



Istituto Europeo di Oncologia

Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico
(D. M. 18/1/96)

Percorsi diagnostici e terapeutici

Neoplasie di

Cavo orale

Faringe

Laringe

Ghiandole salivari

Tiroide



A cura di Fausto Chiesa
Direttore
Divisione di Oncologia Cervico-facciale
Istituto Europeo di Oncologia

Edizione Luglio 2003

Comitato scientifico IEO

Anatomia Patologica

Chiara Casadio
Giovanni Mazzarol
Giuseppe Pelosi
Giuseppe Renne
Giuseppe Viale

Anestesia e Rianimazione

Antonella Tosoni
Marco Venturino

Cardiologia

Carlo Cipolla

Chirurgia Cervico-facciale

Mohssen Ansarin
Roberto Bruschini
Luca Calabrese
Fausto Chiesa
Fiora De Paoli
Bianca Gibelli
Giacchino Giugliano
Nicoletta Tradati
Paola Tredici

Daniela Dell'Anna (Caposala)

Endoscopia

Cristiano Crosta

Medicina Nucleare

Lisa Bodei
Concetta DeCicco
Giovanni Paganelli
Giuseppe Trifirò

Oncologia Medica

Filippo De Braud
Andrea Rocca

Radiologia

Massimo Bellomi
Elvio De Fiori
Lorenzo Preda

Radioterapia

Daniela Alterio
Barbara Jereczek-Fossa
Roberto Orecchia

Revisori

Paolo Foa,

Direttore, U.O. di Oncologia Medica , Ospedale S. Paolo, Polo Universitario, Milano
Cesare Grandi,

Responsabile, Dipartimento Capo-Collo e Direttore, Divisione di Otorinolaringologia,
Presidio Ospedaliero S. Chiara, Trento

Franco Ionna,

Direttore, Divisione di Oncologia Cervico-facciale, Istituto Nazionale Tumori,
Fondazione Pascale, Napoli

Marcello Zanini,

Vicedirettore, Divisione di Radioterapia, IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri, Pavia

Comitato di redazione

Mohssen Ansarin, Luca Calabrese, Fausto Chiesa, Bianca Gibelli, Giacchino Giugliano, Barbara Jereczek-Fossa, Andrea Rocca, Nicoletta Tradati.

Segretaria di Redazione

Paola Lonati

Il corretto inquadramento diagnostico e terapeutico è condizione indispensabile per garantire risultati ottimali in qualunque patologia neoplastica.

La classificazione TNM, nata oltre cinquant'anni fa, è la più efficace proposta di un linguaggio comune per lo scambio di informazioni prognostiche e risultati oncologici e per la programmazione terapeutica. Dal Gennaio 2003 è entrata in vigore la VI edizione, redatta da comitati internazionali di esperti ed adattata alle nuove acquisizioni, che unifica le precedenti classificazioni europea ed americana (rispettivamente UICC ed AJCC). Questo linguaggio è particolarmente importante in oncologia ove la multidisciplinarietà è indispensabile per ottimizzare i risultati ed il Professor Veronesi ha da sempre sollecitato i suoi collaboratori ad utilizzarlo per la stesura di linee guida. Fin dagli anni 70 dello scorso secolo all'Istituto Nazionale Tumori si è creato un gruppo di studio che ha proposto indicazioni terapeutiche per i tumori del cavo orale basandosi sul TNM. Questo metodo di lavoro caratterizzato dal confronto fra diverse esperienze e competenze è stato successivamente adottato da molti gruppi ed istituzioni. Tra le tante iniziative nel campo dei tumori della testa e del collo ricordo le riunioni del GLOCC a Varese ed il volumetto edito dal CNR sulle basi razionali per le linee guida in Oncologia Cervico-facciale, che si proponevano di orientare le decisioni terapeutiche sottraendole al caso, perché ogni paziente venisse curato per uno stesso tumore in modo tendenzialmente univoco. Anche all'IEO privilegiamo questa collaborazione multidisciplinare il cui momento di sintesi è la riunione settimanale che coinvolge i diversi specialisti nella analisi critica dell'attività clinica e di ricerca. Esso ha portato alla redazione dei percorsi diagnostici e terapeutici, aggiornati alla nuova classificazione TNM, qui presentati ed alla proposta di studi clinici.

Nell'era di Internet in cui chiunque è in grado di ottenere su qualunque argomento informazioni spesso soggettive, incontrollate e quindi potenzialmente dannose è indispensabile che vi siano riferimenti obiettivi ed autorevoli che segnalino quanto è condiviso e consolidato, quanto è oggetto di discussione e di studio e quanto invece deve essere evitato.

Queste sono le informazioni che vogliamo offrire a tutti coloro che si occupano della diagnosi e della terapia delle neoplasie della testa e collo.

Fausto Chiesa

Indice

Precancerosi	5
Carcinomi spinocellulari	8
Fattori prognostici	8
Storia naturale	8
Percorsi diagnostici	11
Valutazione del rischio operatorio	14
Criteri di operabilità/inoperabilità	16
Radioterapia	17
Chemioterapia	18
Programmazione terapeutica	27
Consenso informato	28
Follow up	28
Linfonodi loco-regionali	30
Cavo orale	33
Orofaringe	35
Laringe	37
Ipofaringe	41
Carcinomi della rinofaringe	43
Carcinomi delle ghiandole salivari	48
Metastasi linfonodali a sede primitiva ignota	52
Carcinomi della tiroide	54
Istologia	54
Classificazione	57
Percorsi diagnostici	59
Percorsi terapeutici	59

Lesioni precancerose delle mucose del cavo orale e della laringe

Le lesioni precancerose del cavo orale e del piano glottico si possono presentare clinicamente come lesioni mucose superficiali, non infiltranti, non ulcerate, di colorito bianco (leucoplachia) o, meno frequentemente, rosso (eritroplasia). Dal 10%-15% (leucoplachie) dei casi fino all'80% (eritroplasie) esse sono associate a quadri istologici di displasia, carcinoma in situ o microinvasivo che rappresentano spesso una sorpresa istologica a fronte di un quadro clinico di benignità. Le forme istologicamente premaligne (acantosi e/o iper-para-cheratosi con eventuale displasia) possono trasformarsi in maligne (fino al 15%-20% dei casi) nell'arco di 20 anni dalla diagnosi.

In passato le precancerosi orali e laringee venivano biopsiate a random ed il protocollo terapeutico successivo si basava sull'esito dell'esame istologico: controlli clinici semestrali in caso di negatività, ovvero asportazione chirurgica in caso di positività istologica. Questa procedura è oncologicamente criticabile perché non essendovi alcuna corrispondenza fra quadro clinico ed istologico le aree biopsiate non possono essere considerate rappresentative dell'intera lesione; inoltre una biopsia a tutto spessore di una lesione della corda vocale può creare un danno funzionale permanente maggiore rispetto ad una escissione con Laser Co2.

La *escissione radicale*, introdotta negli anni '80 con il nome ambiguo di biopsia escissionale, ha decisamente migliorato i risultati oncologici e funzionali. Essa prevede (ove tecnicamente possibile) l'asportazione dello strato mucoso e sottomucoso in corrispondenza della lesione preneoplastica con criteri oncologici. Nella maggior parte dei casi tale procedura consente di formulare la diagnosi e di curare la malattia in un'unica seduta operatoria, senza gravi alterazioni funzionali.

Cavo orale

Il carcinoma spinocellulare è spesso preceduto da lesioni precancerose singole o multiple in genere legate a fattori irritativi locali, meno frequentemente ad una malattia generalizzata (atrofie mucose nella sindrome di Plummer-Vinson e/o nelle epatopatie alcoliche).

Classificazione

La classificazione ufficiale formulata dal WHO nel 1978 e non ancora modificata è basata su criteri morfologici: *si intendono per precancerosi alcune alterazioni morfologiche della mucosa, dovute a fattori cronici locali ovvero riferibili ad espressione locale di malattie generalizzate, che presentano una probabilità di degenerazione in carcinoma superiore a quella della mucosa circostante.* Oggi si cerca di integrare tale diagnosi clinica con quella istopatologica OIN (Oral Intraepithelial Neoplasia):

OIN I Displasia lieve; *OIN II* Displasia media; *OIN III* Displasia grave e carcinoma in situ.

Percorsi diagnostici

- Esame clinico e palpazione del cavo orale e del collo, fibroscopia faringo-laringea;

- ricerca di eventuali fattori favorenti (fumo, alcol, scarsa igiene orale, denti taglienti, monconi, protesi inadeguate, epatopatie);

Terapia

- eliminazione dei fattori favorenti (igiene orale, bonifica dentaria)
- escissione radicale con ampi bordi in tessuto sano, ove possibile con Laser Co2 e con l'eventuale ausilio di coloranti vitali (blu di toluidina, blu di metilene, lugol), delle lesioni persistenti dopo l'eliminazione dei fattori di rischio.

Follow up

- *Iperplasia e displasia*: controlli clinici del cavo orale e del collo e fibroscopici del distretto faringo-laringeo ogni sei mesi.
- *Carcinoma in situ e microinvasivo*
 - *bordi in tessuto sano*: controlli clinici del cavo orale e del collo e fibroscopici del distretto faringo-laringeo bimestrali per i primi sei mesi, trimestrali per il successivo semestre e quindi semestrali.
 - *dubbia o mancata radicalità*: nuovo intervento chirurgico di radicalizzazione mediante ampia asportazione della cicatrice chirurgica in tessuto sano sia ai lati che in profondità.
- *Carcinoma spinocellulare infiltrante*: come da protocollo.

Laringe

Anche nella laringe il quadro clinico delle precancerosi, descritto di volta in volta come leucoplachia, pachidermia, laringite cronica, non corrisponde a quello patologico.

Classificazione

La classificazione oggi più usata è istopatologica (e quindi solo post-operatoria): LIN (Laryngeal Intraepithelial Neoplasia):

LIN I Displasia lieve; *LIN II* Displasia media; *LIN III* Displasia grave e carcinoma in situ.

Percorsi diagnostici

- Preoperatori

Sovraglottide	Glottide	Sottoglottide
Fibroscopia flessibile e rigida	Fibroscopia flessibile e rigida e stroboscopia	Fibroscopia flessibile

- Intraoperatori
 - Valutazione con ottiche rigide 0°, 70°
 - Colorazione vitale

Terapia

Escissione radicale per via endoscopica (cordectomia I- II tipo nelle lesioni glottiche), ove tecnicamente possibile; altrimenti (in particolare nelle lesioni sottoglottiche) biopsia diagnostica in laringoscopia

Follow up

- *Istologia negativa o displasia (LIN I-III) con margini di resezione indenni:* controlli clinici e fibroscopici del distretto faringo-laringeo ogni sei mesi
- *Displasia (LIN I-III) con margini di resezione non valutabili e/o interessati:* controlli clinici e fibroscopici del distretto faringo-laringeo mensili per i primi sei mesi, trimestrali per il successivo semestre e quindi semestrali.
- *Carcinoma infiltrante:* come da protocollo carcinomi

In ogni caso si debbono avvisare i pazienti dei rischi correlati all'uso di alcol e di tabacco.

Carcinomi spinocellulari (SCC) delle mucose della cavità orale, orofaringe, ipofaringe, e laringe (VADS: vie aereo-digestive superiori)

Caratterizzazione biologica

Presenta una marcata eterogeneità ed è caratterizzata da una estrema variabilità delle alterazioni genetiche di questi tumori, la cui insorgenza è tipicamente correlata a mutazioni multiple. Per tale motivo non esiste oggi alcun fattore predittivo o prognostico sicuramente affidabile. Questo è un campo aperto alla ricerca integrata clinica e di base.

Fattori prognostici

Questo argomento è stato oggetto della ricerca clinica della Divisione nel triennio 1997/1999 ed ha prodotto la proposta di classificazione da applicare nella pratica clinica routinaria sotto riportata, ovviamente adattandola alla sede ed all'estensione della neoplasia secondo le linee guida.

Tabella 1: Raccomandazioni per l'uso dei fattori prognostici e predittivi nella pratica clinica

<i>I</i> <i>Esami da eseguire routinariamente</i>	<ul style="list-style-type: none">- anamnesi, esame obiettivo locale e generale- fibroscopia- valutazione per immagini (TC o RM o ecografia)- agoaspirato (FNAC) ed esame citologico- biopsia ed esame istologico
<i>IIA</i> <i>tests a costo contenuto da validare in trials multicentrici</i>	<ul style="list-style-type: none">- tissutali: grading, angiogenesi, invasione vascolare e perineurale, invasione perilinfonodale, espressione di p53, labelling index
<i>IIB</i> <i>Tests sperimentali</i>	<ul style="list-style-type: none">- tests biologici e molecolari tissutali: alterazioni cromosomiche, molecole di adesione, ciclina D1 protooncogene, indice DNA e morfologia nucleare, gene p53, EGFR- tests biologici e molecolari serici: cyfra 21-1, IL2 recettore solubile, antigene serico SCC, Glutathione S Transferasi

Storia naturale

La corretta programmazione degli iter diagnostici e terapeutici non può prescindere da una approfondita conoscenza della storia naturale di una neoplasia. Negli SCC delle VADS essa è caratterizzata dalla crescita locale e dalla diffusione regionale ed a distanza. Negli ultimi decenni il controllo loco-regionale dei carcinomi del distretto cervico-facciale ha presentato un sostanziale miglioramento, che tuttavia non si è tradotto in un significativo incremento della sopravvivenza a causa della comparsa di metastasi a distanza (DM) e di secondi tumori (SP).

Tumore primitivo

La valutazione dell'estensione della neoplasia primitiva è indispensabile per la programmazione terapeutica sia essa chirurgica, chemio-radioterapica o associata. In particolare in chirurgia lo sviluppo ed il miglioramento delle attrezzature (quali il *laser*, soprattutto nella patologia della laringe), delle conoscenze della anatomia e della fisiologia dei gruppi muscolari della lingua (introduzione della *chirurgia compartimentale*), delle tecniche ricostruttive (in particolare l'introduzione dei *lembi rivascolarizzati*) hanno ampliato le indicazioni alla chirurgia e consentito di ottenere risultati oncologici e funzionali ottimali. Queste metodiche richiedono tuttavia una programmazione accurata e multidisciplinare, per cui la stadiazione non è solo finalizzata alla terapia della neoplasia ed alla definizione prognostica, ma anche alla riabilitazione funzionale.

Metastasi linfonodali

Il collo rappresenta il punto centrale della programmazione terapeutica di queste neoplasie perché le metastasi linfonodali sono particolarmente frequenti e condizionano la prognosi riducendo di oltre il 50% le probabilità di guarigione della neoplasia, particolarmente quando coesista rottura della capsula linfonodale con invasione dei tessuti molli perilinfonodali (ECS), come riportato nella tabella 2, (Da Myers, Cancer, 2001)

Tabella 2: Sopravvivenza a 5 anni in pazienti operati per carcinoma linguale, in relazione allo stato patologico dei linfonodi regionali.

Istologia dei linfonodi	Sopravvivenza a 5 anni	Significatività statistica
pN-	73%	
pN+/ECS-	51%	
pN+/ECS+	29%	P<.00001

Diagnosticare la presenza di metastasi linfonodali è fondamentale in quanto anche piccoli focolai metastatici (micrometastasi: cN0pN1) presentano ECS nel 20% - 35% dei casi che influenza l'evoluzione della neoplasia favorendo recidive regionali e metastasi a distanza (Tabella 3).

Tabella 3: cause di insuccesso delle terapie dei carcinomi orali e faringei in rapporto allo stato patologico dei linfonodi.

Istologia dei linfonodi	Recidive locali	Recidive Regionali	DM
pN-	13%	13%	3%
pN+/ECS-	19%	19%	8%
pN+/ECS+	13%	29%	24%

Metastasi a distanza (DM)

L'incidenza di DM è 11-14% (cavo orale 7%, orofaringe 15%, laringe sovraglottica 15%, ipofaringe 24%). Le sedi più frequenti di DM sono polmone (45%), ossa (27%), fegato (11%)

Come già sottolineato la presenza di linfonodi cervicali metastatici è il fattore critico per la comparsa di metastasi a distanza (Tabella 4).

Tabella 4: Rischio di DM in relazione con lo stato di T e lo stadio della neoplasia

T	Rischio di M (%)	N	Rischio di M (%)	Stadio Globale	Rischio di M (%)
1	5	0	5	I	5
2	10	1	12	II	6
3	13	2	22	III	8
4	16	3	27	IV	20

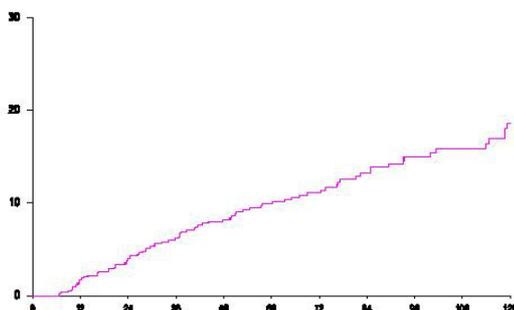
Si ritiene che le seguenti condizioni siano associate a maggiore incidenza di metastasi a distanza:

- *correlate a N*: Linfonodi cervicali metastatici in numero di 3 o superiore, bilaterali, giugulari bassi, delle dimensioni di 6 o più cm; ognuno di questi fattori è singolarmente associato ad una probabilità di comparsa di DM del 10% o più.
- *correlate a T*: Grading (G2 – G3), Mancata guarigione di T, Recidiva di T (il rischio di DM nei pazienti con recidiva è doppio: 16% contro 8%), SP.

Secondi tumori (SP)

SP sincroni si riscontrano nel 3% circa dei pazienti (la loro distribuzione per organi e/o distretti è la seguente: testa e collo 39%, polmone 32%, esofago 27%, altri 2%). SP metacroni hanno un tasso annuo costante di comparsa del 4% circa (Figura 1).

Figura 1: incidenza di seconde neoplasie in pazienti curati per una neoplasia laringea.



Percorsi diagnostici

L'iter diagnostico deve prevedere la ricerca e la raccolta di tutte le informazioni relative alla neoplasia (estensione locale, regionale, eventuali DM e SP) ed alle condizioni generali del paziente che sono indispensabili per la programmazione terapeutica e per la definizione della prognosi. Per questo sono necessari test sensibili, poco costosi, non invasivi e facilmente disponibili: essi devono avere una elevata specificità così da avere il minor numero possibile di falsi-positivi.

