



Consiglio Nazionale delle
Ricerche



Ministero dell'Istruzione,
dell'Università e della Ricerca



BASI SCIENTIFICHE PER LINEE GUIDA

**I TUMORI EPITELIALI DELLA TESTA E
DEL COLLO**

FEBBRAIO 1999

<http://www.progettooncologia.cnr.it/>
<http://progettooncologia.cnr.it/>

COORDINATORE:

R. Molinari

GRUPPO DI STUDIO:

Epidemiologi:

S. Franceschi, Aviano (coordinatore)

P. Bruzzi, Genova

E. Conti, Roma

R. Talamini, Aviano

Patologi:

C. Doglioni, Belluno (coordinatore)

E. Maiorano, Bari, Roma

Biologi:

M. Boiocchi, Aviano (coordinatore)

R. Corvò, Genova

A. Costa, Milano

Chirurghi:

G. Cortesina, Torino (coordinatore)

L. Barzan, Pordenone

M. Bussi, Torino

F. Chiesa, Milano

A. De Stefani, Torino

R. Molinari, Milano

M. Squadrelli, Bergamo

Radioterapisti:

P. Olmi, Firenze (coordinatore)

R. Corvò, Genova

G. Franchini, Aviano

P. Gabriele, Torino

S. Gardani, Milano

Oncologi Medici:

M. Merlano, Cuneo (coordinatore)

F. Cognetti, Roma

F. De Braud, Milano

A. Paccagnella, Venezia

E.M. Ruggeri, Roma

Medico di Medicina Generale:

A. Gasparin, Pordenone

GRUPPO DI CONSENSO:

Epidemiologi:

E. Buiatti, Firenze
P. Crosignani, Milano

Patologi:

A. Carbone, Aviano
G. Palestro, Torino

Biologi:

P. Antognoni, Varese
A. Becciolini, Firenze
M. Danova, Pavia

Chirurghi:

M. benazzo, Pavia
C. Calero, Ferrara
E. De Campora, Roma
E. Mira, Pavia
A. Pastore, Ferrara
P. Pusceddu, Cagliari
I. Serafini, Treviso

Radioterapisti:

G. Ausili, Roma
D. Cosentino, Como
G. Frezza, Bologna
R. orecchia, Milano
G. Pizzi, Mestre

Oncologi Medici:

S. Crispino, Arezzo
N. Gebbia, Palermo
L. Licitra, Milano

Medico di Medicina Generale:

M. Cancian, Treviso

PREFAZIONE

Le "Basi Scientifiche per la Definizione di Linee Guida in Ambito Clinico per i Tumori Epiteliali della Testa e del Collo" rappresentano un ampliamento di analoghe iniziative intraprese e completate relativamente ai tumori della mammella, colon-retto, polmone, prostata, utero e ovaio e alle patologie pediatriche, nell'ambito del Progetto Finalizzato del CNR "Applicazioni Cliniche della Ricerca Oncologica" (ACRO).

L'iniziativa, che ha visto coinvolti 60 esperti interdisciplinari afferenti a numerosi Istituzioni italiane, è stata promossa per fornire una sintesi, ci auguriamo adeguatamente esauriente, delle conoscenze epidemiologiche, biologiche e cliniche per una patologia così complessa per sede, storia naturale e approccio terapeutico e sulla scia dell'interesse suscitato dalle precedenti iniziative da parte dei medici di base, dei docenti dei corsi Universitari di Medicina e Chirurgia e delle Scuole di Specialità.

L'opera, risultato di una interazione tra il Gruppo di Studio e quello di Consenso e sottoscritta da tutti i componenti, raccoglie un importante bagaglio di conoscenze acquisite prevalentemente nell'ambito del Progetto Finalizzato ACRO del CNR e viene messa a disposizione del Ministero della Sanità come base per la produzione di linee guida operative di cui l'oncologia ha bisogno per svilupparsi in modo uniforme e qualificato su tutto il territorio nazionale e per la diffusione agli Assessori regionali e ai medici di base.

Ai Presidenti del CNR ed ai Ministri dell'Università e Ricerca Scientifica e Tecnologica che si sono susseguiti e che con grande sensibilità hanno consentito l'attivazione dei Progetti Finalizzati in oncologia e che speriamo con altrettanta sensibilità e tempestività ne garantiranno il proseguimento, consegniamo questa opera.

Un sentito ringraziamento al Dott. Dino Amadori, che ha coordinato l'intero processo, al Dott. Roberto Molinari che ha coordinato questa specifica iniziativa e a tutti i membri partecipanti che con grande senso di responsabilità e dedizione hanno messo le loro conoscenze ed esperienze a disposizione di tutta la comunità scientifica e clinica.

Rosella Silvestrini

Presidente Comitato di Progetto
Progetto Finalizzato ACRO-CNR

Umberto Veronesi

Direttore Progetto Finalizzato
Applicazioni Cliniche della Ricerca
Oncologica

INDICE

1. EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO
2. ANATOMIA E ISTOLOGIA PATOLOGICA
3. CARATTERIZZAZIONE BIOLOGICA
4. FATTORI PROGNOSTICI
5. ITER DIAGNOSTICI
 - Stadiazione clinica TNM (UICC, 1977)*
 - Stadiazione patologica*
 - Stadiazione morfo-funzionale*
6. PRINCIPI GENERALI DI TERAPIA
7. CAVO ORALE
8. OROFARINGE
9. RINOFARINGE
10. CAVITÀ PARANASALI
11. LARINGE
12. IPOFARINGE
13. GHIANDOLE SALIVARI
14. RUOLO DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE
15. DIRETTIVE FUTURE

1. EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

EPIDEMIOLOGIA DESCRITTIVA

I tumori maligni della testa e del collo rappresentano, a livello mondiale, circa il 10% dei tumori maligni negli uomini ed il 4% nelle donne. Le variazioni nella loro incidenza e mortalità sono molto marcate, con i tassi più elevati in India e Francia settentrionale. In Italia, nei primi anni novanta, si stima che i nuovi casi di tumore maligno del cavo orale e faringe siano stati all'anno circa 4.600 negli uomini e 1.300 nelle donne. Le cifre corrispondenti per il carcinoma della laringe sono state 5.000 negli uomini e 300 nelle donne. In Italia i tassi di incidenza sono più elevati nelle regioni settentrionali rispetto a quelle centro-meridionali e insulari sia per il carcinoma del cavo orale e della faringe (di circa tre volte) che per quello della laringe (di circa due volte).

A livello epidemiologico non è facile distinguere accuratamente le differenti sedi del tumore maligno del cavo orale (lingua, ghiandole salivari, gengive, pavimento della bocca e palato) e della faringe (orofaringe, rinofaringe e ipofaringe). La Tabella 1, relativa ai dati del periodo 1988-1992 dei 13 registri dei tumori di popolazione, allora attivi in Italia, permette di confrontare, attraverso tassi di incidenza grezzi, la relativa frequenza delle varie sedi. È importante ricordare che, se è vero che i registri considerati coprono ormai il 15% della popolazione nazionale, il sud vi è, però, sottorappresentato.

Tabella 1. Tumori maligni della testa e del collo in Italia, 1988-92

Sede	Uomini		Donne	
	Tasso di incidenza grezzo/100.000 abitanti	(%)	Tasso di incidenza grezzo/100.000 abitanti	(%)
Lingua	3.6	(10%)	1.2	(18%)
Bocca	4.4	(12%)	1.6	(24%)
Ghiandole salivari	1.2	(3%)	0.8	(12%)
Orofaringe	3.1	(8%)	0.7	(10%)
Ipofaringe	2.2	(6%)	0.4	(6%)
Rinofaringe	1.3	(4%)	0.5	(7%)
Faringe non specificata	0.8	(2%)	0.2	(3%)
laringe	19.8	(54%)	1.8	(22%)
Testa e collo	36.5	(100%)	6.8	(100%)

I tumori maligni del cavo orale sono all'anno circa 8,2 per 100.000 negli uomini e 2,8 nelle donne, cioè, rispettivamente, il 25% ed il 53% del totale della testa e collo. Per la faringe (rinofaringe compresa) i tassi grezzi sono 7,5 per 100.000 negli uomini e 1,5 nelle donne (con un eccesso maschile superiore di quanto osservato per il cavo orale). La massima differenza tra i due sessi si conferma per il carcinoma della laringe (19,8 per 100.000 negli uomini e 1,5 nelle donne). Si noti che, come numero, i tumori maligni della

lingua e del resto della bocca all'incirca si equivalgono, mentre i tumori maligni dell'orofaringe sono circa una volta e mezzo più frequenti di quelli dell'ipofaringe. Il carcinoma della laringe è più frequente di quello del cavo orale e della faringe, ma a causa di tendenze opposte negli ultimi vent'anni (in discesa il primo, in crescita i secondi) tale differenza è in diminuzione.

