



La radioterapia adiuvante nella cura del timoma: casistica della Struttura Complessa di Radioterapia Oncologica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia

Rossella D'Alba, Alessandra Cerica, Ambrogia Baio, Sara Colombo,
Dario Cavallini Francolini, Pietro De Vecchi, Luigi Squillace,
Chiara Lucrezia Deantoni, Flora Cammarano, Cinzia Plasmati, Patrizia Massaro,
Barbara Noris Chiorda, Nicola Alessandro Iacovelli, Franco Corbella

*S.C. di Radioterapia Oncologica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

La radioterapia adiuvante nella cura del timoma

Il timoma è un tumore raro tuttavia nella popolazione adulta rappresenta la neoplasia più comune del mediastino. La terapia del timoma prevede un approccio multidisciplinare ben definito per gli stadi iniziali, mentre la gestione dei pazienti in stadio avanzato è ancora controversa. Dal novembre 2002 al marzo 2010, 9 pazienti affetti da timoma sono stati curati con radioterapia adiuvante postoperatoria presso la SC di Radioterapia Oncologica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia. Tutti i pazienti sono stati curati con radioterapia conformazionale tridimensionale (3DCRT) sul mediastino, con una dose totale media di 52.6 Gy (range 50-56), frazionamento convenzionale (1.8-2 Gy/die per 5 giorni la settimana). Gli effetti collaterali acuti registrati sono stati: dermatite in 6 pazienti e disfagia in 8 pazienti. A circa due mesi dal termine della terapia tutti i pazienti presentavano risoluzione di tali effetti. Al dicembre 2011 con un follow-up medio di 50.1 mesi (range 16-102), mediana 37 mesi, tutti i pazienti risultavano liberi da malattia; 5 presentavano ancora sintomi relativi alla miastenia gravis. A distanza di tempo dalla radioterapia tutti i pazienti presentavano fibrosi polmonare di grado I nel volume irradiato, clinicamente non significativa ma rilevabile alla diagnostica per immagine (TC).

Postoperative radiotherapy in patients affected by thymoma

Thymoma is a rare tumor, but it is the most common tumor of the mediastinum in the adult population. Treatment of thymoma requires a multidisciplinary approach, well-defined for the initial stages, while the management of patients in advanced stages is still controversial. From November 2002 to March 2010 nine patients with thymoma were treated with postoperative adjuvant radiotherapy at SC Radioterapia Oncologica of Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo of Pavia. All patients were treated with tridimensional conformal radiotherapy (3DCRT) on the mediastinum, with an average total dose of 52.6 Gy (range 50-56 Gy), conventional fractionation (1.8-2 Gy/day 5 days a week). Acute side effects were recorded: dermatitis in 6 patients and dysphagia in 8 patients. About two months after completion of therapy all patients had resolution of these effects. In December 2011 with average follow-up of 50.1 months (range 16-102), median 37 months, all patients were free of disease, five still had

symptoms related to myasthenia gravis. A long time after radiation therapy all patients had pulmonary fibrosis grade I in the irradiated volume, not clinically significant but detectable in diagnostic imaging (CT).

Introduzione

Il timoma è un tumore maligno costituito da cellule epiteliali miste a una componente linfoide esuberante; nella maggioranza dei casi è localizzato a livello del mediastino anterosuperiore. È considerato una neoplasia rara con un'incidenza di 0.15/100,000 persone/anno, predilezione per il sesso maschile e comparsa solitamente in settima decade di vita; il picco di insorgenza può tuttavia presentarsi più precocemente, già in quarta decade, se vi è associata la miastenia gravis [1].

Il timoma ha una presentazione clinica piuttosto varia: fino a 1/3 dei pazienti può essere asintomatico con riscontro accidentale di una massa mediastinica durante l'esecuzione di una radiografia del torace per altro motivo; fra i pazienti sintomatici invece circa il 40% lamenta sintomi da massa intratoracica, quali dispnea, tosse, dolore toracico, sindrome della vena cava superiore [1].

