2% dintre pacienți nu au acuzat nici un fel de efecte adverse cutanate în cursul sau în primele 90 zile de la terminarea radioterapiei.

În toate cazurile care au prezentat fenomenele de mai sus, ca și în cazurile de toxicitate mucoasă, pe

scala de corelație a radiodermitei cu telecobalto-terapia gradul de corelație a fost 5, efectele secundare descrise fiind cu siguranță consecința iradierii.

În ceea ce privește toxicitatea mucoasă, 37,9% dintre pacienți au prezentat leziuni de radiomucită de gradul 1, manifestate prin congestia mucoasei faringo-laringiene; momentul apariției acestora a fost la doza de iradiere de 10-12 Gy, iar intensitatea maximă a simptomelor (odinofagie) a fost notată la 30-40 Gy. 17,2% dintre pacienți au prezentat leziuni de radiomucită de grad 2, iar 13,8% au prezentat leziuni de grad 3, obiectivate prin arii ale mucoasei cu eritem și secreție serosangvinolentă, acoperite de false membrane, aceste leziuni determinând odinofagie intensă. Am notat un singur caz (3,44%) de toxicitate post-iradică de grad 4 la nivelul mucoaselor, cu ulcerații hipofaringiene acoperite de false membrane, la un pacient la care se practicase hemilaringectomie; 27,5% dintre pacienți nu au acuzat nici un fel de efecte adverse la nivelul mucoaselor în cursul sau în primele 90 zile de la terminarea radioterapiei.

Toxicitatea iradică la nivelul glandelor salivare consemnată în lotul 1 de pacienți a fost mai redusă decât fenomenele cutaneo-mucoase: 34,4% dintre pacienți au prezentat hiposalivare ușoară (grad 1), iar 13,7% au prezentat hiposalivare moderată și disgezție (grad 2); 51,4% dintre pacienți nu au acuzat prezența xerostomiei printre manifestările adverse ale iradierii și nu am înregistrat nici un caz de toxicitate de grad 3 sau 4 la nivelul glandelor salivare. Gradul de corelație al xerostomiei cu iradierea a fost 5, efectele secundare descrise fiind cu siguranță consecința iradierii.

**FIGURA 1.** Gradarea toxicității acute a radioterapiei în lotul de studiu

Am consemnat manifestări neurologice apărute în timpul sau în primele 90 de zile de la terminarea radioterapiei în cazul a 5 pacienți, respectiv la 17,2% din lotul de studiu. Acestea au fost reprezentate de: manifestări de iritație meningeală (cefalee intensă, greață, vărsături, redoare de ceafă, fotofobie), sindrom vestibular de cauză centrală, parestezii și scăderea forței musculare la nivelul membrelor superioare. Acestea nu au putut fi asociate în mod sigur cu radioterapia, fiind codificate pe scala de corelație ca grad 2-3, respectiv posibil sau puțin probabil.

La nivelul laringelui restant a fost identificată prezența edemului aritenoidian postradic în cazul a 15 pacienți, respectiv 31% de grad 1 și 20,6% de grad 2; s-au asociat durerea locală intensă și otalgia reflexă în 10,3% dintre cazuri (toxicitate grad 3). În 2 cazuri (6,8%) s-au instalat fenomene de insuficiență respiratorie acută pe parcursul iradierii, care au necesitat redeschiderea orificiului de traheostomă. Ambii pacienți prezentau status post-laringectomie parțială fronto-laterală extinsă la ventricul și banda ventriculară, cu edem important al coroanei laringiene. Dispneea s-a instalat după administrarea a 30 Gy, respectiv 42 Gy la nivelul neolaringelui. Decanularea s-a realizat la 6 luni, respectiv 8 luni de la terminarea iradierii, după remiterea edemului cronic post-radic.