Il successivo esame dei principali fattori di rischio per i tumori maligni della testa e del collo terrà conto della varietà delle sedi incluse, trattando separatamente il gruppo cavo orale, faringe e laringe, la cui eziologia è stata studiata a fondo nel nostro paese ed è riconducibile in massima parte a fumo e abuso di alcool, e i più rari tumori maligni del rinofaringe e ghiandole salivari.

FATTORI DI RISCHIO

Cavo orale, Faringe e Laringe

Il fumo rappresenta di gran lunga la causa principale dei tumori maligni della testa e del collo nei paesi sviluppati. La Tabella 2, tratta da una serie di studi caso-controllo condotti in Italia, indica che negli uomini circa l'80% dei tumori maligni del cavo orale, faringe e laringe è attribuibile al fumo di tabacco e sarebbe evitabile in assenza di questa abitudine. Nelle donne questa quota è più bassa (42%) per il carcinoma del cavo orale e faringe a causa della più rara co-presenza di consumi molto elevati di tabacco ed alcolici nel sesso femminile.

Tabella 2. Percentuale di tumori maligni del cavo orale, faringe e laringe attribuibili a fumo, alcool e scarso consumo di verdura e frutta in Italia (1)

Fattore	Cavo orale e faringe		Laringe	
	Uomini	Donne	Uomini	Donne
FUmo	87%	42%	77%	83%
Alcool	62%	16%	25%	28%
Scarso consumo di verdura e frutta	25%	17%	18%	15%
Tutti e tre	91%	51%	86%	86%

(1) La somma delle percentuali è superiore a 100 perché i fattori sovraelencati si potenziano reciprocamente (cioè, l'eliminazione di uno influenza l'impatto degli altri).

Il rischio di sviluppare uno di questi tumori maligni in soggetti che fumano meno di 15 sigarette al giorno è di 3-4 volte aumentato rispetto ai non fumatori mentre per livelli di fumo maggiori sale a 9-10 volte. Tale rischio, tuttavia, declina sostanzialmente circa dieci anni dopo la cessazione del fumo. Per i tumori maligni del cavo orale l'associazione è forte oltre che con il consumo di sigarette, con l'uso di pipa e sigari, nonché nelle aree dell'Asia dove quest'abitudine è diffusa, con la masticazione di betel.

Dopo il tabacco, il secondo responsabile delle neoplasie della testa e del collo è il consumo elevato di bevande alcoliche. Si tratta, tuttavia, di un'associazione più complessa di quella con il fumo e più rilevante per cavo orale e faringe che per laringe (percentuale di tumori maligni attribuibile al consumo di alcool negli uomini 62% e 25%, rispettivamente, Tabella 2). L'aumento di rischio nei forti bevitori (più di 8 bicchieri al giorno) è di 2-3

volte per la laringe, ma di 3-5 per cavo orale e faringe. Soprattutto, per cavo orale e faringe si verifica, più che per laringe, un'interazione moltiplicativa tra fumo e alcool, che porta nei soggetti che fumano e bevono a rischi relativi elevatissimi (50-100). Anche se i tumori maligni della testa e del collo in soggetti che non hanno mai fumato sono molto rari, aumenti moderati di rischio sono stati dimostrati anche in forti bevitori non fumatori. Inoltre, il rischio di tumore è proporzionale alla quantità di etanolo assunta e non dipende dal tipo di bevanda alcolica (vino, birra o super alcolici) consumata in prevalenza.

Molte indagini epidemiologiche, comprese alcune condotte in Italia, hanno dimostrato che un'alimentazione poco equilibrata e, soprattutto, povera di verdura e frutta contribuisce sostanzialmente ad aumentare la probabilità di insorgenza di un tumore maligno della testa e del collo (quota attribuita circa 15-20% in entrambi i sessi, Tabella 2). È evidente che l'epitelio delle alte vie digerenti e respiratorie è tra i più vulnerabili a deficit non ancora ben precisati nell'apporto di varie sostanze anti-ossidanti. Questa circostanza è molto frequente nei forti bevitori per i quali un quarto o un terzo delle calorie quotidiane deriva dall'alcool. Mentre è ben dimostrato l'effetto favorevole di un consumo abitualmente elevato (>3-4 porzioni al giorno) di verdura e frutta, è ancora in corso lo studio di agenti chemopreventivi specifici (es. betacarotene) capaci anche di far regredire lesioni preneoplastiche.

Un altro fattore di rischio per i tumori maligni della testa e del collo è la bassa classe socio-economica di appartenenza, soprattutto per il tumore maligno del cavo orale. Inoltre, è allo studio la possibilità che virus, soprattutto alcuni tipi di papillomavirus umano, possano anche giocare un ruolo importante.

Infine, una caratteristica peculiare dei carcinomi della testa e del collo è la tendenza ad essere accompagnati (5-10% dei casi) o seguiti (10-20% dei casi entro 5 anni) da un altro carcinoma a carico della stessa regione o dell'esofago e del polmone. L'alta frequenza di tumori multipli si spiega con la persistente influenza dei fattori di rischio coinvolti (soprattutto del fumo) a livello di ampie aree degli epitelii delle alte vie digerenti e del tratto respiratorio che hanno subito già le prime trasformazioni preneoplastiche (cosiddetta field cancerization).

Rinofaringe e Ghiandole Salivari

I carcinomi della rinofaringe sono rari eccetto che in alcune popolazioni ben definite quali Cinesi, Eschimesi, Filippini e abitanti di alcune aree del Nord Africa. Nella aree ad alto rischio, questo tumore mostra alcune differenze epidemiologiche rispetto agli altri tumori maligni della testa e del collo: minor eccesso negli uomini rispetto alle donne, presenza di un picco nell'adolescenza, associazione con il fumo più modesta. I fattori più importanti nell'insorgenza del carcinoma della rinofaringe sembrano il virus di Epstein-Barr (EBV) ed alcune abitudini alimentari (soprattutto il consumo, fin dalla più tenera età, di pesce ed altri cibi in salamoia). Sui fattori di rischio del carcinoma della rinofaringe in paesi come l'Italia non si sa praticamente nulla.

Anche riguardo all'eziologia dei rari tumori maligni delle ghiandole salivari, le conoscenze sono scarsissime. Fumo ed alcool non sembrano importanti, mentre si è ipotizzato un ruolo dell'EBV. Sia per i tumori maligni della

rinofaringe che delle ghiandole salivari sono state riportate aggregazioni familiari di natura non chiarita.

Cavità Nasali e Paranasali

Tassi di incidenza di neoplasie in queste sedi significativamente elevati in confronto alla popolazione generale sono stati riscontrati in lavoratori esposti all'inalazione di polveri di legno e di cuoio. In particolare, per l'adenocarcinoma i valori sono così elevati da avere fatto classificare le professioni che comportano tali inalazioni come esposte a rischio diretto di contrarre la malattia.

DIAGNOSI PRECOCE E SCREENING

Nonostante ci siano molti dati che mostrano frequenti ritardi nella diagnosi dei tumori maligni del cavo orale e faringe e un'influenza sfavorevole di questo fenomeno sull'esito del trattamento, non è chiaro se un programma di screening sia fattibile ed efficace. Screening per i tumori maligni del cavo orale sono stati condotti in molte centinaia di migliaia di individui in alcuni paesi poveri (India e Cuba) ed in migliaia di soggetti ad alto rischio (forti fumatori e bevitori) in paesi sviluppati (Stati Uniti, Gran Bretagna e Italia). È stato possibile in tal modo identificare alte percentuali (intorno al 10%) di soggetti con lesioni sospette, per lo più leucoplachie. Le maggiori difficoltà sono state incontrate nel follow-up di questi soggetti e nello stabilire un intervallo realistico tra gli esami di screening, tenuto conto che la fase preinvasiva sembra essere abbastanza rapida (intorno a un anno). Ovviamente, l'organizzazione di screening sarebbe sostanzialmente favorita dalla scoperta di un test capace di identificare la fase preclinica prima della semplice ispezione visiva del cavo orale. Inoltre, a causa della frequente multicentricità delle lesioni preneoplastiche, il controllo chirurgico della malattia sarebbe più difficile per i tumori maligni del cavo orale e faringe che per quelli del collo dell'utero e mammella.