La diagnosi si basa sulla presenza di sintomatologia clinica, su esami di diagnostica per immagini e su esame istologico dopo esecuzione di agobiopsia o di toracotomia.

Il timoma è spesso associato a sindromi paraneoplastiche, fra queste la più frequente e caratteristica è la miastenia gravis, presente nel 30-40% dei pazienti, e solitamente considerata un fattore prognostico negativo [2]; altre manifestazioni autoimmuni associate sono ipogammaglobulinemia, citopenia, aplasia eritroide [3] e polimiosite.

Il timoma può essere classificato secondo criteri prettamente istopatologici (classificazione WHO) distinguendo diversi stadi di malattia in base alla popolazione cellulare predominante, o secondo criteri clinico-chirurgici quali l'invasione macro o microscopica delle strutture del mediastino adiacenti (classificazione Masaoka) [4].

La terapia prevede un approccio multidisciplinare [5]. La chirurgia è sempre effettuata sia con scopi terapeutici sia diagnostici e di stadiazione ed è solitamente associata a radioterapia adiuvante del mediastino negli stadi II, III e IV; la chemioterapia neoadiuvante viene prescritta negli stadi più avanzati di malattia e viene effettuata secondo gli schemi VIP (etoposide, ifosfamida, cisplatino), ADOC (adriamicina, cisplatino, vincristina, ciclofosfamide) e PAC (cisplatino, adriamicina, ciclofosfamide).

Materiali e metodi

Nel periodo da novembre 2002 a marzo 2010, presso la Struttura Complessa di Radioterapia Oncologica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia, nove pazienti affetti da timoma sono stati curati con radioterapia postoperatoria. Sei pazienti erano uomini e tre donne, con un'età media alla diagnosi di 54.9 anni (range 27-71 anni). Tutti i pazienti erano stati precedentemente sottoposti a intervento chirurgico, sette con asportazione totale e due con asportazione parziale della neoplasia; solo tre pazienti avevano effettuato chemioterapia neoadiuvante, due secondo schema ADOC e uno secondo schema PAC. Tutti presentavano alla diagnosi sintomatologia di miastenia gravis. Lo stadio prevalente secondo la classificazione Masaoka era lo stadio II (quattro pazienti), seguito dallo stadio III e IVA rispettivamente con due pazienti ciascuno e infine lo stadio I con un paziente curato per recidiva. Per la classificazione WHO, cinque pazienti erano in stadio B2 e quattro in stadio B3.

Tutti i pazienti hanno effettuato radioterapia conformazionale tridimensionale (3DCRT) sul mediastino con una dose media di 52.6 Gy (range 50-56), con frazionamento convenzionale (1.8-2 Gy/die per 5 giorni la settimana) (Figure 1, 2 e 3).

Risultati

Durante la terapia sono stati registrati effetti collaterali acuti quali dermatite in sei pazienti e disfagia in otto, non più rilevabili alla prima visita di controllo circa 45 giorni dopo il termine della terapia.

Tutti i pazienti sono attualmente sottoposti a periodici controlli clinici e di diagnostica per immagini; al dicembre 2011 tutti erano liberi da malattia (follow-up di 50.1 mesi, range 16-102) e nessuno presentava effetti collaterali tardivi, ad eccezione di fibrosi polmonare di grado I nel volume irradiato, non clinicamente significativa, ma presente alla diagnostica per immagini (TC). Cinque pazienti presentavano ancora sintomi di miastenia gravis per cui erano in terapia farmacologia.

Discussione

La terapia del timoma richiede necessariamente un approccio multidisciplinare, poiché mentre la chirurgia è la terapia di scelta negli stadi I e II secondo Masaoka, negli stadi più avanzati la gestione del paziente è ancora controversa; inoltre la rarità della malattia rende difficile l'attuazione di trial clinici randomizzati.