Anamnesi

- Eventuale presenza di neoplasie (specificando sede ed istologia) nei consanguinei (nonni, genitori, zii, fratelli, figli);
- Eventuali pregresse neoplasie e precancerosi e loro sede, epoca di diagnosi e tipo di trattamento;
- Patologie pregresse e concomitanti (diabete, epatopatie...)
- Abitudini voluttuarie, con particolare riferimento al consumo di tabacco ed alcol (tipo, quantità, data di inizio, eventuale data di abolizione dell'abitudine);
- Attività lavorative, durata dell'attività ed eventuale contatto con sostanze nocive (segnalare anche eventuale esposizione a fumo passivo);
- Data di inizio della attuale sintomatologia, eventuali procedure diagnostiche e terapeutiche già eseguite.

Stadiazione della neoplasia pre-terapia (cTNM)

- Esame Obiettivo Generale

Segnalare in particolare le condizioni generali riportando il Performance Status secondo la classificazione di Karnofsky, di seguito riportata.

KARNOFSKI Performance Status

100:	normale, non evidenza di malattia
90:	svolge attività normale, modesti segni di malattia
80:	attività normale con sforzo; qualche segno di malattia
70:	inabile al lavoro; può accudire a sé stesso
60:	necessita assistenza solo occasionalmente
50:	necessita assistenza continuativa e di frequenti cure mediche
40:	non può accudire a sé stesso, necessita terapie speciali ed assistenza continue
30:	molto compromesso; è indicata l'ospedalizzazione
20:	molto grave, ospedalizzazione necessaria con terapie di supporto
10:	moribondo, stato preagonico e agonico
0:	morto

- Distretto ORL
 - *Esame Obiettivo Locale e Regionale*; in particolare vanno segnalate l'estensione della neoplasia, le eventuali limitazioni funzionali (della motilità linguale, del velo del palato, della deglutizione, della motilità cordale, deficit dei principali nervi cranici: movimenti oculari, riflesso corneale, dolore) ad essa correlate, le sedi e sottosedi interessate, il numero, il livello, le dimensioni e le caratteristiche (consistenza, forma, mobilità) dei linfonodi.
 - *Fibroscopia faringo-laringea* è un esame indispensabile e routinario: deve essere eseguito in tutti i pazienti
 - *Esofagoscopia* deve essere eseguita routinariamente nei tumori dell'ipofaringe, per la elevata incidenza di seconde neoplasie (27%) esofagee sincrone.
 - *Diagnostica patologica*
 - *Biopsia della lesione primitiva* (superficiale, senza modificare le caratteristiche della lesione: biopsia con concotomo sui margini della lesione per fornire al patologo tessuto vitale e significativo e consentire lo studio del passaggio tra tessuto sano e patologico), oppure tru-cut per lesioni profonde o sottomucose.
 - *Eventuale agoaspirato* linfonodale (indispensabile quando si è in presenza di adenopatia a sede primitiva ignota)
 - *Diagnostica per immagini*
 - *RM* (cavo orale, con mandibola clinicamente indenne, orofaringe, rinofaringe, collo, carcinomi differenziati o midollari della tiroide con estensione mediastinica);
 - *TC* (laringe, collo, cavo orale qualora vi sia il sospetto clinico di invasione mandibolare);
 - *Ecografia + power doppler* (collo, tiroide). La valutazione ottimale del collo – se non necessitano studi particolari quali ad esempio i rapporti tra masse cervicali e fascio vascolo nervoso – è rappresentata dall'ecografia; qualora si utilizzi un'altra metodica per immagini (RM o TC) per stadiare la neoplasia primitiva, questa va estesa anche allo studio del collo in alternativa all'ecografia.
 - *PET-TC scan* per la ricerca della neoplasia occulta nelle adenopatie a sede primitiva ignota
- Altri distretti
 - *Polmone*

- *Radiografia del torace* in antero-posteriore e latero-laterale è sufficiente per escludere metastasi a distanza in soggetti con tumori in stadio iniziale (I-II)
- *Esame TC*, sensibile e specifico, è costoso e non consigliabile come esame di screening nei tumori in stadio iniziale. Esso è indicato per studiare eventuali lesioni osservate nel corso della RX standard, nelle neoplasie scarsamente differenziate, in quelle classificate negli stadi IVa - IVb, in presenza di linfadenopatie giugulari basse, in caso di persistenza-ricidiva di malattia e/o di SP. L'esame TC rileva anche eventuali linfadenopatie mediastiniche e metastasi ossee vertebrali e costali (35% circa delle DM ossee).
- *Broncoscopia* non è considerata indagine di routine.

➤ *Ossa*

- *Scintigrafia ossea*: va usata routinariamente nella stadiazione dei tumori della rinofaringe ed in quelli avanzati dell'orofaringe.
- *Biopsia osteomidollare* nei tumori della rinofaringe N3 può diagnosticare metastasi ossee subcliniche nel 40% dei pazienti.
- *AP (fosfatasi alcalina)* non è indicata perché ha una sensibilità del 20%: essa infatti misura l'attività osteoblastica mentre le metastasi da carcinoma della testa e del collo sono in genere osteolitiche.

➤ *Fegato*

- *Ecografia*: è relativamente economica e la sua accuratezza è di circa il 90%. Poiché le metastasi epatiche in assenza di altre DM (in particolare del polmone) sono poco frequenti, l'ecografia è indicata nei pazienti in stadio avanzato con Rx torace negativo, anche per la definizione del rischio operatorio (forti bevitori).
- *TC*: l'incidenza di metastasi epatiche è considerata troppo bassa per giustificare il suo impiego routinario. Essa è consigliabile in caso di positività del torace.
- *Test ematochimici* comunemente usati per lo studio del fegato (AP, ALT, AST, lattato deidrogenasi LDH, gamma-GT): non sono molto sensibili e sono estremamente aspecifici

Stadiazione della neoplasia post-operatoria (pTNM)

➤ *Macroscopica*

- *Descrizione del pezzo operatorio* (eventuale fotografia)

- Descrizione ed eventuali prelievi finalizzati alla valutazione della radicalità e alla definizione della stadiazione TNM
- Segnalazione dei margini della resezione
- Suddivisione dei vari livelli linfonodali
- Microscopica
 - Istotipo e Grading
 - Estensione della neoplasia (profondità dell'infiltrazione)
 - Presenza o assenza di invasione vascolare e/o di altre strutture identificate e segnalate (nervi)
 - Presenza o assenza di infiltrato linfocitario intra- e peri-tumorale
 - Stato dei margini di resezione e distanza del tumore dai margini
 - Assenza o presenza o di metastasi linfonodali; numero e livelli dei linfonodi metastatici; presenza o assenza di estensione extracapsulare
 - Riferimenti specifici al TNM

Tabella 5: Suddivisione in stadi dei tumori del cavo orale, orofaringe, ipofaringe e laringe secondo la VI edizione TNM (UICC ed AJCC, 2002)

Stadio 0	T1s	N0	M0
Stadio I	T1	N0	M0
Stadio II	T2	N0	M0
Stadio III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Stadio IVA	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
Stadio IV B	Ogni T	N3	M0
	T4b	Ogni N	M0
Stadio IV C	Ogni T	Ogni N	M1

Valutazione del rischio operatorio

La valutazione pre-operatoria del paziente consiste nella definizione delle sue condizioni generali e nella stadiazione della neoplasia al fine di quantificare il rischio correlato all'intervento chirurgico ed alle eventuali terapie adiuvanti e neoadiuvanti (chemio- radio-terapia). Lo stato fisico del paziente viene sinteticamente definito come performance status (PS) ed è rappresentato da un punteggio che varia a seconda del criterio di classificazione utilizzato. Alla definizione del rischio operatorio concorrono una serie di parametri che riguardano il paziente, la neoplasia, la terapia.

- Fattori legati al paziente

- *Età*: essa non costituisce di per sé un fattore condizionante il rischio operatorio. La maggioranza dei pazienti oncologici testa e collo infatti ha un'età superiore ai 60 anni e non esistono rilievi biologici che indichino un peggioramento del rischio. Si osservano oggi con sempre maggiore frequenza pazienti di età superiore agli 80 anni portatori di neoplasie tecnicamente operabili con interventi maggiori. Essi – anche se in buone condizioni generali – hanno un equilibrio psico-fisico piuttosto fragile, per cui il giudizio di operabilità deve emergere dalla valutazione dell'aspettativa di vita, della sua qualità di vita (sia in assenza di terapia, sia dopo chirurgia) e degli altri fattori successivamente discussi. Si deve soprattutto tenere conto delle difficoltà tipiche dell'anziano ad adattarsi ad alterazioni funzionali derivanti dall'intervento chirurgico, che ne riducono spesso l'autosufficienza.
- *Patologie concomitanti*. Sono da valutare ed eventualmente da correggere le patologie cardiovascolari, respiratorie, renali, epatiche e metaboliche.
- *Stato nutrizionale*. La individuazione dei soggetti a rischio di malnutrizione consente di correggere lo stato nutrizionale di quei pazienti che potrebbero, in seguito all'intervento, andare incontro a scompenso, spesso causa di complicanze ed insuccesso della chirurgia e/o di ritardo delle successive procedure terapeutiche metachirurgiche
- Fattori legati alla neoplasia
 - *Estensione loco-regionale*. La presenza di metastasi ai linfonodi loco-regionali (soprattutto se bilaterali e/o infiltranti la vena giugulare interna) richiede un allargamento dell'intervento che può compromettere la vascolarizzazione regionale e rendere più difficoltosa la guarigione.
 - *Neoplasie recidivate a pregressa chirurgia o radioterapia*. La chirurgia delle recidive è assai complessa tecnicamente per gli esiti cicatriziali delle pregresse terapie ed oncologicamente per i margini neoplastici sfumati e difficilmente valutabili, che richiedono ampie resezioni di tessuti già compromessi, con un elevato rischio di complicanze peri- e post-operatorie.
- Fattori legati alla terapia
 - *Durata dell'intervento e dell'anestesia*. Sono correlati alle condizioni cardio-circolatorie, respiratorie, renali ed epatiche. Episodi di ipotensione intra-operatoria possono aggravare condizioni di equilibrio vascolare precario (arteriopatie) indipendentemente dal tipo di chirurgia applicata. E' indispensabile prevenire queste possibili complicanze con una adeguata

preparazione pre-operatoria e monitorare accuratamente il paziente durante tutto l'intervento.

Criteri di operabilità ed inoperabilità

In molte condizioni la chirurgia rappresenta il principale presidio terapeutico per il paziente. Un giudizio globale di operabilità deve considerare il rischio operatorio, le possibili alternative terapeutiche, l'aspettativa di vita e la sua qualità. Il chirurgo oncologo deve avere un'assoluta padronanza sia della tecnica chirurgica, sia della oncologia, entrambe essenziali per garantire il massimo delle probabilità di guarigione al paziente. Conoscere le modalità di diffusione locale e regionale permette di estendere l'exeresi anche laddove la malattia non si vede, ma potrebbe arrivare od essere già presente in forma microscopica; ovvero di preservare senza rischio per il paziente tessuti ed organi funzionalmente importanti. Il piano terapeutico deve comprendere quindi il trattamento sia della neoplasia primitiva che della sua possibile diffusione regionale. Proprio in considerazione della storia naturale il trattamento delle aree linfatiche deve essere contemporaneo o successivo a quello del primitivo, non precederlo. Questo concetto viene definito radicalità oncologica. Genericamente si ritiene che una neoplasia possa essere operata radicalmente quando alla valutazione pre-operatoria esistano i presupposti per una sua ampia asportazione con margini di resezione clinicamente sani. L'entità di questi margini varia da organo ad organo: ad esempio nel distretto della testa e del collo va da pochi millimetri nelle neoplasie della corda vocale a circa 2 cm ed oltre in quelle della lingua. La VI edizione (2002) della classificazione TNM prevede una suddivisione delle neoplasie avanzate in operabili (T4a) ed inoperabili (T4b). Questa valutazione è assai difficoltosa per quanto sopra esposto; tuttavia esistono alcune situazioni che rappresentano sicuramente un limite tecnico alla operabilità. Le altre situazioni vanno valutate collegialmente caso per caso.

- **Neoplasie multiple sincrone**

La scelta della terapia ottimale deve tenere conto del rischio legato alle singole terapie e di quello aggiuntivo derivante dalle prevedibili sequele post-operatorie, in definitiva dalla qualità della vita. Esempio tipico è la presenza contemporanea di una neoplasia polmonare e di una laringea sopraglottica, entrambe iniziali: esse singolarmente considerate potrebbero essere curate con successo con una terapia chirurgica conservativa (ad esempio lobectomia polmonare e laringectomia orizzontale sovraglottica). Tuttavia le sequele funzionali immediate conseguenti ad una chirurgia laringea conservativa comprendono disfagia ed inalazione con frequenti broncopolmoniti *ab ingestis*. In questo particolare caso la scelta terapeutica ottimale della neoplasia laringea sarà una radioterapia, poiché le minori probabilità di

guarigione oncologica sono compensate da una minore morbilità post-operatoria successiva all'intervento sulla neoplasia polmonare.

- **Chirurgia di recupero**

La formulazione di un giudizio di operabilità è ancora più complessa in quanto si deve tenere conto del numero e del tipo di terapie eseguite in precedenza, dell'entità dell'intervento chirurgico programmato e delle sue possibili complicanze e, infine, del tempo trascorso dall'ultimo trattamento. In particolare si deve tenere conto delle ridotte probabilità di successo di una chirurgia di recupero: in genere l'intervallo libero si dimezza dopo ogni tentativo fallito. Ad esempio il giudizio di operabilità di una recidiva locale di un carcinoma della lingua che richieda una chirurgia maggiore, ovvero di una o più metastasi polmonari, a parità di condizioni locali varia a seconda che tale recidiva/metastasi sia comparsa precocemente o tardivamente rispetto al peggior trattamento. Nel primo caso l'aggressività biologica della neoplasia desumibile dalla sua storia naturale rende poco probabile il recupero della malattia neoplastica, che va quindi giudicata non suscettibile di terapia chirurgica. Al contrario una recidiva tardiva, indice di una minore aggressività biologica, ha maggiori probabilità di recupero e potrà quindi essere giudicata operabile.

La radioterapia

Rappresenta una tecnica di trattamento che si inserisce in varie fasi dell'iter terapeutico delle neoplasie epiteliali del distretto cervico-facciale: può infatti essere utilizzata da sola o in associazione a farmaci chemioterapici come trattamento esclusivo, può essere utilizzata in fase neoadiuvante o post-operatoria oppure ancora, del tutto recentemente, nel corso dell'intervento chirurgico stesso (Radioterapia intraoperatoria).

La radioterapia eseguita con modalità (tecniche e dose) adeguate rappresenta una corretta indicazione terapeutica con finalità di guarigione alternativa alla chirurgia nei tumori di piccole dimensioni (T1-T2) sebbene quest'ultima debba essere comunque considerata nella discussione della miglior opzione terapeutica. Infatti, in queste neoplasie le scelte terapeutiche oltre allo stadio di malattia devono tenere conto della sede e delle conseguenze della terapia. La brachiterapia interstiziale con Iridio 192 (^{192}Ir) può essere un trattamento sufficiente nei piccoli tumori superficiali (T1 di labbra, lingua e pavimento orale) mentre deve essere integrata con un trattamento dall'esterno negli stadi più avanzati in cui l'uso di entrambe le modalità produce un migliore controllo locale e migliori risultati funzionali.

I tumori localmente avanzati del distretto cervico-facciale (stadio III, IV) richiedono che la strategia terapeutica sia decisa in collaborazione tra il chirurgo, il radioterapista e l'oncologo medico. Infatti, oltre al trattamento del tumore primitivo deve essere considerato il trattamento dei linfonodi regionali. Inoltre, per i tumori della laringe e dell'ipofaringe se la

chirurgia deve essere molto demolitiva può essere adottata una strategia di preservazione d'organo (voce) sostituendola con la combinazione di radio- e chemioterapia.

La gran parte dei pazienti con tumori allo stadio III o IV sono candidati ad un trattamento composto da una combinazione di chirurgia seguita da radioterapia. Il trattamento di radioterapia convenzionale pre- o postoperatorio riduce il rischio di recidiva locale. Sebbene sia oggetto di dibattito se la radioterapia debba essere utilizzata pre- o post-chirurgia, prevale il ricorso alla radioterapia postoperatoria perché nel caso di quella preoperatoria l'estensione esatta del tumore è ancora sconosciuta, l'intervento chirurgico è ritardato, le complicazioni postoperatorie potrebbero aumentare. Il trattamento postoperatorio è raccomandato nei casi con margini chirurgici infiltrati o inadeguati (privi di malattia per meno di 5 mm dal tumore), malattia residua, tumori avanzati (pT4, alcuni casi pT3) e interessamento dei linfonodi cervicali (soprattutto se sono interessati linfonodi multipli o è avvenuta una rottura extracapsulare). La dose usata in genere per radioterapia postoperatoria è di 56-64 Gy somministrata con una frazione giornaliera di 2 Gy per 5 giorni alla settimana in 6-7 settimane.

La radioterapia esclusiva o la combinazione di chemio-radioterapia possono essere riservate ai pazienti non suscettibili di un intervento radicale o non candidabili a un intervento chirurgico. Con un trattamento di radioterapia radicale le dosi sono superiori: 64-74 Gy somministrate in un periodo di 7-8 settimane.

Tuttavia, poiché le probabilità di guarigione in caso dei tumori localmente avanzati (III e IV stadio senza metastasi) non superano il 40% sono in corso numerosi studi clinici per valutare nuovi schemi di radioterapia (iperfrazionamento, trattamenti accelerati) per migliorare il controllo locale e il ruolo potenziale di modificatori della risposta (per esempio, radioprotettori del tessuto sano come amifostina) per ridurre la morbilità.

In casi selezionati la radioterapia può essere applicata a scopo palliativo (con buon effetto antalgico o emostatico). In casi di recidiva dopo radioterapia, soprattutto con lungo intervallo libero da malattia si può valutare la possibilità di una re-irradiazione dall'esterno o mediante brachiterapia che permette di ridurre l'irradiazione dei tessuti sani circostanti soprattutto in caso di piccole recidive.

In previsione di un trattamento radioterapico si devono creare le condizioni per ridurre l'entità degli effetti collaterali. E' consigliabile che il paziente si sottoponga ad una valutazione odontoiatrica con eventuale ortopantomografia per evidenziare e curare eventuali granulomi ed altre patologie dentarie e paradontali. Durante il trattamento sono fondamentali l'accurata igiene orale, una dieta equilibrata e iperproteica, sciacqui e trattamenti topici antifungini e l'astensione dal fumo per ridurre il rischio di reazioni acute (mucositi) che comportano spesso interruzioni del trattamento. E' noto che la radioterapia radicale per

carcinomi del distretto cervico-facciale presenta una significativa perdita di controllo locale nel caso di prolungamento del trattamento standard che dovrebbe essere evitato ogni qualvolta possibile.