Per quanto concerne il carcinoma della laringe, le esperienze di screening sono minori che per cavo orale e faringe, ma minore è anche il fenomeno del ritardo diagnostico. Infatti alcuni sintomi, quali la disfonia, portano più precocemente all'osservazione i tumori maligni della laringe di quelli del cavo orale.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

1. Franceschi S., Barzan L., Talamini R. Screening for cancer of the head and neck: if not now, when? *Oral. Oncol.*, 33: 313-316, 1997
2. Negri E., La Vecchia C., Franceschi S., Tavani A. Attributable risk of oral cancer in Northern Italy. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2: 189-193, 1993
3. Parkin D.M., Whelan S.L., Ferlay J., Raymond L., Young J. (eds.). *Cancer Incidence in Five Continents. Vol. VII.* IARC Scientific Publication No. 143. Lyon. International Agency for Research on Cancer, 1997.
4. Schottenfeld D., Fraumeni J.F. Jr. (eds). *Cancer Epidemiology and Prevention. Second Edition.* New York: Oxford University Press, 1996.
5. Tavani A., Negri E., Franceschi S., Barbone F., La Vecchia C. Attributable risk for laryngeal cancer in Northern Italy. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 3: 121-125, 1994

2. ANATOMIA E ISTOLOGIA PATOLOGICA: CARATTERI GENERALI

DEFINIZIONE DELLE SEDI PRINCIPALI E DEI CONFINI ANATOMICI

La regione della testa e del collo di interesse oncologico mostra una particolare complessità anatomica: è importante definirne con precisione le sedi anatomiche in quanto la localizzazione e l'estensione del processo neoplastico condizionano gli aspetti clinici, patologici e terapeutici di questa patologia. Le principali sedi anatomiche considerate sono: labbro, mucosa orale, seni paranasali, faringe, laringe e ghiandole salivari. Vengono ulteriormente definite delle sottosedi anatomiche, alcune delle quali di particolare importanza, in quanto aree di insorgenza di patologia neoplastica specifica.

La **mucosa orale** si estende dal margine del vermillion labiale alla giunzione palato duro/molle superiormente e alle papille circumvallate inferiormente e include, come sottosedi, la mucosa buccale, compreso il trigono retromolare, gli alveoli e le gengive superiore e inferiore, il palato duro, la lingua e il pavimento della bocca.

La struttura muscolo-membranosa della **faringe** si estende dalla base del cranio al bordo inferiore della cartilagine cricoide ed è divisa in tre regioni: rinofaringe, orofaringe ed ipofaringe. La **rinofaringe** si estende dalla base del cranio ad un piano passante per il palato duro; l'**orofaringe** si estende da un piano passante per il palato duro superiormente ad un piano passante per l'osso ioide inferiormente; la giunzione palato duro e palato molle in alto, la linea delle papille circumvallate anteriormente ed il pilastro palatino anteriore lateralmente, la separano dalla cavità orale. L'**ipofaringe** è delimitata superiormente da un piano orizzontale che passa sul margine superiore dell'osso ioide e giunge inferiormente al margine inferiore della cartilagine cricoide.

In ambito **laringeo** si distinguono 3 sottosedi: **regione sovraglottica**, delimitata superiormente dall'apice dell'epiglottide, dalle pliche ariepiglottiche ed inferiormente da un piano orizzontale passante attraverso l'apice del ventricolo; essa comprende l'epiglottide (sia la faccia linguale che laringea) le pliche ariepiglottiche, le aritenoidi, le corde vocali false ed i ventricoli; **regione glottica**, area delimitata superiormente da un piano orizzontale che attraversa l'apice dei ventricoli ed inferiormente da un piano orizzontale 1 cm distalmente l'apice dei ventricoli; essa comprende le corde vocali vere e le commessure anteriore e posteriore; **regione ipoglottica**, delimitata superiormente da un piano orizzontale passante 1 cm distalmente all'apice dei ventricoli ed inferiormente dal margine inferiore della cartilagine cricoide.

Vanno considerate inoltre le **cavità nasali** ed i **seni paranasali**, in particolare il seno mascellare ed il seno etmoidale quali sedi possibili, anche se rare, di neoplasie.

CARATTERI GENERALI DEI TUMORI DELLA TESTA E DEL COLLO

Oltre il 90% dei tumori maligni della testa e del collo sono rappresentati da carcinomi squamocellulari. Tuttavia, a fronte di questa apparente omogeneità, il comportamento biologico di questi tumori è notevolmente variabile. In alcune sedi, quali le cavità nasali, i seni paranasali e la rinofaringe sono frequenti altri istotipi tumorali, caratterizzati da epidemiologia e storia naturale diverse da quelle del carcinoma squamocellulare. Lo sviluppo del carcinoma squamocellulare della testa e del collo è frequentemente preceduto, come per i carcinomi squamosi di altre sedi, da lesioni intraepiteliali precancerose: esse sono riconoscibili, almeno in parte, sia clinicamente sia dal punto di vista istopatologico; ad esse corrispondono, a livello genetico e molecolare, alterazioni in parte già identificate.

Pur non essendoci in quest'ambito una classificazione ed una terminologia univoca, possono essere individuate, a livello istopatologico, le seguenti **lesioni precancerose**, con un crescendo di alterazioni morfologiche e, da un punto di vista biologico-clinico, di potenzialità evolutive: la cheratosi e la iperplasia squamosa benigna, la displasia da lieve a severa. Quest'ultima è considerata anche sinonimo di carcinoma in situ. Le dizioni leucoplachia, eritroplachia e cheratosi palatale sono di esclusivo uso clinico e non vanno utilizzate per definire lesioni precancerose.

Come **carcinoma squamocellulare microinvasivo** si definisce una neoplasia che infiltra lo stroma per pochi mm: per i carcinomi squamosi della testa e del collo non vi è tuttavia al momento un accordo su quale debba essere il limite di infiltrazione stromale per definire la neoplasia microinvasiva ed è verosimile che tale limite possa essere diverso nelle varie sedi anatomiche della regione test e del collo. Appare opportuno citare in questo contesto il concetto di "early cancer" (in genere del distretto faringo-laringeo). La diagnosi di carcinoma in situ è ristretta a lesioni dell'epitelio che non hanno superato la membrana basale e che, pertanto, non invadono la lamina propria e non hanno potenziale metastatico. Per contro, la definizione istopatologica di "early cancer" descrive una lesione neoplastica minimalmente invasiva (carcinoma "microinvasivo") che non si estende alle strutture muscolari o cartilaginee adiacenti, ma che è già capace di metastatizzare pur essendo confinata alla lamina propria. In questa sede, infatti, le cellule neoplastiche sono potenzialmente capaci di invadere i vasi linfatici ed ematici e, quindi, produrre metastasi linfonodali o a distanza. Mentre l'infiltrazione muscolare coincide con un carcinoma infiltrante del tipo "classico" (profondamente infiltrante), l'"early cancer" è una lesione superficiale in termini istopatologici.

Una variante di "early cancer", definito "carcinoma ad estensione superficiale", è stata identificata in sede laringea ed ipofaringea. Si tratta di un carcinoma invasivo confinato alla lamina propria ed associato ad una ampia estensione laterale, ma contenuta nella lamina propria. Invasione linfatica e metastasi linfonodali possono essere osservate. Il termine di "early cancer", pertanto, include sia il "carcinoma ad estensione superficiale" che il carcinoma "microinvasivo", nel quale una componente dominante di carcinoma in situ è associata in genere soltanto ad una componente invasiva focale della lamina propria. Si sottolinea che in uno stesso campione chirurgico lesioni multiple di displasia o carcinoma in situ, carcinoma "microinvasivo"; carcinoma ad "estensione superficiale" e carcinoma del tipo "classico" (profondamente infiltrante) possono coesistere.

La variabilità degli aspetti macroscopici ed istopatologici del carcinoma squamocellulare è ampia. Tale neoplasia può presentarsi come lesione ulcerata o sessile, vegetante o polipoida. Istopatologicamente può essere distinta in gradi di differenziazione in base alla quantità di cheratina prodotta, all'atipia degli elementi neoplastici ed al numero di mitosi: usualmente vengono distinti **3 gradi**, bene (G1), moderatamente (G2) e poco differenziato (G3); appare preferibile non utilizzare il grado 4 o indifferenziato proposto dal TNM, in quanto queste neoplasie indifferenziate sono spesso classificabili, con accurato studio, come oncotipi non squamosi. Si ritiene che il grado di differenziazione possa permettere di distinguere tumori meno aggressivi rispetto a tumori con maggiore aggressività: tuttavia il grado di corrispondenza fra differenziazione e comportamento clinico è limitato. Possibile importanza prognostica viene attribuita anche alle modalità **di infiltrazione** della neoplasia - margini espansivi rispetto a margini infiltrativi - ed alla presenza o meno di risposta dell'ospite alla neoplasia. Indubbio significato clinico e prognostico ha la determinazione dell'estensione della neoplasia, vale a dire la stadiazione patologica, che viene riassunta nelle categorie TNM.