În ceea ce privește asocierea leziunilor laringiene descrise cu radioterapia, în majoritatea cazurilor am codificat ca sigură corelația (cod 5). Totuși, în câteva cazuri, mai ales în situația chirurgiei orizontale, edemul postoperator este inevitabil și dificil de diferențiat de edemul indus de radiațiile ionizante. În cazul edemului alb din primele 8 săptămâni postoperator am apreciat ca posibilă corelația (cod 4), iar în momentul supraadăugării eritemului și ulcerățiilor acoperite de false membrane am considerat sigură asocierea (cod 5 pe scala de corelație).

Un număr de 15 pacienți (31% dintre cazuri) au prezentat disfagie ușoară în special pentru alimente solide și odinofagie, ceea ce reprezintă grad 1 de toxicitate. În 17,2% din cazuri fenomenele toxice la nivel faringo-esofagian au fost mai intense, necesitând alimentație semilichidă (grad 2 de toxicitate). În cazul a 2 pacienți (6,8% dintre cazuri) disfagia severă a determinat deshidratare și scădere ponderală >10% din greutatea corporală (grad 3 de toxicitate), necesitând nutriție parenterală și montarea unei sonde alimentare într-unul din cazuri. Subliniem cazul unui pacient (3,4% din totalul cazurilor) cu status post-laringectomie orizontală supraglotică ce a prezentat o fistulă faringo-stomală în cursul radioterapiei (grad 4 de toxicitate), necesitând de

asemenea montarea unei sonde nazo-gastrice de alimentație.

Intensitatea maximă a fenomenelor descrise a fost situată între 40-46 Gy, iar corelația simptomatologiei faringo-esofagiene cu radioterapia a fost sigură (cod 5 pe scala de corelație).

Modificări hematologice au fost întâlnite cu diferite grade de severitate (grad 1-3) pe toate liniile elementelor figurate ale sângelui la 17 dintre cei 29 de pacienți (58,6%). Majoritatea cazurilor au prezentat modificări ușoare sau moderate al tabloului hematologic (toxicitate grad 1-2), cu leucopenie între 2000-4000 leucocite/mm<sup>3</sup> în 44,8% dintre cazuri, cu neutropenie între 1000-1900 neutrofile/mm<sup>3</sup> în 41,3% dintre cazuri și trombocitopenie între 50000-100000 trombocite/mm<sup>3</sup> în 24,1% dintre cazuri. Anemia, cu valori ale Hb între 7,5-11 g/dl (toxicitate grad 1-2), a fost identificată la 55,17% dintre pacienți și Hct cu valori între 28-32% a fost consemnat la 65,5% din întregul lot de studiu. Toxicitate de grad 3 a fost consemnată în cazul a 3 pacienți (10,3%), doi dintre aceștia (6,8%) prezentând pancitopenie, cu valori <2000 leucocite/mm<sup>3</sup>, <1000 neutrofile/mm<sup>3</sup>, <50000 trombocite/mm<sup>3</sup>, Hb <7,5 g/dl și Hct <28%. Nu am întâlnit nici un caz de toxicitate grad 4 (manifestat prin sepsis sau sângerări spontane), care să necesite transfuzii sanguine.

În ceea ce privește gradul de corelație al modificărilor hematologice cu iradierea, am codificat această asociere ca posibilă sau sigură (cod 4-5) la toate cazurile. Dificultatea precizării cu exactitate a gradului de corelație provine din faptul că încercăm să codificăm reacțiile adverse ale unui tratament aplicat pentru o boală consumptivă, deci pe organisme cu imunitate scăzută și de multe ori cu numeroase co-morbidități asociate. Astfel, chiar dacă la „momentul 0” al începerii radioterapiei parametrii biologici erau în limite normale, este dificil de exclus o alterare a tabloului hematologic pe fondul unei hepatopatii cronice, a unui diabet zaharat, a unei pielonefrite subclinice, a unei gastrite erozive, etc.