La chemioterapia

Nelle ultime due decadi la chemioterapia ha assunto un ruolo importante nel trattamento dei carcinomi del distretto cervico-facciale, dapprima come modalità palliativa nelle forme localmente avanzate o metastatiche, quindi come parte fondamentale di trattamenti integrati con finalità curativa.

Carcinomi recidivati o metastatici

Il carcinoma spinozellulare cervico-facciale in fase recidivata o metastatica ha una sopravvivenza mediana di circa 6 mesi, con una percentuale di pazienti vivi a un anno dell'ordine del 20%. In questo contesto la chemioterapia ha un ruolo esclusivamente palliativo e non presenta un impatto sensibile sulla storia naturale della malattia.

Mentre i tumori all'esordio clinico presentano un'elevata responsività al trattamento chemioterapico, nella malattia recidivata o metastatica si ottengono risposte obiettive nel 35-50% dei pazienti e le risposte complete non superano il 10-15%.

Farmaci di comprovata attività sono: cisplatino (e, più recentemente, altri derivati del platino quali carboplatino e oxaliplatino), methotrexate, bleomicina, fluorouracile, ifosfamide. Meno ben documentata è l'attività di antracicline, ciclofosfamide, idrossiurea. La mitomicina è stata impiegata principalmente in associazione alla radioterapia, per la sua azione radiosensibilizzante e l'attività sulle cellule ipossiche. Tra i farmaci di più recente introduzione, risultano ben attivi paclitaxel e docetaxel; vinorelbina, gemcitabina, topotecan e irinotecan sono moderatamente attivi. Le percentuali di risposta riportate nella malattia recidivata o metastatica variano per gli agenti singoli tra circa 10% e 40%, con notevoli differenze anche fra studi riguardanti lo stesso farmaco.

La monochemioterapia ha un ruolo nel trattamento dei tumori recidivati o metastatici in pazienti con basso performance status. Il *methotrexate* è il farmaco più spesso utilizzato, per la buona tollerabilità, facilità di somministrazione (anche orale) e basso costo. Il dosaggio solitamente utilizzato è di 40 mg/m²/settimana, che può essere portato, con incrementi di 10 mg/m²/settimana, fino a 60 mg/m²/settimana se ben tollerato.

Combinazioni di più farmaci offrono percentuali di risposta maggiori rispetto all'uso di agenti singoli; il vantaggio in sopravvivenza risulta però trascurabile e la tossicità maggiore. Il regime più impiegato è rappresentato dall'associazione di *cisplatino*, 100 mg/m² ev giorno 1, e *fluorouracile*, 1000 mg/m²/die ev in infusione continua per 96 o 120 ore, ripetuta ogni 21 o 28 giorni. La percentuale di risposte globali in pazienti con malattia recidivata o metastatica è di 50%, con il 16% di remissioni cliniche complete.

Nel tentativo di migliorare questi risultati, sono stati studiati negli ultimi anni regimi con farmaci diversi, tra cui i più promettenti sono quelli contenenti taxani. Il *paclitaxel* in associazione a cisplatino o a carboplatino ha dato risposte globalmente nel 30-40% dei pazienti, con remissioni complete in meno del 10% dei casi; in un confronto randomizzato con cisplatino + fluorouracile, il regime cisplatino + paclitaxel è risultato meglio tollerato ed altrettanto efficace. Combinazioni di tre farmaci, ad esempio paclitaxel + cisplatino + fluorouracile, o ifosfamide + paclitaxel + cisplatino (TIP) o carboplatino (TIC) hanno prodotto, negli studi di fase II, percentuali di risposte del 55-60%; la loro superiorità rispetto alle combinazioni a due farmaci attende però conferma in studi randomizzati. Il *docetaxel* in associazione a cisplatino ha dato percentuali di risposte globali fino al 50% e complete del 10%. Anche la combinazione docetaxel + cisplatino + fluorouracile risulta promettente, e sono in corso studi di fase III per confrontare tale regime con il classico cisplatino + fluorouracile, che rimane il regime di riferimento.

Non esiste un trattamento codificato di seconda linea e non si conosce l'impatto che questo possa avere su sopravvivenza e qualità di vita. In pazienti con basso performance status si privilegia una monochimioterapia, oppure la sola terapia di supporto. Spesso usato è il methotrexate, ma vi sono studi riguardanti anche altri farmaci, quali vinorelbina, taxani, ifosfamide, con percentuali di risposte in genere non superiori al 10%. La combinazione carboplatino + fluorouracile può essere utilizzata in pazienti in precedenza responsivi a cisplatino + fluorouracile, con migliore tollerabilità. Nei pazienti con buon performance status e tumori refrattari a cisplatino + fluorouracile si può utilizzare una combinazione contenente taxani, come paclitaxel + carboplatino, paclitaxel + ifosfamide, docetaxel + vinorelbina, taxano + gemcitabina. La vinorelbina è stata utilizzata anche in associazione a methotrexate e bleomicina.

In conclusione, *la combinazione di cisplatino e fluorouracile rimane il regime polichimioterapico di riferimento*, ed è il trattamento di elezione al di fuori di studi clinici.

L'utilizzo di una polichimioterapia per tumori recidivati o metastatici va riservato ai pazienti con buon performance status, senza importanti patologie associate, alla prima linea di trattamento palliativo. Nei pazienti con basso performance status, importanti comorbidità o di età molto avanzata si privilegia la monochimioterapia, non essendo dimostrato un vantaggio di sopravvivenza con la polichimioterapia.

La durata ottimale del trattamento non è stata definita mediante studi clinici. E' usuale proseguire fino alla massima risposta clinica ed eventualmente somministrare due ulteriori cicli di consolidamento. Poiché la maggior parte delle risposte obiettive si ottiene con i primi 2-3 cicli, normalmente non è necessario eseguire più di 6 cicli di chemioterapia.

Nei tumori in ripresa esclusivamente locoregionale, non pretrattati con radioterapia, va presa in considerazione una chemioradioterapia concomitante (vedi oltre) per i pazienti con buon performance status, o la sola radioterapia se il performance status è basso. Nei pazienti pretrattati con radioterapia, in caso di buona risposta al trattamento chemioterapico va valutata la possibilità di resezione chirurgica della malattia residua.

Come chemioterapia di seconda linea, nei pazienti in precedenza responsivi a cisplatino + fluorouracile, con progressione di malattia avvenuta oltre 6 mesi dopo il termine del trattamento precedente, si può riprendere lo stesso schema terapeutico o l'associazione carboplatino + fluorouracile. Nei pazienti refrattari a cisplatino + fluorouracile e con buon performance status si può utilizzare un regime contenente un taxano. Negli altri casi il methotrexate da solo o la terapia di supporto.

Carcinomi localmente avanzati inoperabili

La radioterapia esclusiva ottiene, nei tumori localmente avanzati inoperabili del distretto cervico-facciale (stadio IV, T4 e/o N3, M0), una sopravvivenza a 5 anni inferiore al 20%. L'aggiunta di un trattamento chemioterapico a quello radiante ha lo scopo sia di incrementare il controllo locale di malattia, sia di eradicare le micrometastasi, al fine di migliorare la sopravvivenza e/o la palliazione dei sintomi e la qualità di vita.

- ***Chemioterapia d'induzione o neoadiuvante***

La chemioterapia di induzione (che precede il trattamento locoregionale) risulta particolarmente attiva nei tumori localmente avanzati all'esordio clinico. Il regime *cisplatino + fluorouracile* offre una percentuale di risposte obiettive dell'ordine dell'85%, con il 35-50% di risposte cliniche complete, due terzi delle quali risultano essere risposte patologiche complete ad una verifica biptica o quando seguite da intervento chirurgico. Le nuove combinazioni comprendenti più farmaci ad elevata intensità di dose hanno prodotto percentuali di risposte anche maggiori, benchè spesso a scapito di una tossicità eccessiva, e i risultati preliminari di uno studio confrontante cisplatino + fluorouracile con cisplatino + fluorouracile + paclitaxel come terapia di induzione hanno mostrato una maggior attività (in termini di risposte obiettive) per il regime a 3 farmaci..

Nonostante la buona attività della chemioterapia di induzione, la maggior parte degli studi clinici randomizzati confrontanti la chemioterapia d'induzione seguita da radioterapia con la sola radioterapia non ha mostrato un beneficio di sopravvivenza, sebbene sia spesso emersa una diminuzione dell'incidenza di metastasi a distanza. La principale metanalisi sul ruolo della chemioterapia in aggiunta ai trattamenti locoregionali nei tumori di testa e collo, condotta da Pignon e collaboratori, conferma l'assenza di un vantaggio per la chemioterapia di induzione quando si considerano

tutti i lavori disponibili, ma documenta un beneficio nel sottogruppo degli studi che hanno impiegato il regime cisplatino + fluorouracile, con un rischio relativo di morte di 0.88 (I.C. 95%: 0.79-0.97). La stessa metanalisi, analizzando gli studi che hanno confrontato la chemioterapia d'induzione seguita da radioterapia con la chemioradioterapia concomitante, mostra una tendenza verso una migliore sopravvivenza con il trattamento chemioradioterapico concomitante, sebbene non statisticamente significativa, con un rischio relativo di morte di 0.91 (I.C. 95%: 0.79-1.06).

Si può pertanto ritenere che *la chemioterapia d'induzione abbia una parziale efficacia nei tumori localmente avanzati inoperabili, quando si impiega un regime sufficientemente attivo quale cisplatino + fluorouracile, ma che essa sia inferiore alla chemioradioterapia concomitante.*

- *Chemioradioterapia concomitante*

Il trattamento chemioradioterapico concomitante, che comporta la somministrazione simultanea di chemioterapici e radioterapia, sfrutta le proprietà radiosensibilizzanti di molti farmaci attivi nei tumori di testa e collo.

La maggior parte degli agenti impiegati, come methotrexate, idrossiurea, bleomicina, fluorouracile, mitomicina, provoca però mucosite, potenziando la tossicità locale della radioterapia e costringendo spesso a interruzioni del trattamento che ne compromettono l'efficacia.

Il *cisplatino* è un potente radiosensibilizzante e non induce mucosite in maniera rilevante. In concomitanza alla radioterapia è stato somministrato a piccole dosi giornaliere (4-6 mg/m²/die), a dosi intermedie con cadenza settimanale (20 mg/m²/settimana o 50 mg totali/settimana), o a dosi piene con cadenza trisettimanale (100 mg/m²). Gli studi di fase II hanno mostrato percentuali di risposte complete dell'ordine del 65-70% con cisplatino in concomitanza a radioterapia monofrazionata. Negli studi randomizzati di confronto con sola radioterapia è emerso un vantaggio di sopravvivenza globale sia per la schedule con cisplatino trisettimanale che per quella con piccole dosi giornaliere, mentre per la somministrazione settimanale è documentato solo un aumento delle risposte obiettive. Il carboplatino è stato studiato come alternativa al cisplatino per la migliore tollerabilità, con somministrazioni giornaliere (25 mg/m²/die) o settimanali (100 mg/m² o AUC 1.5) in concomitanza alla radioterapia monofrazionata, con percentuali di risposte obiettive analoghe a quelle del cisplatino. Due studi randomizzati hanno confrontato il carboplatino con il cisplatino, in concomitanza a radioterapia, senza riscontrare differenze in sopravvivenza globale.

Tra i farmaci più nuovi, gemcitabina e taxani hanno attività radiosensibilizzante; tuttavia il loro impiego risulta limitato dall'induzione di mucosite.

Gli studi più recenti hanno esplorato l'efficacia di *combinazioni di più farmaci in concomitanza alla radioterapia* mono- o bi-frazionata, quasi sempre riportando un vantaggio di sopravvivenza a favore del trattamento combinato, ma anche un cospicuo aumento di tossicità, particolarmente quando associati a radioterapia iperfrazionata. E' risultata efficace anche la rapida alternanza di cicli di chemioterapia e periodi di radioterapia. Benchè la metanalisi di Pignon abbia riscontrato un vantaggio maggiore a favore del trattamento concomitante negli studi che impiegavano combinazioni di più farmaci rispetto a quelli con agenti singoli, un recente studio di confronto tra sola radioterapia, radioterapia con cisplatino concomitante e radioterapia con cisplatino + fluorouracile concomitanti (quest'ultimo braccio prevedeva interruzioni pianificate del trattamento radiante, per limitare la tossicità) ha mostrato una sopravvivenza migliore per il gruppo trattato con cisplatino + radioterapia, l'unico a differire in maniera statisticamente significativa dalla sola radioterapia.

La metanalisi di Pignon conferma comunque la superiorità della chemioradioterapia concomitante, riportando un rischio relativo di morte rispetto alla sola radioterapia di 0.81 (I.C. 95%: 0.76-0.88), a cui corrisponde un beneficio assoluto di sopravvivenza del 7% a 2 anni e dell'8% a 5 anni. Restringendo l'analisi agli studi dal disegno più solido, in cui veniva somministrata la stessa dose di radioterapia nei due bracci di trattamento, il beneficio si ridimensiona in parte, ma rimane significativo, con un rischio relativo di morte di 0.89 (I.C. 95%: 0.81-0.97).

In una metanalisi condotta per chiarire quale sia la migliore modalità di somministrazione di terapia concomitante, Browman e colleghi hanno riscontrato un maggior beneficio in seguito all'uso di una radioterapia non convenzionale (iperfrazionata o accelerata) e di regimi chemioterapici contenenti platino, in particolare con la combinazione di platino e fluorouracile; nella loro analisi l'uso di agenti singoli è risultato offrire un vantaggio dello stesso ordine di quello dato dalle combinazioni di più farmaci.

Va segnalato che due studi recenti con radioterapia accelerata non hanno mostrato un vantaggio dall'aggiunta di chemioterapia concomitante, suggerendo che una intensificazione oltre un certo livello del trattamento radiante possa limitare l'impatto della chemioterapia.

L'insieme degli studi disponibili indica comunque che *il trattamento chemioradioterapico migliora la sopravvivenza globale rispetto alla sola*

radioterapia e può essere considerato lo standard nei tumori localmente avanzati inoperabili.

Alcuni centri utilizzano una chemioterapia di induzione con 2-3 cicli di cisplatino e fluorouracile seguita dal trattamento concomitante; questa strategia, che unisce i potenziali benefici della chemioterapia di induzione e della chemioradioterapia concomitante, appare al momento la più promettente modalità di integrazione fra chemioterapia e radioterapia, ma il suo ruolo dovrà essere stabilito mediante studi clinici randomizzati.

Carcinomi localmente avanzati operabili

I tumori localmente avanzati (stadi III e IV) operabili sono usualmente trattati con radioterapia postoperatoria. Con questo approccio, la sopravvivenza a 5 anni non supera il 30%.

Né la chemioterapia di induzione né quella adiuvante hanno apportato, in studi randomizzati, un vantaggio di sopravvivenza rispetto al trattamento classico, sebbene sia segnalato un beneficio in alcuni sottogruppi di pazienti con tumori più avanzati o ad alto rischio di ricaduta.

Maggiormente promettente appare la *chemioradioterapia concomitante* come trattamento adiuvante dopo intervento chirurgico radicale in tumori in stadio III e IV. Due studi randomizzati (uno dei quali limitato a pazienti ad alto rischio per interessamento linfonodale con estensione extracapsulare) che hanno confrontato in fase post-operatoria un trattamento con cisplatino in concomitanza a radioterapia verso sola radioterapia hanno mostrato un vantaggio di sopravvivenza globale a favore del trattamento combinato. I risultati preliminari di un grosso studio multicentrico americano, indirizzato ai pazienti ad alto rischio per interessamento di due o più linfonodi, estensione extracapsulare e/o infiltrazione microscopica dei margini di resezione, hanno confermato al momento il solo vantaggio di sopravvivenza libera da malattia, ma un follow up più lungo sarà necessario per verificare l'impatto sulla sopravvivenza. Il trattamento chemioradioterapico concomitante, pur non essendo al momento considerato uno standard, può essere preso in considerazione come terapia adiuvante dopo chirurgia radicale in pazienti ad alto rischio di ricaduta e con buon performance status.

- *Strategie di preservazione d'organo*

Vista la buona attività di chemioterapia e radioterapia nei carcinomi cervico-facciali all'esordio clinico, si è provato ad utilizzare queste modalità terapeutiche al posto della chirurgia nei tumori localmente avanzati operabili, con l'intento di evitare un intervento chirurgico mutilante e preservare la funzionalità d'organo. I due principali studi randomizzati di 'preservazione d'organo' hanno confrontato, uno in tumori della laringe in

stadio III e IV (Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group), l'altro in tumori dell'ipofaringe in stadio II-IV (EORTC), il trattamento standard rappresentato dall'intervento chirurgico radicale seguito da radioterapia post-operatoria con un trattamento sperimentale consistente in una chemioterapia di induzione con cisplatino + fluorouracile per 2-3 cicli seguita in caso di buona risposta da radioterapia e in caso di non risposta da chirurgia radicale e radioterapia post-operatoria. I due trattamenti sono risultati equivalenti in termini di sopravvivenza globale; il trattamento sperimentale ha però consentito la preservazione della laringe in circa il 60% dei pazienti lungo-sopravvivenenti, per cui complessivamente il 35-40% dei pazienti del braccio sperimentale risulta lungo-sopravvivenente e con laringe conservata. La prognosi dei pazienti non responsivi alla chemioterapia di induzione non è risultata diversa da quella dei responsivi; pertanto tale strategia non compromette i risultati del trattamento standard chirurgico, sebbene questo venga differito di alcune settimane. Un terzo studio randomizzato, di piccole dimensioni, ha per contro mostrato una diminuzione significativa della sopravvivenza nel braccio sperimentale. Una metanalisi condotta aggiornando i dati individuali dei pazienti dei tre studi citati evidenzia una tendenza, non statisticamente significativa, verso una miglior sopravvivenza nel braccio chirurgico (45% a 5 anni) rispetto a quello trattato con chemioterapia d'induzione (39% a 5 anni). Si può pertanto concludere che la chemioterapia di induzione seguita da radioterapia è grado di evitare l'intervento chirurgico mutilante in oltre la metà dei pazienti trattati, senza compromettere in maniera sostanziale la prognosi, sebbene qualche riserva rimanga sulla effettiva equivalenza dei risultati rispetto alla chirurgia radicale seguita da radioterapia in termini di sopravvivenza globale.