Il ruolo della radioterapia adiuvante è consolidato nello stadio III e IVA secondo Masaoka, mentre per lo stadio I (e secondo alcuni autori anche per lo stadio II) [6] il tasso di recidiva è talmente basso che il beneficio della radioterapia in termini di controllo locale non è significativo. La radioterapia adiuvante è comunque sempre indicata in caso di resezione non completa indipendentemente dallo stadio di malattia.

Secondo la nostra esperienza la radioterapia adiuvante per i pazienti affetti da timoma è ben tollerata, con pochi effetti collaterali acuti e una tossicità tardiva limitata. A distanza di tempo dalla radioterapia è riscontrabile fibrosi polmonare di grado I esclusivamente evidente con esami di diagnostica per immagini, senza rilevanza clinica.

Tabelle e figure

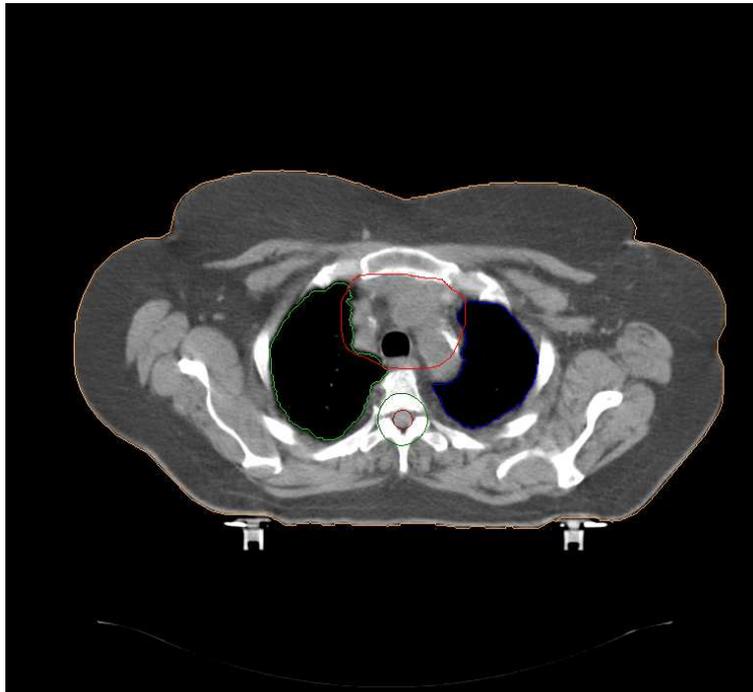


Figura 1. Scansione assiale TC con contornamento del volume bersaglio (rosso chiaro) e di alcuni organi a rischio: polmone sinistro (blu), polmone destro (verde chiaro), midollo spinale (rosso scuro), midollo espanso (verde scuro) ovvero midollo spinale con margine di sicurezza per ovviare ad eventuali errori di posizionamento.

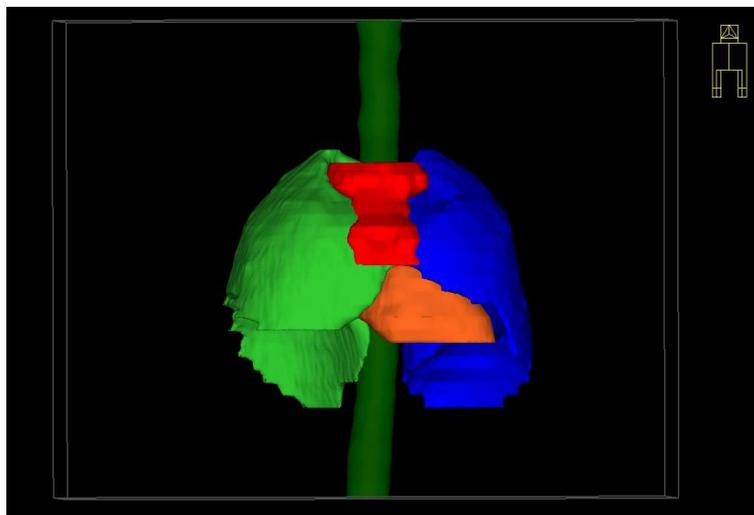


Figura 2. La ricostruzione tridimensionale dei volumi evidenzia i rapporti tra il volume bersaglio (rosso) e gli organi a rischio: polmone sinistro (blu), polmone destro (verde chiaro), cuore (arancione), midollo espanso (verde scuro).