Anche se l'istotipo di gran lunga più frequente è il carcinoma squamocellulare, è importante il riconoscimento di alcuni istotipi particolari che hanno storia naturale peculiare e che necessitano di trattamenti differenziati. Neoplasie derivanti da ghiandole salivari possono insorgere sia nel cavo orale che, più raramente, in sede faringea e laringea. Per la loro descrizione si rimanda alla sezione relativa. Il **carcinoma verrucoso** è una neoplasia che deve essere differenziata dal carcinoma squamoso ben differenziato e da lesioni papillomatose benigne; essa può insorgere in tutte le sedi mucose della testa-collo ed ha aspetto macroscopico di lesione vegetante, a cavolfiore, biancastra, friabile: ha crescita espansiva e non metastatizza quasi mai. La diagnosi di carcinoma verrucoso può essere particolarmente difficile su piccole biopsie, in quanto le atipie citologiche di questa neoplasia sono assai modeste ed è necessario che il Patologo abbia a disposizione un campione significativo che permetta di valutare adeguatamente l'architettura complessiva della lesione ed in particolare il carattere espansivo della infiltrazione profonda: è importante in questo caso, come in tutto l'ambito della diagnostica della patologia dei tumori della testa e del collo una stretta collaborazione fra clinici e patologi.

Il **carcinoma basosquamoso** è considerato una variante aggressiva del carcinoma squamocellulare, con morfologia bifasica: esso ha una marcata e precoce capacità metastatizzante, sia ai linfonodi regionali sia a distanza. Anche i **carcinomi neuroendocrini** possono insorgere in queste sedi anatomiche, in particolare a livello laringeo: essi sono un gruppo di neoplasie che vanno da forme ben differenziate, come il carcinoide a prognosi generalmente buona, al carcinoide atipico, dal comportamento aggressivo, al carcinoma a piccole cellule, del tutto simile all'analogo tumore polmonare, anche per le caratteristiche cliniche di alta malignità.

Una particolare menzione meritano i **carcinomi della rinofaringe**, per le particolarità epidemiologiche, la possibile associazione con l'infezione da virus di Epstein-Barr - EBV - ed il decorso clinico. Nella rinofaringe possono insorgere carcinomi non cheratinizzanti e carcinomi squamocellulari cheratinizzanti. Il primo gruppo è il più frequente, interessa soggetti anche giovani ed è associato all'infezione da EBV. La morfologia di questi tumori è peculiare. Sono descritti due aspetti principali: il primo, detto differenziato, è caratterizzato da elementi epiteliali con arrangiamento stratificato, con

marginati ben definiti, circondati da bande fibrose ed elementi infiammatori; nel secondo, o indifferenziato, gli elementi epiteliali crescono come sincizio, con margini indistinti, intimamente frammisti a numerosi elementi linfocitari; questa forma viene chiamata anche, sia pur impropriamente, linfoepitelioma. Il carcinoma squamocellulare cheratinizzante della rinofaringe non è associato all'infezione da EBV ed interessa gruppi di età più avanzata. È nota la rapida capacità metastatizzante dei carcinomi nasofaringei: linfadenopatie latero-cervicali metastatiche sono spesso la prima manifestazione clinica. Tumori con le caratteristiche morfologiche delle forme non cheratinizzanti del rinofaringe, possono insorgere, anche se raramente, anche in altre sedi della testa e del collo, come tonsille, laringe e mucosa orale. Poco frequenti sono i tumori maligni delle **cavità nasali e dei seni paranasali**; l'istotipo più frequente è il carcinoma squamocellulare, ma in tali sedi sono relativamente frequenti anche adenocarcinomi e carcinomi cosiddetti transizionali per le similarità morfologiche con le neoplasie uroteliali. Va tenuto presente infine che nelle varie sedi della testa e del collo sono state descritte numerose altre forme neoplastiche sia epiteliali sia mesenchimali, di cui è importante il riconoscimento perché spesso tali differenti istotipi hanno peculiarità cliniche e terapeutiche.

Un fenomeno particolarmente frequente nelle sedi anatomiche della testa e del collo è l'insorgenza di **carcinomi multipli**. Essi possono evidenziarsi contemporaneamente - **sincroni** -, oppure manifestarsi a distanza di tempo, anche molti anni, dal trattamento del tumore principale - **metacroni** -. La distinzione fra neoplasie multiple e neoplasia recidiva o metastatica ha notevole valenza terapeutica e prognostica: essa è tuttavia difficile in quanto, trattandosi quasi sempre di carcinomi squamocellulari, con morfologia simile, l'istopatologia non aiuta a stabilire quale delle neoplasie sia da considerare come lesione primitiva; solo l'utilizzo di tecniche molecolari con l'uso di marcatori di clonalità può permettere di individuare correttamente l'origine dei carcinomi multipli.

MODALITÀ DI CRESCITA E DIFFUSIONE

Come tutte le neoplasie maligne, anche quelle della testa e del collo possono accrescersi in vario modo; la crescita espansiva è poco frequente, e caratterizza essenzialmente alcuni tumori di origine ghiandolare, come il carcinoma adenoide cistico e quello mucoepidermoide. La stragrande maggioranza dei tumori maligni manifesta peraltro precoce tendenza infiltrativa, più o meno marcata, nei confronti delle strutture circostanti. Il carcinoma squamoso, protagonista assoluto, nelle sue varietà, della patologia neoplastica del distretto, è tipicamente infiltrante nella grande maggioranza dei casi già nelle sue manifestazioni iniziali. L'infiltrazione raggiunge rapidamente la ricca rete linfatica sottomucosa del distretto, aprendo la strada alla colonizzazione dell'altrettanto ricca dotazione di linfonodi del collo. Per ragioni ancora non completamente chiarite (azione di filtro? reazioni immunitarie? minore capacità intrinseca delle cellule epiteliali neoplastiche migrate di impiantarsi?) a questa diffusione piuttosto precoce e ricca non si accompagna una elevata tendenza alla diffusione a distanza per via ematica, se non in fasi tardive. Metastasi a distanza presenti all'atto della diagnosi sono una rarità e la loro manifestazione successiva, nei pazienti guariti loco-regionalmente, non supera il 25% dei casi, neppure nelle forme meno differenziate (rinofaringe, tonsilla). Valori superiori (30%-38%) sono riscontrabili soltanto in casi con cospicuo interessamento linfonodale.

La diffusione linfatica rappresenta dunque una caratteristica modalità di progressione dei carcinomi cervico-facciali e in particolare del carcinoma squamoso. La sua frequenza e importanza varia da localizzazione a localizzazione del tumore primitivo e aumenta con la dedifferenziazione istologica e con il grado di alcune caratteristiche di progressione locale (fronte di invasione, spessore, invasione perineurale e vascolare, neo-angiogenesi, ecc.). La diffusione nella rete linfatica segue itinerari precostituiti ed avviene in genere per tappe successive (livelli) anche se non mancano salti di stazioni.

Il carcinoma squamoso, una volta colonizzati i linfonodi, tende a riprodurre in essi gli atteggiamenti invasivi del tumore primitivo (infiltrazione e rottura della capsula, estrinsecazione nei tessuti circostanti). Questo comportamento diviene determinante nelle adenopatie più voluminose, ma può essere già evidente in piccole adenopatie, persino inferiori al centimetro.

RUOLO DEL PATOLOGO

Il Patologo ha un ruolo molto importante nella diagnostica e nella definizione delle caratteristiche istomorfologiche e biologiche utili nella programmazione terapeutica e nella formulazione prognostica delle neoplasie della testa e del collo. Per poter svolgere nel modo ottimale questo ruolo è di fondamentale importanza una stretta collaborazione fra Clinico e Patologo. Va posta particolare cura nell'esame dei campioni operatorio. È compito del Patologo effettuare una accurata stadiazione patologica: per svolgere al meglio questo compito è preferibile l'invio del campione operatorio a fresco, corredato delle informazioni cliniche di possibile utilità: questo permetterà anche la possibilità di effettuare prelievi della neoplasia da mantenere congelati per indagini a livello molecolare.