Un recente studio, di cui sono disponibili i risultati preliminari, ha confrontato in maniera randomizzata tre strategie terapeutiche nei tumori della laringe in stadio III e IV: radioterapia esclusiva, chemioradioterapia concomitante (cisplatino 100 mg/m² giorni 1,22,43 durante radioterapia) e chemioterapia di induzione (cisplatino + fluorouracile per 3 cicli) seguita nei pazienti responsivi da radioterapia, riportando l'equivalenza dei tre bracci in termini di sopravvivenza globale, una sopravvivenza libera da malattia significativamente inferiore nel gruppo trattato con sola radioterapia rispetto agli altri due gruppi, e un 'tempo alla laringectomia' risultato significativamente maggiore nel gruppo trattato con chemioradioterapia concomitante rispetto agli altri due gruppi. *Il trattamento chemioradioterapico concomitante, con recupero chirurgico in caso di mancata remissione completa, può dunque essere considerato al momento la migliore alternativa alla chirurgia radicale in pazienti con carcinoma laringeo localmente avanzato che richiedano un trattamento conservativo.* Va però sottolineato come non sempre la

conservazione della laringe implichi la preservazione della sua funzionalità, e come i risultati funzionali dei vari approcci non siano ancora stati adeguatamente studiati.

Non esistono studi randomizzati di confronto tra chirurgia radicale e strategie conservative per tumori operabili degli altri distretti della regione cervico-facciale. La chemioradioterapia concomitante è risultata superiore alla radioterapia esclusiva in tumori operabili dell'orofaringe in termini di sopravvivenza libera da ricaduta e di preservazione d'organo ed equivalente come sopravvivenza globale, rappresentando pertanto il miglior trattamento possibile per pazienti con carcinoma dell'orofaringe localmente avanzato operabile che rifiutino l'intervento. Non esistono studi specifici sui carcinomi del cavo orale operabili, per i quali l'approccio chirurgico risulta meno invalidante rispetto alle altre sedi e rimane il solo trattamento di elezione, essendo peraltro tali tumori generalmente meno responsivi alla chemioterapia rispetto a quelli degli altri distretti.

Tabella 6

LA CHEMIOTERAPIA NEI CARCINOMI SPINOCELLULARI DEL DISTRETTO CERVICO-FACCIALE		
Carcinomi squamosi localmente avanzati operabili	Stadi III-IV operati (ogni sede)	chemioradioterapia adiuvante: trattamento non standard, può essere preso in considerazione in pazienti ad alto rischio di ricaduta (N+ ≥ 2 linfonodi, estensione extracapsulare e/o infiltrazione microscopica dei margini di resezione) e con buon performance status.
	Laringe, Ipofaringe stadi III-IV (preservazione laringe)	La chemioradioterapia concomitante è il trattamento di scelta in alternativa alla chirurgia radicale <i>nei pazienti con buon performance status che rifiutano l'intervento.</i> Nei pazienti in ottime condizioni si può prendere in considerazione una chemioterapia di induzione seguita da chemioradioterapia concomitante. Nei pazienti in condizioni non ottimali si può prendere in considerazione una chemioterapia di induzione seguita da radioterapia o la radioterapia esclusiva.
	Orofaringe stadi III-IV (preservazione d'organo)	Stesse considerazioni di laringe-ipofaringe, ma l'indicazione è meno forte, non essendo dimostrata l'equivalenza di questi trattamenti con la chirurgia radicale (non esistono studi randomizzati di confronto con la chirurgia).
Carcinomi squamosi localmente avanzati in operabili	Stadi IV (cT4 e/o cN3) (ogni sede)	La chemioradioterapia concomitante è da considerarsi il trattamento standard, nei pazienti con buon performance status. Nei pazienti in ottime condizioni si può prendere in considerazione una chemioterapia di induzione seguita da chemioradioterapia concomitante. Nei pazienti in condizioni non ottimali si può prendere in considerazione una chemioterapia di induzione seguita da radioterapia o la radioterapia esclusiva.
Carcinomi squamosi recidivati o metastatici	Basso PS, comorbidità	Monochemioterapia (methotrexate, vinorelbina o taxano settimanali) o terapia di supporto
	Buon PS, no comorbidità, CT prima linea	Polichemioterapia (cisplatino + fluorouracile)
	Buon PS no comorbidità CT seconda linea	Precedente risposta a cisplatino + fluorouracile: stesso regime o regime simile (carboplatino + fluorouracile)
Precedente progressione a cisplatino + fluorouracile: regime non cross-resistente (paclitaxel + carboplatino, paclitaxel + ifosfamide, docetaxel + vinorelbina, taxano + gemcitabina)		

Tabella 7

TRATTAMENTI COMBINATI CHEMIO RADIOTERAPICI	
Chemioterapia di induzione	<ul style="list-style-type: none"> Cisplatino 100 mg/m² ev giorno 1 + fluorouracile 1000 mg/m²/die ev infusione continua giorni 1-5 ogni 21 giorni per 2 cicli, seguiti da rivalutazione e da un 3° ciclo in caso di remissione > 50% (Al-Sarraf M, 2002)
Chemioradioterapia concomitante	<ul style="list-style-type: none"> Cisplatino 100 mg/m² ev ogni 21 giorni per 3 cicli in concomitanza a radioterapia standard (Al-Sarraf M, 1998; Adelstein DJ 2003) Cisplatino 6 mg/m²/die ev in concomitanza a radioterapia bifrazionata (Jeremic B, 2000) Carboplatino 100 mg/m²/settimana (o AUC 1.5/settimana) in concomitanza a radioterapia standard (Al-Sarraf M, 2002)

Tabella 8

REGIMI CHEMIOTERAPICI			
REGIME	DOSAGGI E MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE	RICICLO	COMMENTI
Cisplatino + fluorouracile (Kish JA, 1984)	Cisplatino 100 mg/m ² ev giorno 1 Fluorouracile 1000 mg/m ² /die ev infusione continua di 24 ore, giorni 1-5	21 giorni	Dopo RT fluorouracile per 4 giorni (infusione di 96 ore) anziché 5 (120 ore).
Carboplatino + fluorouracile	Carboplatino AUC 5-6 ev giorno 1 Fluorouracile 1000 mg/m ² /die ev infusione continua di 24 ore, giorni 1-5	21 giorni	
Carboplatino + paclitaxel	Carboplatino AUC 5-6 ev giorno 1 Paclitaxel 175 mg/m ² ev giorno 1	21 giorni	
F-BEC (Taamma A, 1999)	Fluorouracile 700 mg/m ² /die ev infusione continua di 24 ore giorni 1-4 Bleomicina 10 mg totali ev bolo giorno 1, seguiti da 12 mg/m ² /die ev infusione continua di 24 ore, giorni 1-4 Epiadriamicina 70 mg/m ² ev giorno 1 Cisplatino 100 mg/m ² ev giorno 5	21 giorni	Omettere la bleomicina dopo il raggiungimento di un dosaggio cumulativo di 180 mg/m ² . Ridurre i dosaggi se PS non ottimale.
Cisplatino + gemcitabina	Cisplatino 70 mg/m ² ev giorno 1 Gemcitabina 1000 mg/m ² ev giorni 1, 8 e 15	28 giorni	
Methotrexate	Methotrexate 40 mg/m ² /settimana ev, im o os	7 giorni	In assenza di effetti collaterali aumentabile di 10 mg/m ² /settimana fino a 60 mg/m ² /settimana
Vinorelbina	Vinorelbina 25-30 mg/m ² /settimana ev	7 giorni	
Docetaxel	Docetaxel 40 mg/m ² /settimana ev	7 giorni	
Paclitaxel	Paclitaxel 80-100 mg/m ² /settimana ev	7 giorni	

Programmazione terapeutica

Da quanto esposto se ne possono così sintetizzare i principi generali:

La programmazione terapeutica in oncologia deve essere multidisciplinare in quanto potrebbero esistere altri presidi terapeutici (chemio/radioterapici)

- *alternativi alla chirurgia*, in grado di ottenere analoghi risultati oncologici con esiti funzionali migliori;
- *complementari alla chirurgia*, in grado di risolvere eventuali limiti microscopici di radicalità.

La decisione di trattare chirurgicamente una neoplasia non può basarsi solo su considerazioni tecniche, ma deve tenere conto anche della storia naturale della neoplasia, delle condizioni generali del paziente e della sua capacità di accettare e superare le limitazioni funzionali ed estetiche derivanti dall'intervento chirurgico.

In considerazione del frequente riscontro di metastasi linfonodali e del suo impatto prognostico sfavorevole la programmazione deve prevedere il trattamento del complesso tumore primitivo-aree linfatiche, tenendo conto dei concetti di radicalità oncologica sopra accennati e della qualità della vita conseguente all'intervento chirurgico.

Consenso informato

La fase decisionale della terapia deve prevedere la partecipazione attiva del paziente, il quale ha il diritto di accettare o rifiutare la scelta terapeutica proposta, dopo essere stato opportunamente e completamente edotto dello stato della sua malattia e delle varie alternative terapeutiche con i teorici vantaggi e svantaggi ad esse correlati. Questo momento informativo è importante perché permette di stabilire e di consolidare un rapporto di fiducia tra medico e paziente, ma anche perché dal punto di vista medico-legale è strumento di difesa e tutela del medico e delle strutture in cui opera. Esso diventa strumento indispensabile di comunicazione dell'intero piano di cura nel quadro di una relazione interpersonale, intesa come alleanza terapeutica, e di un lavoro di *équipe*: questa alleanza consentirà di affrontare con maggiore efficacia le inevitabili difficoltà legate alla scelta terapeutica.

Controlli successivi alla terapia (Follow up)

La storia naturale degli SCC delle VADS è caratterizzata dalle frequenti ricadute loco-regionali, che nel 95% circa dei casi si verificano entro 24 mesi dall'inizio della terapia, con due picchi rispettivamente a 6 e 15 mesi e dalla comparsa di seconde neoplasie, prevalentemente nel distretto oro-faringo-laringo-esofageo e nel polmone, che insorgono con un tasso annuo costante del 4% circa.

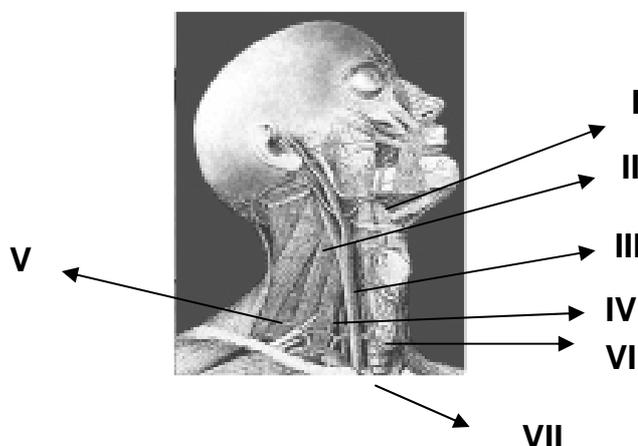
La programmazione dei controlli successivi alla terapia deve essere modulata in modo da consentire una diagnosi precoce delle eventuali ricadute e delle nuove neoplasie, così che possano essere efficacemente trattabili. Sugeriamo controlli clinici e fibroscopici del distretto almeno trimestrali nel primo biennio, quindi semestrali ed una valutazione radiografica del torace annuale. Nei trattamenti conservativi (laser o RT) i controlli vengono effettuati in maniera più stretta, come riportato nei singoli capitoli. Altri esami verranno

programmati in base al quadro clinico ed alla eventuale sintomatologia riferita dal paziente nel corso dei suddetti controlli.

Un follow up differenziato viene programmato per le metastasi a sede primitiva ignota (vedi capitolo specifico)

Linfonodi loco-regionali

Livelli linfonodali laterocervicali (Secondo la classificazione TNM AJCC ed UICC, 2002)



- Livello I* Stazioni Sottomentoniera e Sottomandibolare
Livello II Stazioni Giugulari superiori (fino all'osso ioide)
Livello III Stazioni Giugulari medie (dallo ioide al bordo superiore della cricoide)
Livello IV Stazioni Giugulari inferiori (Dalla cricoide alla clavicola)
Livello V Stazioni Spinale e Cervicale traversa
Livello VI Stazioni Prelaringea (Delfiana), Pretracheale e Paratracheale
Livelli VII Stazioni Mediastiniche Superiori
Altre stazioni Sub-occipitali; Retrofaringee; Parafaringee; Buccinatorie (facciali);
Preauricolari; Periparotidiche ed Intraparotidiche.

Classificazione TNM (UICC e AJCC, 2002) esclusi rinofaringe e tiroide

Nx	Linfonodi regionali non valutabili
N0	Linfonodi regionali liberi da metastasi
N1	Metastasi in 1 solo linfonodo omolaterale di dimensione massima uguale o inferiore a 3 cm.
N2	Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima fra 3 e 6 cm; in più linfonodi omolaterali, nessuno dei quali abbia dimensione massima superiore a 6 cm; o in linfonodi bilaterali o controlaterali nessuno con dimensione massima superiore a 6 cm
N2a	Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima fra 3 e 6 cm
N2b	Metastasi in linfonodi omolaterali, nessuno dei quali abbia dimensione massima superiore a 6 cm
N2c	Metastasi in linfonodi bilaterali o controlaterali, nessuno dei quali abbia dimensione massima superiore a 6 cm
N3	Metastasi in qualsiasi linfonodo di dimensione massima superiore a 6 cm

Percorsi diagnostici

L'iter diagnostico delle aree linfatiche non può prescindere da quello della neoplasia primitiva. Pertanto, pur tenendo conto che l'ecografia è la metodica più semplice, di rapida esecuzione e meno costosa per lo studio delle sole aree linfatiche, lo studio dei linfonodi

cervicali verrà eseguito con la RM o la TC ovvero con l'ecografia a seconda della metodica per immagini utilizzata per lo studio di T, eventualmente completato da agoaspirato possibilmente ecoguidato.

In caso di adenopatia a sede ignota si rimanda al relativo capitolo.

Percorsi terapeutici consolidati

- *N0*. E' oggetto di discussione l'atteggiamento terapeutico nei confronti di pazienti con neoplasie iniziali: alcuni autori sostengono l'opportunità di una vigile attesa (controlli ambulatoriali stretti e linfoadenectomia solo in caso di comparsa di adenopatia metastatica), altri ritengono utile una linfoadenectomia di principio in ogni caso. E' altresì discussa l'entità della dissezione (cosiddette linfoadenectomie selettive limitate all'asportazione di alcuni livelli). Secondo Haddadin (Head Neck 1999) i pazienti cN0 trattati con linfoadenectomia elettiva hanno un migliore controllo loco-regionale ed una migliore sopravvivenza rispetto a quelli inizialmente negativi operati al bisogno, quando cioè si è evidenziata clinicamente una metastasi linfonodale. Riteniamo che fino a quando non sia possibile identificare preoperatoriamente in modo affidabile la presenza di micrometastasi linfonodali si debba sempre eseguire una linfoadenectomia selettiva che comprende i livelli I-IV ed i linfonodi del V livello situati al di sopra della fascia cervicale profonda con preservazione dei rami del plesso cervicale in tutti i carcinomi della lingua con infiltrazione > 3 mm e nelle neoplasie avanzate (T3-T4). Quando la rimozione della neoplasia primitiva richieda un accesso cervicale la linfoadenectomia è indispensabile.
- *N1, N2*. La chirurgia (linfoadenectomia laterocervicale omolaterale e/o bilaterale) rappresenta la terapia di elezione, eventualmente seguita dalla radioterapia sul campo di svuotamento secondo le indicazioni riportate in precedenza. I livelli da rimuovere dipendono dalla sede della neoplasia:
 - carcinomi del cavo orale e dell'orofaringe: livelli I-V
 - carcinomi della laringe glottica e sopraglottica: livelli II-V
 - carcinomi della laringe con estensione sottoglottica e dell'ipofaringe: livelli II-VI
- *N3*. La terapia di elezione è rappresentata dalla chemio-radioterapia, con eventuale recupero chirurgico di un possibile residuo.

Percorsi terapeutici oggetto di studio

Allo stato attuale non si possono considerare ancora routinarie le metodiche :

- *Linfonodo sentinella*, essendo ancora in corso diversi studi clinici multicentrici per definirne le indicazioni;

- *IORT, (Radioterapia Intra-operatoria)* in quanto sono in corso studi clinici per la definizione delle indicazioni e delle modalità tecniche di somministrazione.

Cavo orale

Sedi anatomiche

Labbro inferiore; Labbro superiore; Pavimento orale; Lingua mobile; Gengiva inferiore; Gengiva superiore; Mucosa geniena; Trigono retromolare; Palato duro

Classificazione (UICC, AJCC 2002)

Tx	Tumore primitivo non definibile
T0	Tumore primitivo non evidenziabile
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumore la cui dimensione massima non supera i 2 cm;
T2	Tumore la cui dimensione massima è fra i 2 ed i 4 cm;
T3	Tumore la cui dimensione massima supera i 4 cm;
T4	<i>Labbro</i> : il tumore invade strutture adiacenti, ad esempio la corticale ossea, il nervo alveolare inferiore, il pavimento della bocca, la cute del collo o della faccia (guancia, naso).
T4a	<i>Cavità orale</i> : il tumore invade le strutture adiacenti, ad esempio la corticale ossea, la muscolatura profonda (estrinseca) della lingua (genioglosso, ioglosso, palatoglosso, stiloglosso), il seno mascellare, la cute. (La sola erosione superficiale della parete ossea dell'alveolo dentario da parte di un tumore gengivale non è sufficiente per classificarlo come T4)
T4b	Il tumore invade lo spazio masticatorio, le lamine pterigoidee o la base del cranio e/o ingloba l'arteria carotide interna.