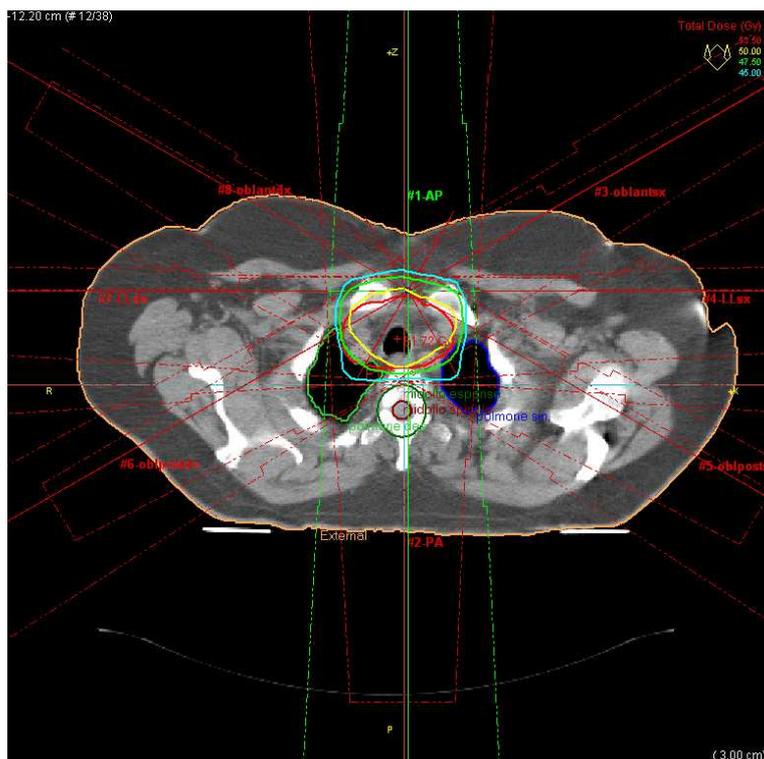


Figura 3. Rappresentazione grafica di piano di terapia 3DCRT, con curve di isodose relative al 90%, 95%, 100% e 107% della dose prescritta. Sono inoltre raffigurati gli otto fasci di somministrazione della terapia: uno anteriore, uno posteriore, due laterali e quattro obliqui. Sono utilizzati numerosi fasci per somministrare il massimo della dose al volume bersaglio, riducendola il più possibile agli organi a rischio.

Bibliografia

1. Halperin EC, Perez CA, Brady LW. Principles and practice of radiation oncology. LWW, Philadelphia, PA, 2007.
2. De Perrot M, Liu J, Bril V et al. Prognostic significance of thymomas in patients with myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 2002;74(5):1658-1662.
3. Thompson CA, Steensma DP. Pure red cells aplasia associated with thymoma: clinical insights from a 50-years single-institution experience. *Br J Haematol* 2006;135:405-407.
4. Girard N, Mornex F, Van Houtte P et al. Thymoma a focus on current therapeutic management. *J Thorac Oncol* 2009;4:119-126.
5. Kondo K. Optimal therapy for thymoma. *J Med Invest* 2008;55:17-28.
6. Utsumi T, Shiono H, Kadota Y et al. Postoperative radiation therapy after complete resection of thymoma has little impact on survival. *Cancer* 2009;115:5413-5420.