Il referto istopatologico relativo ad un campione operatorio per neoplasia deve contenere una precisa descrizione macroscopica, con l'indicazione delle sedi anatomiche comprese nel campione operatorio, le dimensioni e le caratteristiche di tutti i campioni ricevuti, la sede del tumore, con descrizione delle strutture anatomiche coinvolte, la descrizione della neoplasia con le sue dimensioni, la descrizione dello svuotamento linfonodale laterocervicale se effettuato, con il numero e le dimensioni dei linfonodi presenti e l'eventuale interessamento delle strutture adiacenti, quali la ghiandola sottomandibolare, il muscolo sternocleidomastoideo, la vena giugulare. Nella sezione microscopica/diagnostica vanno poi indicati il tipo istologico del tumore, il grado di differenziazione, l'estensione del tumore; vanno anche segnalate la presenza/assenza di invasione vascolare e perineurale e l'infiltrazione di strutture anatomiche specifiche per le varie sedi. Importante è precisare l'interessamento o meno dei margini di resezione e la distanza della neoplasia dai margini chirurgici. Può essere utile, anche se la loro valenza a fini prognostici non è ancora determinata, descrivere i caratteri dei rapporti neoplasia-stroma, estensione e localizzazione di alterazioni displastiche/carcinoma in situ, il tipo e la densità dell'infiltrato infiammatorio, la valutazione dell'attività proliferativa (conta mitotica o altri marcatori di attività proliferativa). Particolare attenzione va infine posta nella individuazione della presenza di metastasi linfonodali: vanno riportate le dimensioni dei linfonodi metastatici, il numero dei linfonodi interessati, il livello di interessamento linfonodale, la presenza o meno di estensione extranodale (per rottura capsulare), ed eventuale interessamento del muscolo scheletrico e della vena giugulare.

Classificazione istologica dei tumori epiteliali maligni della laringe, ipofaringe e trachea secondo WHO (Shanmugaratnam, 1991)

- Carcinoma Squamocellulare
- carcinoma a cellule fusate
- Carcinoma basosquamoso *
- Carcinoma a cellule chiare
- Carcinoma a cellule giganti *
- Carcinoide atipico
- Carcinoma linfoepiteliale *
- Carcinoma epi-mioepiteliale
- Carcinoma adenoide cistico
- Carcinoma dei dotti salivari
- Carcinoma squamoso verrucoso
- Carcinoma squamoso adenoideo
- Adenocarcinoma
- Carcinoma adenosquamoso
- Carcinoide
- Carcinoma a piccole cellule *
- Carcinoma a cellule aciniche
- Carcinoma mucoepidermoide
- Carcinoma in adenoma pleoformo

* Istotipi a maggiore aggressività

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

1. Barnes L., Johnson J. Clinical and pathological considerations in the evaluation of major head and neck specimens, part I. *Pathol. Ann.*, 21: 173-250, 1986.
2. Carbone A., Micheau C., Bosp J., et al. Superficial extending carcinoma of the hypopharynx (report of 26 cases of an underestimated carcinoma). *Laryngoscope*, 93: 1600-1606, 1983.
3. Carbone A., Volpe R., Barzan L. Superficial extending carcinoma (SEC) of the larynx and hypopharynx. *Pathol. Res. Pract.*, 188: 729-735, 1992.
4. Ferlito A., Carbone A., De Santo LW., et al. "Early" cancer of the larynx: the concept as defined by clinicians, pathologists, and biologists. *Ann. Oto. Rhinol. Laryn.*, 105: 245-250, 1996.
5. Ferlito A. (Ed.). *Neoplasms of the larynx*. Churchill Livingstone Edimburgh, 1993.
6. Gnepp D., Barnes L., Crissman J, Zarbo R. Recommendations for the reporting of larynx specimens containing laryngeal neoplasms. *Virchows Arch.*, 431: 155-157, 1997.
7. Shanmugaratnam K., et al. *Histological typing of tumours of the upper respiratory tract and ear*. World Health Organization. International Histological Classification of Tumours, 2 nd edn., Springer-Verlag, Berlin 1991.

3. CARATTERIZZAZIONE BIOLOGICA

La prognosi dei pazienti affetti da carcinoma squamocellulare della testa e del collo non è significativamente migliorata negli ultimi anni nonostante il potenziamento dei mezzi diagnostici e degli approcci terapeutici. Tale insuccesso clinico deriva essenzialmente dalla marcata eterogeneità del comportamento biologico di questi tumori, conseguente all'accumulo, da parte di un clone cellulare, di mutazioni geniche multiple, frequentemente diverse da tumore a tumore. È pertanto l'effetto combinato, non solo sommatorio, delle diverse e molteplici alterazioni geniche che conferisce al clone tumorale le specifiche proprietà biologiche, mentre pressoché nessuna alterazione singolarmente ha un effetto preponderante nel determinare tali proprietà.

Da ciò derivano i limitati risultati, finora ottenuti da studi condotti su casistiche cliniche molto eterogenee, sul significato clinico dei markers biologici, cellulari e molecolari, nel carcinoma squamocellulare della testa e del collo. Un approfondimento delle conoscenze sulla biologia delle cellule tumorali ed una stretta integrazione fra ricercatori clinici e sperimentali potranno in futuro produrre risultati più rilevanti e verificare il reale significato clinico delle diverse variabili biologiche in casistiche di pazienti omogenee e di dimensioni adeguate.

Anche il possibile ruolo della predisposizione genetica, suggerito sia dall'aumentata incidenza di questi tumori nei familiari di soggetti colpiti da carcinoma squamocellulare della testa e del collo, sia dalla predisposizione di un'ampia percentuale di pazienti (10-40%) a sviluppare secondi tumori, la cui distribuzione anatomica riflette il concetto della cancerogenesi di campo (field cancerization), potrà trovare risposta solo da una più organica integrazione tra ricercatori clinici e sperimentali mirata ad una più precisa caratterizzazione clinico-anamnestica dei pazienti su cui focalizzare le indagini genetico-molecolari.

La ricerca e lo studio di markers biologici fenotipici e funzionali con prospettive clinico-applicative si è posta come scopo l'acquisizione di informazioni di base per meglio conoscere e comprendere la storia naturale preclinica e clinica del tumore, senza trascurare gli aspetti applicativi relativi all'identificazione di indicatori prognostici e di indicatori di risposta ai diversi tipi di trattamento locale o sistemico.

PLOIDIA

Durante successive moltiplicazioni l'instabilità genetica delle cellule tumorali si traduce in anomalie qualitative e quantitative dell'assetto cromosomico, con variazioni del contenuto totale di DNA nucleare. La determinazione di questo aspetto ha ricevuto grande impulso con l'introduzione delle metodiche di citometria a flusso che valutano quantitativamente e automaticamente il contenuto di DNA in un numero elevato di cellule in un tempo molto breve. Circa il 50% dei carcinomi squamocellulari presenta profonde alterazioni nel contenuto di DNA rispetto al contenuto normale diploide. Ciò chiaramente indica che profonde alterazioni geniche sono avvenute a carico della cellula tumorale.

PROLIFERAZIONE CELLULARE

Le conoscenze di base sul ciclo cellulare hanno permesso l'applicazione di diversi approcci miranti a quantificare 1) la frazione di cellule in fase di sintesi di DNA (fase S); 2) l'intera frazione di cellule proliferanti. I diversi approcci sono basati su diversi razionali quali l'incorporazione attiva in cellule vitali di precursori del DNA (timidina triziata, TLI, o bromodesossituridina BrdU), con rilevazione autoradiografica e immunocitochimica su tessuto o in immunofluorescenza su cellule in sospensione, o la quantificazione del contenuto di DNA citofluorometrico, per la determinazione della frazione di cellule in fase S. Per la determinazione della frazione di crescita si fa ricorso invece alla rilevazione di enzimi (DNA-polimerasi, timidino-chinasi) o di antigeni presenti nelle cellule proliferanti (Ki-67, MIB-1, PCNA) o di proteine associate alle regioni organizzatrici del nucleolo (AgNORs). Mediante alcune di queste determinazioni si può valutare il tempo potenziale di raddoppiamento (Tpot) del tumore, che non rispecchia necessariamente il reale tempo di duplicazione, essendo questo influenzato anche dalla perdita cellulare spontanea per necrosi e/o apoptosi.

Dai numerosi studi condotti valutando i diversi marcatori di proliferazione, chiaramente emerge che i carcinomi squamocellulari della testa e del collo sono un istotipo ad elevata proliferazione (TLI=14%, PCNA=50%), anche se un'ampia variabilità di valori è osservabile da tumore a tumore.

ALTERAZIONI GENICHE

L'avvento delle metodiche di biologia molecolare ha aperto la possibilità di approfondire i meccanismi che sottendono alla deregolazione della proliferazione e ha portato all'identificazione di oncogeni e geni oncosoppressori. Il gene oncosoppressore P53 è il più diffusamente mutato nei tumori umani ed anche il più studiato per il suo supposto coinvolgimento in diverse funzioni tra cui la regolazione del ciclo cellulare e il processo di morte programmata o apoptosi. Sono stati oggetto di studio sia le mutazioni di P53, utilizzando tecniche di sequenziamento, sia l'espressione della proteina p53 codificata dal gene, mediante tecnica immunocitochimica. Dai diversi autori, viene riportata nei carcinomi squamocellulari della testa e del collo un'elevata frequenza di mutazioni del gene (60-70%) e di overespressione della proteina (50-80%). Inoltre, sia le mutazioni che l'iperespressione compaiono precocemente nelle lesioni precancerose.