Percorsi diagnostici

Anamnesi Alcol, fumo, patologie concomitanti Esame obiettivo generale Performance status, valutazione cardiologia con ECG; valutazione di fisiopatologia respiratoria ed altri esami a giudizio medico Esame ORL, comprensivo di fibroscopia faringo-laringea Biopsia (o revisione dei preparati istologici allestiti altrove, se già biopsiato) Diagnostica per immagini: RM, OPT o TC mandibola (a giudizio medico) <i>I – II stadio</i> : Rx Torace, ecografia epatica <i>III – IV stadio</i> : TC torace, TC addome superiore, scintigrafia ossea Discussione collegiale per la pianificazione terapeutica

RM: Risonanza Magnetica; OPT: Ortopantomografia; TC; Tomografia Assiale Computerizzata

Percorsi terapeutici consolidati

	T1	T2	T3	T4a
N0	Brachi o CHIRt	CHIRt o CHIRcomp (Lingua)	CHIRcomp	CHIRcomp + RT
N1	CHIRcomp ± RT	CHIRcomp ± RT	CHIRcomp ± RT	CHIRcomp + RT
N2a-c	CHIRcomp ± RT	CHIRcomp ± RT	CHIRcomp ± RT	CHIRcomp + RT
N3	CT + RTT ± ND	CT+ RTT ± ND	CT + RTT	CT + RTT

BRACHI= brachiterapia; CHIRt = chirurgia transorale; ND = svuotamento laterocervicale monolaterale o bilaterale; RT = (radioterapia post-operatoria): per le indicazioni ed i dettagli si rinvia al capitolo introduttivo pag 17-19; CT+RTT = Chemio-Radioterapia: per le indicazioni ed i dettagli si rinvia al capitolo introduttivo pag 19-27 ; ± RT= eventuale radioterapia post-operatoria (caso da valutare collegialmente di volta in volta); ± ND= eventuale chirurgia di recupero sul collo (per chirurgia di recupero in questo caso si intende la linfadenectomia di residui a RT entro i tre mesi dal termine del trattamento radiante)

CHIRcomp = chirurgia maggiore (compartimentale) in blocco con i linfonodi; la emilingua – analogamente alla muscolatura degli arti – può essere considerata come un compartimento anatomico. L’asportazione completa di questo compartimento in blocco con le aree linfatiche consente di ottenere una radicalità oncologica ampia e di migliorare sensibilmente i risultati loco-regionali rispetto alle tecniche chirurgiche tradizionali, che prevedono una semplice resezione muscolare a 2 cm circa dai margini macroscopici della neoplasia.

Percorsi terapeutici equivalenti (T1-T2 N0; T3-T4 N3)

I criteri di scelta dipendono dalla accessibilità del tumore, dai suoi rapporti con l’osso, dalla disponibilità del servizio di brachiterapia (T1-T2 N0) o di oncologia medica (T3-T4 N3), dalla decisione del paziente, edotto delle alternative terapeutiche, della loro morbidità e dei risultati oncologici conseguibili

Percorsi terapeutici oggetto di studio

In alternativa alle terapie consolidate sopra riportate possono essere considerate le seguenti terapie nell’ambito di studi clinici

	T1	T2	T3	T4a
N0			CT + RTT	CT + RTT
N1	RTB ± ND		CT + RTT	CT + RTT
N2a-c	RTB ± ND		CT + RTT	CT + RTT
N3	CHIRt + ND +IORT	CHIRcomp +IORT	CHIRcomp + IORT	CHIRcomp + IORT

CHIRt = chirurgia transorale; CHIRcomp = chirurgia compartimentale in blocco con i linfonodi; ND = svuotamento laterocervicale monolaterale o bilaterale; RT = (radioterapia post-operatoria) ed RTB (radioterapia bifrazionata): per le indicazioni ed i dettagli si rinvia al capitolo introduttivo pag 17-19; CT+RTT = Chemio-Radioterapia: per le indicazioni ed i dettagli si rinvia al capitolo introduttivo pag 19-27 ; ± ND= eventuale chirurgia di recupero sul collo (per chirurgia di recupero in questo caso si intende la linfadenectomia di residui a RT entro i tre mesi dal termine del trattamento radiante); IORT = Radioterapia Intra Operatoria

Follow up

Controlli clinici e fibroscopici del distretto trimestrali nel primo biennio, quindi semestrali dal terzo al quinto anno e successivamente annuali.

Rx del torace annuale

Altre indagini per immagini (ecografia, TC, RM, PET-TC, ..) al bisogno

Orofaringe

Sedi anatomiche

Anteriore (Base lingua, Vallecula, Faccia linguale dell'epiglottide)

Laterale (Loggia tonsillare, Solco amigdaloglossale)

Posteriore

Superiore (Velo pendulo, Palato molle)

Classificazione (UICC, AJCC 2002)

Tx	Tumore primitivo non definibile
T0	Tumore primitivo non evidenziabile
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumore la cui dimensione massima non supera i 2 cm;
T2	Tumore la cui dimensione massima è fra i 2 ed i 4 cm;
T3	Tumore la cui dimensione massima supera i 4 cm;
T4a	Il tumore invade laringe, muscolatura profonda estrinseca della lingua, pterigoide mediale, palato duro o mandibola
T4b	Il tumore invade pterigoide laterale, lamina pterigoidea, rinofaringe laterale, basicranio o ingloba la carotide interna.

Percorsi diagnostici

Anamnesi
Alcol, fumo, patologie concomitanti
Esame obiettivo generale
Performance status, valutazione cardiologia con ECG; valutazione di fisiopatologia respiratoria ed altri esami a giudizio medico
Esame ORL, comprensivo di fibroscopia faringo-laringea
Biopsia (o revisione dei preparati istologici allestiti altrove, se già biopsiato)
Diagnostica per immagini:
RM, OPT o TC mandibola (a giudizio medico)
<i>I – II stadio:</i>
Rx Torace, ecografia epatica
<i>III – IV stadio:</i>
TC torace, TC addome superiore, scintigrafia ossea
Discussione collegiale per la pianificazione terapeutica

RM: Risonanza Magnetica; OPT: Ortopantomografia; TC; Tomografia Assiale Computerizzata

Percorsi terapeutici consolidati

Sedi anteriore, laterale e superiore

	T1	T2	T3	T4
N0	RT o Brachi	CHIRcomp (<i>sede ant</i>) RTB (<i>sede lat/sup</i>)	CHIRcomp	CHIRcomp + RT
N1	RTB ± ND	CHIRcomp ± RT (<i>sede ant</i>) RTB (<i>sede lat/sup</i>)	CHIRcomp ± RT	CHIRcomp + RT
N2a-c	RTB ± ND	CHIRcomp ± RT	CHIRcomp ± RT	CHIRcomp + RT
N3	CT + RTT ± ND	CT + RTT ± ND	CT + RTT	CT + RTT

BRACHI= brachiterapia; CHIRt = chirurgia transorale; CHIRcomp = chirurgia compartimentale in blocco con i linfonodi; ND = svuotamento laterocervicale monolaterale o bilaterale; CT = chemioterapia; RT = (radioterapia post-operatoria) e RTB (Radioterapia bifrazionata): per le indicazioni ed i dettagli si rinvia al capitolo introduttivo pag 17-19; ± RT= eventuale radioterapia post-operatoria (caso discusso di

volta in volta); CT+RTT = Chemio-Radioterapia: per le indicazioni ed i dettagli si rinvia al capitolo introduttivo pag 19-27; ± ND= eventuale chirurgia di recupero sul collo (per chirurgia di recupero in questo caso si intende la linfadenectomia di residui a RT entro i tre mesi dal termine del trattamento radiante)

Percorsi terapeutici equivalenti (T1 N0)

I criteri di scelta dipendono dalla accessibilità del tumore, dai suoi rapporti con l'osso, dalla disponibilità del servizio di brachiterapia, dalla decisione del paziente, edotto delle alternative terapeutiche, della loro morbidità e dei risultati oncologici conseguibili

Percorsi terapeutici oggetto di studio

In alternativa alle terapie consolidate sopra riportate possono essere considerate le seguenti terapie nell'ambito di studi clinici

	T1	T2	T3	T4
N0			CT + RTT	CT + RTT
N1			CT + RTT	CT + RTT
N2a-c			CT + RTT	CT + RTT
N3	CHIRt + ND + IORT	CHIRcomp + IORT	CHIRcomp + IORT	CHIRcomp + IORT

CHIRt = chirurgia transorale; CHIRcomp = chirurgia compartimentale in blocco con i linfonodi; ND = svuotamento laterocervicale monolaterale o bilaterale; RT = (radioterapia post-operatoria) e RTB (Radioterapia bifrazionata): per le indicazioni ed i dettagli si rinvia al capitolo introduttivo pag 17-19; ± RT= eventuale radioterapia post-operatoria (caso discusso di volta in volta); CT+RTT = Chemio-Radioterapia: per le indicazioni ed i dettagli si rinvia al capitolo introduttivo pag 19-27; IORT = Radioterapia Intra Operatoria

Sede posteriore:

In questa localizzazione la terapia di scelta è la RT su T ed N nei T1,T2, T3 e la CT + RTT nei T4 con eventuale recupero chirurgico di mancate guarigioni, ove possibile

Follow up

Controlli clinici e fibroscopici del distretto trimestrali nel primo biennio, quindi semestrali dal terzo al quinto anno e successivamente annuali.

Rx del torace annuale

Altre indagini per immagini (ecografia, TC, RM, PET-TC, ..) al bisogno

Laringe

Sedi anatomiche

Glottide (Commissura laringea anteriore e posteriore, Corde vocali)

Sovraglottide (Epiglottide sopra- e sotto-ioidea, Plica ariepiglottica – versante laringeo, Aritenoide, False corde)

Sottoglottide

Classificazione TNM (UICC, AJCC 2002)

Tx Tumore primitivo non definibile

T0 Tumore primitivo non evidenziabile

Tis Carcinoma in situ

Sovraglottide

T1 Tumore limitato ad una sola sottosedede della sovraglottide, con motilità normale delle corde vocali.

T2 Il tumore invade la mucosa di più di una delle sottosededi adiacenti della sovraglottide o della glottide o regioni esterne alla sovraglottide (ad esempio mucosa della base della lingua, vallecchia, parete mediale del seno piriforme) senza fissazione della laringe

T3 Tumore limitato alla laringe con fissazione della corda vocale e/o invasione di una qualsiasi delle seguenti strutture: area post-cricoidea, tessuti pre-epiglottici, spazio paraglottico, e/o minima erosione cartilaginea

T4a Il tumore invade la cartilagine tiroidea e/o si estende nei tessuti extra-laringei (es. trachea, tessuti molli del collo, inclusi i muscoli estrinseci della lingua, muscoli pretiroidei, tiroide o esofago).

T4b Il tumore invade lo spazio prevertebrale, ingloba la carotide o invade le strutture mediastiniche

Glottide

T1 Tumore limitato alla(e) corda(e) vocale(i) (può coinvolgere la commissura anteriore o quella posteriore) con normale motilità

T1a Lesione di una sola corda vocale

T1b Lesione di entrambe le corde vocali

T2 Il tumore si estende alla sovraglottide e/o alla sottoglottide, e/o con compromissione della mobilità delle corde vocali

T3 Tumore limitato alla laringe con fissazione delle corde vocali e/o invade lo spazio paraglottico e/o presenta minima erosione cartilaginea

T4a Il tumore invade la cartilagine tiroidea e/o si estende nei tessuti extra-laringei (es. trachea, tessuti molli del collo inclusi i muscoli estrinseci della lingua, muscoli pretiroidei, tiroide, esofago)

T4b Il tumore invade lo spazio prevertebrale, ingloba la carotide o invade le strutture mediastiniche

Sottoglottide

T1 Tumore limitato alla sottoglottide.

T2 Il tumore si estende a una o entrambe le corde vocali, con mobilità normale o compromessa

T3 Tumore limitato alla laringe con fissazione delle corde vocali

T4a Il tumore invade la cartilagine tiroidea e/o si estende nei tessuti extra-laringei (es. trachea, tessuti molli del collo, inclusi i muscoli estrinseci della lingua, muscoli pretiroidei, tiroide o esofago).

T4b Il tumore invade lo spazio prevertebrale, ingloba la carotide o invade le strutture mediastiniche

Percorsi diagnostici

<p>Anamnesi</p> <p>Alcol, fumo, patologie concomitanti</p> <p>Esame obiettivo generale</p> <p>Performance status, valutazione cardiologia con ECG; valutazione di fisiopatologia respiratoria ed altri esami a giudizio medico</p> <p>Esame ORL completo</p> <p>fibroscopia faringo-laringea</p> <p>stroboscopia (neoplasie glottiche)</p> <p>Biopsia in microlaringoscopia in narcosi (o revisione dei preparati istologici allestiti altrove, se già biopsiato)</p> <p>Diagnostica per immagini:</p> <p>TC collo (tutti gli stadi)</p> <p><i>I – II stadio:</i></p> <p>Rx Torace, ecografia epatica</p> <p><i>III – IV stadio:</i></p> <p>TC torace, TC addome superiore, scintigrafia ossea</p> <p>Discussione collegiale per la pianificazione terapeutica</p>
--

Percorsi terapeutici consolidati

Sovraglottide

	T1	T2	T3	T4
N0	Laser o RTT	LOS + ND	LOS/LR/LT +ND	LOS/LT +ND+RT
N1	LOS + ND± RT	LOS + ND± RT	LOS/LR/LT +ND± RT	LOS/LT +ND+RT
N2a-c	LOS + ND± RT	LOS + ND ± RT	LOS/LR /LT+ ND ± RT	LOS/LT +ND+RT
N3	CT + RTT ± ND	CT + RTT ± ND	CT + RTT ± ND	CT + RTT ± ND

Glottide

	T1	T2	T3	T4
N0	Laser o RTT	RTT	LR/LT +ND	LT +ND+RT
N1	RTT	LT +ND+RT o RT	LR/LT +ND ± RT	LT +ND+RT
N2a-c	RTB± ND	LR + ND ± RT	LR /LT+ ND ± RT	LT +ND+RT
N3	CT + RTT ± ND	CT + RTT ± ND	CT + RTT ± ND	CT + RTT ± ND

Sottoglottide

	T1	T2	T3	T4
N0	RTT	RTT	LT + ND +HT	LT + ND +HT ± RT
N1	RTT	LT + ND +HT± RT o RTT	LT + ND +HT ± RT	LT + ND +HT ± RT
N2a-c	RTB± ND	LT + ND +HT ± RT	LT + ND +HT ± RT	LT + ND +HT ± RT
N3	CT + RTT ± ND	CT + RTT ± ND	CT + RTT ± ND	CT + RTT ± ND

LOS = laringectomia orizzontale sovraglottica; LR = laringectomia ricostruttiva; LT = laringectomia totale; HT = emitiroidectomia; ND = svuotamento laterocervicale monolaterale o bilaterale; CT = chemioterapia; RT = (radioterapia post-operatoria) e RTB = (Radioterapia bifrazionata): per le indicazioni ed i dettagli si rinvia al capitolo introduttivo pag 17-19; CT+RTT = Chemio-Radioterapia: per le indicazioni ed i dettagli si rinvia al capitolo introduttivo pag 19-27; ± RT = eventuale radioterapia post-operatoria (caso discusso di volta in volta); ± ND = eventuale chirurgia di recupero sul collo (per chirurgia di recupero in questo caso si intende la linfadenectomia di residui a RT entro i tre mesi dal termine del trattamento radiante).

Percorsi terapeutici equivalenti (T1N0 sovraglottici e glottici; T2 N1 glottici; T2N1 sottoglottici)

I criteri di scelta della metodica terapeutica dipendono dalla accessibilità del tumore o dalle scelte del paziente edotto delle alternative terapeutiche, della loro morbilità e dei risultati oncologici conseguibili

La scelta della tecnica chirurgica (demolitiva o conservativa, ed in quest'ultimo caso quale terapia conservativa) dipende dalle condizioni cardio-respiratorie del paziente, dalla integrità della commissura anteriore e delle due aritenoidi (LOS vs LR), dalla assenza di infiltrazione dello spazio paraglottico o cricoideo (LT).

Percorsi terapeutici oggetto di studio

In alternativa alle terapie consolidate sopra riportate possono essere considerate le seguenti terapie nell'ambito di studi clinici

➤ Sovraglottide

	T1	T2	T3	T4
N0		Laser + ND	CT+RTT	CT+RTT
N1	Laser + ND± RT	LOS + ND± RT	CT+RTT	CT+RTt
N2a-c	Laser + ND± RT	LOS + ND ± RT	CT+RTT	CT+RTT
N3	LOS+ ND +IORT	LOS+ ND + IORT	LT + ND+ IORT	LT+ ND + IORT

➤ Glottide

	T1	T2	T3	T4
N0		Laser	CT+RTT	CT + RTT
N1			CT+RTT	CT + RTT
N2a-c			CT+RTT	CT + RTT
N3	Chir+ ND +IORT	Chir+ ND + IORT	LT + ND+ IORT	LT+ ND + IORT

➤ Sottoglottide

	T1	T2	T3	T4
N0			CT+RTT	CT+RTT
N1			CT+RTT	CT+RTT
N2a-c		CT+RTT	CT+RTT	CT+RTT
N3	LT+ND+HT +IORT	LT+ND+HT +IORT	LT+ND+HT +IORT	LT+ND+HT +IORT

LOS = laringectomia orizzontale sovraglottica; LR = laringectomia ricostruttiva; LT = laringectomia totale; HT = emitiroidectomia; ND = svuotamento laterocervicale monolaterale o bilaterale; CT = chemioterapia; RT = (radioterapia post-operatoria) e RTB = (Radioterapia bifrazionata): per le indicazioni ed i dettagli si rinvia al capitolo introduttivo pag 17-19; CT+RTT = Chemio-Radioterapia: per le indicazioni ed i dettagli si rinvia al capitolo introduttivo pag 19-27; ± RT = eventuale radioterapia post-operatoria (caso discusso di volta in volta); ± ND = eventuale chirurgia di recupero sul collo (per chirurgia

di recupero in questo caso si intende la linfadenectomia di residui a RT entro i tre mesi dal termine del trattamento radiante); IORT = Radioterapia Intra Operatoria

Follow up

- Dopo trattamento endoscopico con laser:
 - Lesione laringea con o senza displasia = come da protocollo precancerosi;
 - Carcinoma infiltrante con margini di resezione indenni o in stretta prossimità = controlli mensili per i primi sei mesi e successivamente trimestrali;
 - Carcinoma infiltrante con un margine di resezione interessato = seconda escissione (radicalizzazione) a distanza di un mese dalla precedente;
 - Carcinoma infiltrante con più margini di resezione interessati = Radioterapia postoperatoria;
- Dopo chirurgia a cielo aperto o radioterapia:
 - T1 – T2 N0 – N1
Controlli clinici e fibroscopici bimestrali per il primo anno; quadrimestrali per il secondo anno; semestrali dal terzo al quinto anno; successivamente annuali;
Rx Torace ogni 18 mesi; TC laringe, ecografia collo ed altri esami al bisogno
 - T3 – T4 N0 – N1-2-3
Controlli clinici e fibroscopici trimestrali per il primo biennio; semestrali dal secondo al quinto anno; successivamente annuali;
Rx Torace ogni 18 mesi; TC laringe, ecografia collo ed altri esami al bisogno