Ca alte manifestări de toxicitate acută a radioterapiei (în afara celor codificate după scala RTOG/EORTC), am notat refluxul gastro-esofagian și faringo-laringian prezent la 6 pacienți, respectiv la 20,6% din total. Menționăm faptul că 4 dintre aceștia (13,7%) au prezentat în timpul iradierii o exacerbare a simptomatologiei declanșate și întreținute de hiperaciditatea gastrică, pe fondul unei boli de reflux preexistente, în pofida tratamentului anti-acid și anti-secretor administrat riguros. În celelalte 2 cazuri nu au existat antecedente de reflux

gastro-esofagian, iar debutul simptomatologiei gastro-esofagiene a coincis cu începerea iradierii.

Efecte adverse tardive ale iradierii (Tabelul 3) au fost identificate, gradate (Fig. 2) și codificate la 19 dintre pacienții incluși în acest lot, respectiv la 65,5% din total.

Astfel: 37,1% dintre pacienți au prezentat efecte adverse tegumentare tardive de gradul 1, respectiv hiperpigmentare și ușoară atrofie cutanată; 13,7% dintre pacienți au prezentat toxicitate cutanată tardivă de grad 2, iar 10,3% de grad 3. Am consemnat un caz (3,4%) de necroză cutanată cervicală anterioară la un pacient cu laringectomie orizonto-verticală, iradiat, la 3 luni de la terminarea iradierii. Efectele adverse tardive tegumentare sunt cu siguranță consecința iradierii (cod 5 în scala de corelație).

Toxicitatea la nivelul țesutului subcutanat a fost reprezentată de fibroza cervicală de grad 1 (indurație moderată) în 24,1% dintre cazuri, grad 2 în 10,3% din cazuri, grad 3 (manifestată prin indurație severă, contractură cervicală) în 3,4% dintre cazuri și grad 4 (necroză cu pierdere de țesut subcutanat, reducerea mobilității cervicale) de asemenea în 3,4% dintre cazuri.

La nivelul mucoaselor am constatat 14 cazuri (48,2%) de radiomucită cronică cu manifestări de toxicitate tardivă de grad 1 și 2, respectiv atrofie mucoasă ușoară sau moderată, teleangiectazii. Doar 6,8% dintre cazuri au prezentat manifestări de toxicitate severă, de grad 3, cu atrofie mucoasă marcată, uscăciune și teleangiectazii severe.

Afectarea toxică tardivă la nivelul glandelor salivare a fost mai puțin severă comparativ cu toxicitatea acută: 65,5% dintre pacienți nu au prezentat simptomatologie toxică tardivă; doar 27,5% au prezentat hiposalivie ușoară, cu răspuns bun la

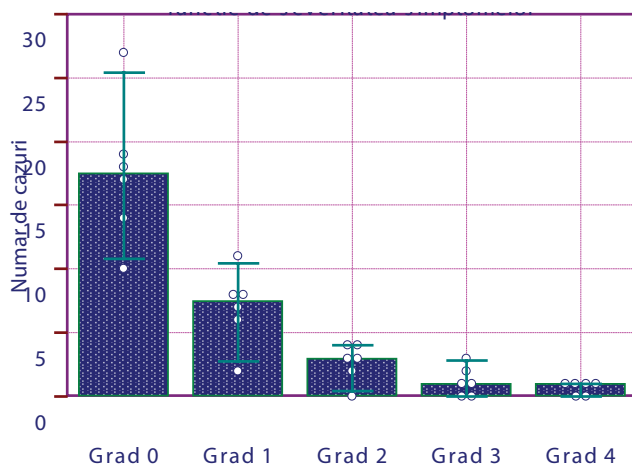


FIGURA 2. Gradarea toxicității tardive a radioterapiei în lotul de studiu

stimularea cu *pilocarpină* (toxicitate de grad 1), iar 6,8% au acuzat hiposalivie și xerostomie moderată (toxicitate de grad 2), cu răspuns slab la stimularea salivară.

La nivel medular, nu am întâlnit în urma radioterapiei complicații tardive severe de tipul mielitei radice. Am notat doar 2 cazuri (6,8%) de nevralgii cervico-brahiale severe, cu limitarea mișcărilor membrilor superioare (toxicitate grad 1), care s-au instalat la 3-4 luni de la terminarea iradierii și nu postoperator, situație în care ar fi putut fi suspiciată o cauză chirurgicală.