Notevole attenzione è stata rivolta alle alterazioni di geni che regolano l'apoptosi ed in particolare al bcl-2, un gene che codifica per una proteina di membrana la cui espressione previene la morte programmata. La disponibilità di anticorpi in grado di rilevare l'espressione di bcl-2 su materiale d'archivio ha consentito la caratterizzazione di questi aspetti molecolari su vaste casistiche di tumori. In particolare, nei carcinomi squamocellulari della testa e del collo è stata osservata una frequenza di tumori che esprimono bcl-2 dal 18% al 36%. Tale variabilità è dovuta sia all'eterogeneità delle casistiche che all'uso di anticorpi che riconoscono epitopi differenti della proteina.

ALTRI MARKERS

Nell'ambito degli studi volti a definire il fenotipo di resistenza multipla delle cellule tumorali, come già riscontrato in cellule resistenti agli agenti alchilanti, è stata descritta un'aumentata attività dei sistemi di detossificazione cellulare e, in particolare, un aumento dei livelli di

metallotionine, glutatione ed enzimi relati. Interessanti risultati stanno emergendo sul ruolo della glutation-transferasi. Tale enzima, soprattutto nelle isoforme a e p, grazie alla sua attività perossidasi svolge un ruolo di detossificazione cellulare degli idroperossidi, proteggendo la cellula dallo stress ossidativo delle radiazioni ionizzanti.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

1. Arai Y., Tsukuda M., Ito K., et al. Analysis of DNA ploidy using fresh, frozen tissues of head and neck squamous cell carcinomas. *Auris, Nasus, Larynx*, 24: 193-8, 1997
2. Michels JJ., Rame JP., de Raucourt D., et al. Flow cytometry in ORL cancers. *B. Cancer*, 84: 693-8, 1997
3. Benazzo M., Mevio E., Occhini A., et al. Proliferative characteristics of head and neck tumors. In vivo evaluation by bromodeoxyuridine incorporation and flow cytometry. *Orl.; J. Oto-Rhino-Laryng. & its Related Specialities*, 57: 39-43, 1995
4. Minn H., Clavo AC., Grenman R., Wahl RL. In vitro comparison of cell proliferation kinetics and uptake of tritiated fluorodeoxyglucose and L-methionine in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *J. Nuclear Med.*, 36: 252-8, 1995
5. Greenblatt M.S., Bennett W.P., Hollstein M., Harris C.C. Mutations in the p53 tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Res.*, 54: 4855-4878, 1994
6. Reed J.C. Regulation of apoptosis by bcl-2 family protein and its role in cancer and chemoresistance. *Curr. Opin. Oncology*, 7:541-546, 1995
7. Gaffey M.J., Iezzoni J.C., Meredith S.D., et al. Cyclin D1 (PRAD1, CCND1) and glutathione-S-transferase-pi gene expression in head and neck squamous cell carcinoma. *Human Pathol.*, 26:1221-6, 1995
8. Mulder T.P., Manni J.J., Roelofs H.M., et al. Glutathione S-transferases and glutathione in human head and neck cancer. *Carcinogenesis*, 16: 619-24, 1995
9. Pavelic Z.P., Wang X., Li Y., Gleich L., et al. Overexpression of glutathione S-transferase pi messenger RNA and its relationship to gene amplification in head and neck squamous cell carcinoma. *Eur. Arch. Oto-Rhino-L.*, 1: 144-6, 1997

4. FATTORI PROGNOSTICI

Il fattore prognostico ideale dovrebbe fornire informazioni sul comportamento biologico del tumore, così da poterne prevedere l'evolutive e la risposta alle varie opzioni terapeutiche; in questo modo si potrebbe definire la strategia terapeutica e lo schema di follow-up ottimali, basandosi sull'aggressività di ogni singola neoplasia. Ovviamente gli esami di laboratorio o clinici necessari per ottenere queste informazioni dovrebbero essere di facile esecuzione e poco costosi. Attualmente non è disponibile alcun fattore clinico o biologico che risponda a tutti i suddetti requisiti: alcuni fattori comunque permettono di ottenere informazioni importanti, anche se frammentarie. Nonostante il crescente interesse della comunità scientifica internazionale per i fattori prognostici in generale e per quelli dei tumori della testa e del collo in particolare, c'è ancora una notevole confusione riguardo al loro significato ed alle possibili applicazioni nell'ambito clinico: non è sempre chiaro quale valore sia rilevante, quando debba essere determinante e in che modo debba influire sulle scelte terapeutiche del medico.

Esiste ancora oggi notevole confusione terminologica, ma anche sostanziale, sul significato di fattore prognostico; spesso i termini fattore di rischio, prognostico, predittivo, marker, biomarker, intermediate end point sono utilizzati come sinonimi. In realtà essi hanno differenti significati, anche se spesso uno stesso fattore può far parte di diverse categorie. Il processo di cancerogenesi nei tumori delle vie aeree e digestive superiori è multifasico ed ognuno dei suddetti fattori può essere indicativo di una o più fasi. Esistono fattori di rischio di comparsa di una neoplasia (familiarità, sesso, abitudini voluttuarie, leucoplachia, displasia, citocheratine), fattori diagnostici che consentono la diagnosi precoce di una neoplasia o di una recidiva, fattori prognostici in grado di predire l'evoluzione loco-regionale della neoplasia, cioè di definire la sua aggressività biologica (familiarità, sesso, abitudini voluttuarie, stadio clinico e patologico di T ed N, angiogenesi, fattori molecolari e cellulari) ed infine fattori predittivi sulla responsività ad una terapia (stadio clinico e patologico, angiogenesi, fattori molecolari e cellulari). Secondo quanto suggerito da Wennenberg i fattori con rilevanza clinica possono essere classificati in fattori relativi al paziente (età, sesso, performance status, familiarità), al tumore (sito, estensione di T, numero e livello dei linfonodi metastatici, istopatologia, marcatori cellulari e molecolari) e al trattamento.

In questo contesto viene fatta una analisi critica dei risultati recentemente sui fattori prognostici e predittivi nell'ambito dei tumori della testa e del collo negli ultimi 5 anni. L'analisi è stata limitata agli studi condotti su a) casistiche superiori a 100 pazienti per gli studi retrospettivi, e superiori a 50 in quelli prospettici; b) con almeno due anni di follow-up (medio) per il controllo loco-regionale della malattia, cinque anni per la sopravvivenza; c) con analisi statistica multivariata dei risultati; d) e con una concordanza tra i risultati ottenuti da autori di nazioni diverse per ridurre eventuali fattori confondenti geografici, culturali ed epidemiologici (quest'ultimo criterio implica che si sono tenuti in considerazione solo quei fattori analizzati in più articoli provenienti da nazioni diverse). Successivamente è stata analizzata la significatività di ciascuno di questi fattori nel prevedere la sopravvivenza, il controllo loco-regionale e la risposta alla terapia (secondo lo scopo specificato in ogni lavoro).

Tra le caratteristiche proprie del **paziente** l'età > 60 anni, il sesso maschile e un basso grado di performance status sono indicatori di prognosi sfavorevole in tutti gli studi. La familiarità positiva per neoplasie è emersa come fattore predittivo per lo sviluppo di un tumore del distretto cervico-facciale solo in alcuni degli studi analizzati.

I fattori relazionati al **tumore** sono stati suddivisi in due classi: stadiazione clinica pre-terapeutica (dimensione del tumore, T e stato linfonodale, N) e stadiazione postoperatoria. La prima fornisce informazioni riguardo al tumore primitivo e al grado di coinvolgimento linfonodale (più specificamente le dimensioni e la posizione del tumore, l'infiltrazione dei tessuti molli, l'invasione ossea, il numero e il livello dei linfonodi clinicamente positivi). Dall'analisi è emerso che T e N sono fattori prognostici indipendenti fortemente predittivi dell'andamento della neoplasia; la sede del tumore è il fattore prognostico più importante fra quelli dipendenti da T, mentre il numero e il livello dei linfonodi metastatici sono i fattori prognostici indipendenti più rilevanti tra quelli correlati ad N. Per esempio nei carcinomi orali e orofaringei, linfonodi metastatici multipli, particolarmente quando situati a bassi livelli (IV-V) sono indicativi di una prognosi sfavorevole sia in termini di controllo locoregionale che di sopravvivenza. La stadiazione postoperatoria comprende informazioni sui margini di resezione, la profondità dell'infiltrazione neoplastica, il grado di invasione dei vasi sanguigni, l'infiltrazione perineurale, così come le dimensioni e il numero dei linfonodi metastatici e il loro grado di coinvolgimento (rottura capsulare, emboli linfatici, etc.). Nuovamente il numero e il livello dei linfonodi interessati sono i fattori prognostici indipendenti più significativi. Alcune caratteristiche patologiche, quali ad esempio la rottura capsulare, sono invece risultate significative solo nelle analisi univariate.