Ipfaringe

Sedi anatomiche

Giunzione faringo-esofagea (area postcricoidea)

Seno piriforme

Parete faringea posteriore

Classificazione (UICC, AJCC 2002)

Tx	Tumore primitivo non definibile
T0	Tumore primitivo non evidenziabile
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumore limitato ad una sottosedo o la cui dimensione massima non supera i 2 cm;
T2	Tumore invade una sottosedo dell'ipofaringe o altra sede adiacente o la cui dimensione massima è fra i 2 ed i 4 cm, senza fissazione dell'emilaringe;
T3	Tumore la cui dimensione massima supera i 4 cm o con fissazione dell'emilaringe;
T4a	Il tumore invade la cartilagine tiroidea o cricoide, l'osso ioide, la tiroide, l'esofago o i tessuti molli del compartimento centrale del collo (muscoli pre-laringei e grasso sottocutaneo)
T4b	Il tumore invade la fascia prevertebrale, ingloba la carotide o coinvolge le strutture mediastiniche

Percorsi diagnostici

Anamnesi
Alcol, fumo, patologie concomitanti
Esame obiettivo generale
Performance status, valutazione cardiologia con ECG; valutazione di fisiopatologia respiratoria ed altri esami al bisogno
Esame ORL completo
fibroscopia faringo-laringea
esofagogastroduodenoscopia
Biopsia in microlaringoscopia in narcosi (o revisione dei preparati istologici allestiti altrove, se già biopsiato)
Diagnostica per immagini:
TC collo e mediastino (tutti gli stadi)
<i>I – II stadio:</i>
Rx Torace, ecografia epatica
<i>III – IV stadio:</i>
TC torace, TC addome superiore, scintigrafia ossea
Discussione collegiale per la pianificazione terapeutica

Percorsi terapeutici consolidati

	T1	T2	T3	T4
N0	RTT	RTT	LTall + ND o CT+RTT	LTall+ND +RT
N1	RTT	LTall+ND± RT o CT+RTB	LTall+ND± RT o CT+RTT	LTall+ND +RT
N2a-c	RTB± ND	LTall+ND ± RT o CT+RTT	LTall+ND ± RT o CT+RTT	LTall+ND +RT
N3	CT+ RTT± ND	CT+ RTT	CT+ RTT	CT+ RTT

LTall = emifaringolaringectomia totale + emitiroidectomia; ND = svuotamento laterocervicale monolaterale o bilaterale; RT = radioterapia post-operatoria; RTT = radioterapia tradizionale e RTB = Radioterapia bifrazionata : per le indicazioni ed i dettagli si rinvia al capitolo introduttivo pag 17-19; CT+RTT = Chemio-Radioterapia: per le indicazioni ed i dettagli si rinvia al capitolo introduttivo pag 19-27; ± RT = eventuale radioterapia post-operatoria (caso discusso di volta in volta);

Percorsi terapeutici equivalenti

I criteri di scelta dipendono dalla accessibilità del tumore (Laser \RT per T1N0) o dalle scelte del paziente edotto delle alternative terapeutiche, della loro morbilità e dei risultati oncologici

Percorsi terapeutici oggetto di studio

In alternativa alle terapie consolidate sopra riportate possono essere considerate le seguenti terapie nell'ambito di studi clinici

	T1	T2	T3	T4
N0				
N1				
N2a-c				
N3	LTall+ND + IORT	LTall+ND + IORT	LTall+ND + IORT	LTall+ND + IORT

LTall = emifaringolaringectomia totale + emitiroidectomia; ND = svuotamento laterocervicale monolaterale o bilaterale; IORT = Radioterapia Intra Operatoria

Follow up

Controlli clinici e fibroscopici del distretto trimestrali nel primo biennio, quindi semestrali dal terzo al quinto anno e successivamente annuali.

Rx del torace annuale

Altre indagini per immagini (ecografia, TC, RM, PET-TC, ..) al bisogno

Rinofaringe (carcinoma indifferenziato)

Il carcinoma della rinofaringe si discosta dagli altri tumori del distretto cervico-facciale, sia per la storia naturale che per la più spiccata sensibilità ai trattamenti radiante e chemioterapico. Soprattutto per gli istotipi 2 e 3 della classificazione WHO (carcinomi non cheratinizzanti e carcinomi indifferenziati) si hanno maggiori percentuali di controllo locale e una più frequente metastatizzazione a distanza rispetto ai carcinomi spinocellulari delle altre sedi. Il carcinoma indifferenziato è la più frequente neoplasia maligna della rinofaringe: ha una quadro patologico peculiare, una stretta relazione con il virus di Epstein-Barr – il cui genoma è riscontrabile nel DNA delle cellule tumorali. Esso ha un andamento endemico ed è particolarmente diffuso in Cina; in Europa si riscontra in alcune regioni rivierasche (ad esempio, del Mediterraneo occidentale, delle Valli di Comacchio,..) Ha un decorso in genere lento ed asintomatico; spesso la diagnosi di malattia viene formulata sulle metastasi linfonodali laterocervicali che possono raggiungere dimensioni notevoli.

Nel 27% circa dei pazienti si possono sviluppare metastasi a distanza (polmonari od ossee, prevalentemente); circa il 40% dei pazienti con metastasi linfonodali avanzate (N3) ha già una diffusione metastatica ossea, documentabile con una biopsia ossea midollare.

Razionale della programmazione terapeutica

La chirurgia in queste neoplasie ha un ruolo diagnostico e/o di possibile recupero dopo insuccessi della terapia di prima scelta (chemio/radioterapia nella maggioranza dei casi).

La chemioterapia come modalità singola, oltre a svolgere un ruolo palliativo, è in grado di produrre sopravvivenze libere da malattia a lungo termine (possibili guarigioni) in una piccola percentuale di pazienti (3-10%) con malattia metastatica.

Carcinoma della rinofaringe in stadio iniziale

Uno studio di fase II ha valutato il trattamento chemioradioterapico concomitante (due cicli di cisplatino + fluorouracile durante radioterapia monofrazionata, seguiti da due cicli di chemioterapia adiuvante) nel carcinoma della rinofaringe allo stadio II, ottenendo una sopravvivenza libera da ricaduta, dopo un follow up mediano di 44 mesi, del 97%. Tale risultato appare superiore rispetto ai controlli storici, ma l'effettivo ruolo del trattamento combinato nello stadio II deve essere dimostrato con studi randomizzati.

Carcinoma della rinofaringe localmente avanzato

La radioterapia esclusiva ha rappresentato, fino agli anni più recenti, il trattamento standard nel carcinoma della rinofaringe ad estensione locale e locoregionale, offrendo risultati soddisfacenti negli stadi I e II ma non negli stadi III e IV (M0), dove la sopravvivenza globale a 5 anni non supera il 40%. L'introduzione della chemioterapia in combinazione al trattamento radiante ha portato a un miglioramento dei risultati: una metanalisi condotta da Huncharek e collaboratori sui dati di sei studi clinici randomizzati, comprendenti oltre 1500

pazienti, confrontanti radioterapia esclusiva con qualsiasi trattamento combinato chemio-radioterapico, ha dimostrato un aumento di sopravvivenza globale con il trattamento combinato del 20% a 2 anni, marginalmente non significativo, e del 21% a 4 anni, statisticamente significativo.

I risultati però differiscono secondo la modalità di terapia combinata.

Mentre la chemioterapia adiuvante dopo radioterapia non ha mostrato alcun beneficio di sopravvivenza e la chemioterapia di induzione ha dato in alcuni studi un vantaggio di sopravvivenza libera da malattia ma non globale, risultati più chiaramente a favore del trattamento combinato sono emersi dai 4 studi randomizzati che hanno confrontato una chemioradioterapia concomitante con la radioterapia esclusiva. Lo studio intergruppo americano prevedeva la somministrazione di cisplatino 100 mg/m² nei giorni 1, 22 e 43 durante radioterapia monofrazionata erogata per una dose complessiva di 70 Gy, seguita da chemioterapia adiuvante con cisplatino 80 mg/m² giorno 1 + fluorouracile 1000 mg/m²/die giorni 1-4, per 3 cicli ripetuti ogni 4 settimane, ed ha ottenuto una sopravvivenza globale e libera da malattia a 5 anni del 67% e 58% nel braccio di terapia combinata, del 37% e 29% nel braccio di sola radioterapia. La superiorità del trattamento concomitante è stata recentemente confermata da studi svolti nel sud-est asiatico, dove la prevalenza dell'istotipo indifferenziato è del 90% rispetto al 40% dello studio americano.

La somministrazione concomitante di chemioterapia e radioterapia è pertanto attualmente considerata la modalità di trattamento standard nel carcinoma della rinofaringe localmente avanzato (stadio III e IV M0), per tutti gli istotipi della classificazione WHO. Attualmente si preferisce utilizzare una chemioterapia di induzione (esempio cisplatino + fluorouracile per 2 cicli, seguiti da rivalutazione e da un terzo ciclo in caso di risposta di malattia) seguita dal trattamento chemioradioterapico concomitante (ad esempio con cisplatino 100 mg/m² ogni 21 giorni per 2-3 cicli contemporaneamente alla radioterapia omettendo la terapia adiuvante prevista nello studio intergruppo americano). Con tale strategia, la cui superiorità rispetto alla sola chemioradioterapia concomitante attende conferma da parte di studi clinici randomizzati, è riportata una sopravvivenza globale a 5 anni di circa 90%. Un'altra area importante di ricerca clinica riguarda l'uso di radioterapia iperfrazionata o accelerata in concomitanza alla chemioterapia.

Carcinoma della rinofaringe metastatico

Il carcinoma della rinofaringe è sensibile a vari chemioterapici; oltre a quelli utilizzati nei carcinomi squamosi delle altre sedi del distretto, come cisplatino, carboplatino, fluorouracile, methotrexate, bleomicina, ifosfamida, taxani, gemcitabina, risultano attivi anche le antracicline e il mitoxantrone. I regimi contenenti più farmaci danno, nella malattia recidivata o metastatica, percentuali di risposte variabili tra circa 40% e 80%, con attività maggiore per

gli schemi contenenti cisplatino rispetto a quelli che non lo includono. Spesso utilizzata è la combinazione cisplatino + fluorouracile, che offre percentuali di risposte globali in pazienti non pretrattati con chemioterapia di circa 70% e oltre 20% di remissioni cliniche complete. Sono stati elaborati diversi regimi polichemioterapici nel tentativo di intensificare il trattamento aumentando i dosaggi e il numero di farmaci. Ad esempio gli schemi PBF (cisplatino, bleomicina e fluorouracile), FBEC (fluorouracile, bleomicina, epirubicina e cisplatino), CAPABLE (ciclofosfamide, adriamicina, cisplatino, methotrexate, bleomicina) hanno ottenuto, in gruppi di pazienti in parte pretrattati con chemioterapia, percentuali di risposte globali del 79%, 78% e 66% rispettivamente, che si accompagnano però a tossicità elevata. Meglio tollerate e abbastanza efficaci risultano le combinazioni carboplatino + taxolo, con risposte globali in circa il 60% dei pazienti, e cisplatino + gemcitabina, con risposte nel 60-70% dei pazienti, in parte pretrattati con chemioterapia.

Benché i regimi più intensivi tendano a dare maggiori percentuali di risposte, non è chiaro se i benefici in termini di attività ed efficacia a lungo termine giustifichino la maggior tossicità riportata. Lo schema cisplatino + fluorouracile rimane pertanto valido come terapia di prima linea nel carcinoma rinofaringeo in ripresa locoregionale o a distanza. Anche in pazienti pretrattati con tale regime come terapia di induzione (vedi oltre) all'esordio di malattia, si possono ottenere risposte al momento della ricaduta neoplastica se vi è stata risposta all'induzione e se la ripresa avviene oltre 6 mesi dopo il termine della precedente terapia. In caso di ricaduta precoce (entro 6 mesi) in pazienti pretrattati con cisplatino + fluorouracile o in caso di progressione a tale regime si può utilizzare uno schema contenente un taxano, ad esempio carboplatino + paclitaxel.

Sedi anatomiche

- Parete postero-superiore
- Parete laterale (inclusa la fossetta di Rosenmuller)
- Parete inferiore

Classificazione della neoplasia primitiva (UICC, AJCC 2002)

Tx	Tumore primitivo non definibile
T0	Tumore primitivo non evidenziabile
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumore limitato alla rinofaringe;
T2	Tumore esteso ai tessuti molli; T2a esteso all'orofaringe e/o alla fossa nasale senza estensione parafaringea* T2b con estensione parafaringea*
T3	Tumore invade le strutture ossee e/o i seni paranasali;
T4	Tumore con estensione intracranica e/o interessamento dei nervi cranici, della fossa infratemporale, dell'ipofaringe, dell'orbita o dello spazio masticatorio
*Estensione parafaringea: infiltrazione posterolaterale del tumore al di là della fascia faringo-basilare	

Classificazione delle metastasi linfonodali (UICC, AJCC 2002)

Nx	Linfonodi regionali non valutabili
N0	Linfonodi regionali liberi da metastasi
N1	Metastasi in uno o più linfonodi omolaterali, di dimensione massima uguale o inferiore a 6 cm, al di sopra della regione sovraclaveare
N2	Metastasi in uno o più linfonodi bilaterali, di dimensione massima uguale o inferiore a 6 cm, al di sopra della regione sovraclaveare
N3	Metastasi in uno o più linfonodi di dimensione massima superiore a 6 cm e/o nella regione sovraclaveare N3a di dimensione massima superiore a 6 cm N3b nella regione sovraclaveare

Nota: i linfonodi mediani sono considerati omolaterali

Percorsi diagnostici

Valutazione clinica generale
Anamnesi tumorale con particolare attenzione a infezioni da EBV
Performance status, valutazione cardiologia con EC; altri esami a giudizio medico
Valutazione Loco-regionale
Esame clinico e fibroscopico del distretto cervico-facciale, e ricerca di segni clinici quali: trisma, deficit funzionali dei nervi cranici II, III, IV, VI
Diagnostica patologica
Biopsia (o consulto dei vetrini allestiti altrove)
Agoaspirato, possibilmente ecoguidato, di eventuali linfonodi laterocervicali se indicato;
Diagnostica per immagini
RM basicranio e collo
CT torace
Scintigrafia ossea
Ecografia epatica
Altre indagini
Sono oggetto di studio le seguenti valutazioni:
Profilo sierologico EBV (Ig, VCA, EBNA)
Aspirato midollare, (che da alcuni dati pubblicati potrebbe evidenziare metastasi a distanza subcliniche nel 40% circa dei pazienti N3)
Discussione collegiale per la pianificazione terapeutica

Percorsi terapeutici

	T1	T2	T3	T4
N0	RT	RT	CT+RTB	CT+RTB
N1	CT+RTB	CT+RTB	CT+RTB	CT+RTB
N2	CT+RTB	CT+RTB	CT+RTB	CT+RTB
N3	CT+RTB	CT+RTB	CT+RTB	CT+RTB

RT= radioterapia tradizionale; RTB= Radioterapia bifrazionata; CT= chemioterapia

Nel caso di persistenza di malattia a livello latero-cervicale, nei pazienti N+, è indicato il trattamento chirurgico (svuotamento latero-cervicale).

Tabella 9

LA CHEMIOTERAPIA NEI CARCINOMI DELLA RINOFARINGE	
Stadio II	Uno studio di fase II con chemioradioterapia mostra una sopravvivenza libera da ricaduta superiore rispetto ai controlli storici. Mentre la radioterapia rimane il trattamento standard, la chemioradioterapia concomitante può essere proposta a pazienti con buon PS informandoli della non conclusiva evidenza dei dati a suo favore.
Localmente avanzato: stadi III-IV (M0)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La chemioradioterapia concomitante è il trattamento di elezione (lo studio clinico di riferimento prevedeva anche una chemioterapia adiuvante il cui ruolo non è però ben definito). ▪ In pazienti con PS ottimale si preferisce oggi utilizzare una chemioterapia di induzione seguita da chemioradioterapia concomitante. ▪ In pazienti con PS non ottimale si può prendere in considerazione una chemioterapia di induzione seguita da radioterapia (per la quale è dimostrato un beneficio di sopravvivenza libera da malattia ma non di sopravvivenza globale) o la radioterapia esclusiva.
Recidivato/metastatico, non pretrattato con CT	<p>Policemioterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatino + fluorouracile (CF) ▪ Cisplatino + bleomicina + fluorouracile ▪ Fluorouracile + bleomicina + epiadriamicina + cisplatino
Recidivato/metastatico, pretrattato con CT, precedente risposta a CF, ricaduta ad oltre 6 mesi	<p>Policemioterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatino + fluorouracile ▪ Cisplatino + bleomicina + fluorouracile ▪ Fluorouracile + bleomicina + epiadriamicina + cisplatino
Recidivato/metastatico, pretrattato con CT, progressione a CF o ricaduta entro 6 mesi	<p>Policemioterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carboplatino + paclitaxel ▪ Cisplatino + gemcitabina

Follow up

Valutazione clinica e fibroscopica trimestrale per i primi due anni e successivamente ogni 6 mesi

RM o TC di basicranio e collo a 6 mesi e successivamente ogni anno

Rx torace annuale

Profilo serologico EBV in occasione dei controlli clinici, ove possibile

Altri esami (ecografia epatica, Scintigrafia ossea, PET SCAN) al bisogno

Ghiandole salivari

I tumori delle ghiandole salivari si possono manifestare nelle ghiandole salivari maggiori (parotide: 80%; sottomandibolare: 9%; sottolinguale:1%) ed in quelle minori (10%) distribuite nella sottomucosa delle VADS (cavo orale, orofaringe, cavità nasali e paranasali, laringe, trachea).

I tumori maligni delle ghiandole salivari rappresentano lo 0.7% di tutti i tumori maligni, il 3% circa di quelli della testa e del collo ed il 30% di tutte le neoplasie salivari. L'incidenza dei tumori maligni è 30% circa nella parotide, 50% nella ghiandola sottomandibolare, 85% in quella sottolinguale, 50% nelle ghiandole salivari minori. Si presentano in genere come un nodulo singolo a lenta crescita (anche di anni), l'incidenza di metastasi linfonodali è di circa 14% - 29% e si riscontrano soprattutto nei carcinomi mucoepidermoidi. La probabilità di sviluppare metastasi a distanza varia dal 2% nei carcinomi iniziali al 39% in quelli avanzati.