La nivelul laringelui restant, am consemnat prezența disfoniei persistente și a edemului aritenoidian cronic postradic, corespunzătoare manifestărilor de toxicitate de grad 1, în cazul a 8 pacienți (27,5%); 13,7% din cazuri au prezentat edem aritenoidian moderat și disfonie severă (toxicitate grad 2). În două cazuri (6,8%) am notat afectarea postradică a

TABELUL 3. Evaluarea toxicității tardive a radioterapiei după scala RTOG/EORTC la pacienții din lotul 1 de studiu

Organ sau țesut afectat	Grad 0 (nr. pacienți)	Grad 1 (nr. pacienți)	Grad 2 (nr. pacienți)	Grad 3 (nr. pacienți)	Grad 4 (nr. pacienți)	Grad corelație (cod)
Tegument	10	11	4	3	1	5
Țesut subcutanat	17	7	3	1	1	
Mucoase	13	9	5	2	0	5
Glande salivare	19	8	2	0	0	5
Măduva spinării	27	2	0	0	0	3
Laringe	14	8	4	2	1	5
Faringe și esofag	18	6	3	1	1	5
Altele	26	2	1	0	0	4-3

cartilajelor laringiene, fenomenele de condrită (toxicitate grad 3) instalându-se la aproximativ 2 luni de la terminarea iradierii. Această complicație a survenit la pacienți cu status post-laringectomie orizontală supraglotică și a antrenat modificarea arhitecturii laringiene prin fenomene de cicatrizare fibroasă, determinând prăbușirea cricoidului și a primelor inele traheale. Acești pacienți nu au fost decanulați decât la 12, respectiv 16 luni postoperator, după stabilizarea fenomenelor de remodelare cicatriceală.

Mai menționăm un caz de laringectomie orizonto-verticală (3,4%) în care toxicitatea tardivă postradică (grad 4) s-a manifestat prin necroza cartilajului cricoid. Pacientul nu a putut fi decanulat datorită stenozei laringo-traheale postradice secundare necrozei cricoidiene.

Toxicitatea tardivă faringo-esofagiană de grad 1 a fost consemnată la 20,6% dintre pacienți. Aceștia au prezentat disfagie ușoară pentru alimente solide, fără durere la deglutiție; în 10,3% dintre cazuri, am notat disfagie cvasi-completă pentru solide (toxicitate grad 2), iar în cazul unui pacient (3,4% dintre cazuri) alimentația semilichidă a fost însoțită de durere la deglutiție (toxicitate grad 3).

Am mai consemnat două cazuri de hipotiroidie declanșată la 6 luni, respectiv 18 luni după terminarea radioterapiei (6,8%), dar faptul că nu am documentat valorile biologice ale hormonilor tiroi-dieni înainte de începerea tratamentului oncologic la acești pacienți nu ne permit să realizăm o corelație sigură între radioterapie și alterarea funcției tiroi-diene (grad de corelație 4-3).

Doza medie de radiații la nivelul laringelui restant în grupul pacienților care au prezentat toxicitate tardivă a fost de 60,4 Gy (50,4-70,2), iar doza medie la nivelul regiunilor laterocervicale a fost 54 Gy (43,2-55,8 Gy).

Pacienții care au prezentat toxicitate tardivă severă (grad 2-3) la nivelul căilor aero-digestive superioare au prezentat disfagie, edem aritenoidian cronic, stenoză laringo-traheală și disfonie severă. La acești pacienți, doza medie de radiații la nivelul laringelui restant a fost 55,8 Gy (50,4-70,2 Gy).

În grupul pacienților cu toxicitate tardivă la nivel cervical (fibroză), doza medie de radiații a fost 50,4 Gy (43,2-54 Gy).