Tra i fattori patologici, la differenziazione del tumore (grading), la ploidia, l'indice mitotico e l'angiogenesi (usualmente considerati indici biologici dell'aggressività della malattia) così come i margini di resezione, sono risultati fattori prognostici significativi solo in alcuni lavori. Generalmente questi fattori sono stati analizzati in studi prospettici su casistiche limitate o con un breve follow-up; tuttavia essi sono stati valutati come significativi anche in alcuni studi retrospettivi su casistiche numerose e con un follow-up superiore a 5 anni.

I risultati dei lavori che hanno indagato i **fattori biologici** secondo i criteri sopra riportati sono scarsi, mentre dall'analisi della letteratura emergono numerosi lavori che pur non rispondendo ai criteri di selezione utilizzati per questa analisi, generalmente per il limitato numero di pazienti analizzato o per il follow-up troppo breve, meritano di essere ricordati per le potenzialità del biomarcatore indagato. Infatti, marcatori quali ploidia e proliferazione cellulare, che riflettono proprietà conferite al clone cellulare dall'effetto combinato di alterazioni multiple, hanno dimostrato una rilevanza prognostica e quindi sono di particolare interesse clinico, mentre minore e spesso discordante appare il significato prognostico di alterazioni di singoli geni.

Ploidia: è stato dimostrato che i tumori aneuploidi (con anomalie nel contenuto di DNA) sono a crescita più rapida e presentano una maggior frequenza di recidive dopo chirurgia non radicale. Per contro, tali tumori presentano una più spiccata sensibilità ai trattamenti radio-chimioterapici con maggiore frequenza di remissione clinica e/o patologica.

Proliferazione cellulare: i marcatori fino ad ora valutati si sono dimostrati scarsamente indicativi di aggressività biologica o di comparsa di recidive in pazienti trattati con chirurgia radicale. Per contro, si sono dimostrati significativamente predittivi di risposta al trattamento radioterapico. Inoltre decrementi del valore di questi parametri in corso di terapia sono indicatori precoci di prognosi più favorevole. Infine dati preliminari sembrano evidenziare come nei tumori a rapida proliferazione le associazioni chemio-radioterapiche sincrone siano più efficaci di schemi sequenziali. La conferma delle correlazioni fra proliferazione cellulare e prognosi sarebbe di estrema utilità clinica: infatti per i carcinomi ad elevata frazione proliferante si potrebbe consigliare al chirurgo l'adozione di terapie adiuvanti complementari, al radioterapista l'adozione di frazionamenti accelerati o iperfrazionati, o di associazioni concomitanti di chemio-radioterapia.

Alterazioni geniche: come sopra menzionato, gli studi finora condotti sul significato prognostico di specifiche alterazioni geniche non hanno prodotto risultati di sicura utilità clinica ed è pertanto essenziale che futuri studi siano rivolti a valutazioni multiparametriche su casistiche più accuratamente selezionate e con approcci clinico-sperimentali più integrati. Vanno però ricordati i risultati sul possibile utilizzo diagnostico di specifiche alterazioni geniche quali le mutazioni di P53 che appaiono utili nella rilevazione di persistenza del clone tumorale in margini di resezione istologicamente negativi e nell'accertare l'invasione metastatica in linfonodi istologicamente negativi. Inoltre mutazioni di P53 si sono dimostrati efficaci marcatori di clonalità tumorale, capaci di discriminare obiettivamente fra metastasi e/o ricorrenza di malattia e secondo tumore primitivo nei carcinomi a cellule squamose della testa e del collo.

Altri markers: promettenti risultati appaiono emergere dalla determinazione dei livelli dell'enzima glutationtransferasi-p (GST-p). Infatti, da studi preliminari in pazienti con carcinoma squamocellulare del cavo orale randomizzati per sola chirurgia o per trattamento chemioterapico neoadiuvante con CDDP e 5-FU, l'espressione di GST-p appare essere indicativa di risposta al trattamento chemioterapico. Inoltre, l'espressione di GST-p si rivela un predittore di risposta clinica e di sopravvivenza in pazienti con carcinoma avanzato del cavo orale e dell'orofaringe sottoposti in prima istanza a trattamento radiante convenzionale. Infine risultati recenti sembrerebbero indicare l'espressione della proteina anti-apoptotica Bcl-2 nei carcinomi T1-2 NO quale indicatore di scarsa risposta alla terapia standard. Ulteriori studi sono peraltro richiesti prima di poter introdurre l'uso di questi marcatori biologici nei protocolli clinici di terapia dei carcinomi squamocellulari della testa e del collo.

LINEE GUIDA

Tra i fattori relazionati al paziente, la familiarità sembra meritare ulteriori indagini: studi condotti in Brasile, in Europa e negli USA segnalano un aumento del rischio di sviluppare tumori del distretto cervico-facciale nei soggetti con parente che ha avuto un carcinoma spinocellulare orale o faringo-laringeo. Il rischio è considerevolmente aumentato nei fratelli del paziente e rimane statisticamente significativo anche quando corretto in base all'età, al sesso, al consumo di alcool o di tabacco. Questi dati suggeriscono una suscettibilità genetica per lo sviluppo dei tumori della testa e del collo: qualora ulteriori lavori confermassero questa ipotesi di familiarità, gli attuali indirizzi nel campo della diagnosi precoce richiederebbero di essere riconsiderati.

Attualmente, i dati ottenuti dalla valutazione clinica e anatomo-patologica del tumore forniscono le informazioni più significative sulla prognosi. Da questa considerazione consegue che essi dovrebbero essere sempre valutati nella stadiazione clinica e nella programmazione terapeutica e che dovrebbero essere sempre segnalati nella cartella clinica del paziente. In genere i fattori clinici e patologici sono risultati significativamente predittivi; tuttavia l'analisi della letteratura rivela che alcuni fattori generalmente considerati come sicuramente indicativi di prognosi severa, in realtà hanno una rilevanza minore rispetto a quanto generalmente ritenuto. È il caso della rottura capsulare dei linfonodi metastatici, il cui significato prognostico è messo in discussione da alcuni autori. Questo è verosimilmente da ricondurre a selezioni delle casistiche o a varianti terapeutiche. Rimane comunque la necessità di una più rigorosa valutazione del loro effettivo significato. Anche i fattori patologici meritano di essere ulteriormente studiati perché ad esempio determinazioni prospettiche su casistiche retrospettivamente analizzate non sono sempre adeguatamente sensibili e significative; inoltre le nuove tecniche non ben standardizzate non sono sempre riproducibili giustificando risultati talora contrastanti fra i vari laboratori. Infine alcuni fattori biologici e molecolari, promettenti su piccole serie di pazienti, meritano di essere studiati e devono essere validati attraverso studi su casistiche di dimensioni adeguate. Tra i più studiati sono overespressione e mutazione della p53, livelli serici di IL-2, EGFr, riarrangiamenti genici.

Per quanto riguarda la predittività della risposta alle varie terapie solo pochi fattori si sono oggi rivelati affidabili; questo può essere dovuto al fatto che prelievi biotici su cui vengono condotte le determinazioni non sono adeguatamente rappresentativi della eterogeneità cellulare della neoplasia. Sulla base di questa analisi e delle considerazioni sopra esposte si può proporre una classificazione dei fattori prognostici delle neoplasie della testa e del collo per il loro impiego nella pratica clinica (**Tabella 1**):

a) Fattori sicuramente significativi: sono riconosciuti come affidabili e predittivi della progressione della neoplasia da tutti gli autori e devono essere sempre valutati e segnalati nelle cartelle cliniche;

b) Fattori probabilmente significativi: meritano ulteriori valutazioni e dovrebbero essere sempre valutati e validati in studi clinici;

c) Fattori biologici sperimentali: da valutare e validare in clinica, ma solo in studi di fase I o II in centri specializzati.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