Razionale della programmazione terapeutica

La gestione dei tumori delle ghiandole salivari, nella gran parte dei pazienti, prevede l'asportazione chirurgica seguita da radioterapia. La radioterapia postoperatoria è indicata nei casi di malattia residua micro- o macro-scopica, di recidiva, di tumori ad alto grado di malignità e/o in stadio avanzato (interessamento dei linfonodi cervicali, del lobo profondo della parotide, del nervo facciale, rottura del tumore durante un intervento chirurgico). In questi casi la radioterapia postoperatoria è in grado di migliorare il controllo locoregionale. La radioterapia può essere indicata anche per tumori non resecabili. Risultati promettenti provengono dai trattamenti iperfrazionati e dalla combinazione di radioterapia convenzionale con ipertermia o terapia con particelle pesanti.

Nei carcinomi delle ghiandole salivari la chemioterapia è usata generalmente negli stadi localmente avanzati e metastatici, con un intento palliativo. Lo studio clinico di questi tumori è difficile per la loro rarità e la varietà di istotipi, per cui non sono stati definiti dei trattamenti propriamente standard. Farmaci singolarmente attivi sono: cisplatino, methotrexate, adriamicina, ciclofosfamide, fluorouracile, vinorelbina, taxolo. I dati disponibili suggeriscono l'esistenza di due gruppi di tumori con diverso spettro di sensibilità ai farmaci: carcinoma mucoepidermoide e carcinoma spinocellulare risultano ad esempio sensibili al methotrexate, mentre l'adriamicina sembra maggiormente attiva negli istotipi simil-adenocarcinomatosi (carcinoma adenocistico, adenocarcinoma). In questi ultimi la combinazione più largamente studiata è costituita da ciclofosfamide, adriamicina e cisplatino (CAP), ed offre una percentuale di risposte globali del 30-50%, di durata mediana da 3 a 7 mesi. Risultati analoghi si sono avuti con la combinazione cisplatino + vinorelbina.

Nei carcinomi mucoepidermoide e spinocellulare sono di solito impiegati i regimi cisplatino + fluorouracile o cisplatino + bleomicina + methotrexate.

Il taxolo ha attività sul carcinoma mucoepidermoide e l'adenocarcinoma ma non sul carcinoma adenocistico, e la combinazione taxolo + carboplatino è risultata moderatamente attiva.

I tumori delle ghiandole salivari esprimono talvolta i recettori estrogenici: si può in tali casi effettuare un tentativo di terapia ormonale con antiestrogeni.

Sedi anatomiche

ghiandole salivari maggiori (parotide, sottomandibolari e sottolinguali)
ghiandole salivari minori localizzate in tutto il distretto VADS.

Istologia

Tumori benigni

Adenoma pleomorfo, Mioepitelioma, Cistoadenolinfoma, Oncocitoma, Adenoma a cellule basali, Adenoma sebaceo, Papilloma duttale, Cistoadenoma, Adenoma canalicolare.

Tumori maligni salivari

Carcinoma a cellule aciniche, Carcinoma mucoepidermoide, Carcinoma adenoideocistico, Adenocarcinoma del dotto terminale, Carcinoma epiteliale-mioepiteliale, Adenocarcinoma a cellule basali, Carcinoma a cellule sebacee, Cistoadenocarcinoma papillare, Adenocarcinoma mucinoso, Carcinoma oncocitico, Carcinoma dei dotti salivari, Adenocarcinoma, Carcinoma mioepiteliale, Carcinoma su adenoma pleomorfo, Carcinoma a cellule squamose, Carcinoma a piccole cellule, Carcinoma indifferenziato.

Linfomi

Tumori metastatici

Tumori ad origine da strutture intraparotidiche

Classificazione TNM per i tumori delle ghiandole salivari maggiori – Parotide, Sottomandibolare, Sottolinguale (UICC, AJCC 2002)

Tx	Tumore primitivo non definibile
T0	Tumore primitivo non evidenziabile
T1	Tumore di 2 cm o meno senza estensione extraparenchimale
T2	Tumore maggiore di 2 cm, ma inferiore a 4 cm senza estensione extraparenchimale
T3	Tumore maggiore di 4 cm e/o con estensione extraparenchimale
T4a	Tumore che infiltra la cute, la mandibola, il condotto uditivo e/o il nervo facciale
T4b	Tumore che infiltra il basi-cranio e/o le lamine pterigoidee e/o la carotide

Nota: estensione extraparenchimale = evidenza clinica o macroscopica di invasione dei tessuti molli; l'estensione microscopica non viene considerata come extra-parenchimale ai fini classificativi.

Percorsi diagnostici

Valutazione clinica generale

Anamnesi tumorale con particolare attenzione a carcinomi della cute del volto e del cuoio capelluto, (Diagnosi differenziale con adenopatie metastatiche);

Performance status, valutazione cardiologia con ECG; valutazione di fisiopatologia respiratoria ed altri esami a giudizio medico

Valutazione Loco-regionale

Visita completa del distretto cervico-facciale, compresa valutazione endoscopica, ricerca di segni clinici quali: trisma, deficit funzionali del nervo facciale o del nervo ipoglosso, parestesia, ipoestesia/anestesia della cute del volto o della lingua, dolore trafittivo.

Diagnostica patologica

Agoaspirato, del nodulo salivare, eventualmente ecoguidato; biopsia su lesioni ulcerate o revisione dei preparati cito/istologici allestiti altrove

Diagnostica per immagini

Ecografia con ecocolor-doppler

TC/RM: indicate soprattutto nelle neoplasie del polo profondo della ghiandola parotide, dello spazio parafaringeo e nelle neoplasie localmente avanzate delle ghiandole parotide, sottomandibolare, e salivari minori, in presenza di trisma, di infiltrazione mandibolare o del fascio vascolo-nervoso.

Altri esami al bisogno

Discussione collegiale per la pianificazione terapeutica

Percorsi terapeutici

L'intervento chirurgico rappresenta il fulcro terapeutico di questa patologia, la radioterapia e la chemioterapia possono essere impiegate come complementari alla chirurgia o alternative in caso di inoperabilità.

Chirurgia

Parotide

L'intervento è la parotidectomia totale conservativa del nervo facciale. In caso di nodulo non estrinsecato nella porzione superficiale della ghiandola è sufficiente la parotidectomia superficiale preneurale. Il sacrificio del nervo facciale viene eseguito in caso di infiltrazione massiva del nervo con assenza di un piano di clivaggio dalla neoplasia.

Se cN0 non è indicata la dissezione linfonodale del collo. Se cN>0 è indicato la dissezione linfonodale II-V livello.

Sottomandibolare

Tumori benigni: scialectomia completa.

Tumori maligni: asportazione per via sottomandibolare con esami estemporanei sui margini di resezione del nervo linguale.

Se cN0 svuotamento della loggia sottomandibolare. Se cN>0 svuotamento linfonodale I-V livello

Sottolinguale

Tumori benigni: adenectomia transorale.

Tumori maligni: asportazione per via sottomandibolare con esami istologici intraoperatori sui margini di resezione del nervo linguale.

Se cN0 svuotamento della loggia sottomandibolare. Se cN>0 è indicato la dissezione linfonodale I-V livello.

Salivari minori

Exeresi della tumefazione con margini in tessuto sano di almeno 1 cm compatibile con la sede.

Se cN0 non è indicata la dissezione linfonodale. Se cN>0 è indicato la dissezione linfonodale I o II-V livello a seconda la sede.

Trattamenti postoperatori

Radioterapia

La radioterapia è indicata in tutti i tumori maligni con:

- mancata radicalità macroscopica o microscopica
- infiltrazione nervosa
- estrinsecazione ai tessuti molli od ossei
- metastasi linfonodali estrinsecate o di numero superiore a 3

Trattamenti alternativi alla chirurgia in caso di non resecabilità.

Radioterapia e/o chemioterapia secondo le indicazioni e gli schemi riportati nel paragrafo *razionale della programmazione terapeutica*

Follow up

(In base alla stadiazione ed alla istologia)

- Visita trimestrale per i primi due anni, quindi semestrale
- Ecografia collo semestrale
- RX torace annuale
- Ecografia epatica annuale
- CT massiccio facciale e collo annuale

Metastasi linfonodali laterocervicali a sede primitiva ignota

Nel 5% - 10% dei casi a seconda delle statistiche non è possibile evidenziare la sede primitiva di origine di una neoplasia metastatica ai linfonodi laterocervicali. I percorsi diagnostici tendono a ricercare ed identificare tale sede per potere programmare la terapia più efficace; quando non è possibile identificare la sede di origine della neoplasia è indicato comunque un trattamento radicale, che spesso consente di ottenere una prognosi favorevole.

Percorsi diagnostici

Valutazione clinica generale anamnesi con particolare riguardo alla eventuale storia neoplastica performance status, valutazione cardiologia con ECG; valutazione di fisiopatologia respiratoria ed altri eventuali esami a giudizio medico
Valutazione clinica ORL esplorazione completa di tutto il distretto ORL comprensiva di fibrolaringoscopia ispezione di cicatrici di precedente chirurgia del distretto cervico-facciale esame clinico delle stazioni linfatiche.
Diagnostica per immagini ecografia del collo e della tiroide
Diagnosi patologica agoaspirato con ago sottile (FNAB) o biopsia con tecnica Tru-cut o revisione dei preparati istologici allestiti altrove
<u>Indagini successive alla diagnosi cito\istologica:</u>
Carcinoma spinocellulare o carcinoma indifferenziato RMN/TC massiccio facciale PET-TC Visita in narcosi laringoscopia diretta e biopsie su aree del distretto ORL sospette alla PET. Eventuali altri esami a giudizio medico
Adenocarcinoma RMN/TC massiccio facciale PET-TC ; Dosaggio PSA, CA125 e CEA Valutazione clinica e per immagini di ghiandole salivari, tiroide, polmone, mammelle, apparato urinario, ginecologico e gastro-enterico, a giudizio del medico
Malattia linfoproliferativa Biopsia linfonodale
Discussione collegiale per la pianificazione terapeutica

Percorsi terapeutici

Carcinoma spinocellulare: Svuotamento laterocervicale omolaterale seguito da RT sul distretto cervico-facciale (in caso di precedente linfadenectomia o biopsia a scopo diagnostico si eseguirà solo la RT sul distretto cervico-facciale)

Carcinoma indifferenziato di origine rinofaringea: si vedano percorsi terapeutici rinofaringee.

Adenocarcinoma:

Metastasi cervicali alte (I-II livello): svuotamento linfonodale laterocervicale I-V livello seguito da ev. RT/CT + RTT

Metastasi cervicali basse (III-V livello): svuotamento sovraclaveare seguito da ev. RT/CT + RTT

Carcinoma tiroideo: Tiroidectomia totale + svuotamento laterocervicale II-VI livello seguito da terapia radiometabolica

Linfoma: vedi trattamenti specifici

Follow up

Carcinoma spinozellulare, carcinoma indifferenziato, adenocarcinoma

Controlli clinici e fibroscopici bimestrali nel primo anno, successivamente quadrimestrali e quindi semestrali dal quarto anno.

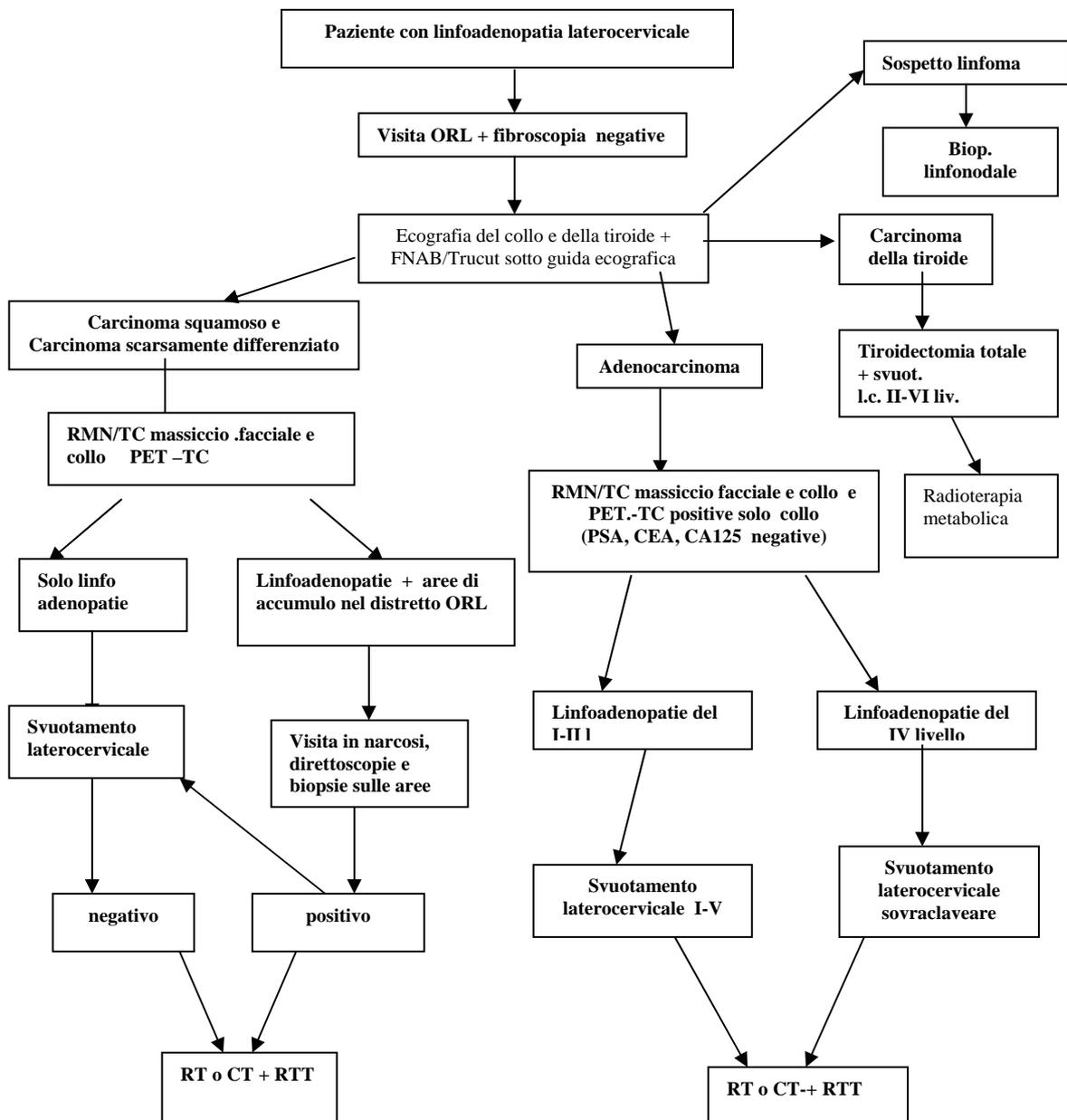
PET annuale

Eventuali altri esami a giudizio medico.

Linfomi e carcinomi tiroidei

Secondo l'iter previsto dai rispettivi protocolli

Quando le metastasi linfonodali derivano da altri tumori (mammella, prostata, colon...) si eseguirà il follow up specialistico + valutazione clinica e fibroscopica del distretto ORL.



Tiroide

Le neoplasie tiroidee sono prevalentemente benigne (su 100 noduli osservati solo 6 o 7 sono maligni) e solo l'1% di tutte le neoplasie maligne clinicamente diagnosticate interessa la tiroide, con ampie variazioni nelle diverse aree geografiche. In Italia nella fascia di età compresa tra 15 e 34 anni, il tumore tiroideo è il terzo per frequenza nella donna e il sesto nell'uomo. L'esposizione alle *radiazioni ionizzanti* è l'unico fattore eziologico sicuramente riconosciuto. Il rischio è tanto più elevato quanto più giovane è il soggetto irradiato. La correlazione tra carcinomi e *malattie tiroidee preesistenti* (gozzo, tiroiditi, altre malattie benigne tiroidee) non è statisticamente significativa, anche se l'insorgenza di neoplasie della tiroide, soprattutto carcinomi follicolari, è più elevata nelle aree geografiche ad endemia gozzigena. La *familiarità* è tipica di alcune forme di carcinoma midollare, con trasmissione di tipo autosomico dominante a penetranza incompleta, sia nelle forme isolate che in associazione con altri tumori endocrini (MEN 2).

Sedi anatomiche

- Lobo destro e lobo sinistro
- Istmo
- Lobo piramidale

Istologia

L'evoluzione delle neoplasie tiroidee dipende dalle loro caratteristiche istologiche, per cui queste ultime assumono importanza fondamentale sia nella fase diagnostica che nella successiva programmazione terapeutica. Tra le numerose classificazioni proposte per i tumori della tiroide faremo riferimento alla WHO, *Hystological typing of thyroid tumours* (1993), perchè valorizza la stretta correlazione esistente fra le caratteristiche morfologiche del tumore tiroideo e la sua epidemiologia, storia naturale, prognosi e risposta alla terapia.

Carcinomi epiteliali

Carcinomi tiroidei differenziati (DTC)

Carcinoma papillare

E' il tumore maligno tiroideo più frequente (circa l'80% dei tumori maligni della tiroide nelle aree con sufficiente apporto di iodio e più del 90% dei tumori tiroidei in età pediatrica). È plurifocale nella metà circa dei casi e le casistiche recenti segnalano che alla diagnosi sono presenti metastasi nei linfonodi locoregionali nel 50% circa dei pazienti. La neoplasia colpisce soprattutto il sesso femminile con un rapporto F/M variabile da 2:1 a 4:1. Si può osservare praticamente a tutte le età, ma la sua frequenza è massima fra il secondo ed il quinto decennio di vita. Frequenti marcatori di istotipo papillare sono associati all'attivazione del protooncogene RET sul cromosoma 1 o del gene TRK sul cromosoma 10.

La sopravvivenza a 10 anni nei pazienti con tumore limitato alla tiroide è ottima: > 95%; in quelli con estensione extratiroidea è > 80% ; nei giovani con metastasi polmonari è elevata. Circa l'80% delle ricorrenze si verifica nei primi 10 anni.