În cazul pacienților care nu au prezentat toxicitate tardivă, doza medie de radiații la nivelul laringelui restant și regiunilor laterocervicale a fost de 57,6 Gy (45-64,8 Gy), respectiv 48,6 (39,6-54 Gy).

## DISCUȚII

Obiectivul prioritar și dilema majoră în tratamentul cancerului de laringe sunt reprezentate

de negocierea dintre păstrarea rolului funcțional al organului și realizarea unei limite rezonabile de siguranță oncologică. Dacă tumora se supune indicațiilor de realizare a unei intervenții parțiale sau reconstructive, atunci este cu atât mai importantă conduita postoperatorie, în sensul efectuării unui bilanț terapeutic care să ia în calcul atât siguranța oncologică, cât și aspectul funcțional.

Iradierea postoperatorie ridică, fără îndoială, coeficientul de siguranță oncologică, dar prețul plătit, sub aspectul toxicității acute și cronice a iradierii, este, de multe ori, extrem de ridicat.

Dezvoltarea tehnicilor de chirurgie parțială, tratamentul chirurgical sistematic al ariilor ganglionare și utilizarea chimioterapiei au dus, în opinia unui mare număr de autori, la limitarea indicației radioterapiei postoperatorii numai la cazurile în care se constată adenopatii multiple și/sau rupturi ale capsulei ganglionare. Pe ariile ganglionare cu prezență de metastaze, dar fără ruptură capsulară, sunt necesare doze de 50-55 Gy. În caz de ruptură capsulară doza se majorează la 65 Gy.

În situația efectuării unei tehnici de chirurgie endoscopică sau chirurgie parțială pe cale externă, radioterapia nu trebuie utilizată pentru a masca o eroare de indicație sau o eroare de tehnică chirurgicală.

În laringectomiile parțiale și reconstructive, indicația radioterapiei postoperatorii trebuie să țină seama de compromisul între siguranța oncologică și aspectul funcțional al intervenției. Marea problemă cu care se confruntă atât chirurgul oncolog cât și radioterapeutul o constituie efectele adverse ale radioterapiei (ca urmare a acțiunii radiațiilor asupra țesuturilor normale cervicale) ce pot compromite aspectul funcțional al intervenției. De aceea decizia trebuie individualizată în funcție de multiplele variabile ale fiecărui caz în parte.

## CONCLUZII

Multiplele efecte adverse ale radioterapiei au fost în general percepute ca „acceptabile“ de către comunitatea oncologică. Dar cum putem fi siguri că beneficiile acestor programe agresive sunt mai mari decât dezavantajele? Adevărul este că nu avem suficiente informații asupra toxicității acute și, mai ales, asupra efectelor adverse tardive, astfel încât să putem efectua acest raționament, fiind astfel dificil de a compara în mod corect posibilitățile terapeutice și de a descrie riscurile. Se mai ridică și următoarea întrebare: dacă majoritatea supraviețuitorilor suferă efecte adverse toxice severe sau chiar amenințătoare de viață, putem considera acceptabil acest risc?



Pe baza rezultatelor studiului nostru și a studiilor citate din literatura de specialitate, a experienței și observațiilor noastre anterioare, considerăm că radioterapia îmbunătățește controlul loco-regional în cazuri selecționate: în chirurgia parțială orizontală și reconstructivă efectuarea fără excepție a radioterapiei adjuvante pe lojile ganglionare laterocervicale (după limfadenectomia selectivă a stațiilor II-IV), *indiferent* de rezultatul histopatologic

al ganglionilor limfatici, iar în chirurgia parțială verticală efectuarea radioterapiei adjuvante pe ariile ganglionare laterocervicale *numai* în cazul în care examenul anatomopatologic al ganglionilor jugulo-carotidieni și spinali extirpați identifică metastaze ganglionare și mai ales în cazul invaziei extracapsulare ganglionare. În aceste situații, efectele secundare ale radioterapiei reprezintă „un rău necesar“.

## BIBLIOGRAFIE

- Bacalbașa A** – Cancerul laringian, Ed. Didactică și Pedagogică, București, 2004
- Bacalbașa A** – Tratatul în ORL, Ed. MedicArt, București, 2007
- Foote RL, Olsen KD, Kunselman SJ, et al** – Early-stage squamous cell carcinoma of the glottic larynx managed with radiation therapy. *Mayo Clin Proc* 67 (7): 629-36, 1992
- Steiner W** – Results of curative laser microsurgery of laryngeal carcinomas. *Am J Otolaryngol* 14 (2): 116-21, 1993 Mar-Apr.
- Mendenhall WM, Riggs CE Jr, Cassisi NJ** – Treatment of head and neck cancers. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds.: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 7th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, pp 662-732.
- Wang CC, ed.** – Radiation Therapy for Head and Neck Neoplasms. 3rd ed. New York: Wiley-Liss, 1997.
- Parsons JT, Mendenhall WM, Cassisi NJ, et al** – Hyperfractionation for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 14 (4): 649-58, 1998
- Thawley SE, Panje WR, Batsakis JG, et al, eds.** – Comprehensive Management of Head and Neck Tumors. 2nd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders, 1999.
- Arriagada R, Eschwege F, Cachin Y, et al** – The value of combining radiotherapy with surgery in the treatment of hypopharyngeal and laryngeal cancers. *Cancer* 51 (10): 1819-25, 1993.
- Spaulding CA, Krochak RJ, Hahn SS, et al** – Radiotherapeutic management of cancer of the supraglottis. *Cancer* 57 (7): 1292-8, 1986
- Wang CC, ed.** – Radiation Therapy for Head and Neck Neoplasms. 3rd ed. New York: Wiley-Liss, 2002
- Turner SL, Tiver KW, Boyages SC** – Thyroid dysfunction following radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31 (2): 279-83, 1995
- Ogura JH, Sessions DG, Spector GJ** – Conservation surgery for epidermoid carcinoma of the supraglottic larynx. *Laryngoscope* 85 (11 pt 1): 1808-15, 1995
- Mittal B, Rao DV, Marks JE, et al** – Role of radiation in the management of early vocal cord carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9 (7): 997-1002, 1999
- Spaulding CA, Krochak RJ, Hahn SS, et al** – Radiotherapeutic management of cancer of the supraglottis. *Cancer* 57 (7): 1292-8, 1986.
- Tupchong L, Scott CB, Blitzer PH, et al** – Randomized study of preoperative versus postoperative radiation therapy in advanced head and neck carcinoma: long-term follow-up of RTOG study 73-03. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20 (1): 21-8, 1991.
- MacKenzie RG, Franssen E, Balogh JM, et al** – Comparing treatment outcomes of radiotherapy and surgery in locally advanced carcinoma of the larynx: a comparison limited to patients eligible for surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47 (1): 65-71, 2000
- Spaulding MB, Fischer SG, Wolf GT** – Tumor response, toxicity, and survival after neoadjuvant organ-preserving chemotherapy for advanced laryngeal carcinoma. The Department of Veterans Affairs Cooperative Laryngeal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 12 (8): 1592-9, 1994.
- Merlano M, Benasso M, Corvò R, et al** – Five-year update of a randomized trial of alternating radiotherapy and chemotherapy compared with radiotherapy alone in treatment of unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Natl Cancer Inst* 88 (9): 583-9, 1996.
- Adelstein DJ, Saxton JP, Lavertu P, et al** – A phase III randomized trial comparing concurrent chemotherapy and radiotherapy with radiotherapy alone in resectable stage III and IV squamous cell head and neck cancer: preliminary results. *Head Neck* 19 (7): 567-75, 1997
- Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, et al** – Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 18 (7): 1458-64, 2000.
- Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al** – Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 349 (22): 2091-8, 2003
- Bernier J, Dommenege C, Ozsahin M, et al** – Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 350 (19): 1945-52, 2004
- Bachaud JM, David JM, Boussin G, et al** – Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: preliminary report of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20 (2): 243-6, 1991.