Carcinoma follicolare

Rappresenta meno del 20% delle neoplasie maligne tiroidee nelle aree non gozzigene, ed il 40% nelle regioni in cui il gozzo è endemico. Si osserva nella V decade di vita soprattutto nel sesso femminile (F/M = 3/1). Di solito si manifestano come un nodulo singolo intratiroideo, generalmente capsulato che nel 10% circa dei casi sviluppa metastasi a distanza (ossee, polmonari ed ai tessuti molli). L'attivazione del protooncogene RAS, frequentemente osservata in associazione a metastasi ossee, è un'alterazione genetica precoce in questi tumori. La diagnosi differenziale fra adenoma follicolare e carcinoma follicolare è impossibile sull'esame citologico e può essere difficoltosa anche istologicamente. La diagnosi di malignità è infatti sempre istologica ed è definita dall'angioinvasione, e dall'invasione capsulare, non sempre facilmente identificabili, soprattutto quando sono settoriali.

La sopravvivenza globale a 10 anni è > 60% , nelle forme limitate è circa 98%, in quelle con metastasi linfonodali regionali circa 87%, elevata (fino al 40%) anche in presenza di metastasi a distanza. Essa è inversamente proporzionale all'età alla diagnosi per la possibile presenza di forme non completamente differenziate (carcinomi insulari o misti) più frequenti in età avanzata

Carcinoma midollare (MTC)

Rappresenta il 5%-10% dei tumori maligni della tiroide, ha un'incidenza di circa 0.2/100.000, con ampie variazioni geografiche. La forma sporadica non familiare (70%-75% dei casi), quasi sempre monolaterale, si manifesta soprattutto nella V decade di vita. In età giovanile, invece, si presentano le forme familiari, trasmesse come carattere autosomico dominante a penetranza incompleta; sono frequentemente bilaterali o multifocali, insorgendo su una condizione di iperplasia diffusa delle cellule C, e possono essere associate a mutazioni del protooncogene RET, sia nella forma solitaria che nelle forme poliendocrine (MEN II)

La metastatizzazione è precoce sia per via linfatica che ematica, con estensione a linfonodi, muscoli del collo e trachea, e localizzazioni polmonari, epatiche ed ossee, con importanti differenze tra le principali forme, classificate come segue:

familiare non MEN: tumore isolato, non lesioni associate, prognosi relativamente buona;

sporadico (non familiare): generalmente tumore singolo, senza lesioni associate, prognosi intermedia;

MEN IIA: tumore associato a feocromocitoma e adenoma delle paratiroidi, a prognosi è intermedia, legata a quella del feocromocitoma, che deve essere diagnosticato ed operato prima del tumore tiroideo;

MEN IIB: tumore associato a feocromocitoma, neuromi mucosi multipli, ganglioneuromatosi intestinale, patologie scheletriche di tipo Marfanoide, prognosi severa.

Le cellule C della tiroide producono Calcitonina, che diventa pertanto (assieme al CEA) un ottimo marcatore biologico sia nella fase diagnostica e nel follow up dei pazienti che nello screening dei familiari; inoltre, come altre cellule che originano dalle cresta neurale, le cellule C possono produrre molti peptidi ed ormoni, quali: prostaglandine, melanina, serotonina, istaminasi, somatostatina, ACTH e cromogranina A. Bisogna sempre sospettare che un paziente con carcinoma midollare possa essere portatore di una forma familiare e programmare opportune indagini sui consanguinei.

Carcinoma indifferenziato (Anaplastico: UTC)

Si osserva in genere negli ultrasessantenni e può svilupparsi su un gozzo multinodulare o rappresentare l'evoluzione di carcinomi follicolari o papillari ben differenziati. Sono state riscontrate mutazioni del gene P53 nel 25% dei carcinomi poco differenziati e nel 75% dei carcinomi indifferenziati, tale mutazione, assente nei tumori ben differenziati, è pertanto indice di progressione neoplastica. Sono tumori caratterizzati da una crescita rapida, si diffondono sia localmente che a distanza ed hanno una prognosi severa: sopravvivenza < 20% a 1 anno ed < 10% a 5 anni. . In genere i pazienti si presentano con sintomi di ostruzione delle vie respiratorie e dell'esofago (dispnea e disfagia ingravescenti). Le terapie sono spesso palliative.

Insulari

Sono un gruppo di neoplasie differenziate dell'epitelio follicolare con aree focali di sdifferenziazione, vengono considerati tumori a prognosi intermedia tra i differenziati e gli anaplastici.

Linfomi

Il quadro clinico dei linfomi primitivi della tiroide è molto simile a quello dei carcinomi indifferenziati ed è caratterizzato da disfonia, dispnea e disfagia ingravescenti. Tali sintomi si risolvono rapidamente con un trattamento chemioterapico e/o radioterapico. Poiché la loro prognosi è decisamente migliore

rispetto a quella dei carcinomi indifferenziati è indispensabile un'accurata diagnosi differenziale.

Le forme più comuni sono i sottotipi a grandi cellule e i linfomi immunoblastici a cellule B, mentre le forme a basso grado di malignità sono meno frequenti. Si ritiene che l'ipotiroidismo e la tiroidite di tipo autoimmune possano essere fattori predisponenti e sono stati riportati aumenti di incidenza fino a 60 volte in pazienti ipotiroidici con storia clinica di tiroidite di Hashimoto.

La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con linfomi tiroidei è dell'80% nelle forme confinate alla ghiandola e del 33% in quelle con interessamento dei linfonodi cervicali.

Sarcomi e tumori metastatici

Si tratta di neoplasie molto rare; è tuttavia necessario tenere presente che la tiroide è possibile sede di tumori di origine stromale e di localizzazioni secondarie da tumori di altri organi. Sono descritte metastasi tiroidee da tumori mammari, renali, ovarici, microcitomi bronchiali e melanomi. La prognosi è ovviamente quella del tumore primitivo.

Classificazione TNM (UICC, AJCC 2002)

T (Tumore primitivo)

Tx	Il tumore primitivo non può essere definito
T0	Non evidenza di tumore primitivo
T1	Tumore uguale o inferiore a 2 cm nella sua dimensione massima, limitato alla tiroide
T2	Tumore superiore a 2 cm, inferiore a 4 cm nella sua massima dimensione, limitato alla tiroide
T3	Tumore superiore a 4 cm nella sua dimensione massima, limitato alla tiroide o qualunque tumore con minima estrinsecazione extratiroidea (es. estensione al muscolo sternotiroideo o ai tessuti molli peritiroidei)
T4a	Tumore di qualunque dimensione esteso oltre la capsula tiroidea ad invadere i tessuti molli sottocutanei, la laringe, la trachea, l'esofago, od il nervo laringeo ricorrente
T4b	Tumore che invade la fascia prevertebrale o ingloba la carotide od i vasi mediastinici
<i>I tumori multifocali di qualunque istologia dovrebbero essere segnalati come (m) (la classificazione viene determinata dal nodulo più voluminoso) es T2 (m)</i>	
<i>Tutti i tumori anaplastici sono considerati T4</i>	
T4a	Carcinoma anaplastico intratiroideo, operabile
T4b	Carcinoma anaplastico extratiroideo, non operabile

N (Linfonodi Regionali) – I linfonodi regionali sono quelli del compartimento centrale, i latero-cervicali ed i mediastinici superiori

Nx	I linfonodi regionali non possono essere definiti
N0	Non metastasi nei linfonodi regionali
N1	Metastasi nei linfonodi regionali
	N1a Metastasi al VI livello (pretracheali, paratracheali e prelaringei/delfiani)
	N1b Metastasi unilaterali, bilaterali o controlaterali ai linfonodi laterocervicali o mediastinici superiori

M (Metastasi a distanza)

Mx	Metastasi a distanza non valutabili
M0	Assenza di metastasi a distanza
M1	Metastasi a distanza

Suddivisione in stadi

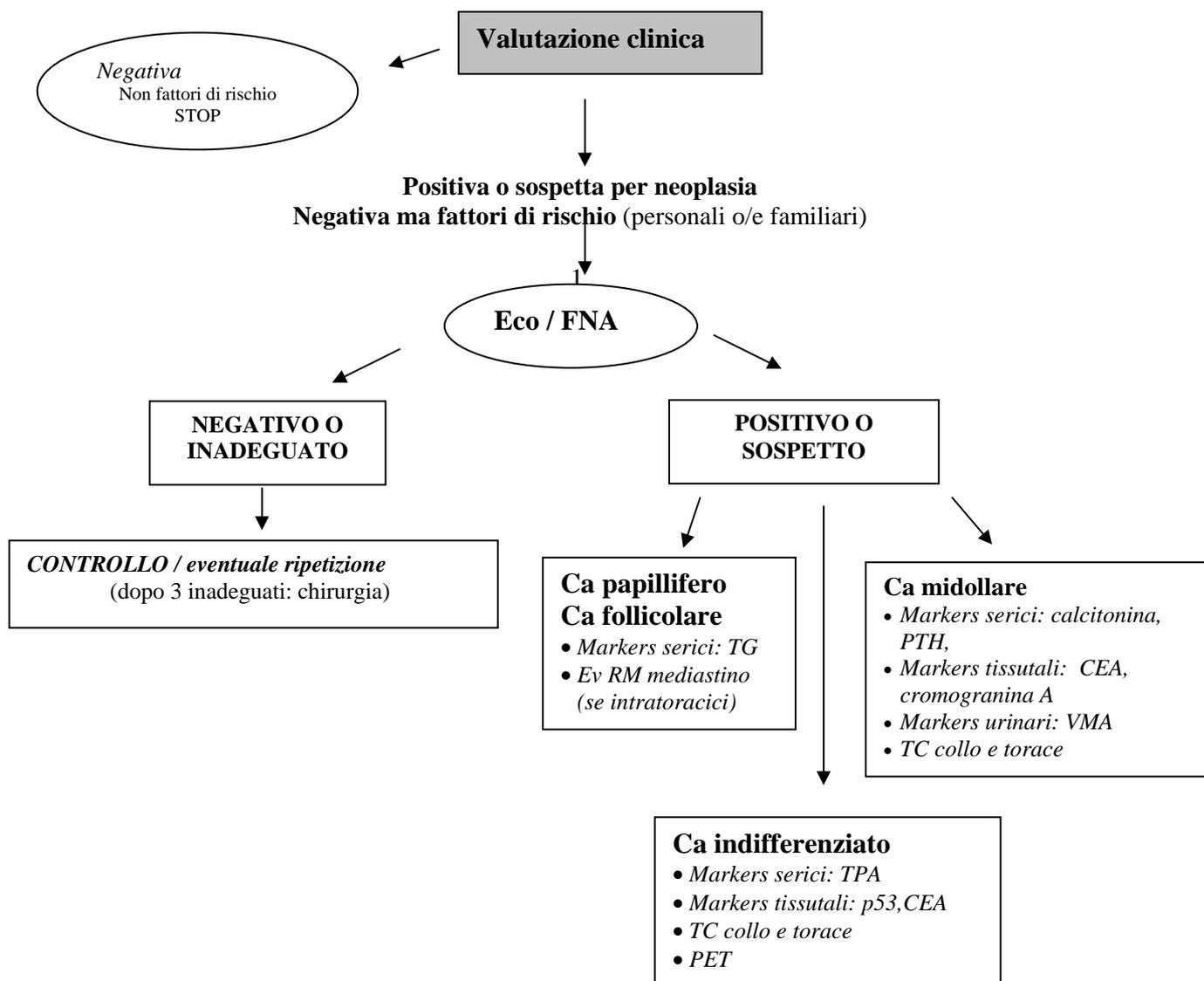
Carcinomi differenziati

	≤ 45 anni Papillari, Follicolari	> 45 anni Papillari, Follicolari, Midollari		
Stadio I	Ogni T, ogni N, M0	T1	N0	M0
Stadio II	Ogni T, ogni N, M1	T2	N0	M0
Stadio III	-	T1-T2 T3	N1a N0-N1a	M0 M0
Stadio IVa	-	T1-T2-T3 T4a	N1b N0-N1	M0 M0
Stadio IVb	-	T4b	ogni N	M0
Stadio IVc	-	Ogni T	ogni N	M1

Carcinomi indifferenziati

Stadio IVa	T4a	ogni N	M0
Stadio IVb	T4b	ogni N	M0
Stadio IVc	OgniT	ogni N	M1

Percorsi diagnostici: Flow-chart



Percorsi terapeutici

Carcinomi tiroidei ben differenziati (DTC)

La chirurgia rappresenta, ove possibile, la terapia ottimale. La semplice tumorectomia è inadeguata e non va mai eseguita. Tra le tecniche conservative si deve preferire la lobectomia radicale (lobectomia + istmectomia + eventuale asportazione del lobo piramidale) perché rappresenta una tecnica oncologica corretta consentendo l'asportazione del nodulo con ampi margini in tessuto sano quando questo sia di dimensioni limitate e

contenuto nella capsula tiroidea. L'intervento demolitivo è rappresentato dalla tiroidectomia totale eventualmente allargata alle strutture circostanti (laringe, esofago, trachea). La scarsa aggressività biologica, la lunga storia naturale delle neoplasie ben differenziate e la sempre più approfondita conoscenza delle molteplici e complesse funzioni della tiroide rappresentano il razionale per un atteggiamento terapeutico conservativo. Esistono situazioni cliniche in cui la lobectomia radicale consente di ottenere risultati sovrapponibili in termini di sopravvivenza a quelli dell'ablazione di tutta la tiroide e molti gruppi di studio (EORTC cooperative Group, AMES, AGES, The Netherland Consensus Conference, ect.) hanno proposto, sulla base di studi clinici retrospettivi, indici prognostici finalizzati alla scelta tra lobectomia e tiroidectomia totale. Nella tabella 10 sono riportati i fattori prognostici in passato considerati nella programmazione terapeutica all'IEO.

Tabella 10: Fattori prognostici per i carcinomi differenziati

Fattori prognostici	Basso rischio	Rischio elevato
Pregresse radiazioni	No	Sì
Età	< 45	> 45
Invasione extracapsulare	Assente	Presente
Angioinvasione	Assente	Presente
Metastasi linfonodali	Nessuna o unilaterali	Controlaterali o bilaterali
Metastasi a distanza	Assenti	Presenti

NB I carcinomi follicolari minimamente invasivi sono collocati nel gruppo a basso rischio.

Oggi i fattori di rischio o prognostici considerati nella programmazione terapeutica sono quelli indicati dalla nuova classificazione TNM (età del paziente, dimensioni del tumore primitivo e stato dei linfonodi). Sulla base della diagnosi pre-operatoria, dei fattori prognostici e delle caratteristiche della neoplasia vengono seguite le seguenti indicazioni terapeutiche:

TNM	Età	Chirurgia	Farmacoprevenzione	Terapia radiometabolica
T1N0M0	Tutte	LR + CND	No se < 1cm	No
T2N0M0	< 45 anni	LR + CND	T4 sopp.	No
T2N0M0	> 45 anni	TT + CND	T4 sopp.	I-131
T3-T4N0M0	Tutte	TT + CND	T4 sopp.	I-131
Ogni TN1M0M1	Tutte	TT + ND	T4 sopp.	I-131

LR = Lobectomia radicale; CND = Dissezione centrale del collo (VI livello) bilaterale;
 TT = tiroidectomia totale; ND = dissezione linfonodale laterocervicale (II – VI livello);
 T4 sopp= terapia con L Tiroxina a dosi TSH soppressive; I-131 = terapia radiometabolica con I-131

Percorsi terapeutici oggetto di studio

T3 N0 (tumori <2 cm, infiltranti la capsula ma non i tessuti peritiroidei) in pazienti giovani < 45 anni, sono attualmente in corso studi che prevedono emitiroidectomia

allargata all'istmo con dissezione centrale del collo (VI livello, bilaterale) + T4 sopp. e follow up stretto e accurato in alternativa alla tiroidectomia totale.

T1-T2 N1 in pazienti giovani < 45 anni sono in corso studi che prevedono la emitiroidectomia allargata all'istmo con dissezione centrale del collo (VI livello, bilaterale) + T4 sopp. e follow up stretto ed accurato in alternativa alla tiroidectomia totale

Carcinomi midollari

Unica terapia efficace in tutte le forme di carcinoma midollare è la tiroidectomia totale anche per piccoli tumori ed in pazienti adolescenti o in età pediatrica con svuotamento laterocervicale bilaterale anche nei casi N0

Carcinomi indifferenziati

L'elevata aggressività biologica ed il rapido decorso con drammatica evoluzione loco-regionale della neoplasia rendono inefficace ogni trattamento, anche quelli integrati più aggressivi. Per questo si consiglia, quando possibile, la tiroidectomia totale a scopo debulking, seguita da radioterapia sulla regione tiroidea e sulle aree linfatiche e/o da chemioterapia con unica finalità palliativa

Altre istologie

Per tutte le altre possibili istologie, in particolare linfomi e sarcomi il percorso terapeutico è quello previsto per le singole sedi. I tumori metastatici, ove possibile e compatibilmente con le condizioni generali vanno asportati con un intervento poco invasivo (Lobectomy radicale).

Follow up

DTC a basso rischio (lobectomy radicale)

- Farmacoprevenzione con T4 (se indicata);
- Controllo clinico: ogni 6 mesi per tre anni e successivamente ogni anno;
- Tireoglobulina, Anticorpi anti Tireoglobulina (Ab a-TG), TSH, fT4: ogni 6 mesi;
- Ecografia collo: ogni anno;
- Rx torace: ogni 2 anni;

DTC ad alto rischio (tiroidectomia totale)

- Total body I 131 + eventuale terapia radiometabolica post-intervento;
- Eventuale compenso calcico;
- Farmacoprevenzione: terapia soppressiva con tiroxina (fino ad ottenere valori di TSH <0.05 mcU/ml);
- Controllo clinico: ogni 6 mesi per 5 anni, poi annualmente;
- Tireoglobulina, Ab a-TG , TSH, fT4: ogni 6 mesi per 5 anni, poi annualmente;
- Ecografia collo: ogni 6 mesi per 5 anni, poi annualmente;
- Total body I-131: 6 mesi dopo la terapia radiometabolica e successivamente ogni anno per 3 anni, poi a 5, 7, 10 anni;
- Rx torace: ogni anno per 3 anni (poi ogni 2 anni)

MTC (carcinomi midollari)

- Terapia sostitutiva con tiroxina;
- Eventuale compenso calcico;
- Controllo clinico: ogni 6 mesi;
- Calcitonina CEA cromograninaA: ogni 6 mesi;
- Ecografia collo: ogni 6 mesi;
- Rx torace: ogni anno;
- se aumenta la calcitonina: octreoscan + TC torace-collo+ ev PET

NB: controllo familiari e altre localizzazioni MEN II

Carcinomi indifferenziati

- terapia sostitutiva con tiroxina + eventuale compenso calcio -
- stretto controllo clinico-radiologico + valutazione CEA TPA