1. Wennerberg J. Predicting response to therapy of squamous cell carcinoma of the head and neck (review). *Anticancer Res.*, 16: 2389-2396, 1996.
2. Janot F., Klijanienko J., Russo A., et al. Prognostic value of clinicopathological parameters in head and neck squamous cell carcinoma: a prospettic analysis. *Brit. J. Cancer*, 73: 531-538, 1996.
3. Goldstein AM., Blot WJ., Greenberg RS., et al. Familial risk in oral and pharyngeal cancer. *Eur. J. Cancer B - Oral Oncol.*, 30: 319-322, 1994.
4. Bundgaard T., Bentzen SM., Wildt J., et al. Histopathologic, stereologic, epidemiologic, and clinical parameters in the prognostic evaluation of squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head Neck* 18: 142-152, 1996.
5. Barzan L. Talamini R. Analysis of prognostic factors for recurrence after neck dissection. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 122: 1299-1302, 1996.
6. Pinsolle J., Pinsolle V., Majoufre C., et al. Prognostic value of histologic findings in neck dissections for squamous cell carcinoma. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 123: 145-148, 1997.
7. Peters LJ., Goepfert H., Ang KK., et al. Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of head and neck cancer: first report of a prospective randomized trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 26: 3-11, 1993.
8. Wong G., Stidley C., Dressler L., et al. Predictive value of flow cytometric analysis in DNA contents in patients with locally advanced head and neck carcinoma. *J. Laryngol. Otol.*, 110: 243-248, 1996.
9. Baretton G., Li X., Stoll C., et al. Prognostic significance of DNA ploidy in oral squamous cell carcinomas. A retrospective flow and image cytometric study with comparison of DNA ploidy in excisional biopsy specimens and resection specimens, primary tumours and lymph node metastases. *Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., Oral Radiol. Endod.*, 79: 68-76, 1995.
10. Corvò R., Giaretti W., Geido E., et al. Cell kinetics and tumor regression during radiotherapy in head and neck squamous-cell carcinomas. *Int. J. Cancer*, 68: 151-155, 1996.
11. Gleich LL., Biddinger PW., Pavelic ZP., Gluckman JL. Tumor angiogenesis in T1 oral cavity squamous cell carcinoma: role in predicting tumor aggressiveness. *Head Neck*, 18: 343-346, 1996.
12. Chao KS., Emami B., Akhileswaran R., et al. The impact of surgical margin status and use of an interstitial implant on T1, T2 oral tongue cancers after surgery. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 36: 1039-43, 1996.
13. Brennan JA, Mao L., Iiruban RH, et al. Molecular assessment of histopathological staging in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *New Engl. J. Med*, 332; 7: 429-435, 1995.
14. Corvò R, Giaretti W, Sanguinetti G, et al. In vivo cell kinetics in head and neck squamous cell carcinoma predicts local control and helps guide radiotherapy regimen. *J. Clin. Oncol.*, 13; 8: 1843-1850, 1995.
15. Friedman M, Grey P, Venkatesan TK, et al. Prognostic significance of Bcl-2 expression in localized squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann. Oto. Rhinol. Laryng.*, 106: 445-450, 1997.
16. Gasparotto D, Maestro R, Barzan L, et al. Recurrency and second primary tumours in the head and neck region: differentiation by p53 mutation analysis. *Ann. Oncol.*, 6: 933-939, 1995.

17. Hirvikaski P, Kumpulainen E, Virtaniemi J, et al. p53 expression and cell proliferation as prognostic factors in laryngeal squamous cell carcinoma. *J. Clin. Oncol*, 15: 3111-3120, 1997.
18. Terry NH and Peters LJ. The predictive value of tumor-cell kinetic parameters in radiotherapy: considerations regarding data production and analysis. *J. Clin. Oncol*, 13: 1833-1836, 1995
19. Toffoli G, Franchin G, Barzan L, et al. Brief report: prognostic importance of cellular DNA content in T1-2 N0 laryngeal squamous cell carcinomas treated with radiotherapy. *Laryngoscope*, 105: 649-652, 1995
20. Veneroni S, Silvestrini R, Costa A, et al. Biological indicators of survival in patients treated by surgery for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Eur. J. Cancer. Oral Oncol.*, 33: 408-413, 1997.
21. Yun Oh and Li Mao. Biomarkers in head and neck carcinoma. *Curr. Opin. Oncol.*, 9: 247-256, 1997.

Tabella 1. Classificazione dei fattori prognostici nei carcinomi squamocellulari della testa e del collo in relazione alla loro significatività ed affidabilità

Sicura significatività prognostica	Probabile significatività prognostica	Biologici sperimentali
Performance status Età	Grading Angiogenesi	Ciclina D1 Alterazioni geniche e cromosomiche (ras, myc, c-erb-B1, riarrangiamento di 11q13)
Classe di T(1), compresi sede e dimensioni di T(1)	Invasione vascolare e perineurale	Molecole di adesione
Classe di N, compresi numero e livello dei linfonodi	Rottura capsulare	Recettore IL2 solubile
Volume tumorale (2) e profondità dell'infiltrazione	Stato dei margini di resezione	DNA ploidia e morfologia nucleare
Classe pN, compresi numero e livello dei linfonodi metastatici	Marcatori di proliferazione	EGFR
	Risposta completa alla chemioterapia	Antigene sierico SCC
		Espressione di p53 e di GST-p

(1). Nella classificazione TNM la categoria T può essere espressa come dimensioni in superficie oppure come tipo e numero di sottosedimenti interessate.

(2). Il volume tumorale non è mai espressamente considerato nella classificazione TNM, ma è valutabile con TC e RM.

5. ITER DIAGNOSTICI

La diagnosi è fondata sull'accertamento della neoplasia, sulla valutazione della sua estensione locale, regionale (linfatica) e a distanza, nonché sulla esclusione della possibile presenza di altre neoplasie concomitanti, sia localmente (multifocalità) che in sedi limitrofe (malattia di distretto).

TUMORE PRIMITIVO

Diagnosi di natura

È fondata sull'esame istologico, di realizzazione più o meno facile a seconda della localizzazione della neoplasia. In condizioni di maggiore difficoltà è accettabile l'esame citologico il cui valore assoluto è meno affidabile perché condizionato da fattori di contorno. Nelle *lesioni facilmente accessibili* è sempre raccomandabile che il prelievo biotico sia parziale ed eseguito sui margini senza alterare le caratteristiche macroscopiche della certa o presunta neoplasia, onde consentire dopo la diagnosi l'esecuzione del trattamento più adeguato.

Nelle *lesioni limitate* vanno proscritte le "biopsie exeresi", a meno che non vengano eseguite con margini in tessuto sano tali da assicurare la radicalità nel caso che la diagnosi confermi la natura neoplastica della lesione. In caso contrario la precarietà dei limiti di radicalità solleva spesso problemi di scelta del successivo trattamento causale più indicato. La diagnosi di natura formulata dal patologo deve essere integrata da indicazioni sul grado di malignità e, in caso di biopsia-exeresi, sullo stato dei margini di resezione. Ulteriori informazioni concorreranno a formulare, in caso di trattamento chirurgico, la stadiazione patologica.

Diagnosi di estensione

È essenziale per la **stadiazione** (tumore primitivo T, diffusione linfatica N, metastasi a distanza M) e per la programmazione terapeutica. I mezzi per la sua formulazione vanno dai più semplici (esame clinico) ai più sofisticati (esami endoscopici, esami radiografici, ecografia, TC, RM, scintigrafia, arteriografia, esami cito-istologici), in rapporto all'estensione loco-regionale della malattia e alla sede della neoplasia primaria. Il primo approccio è necessariamente clinico e strumentale (endoscopia). Esami più approfonditi ne sono la conseguente espansione, più o meno necessaria a seconda dei dubbi clinici e del tipo di terapia programmabile. Non esiste un protocollo standard valido per tutte le localizzazioni, dovendosi anche tenere conto del rapporto costi/benefici, che può assumere nel contesto valori molto elevati.

Poiché anche la stadiazione varia secondo la localizzazione della neoplasia primitiva, i protocolli diagnostici vengono illustrati sede per sede assieme a quelli terapeutici. Esistono tuttavia alcune caratteristiche comuni a gran parte della patologia oncologica del distretto cervico-facciale che meritano una trattazione unitaria:

1. diffusione per via linfatica e i mezzi per la sua valutazione;
2. possibilità, in genere ridotta, di metastasi a distanza con frequenza variabile secondo la sede di origine e l'istologia;
3. frequenza di seconde neoplasie concomitanti e la loro ricerca;

4. possibilità di riscontro di linfadenopatie metastatiche cervicali in assenza di una neoplasia primitiva identificabile.

DIFFUSIONE PER VIA LINFATICA

I protocolli diagnostici variano a seconda della presenza o assenza di adenopatie clinicamente apprezzabili.

Assenza di linfadenopatie cliniche

Nello studio delle aree di drenaggio linfatico non esiste alcun mezzo per riscontrare la presenza di metastasi che si avvicini all'esame istologico. Anche questo peraltro non va esente da limiti di sicurezza, che derivano dal campionamento e dal numero di sezioni ragionevolmente possibili sull'intera rete (linfonodi e vasi linfatici). È evidente che la stadiazione più precisa può essere ottenuta solo laddove l'intera rete di drenaggio viene rimossa chirurgicamente e sottoposta per intero all'esame. Già la definizione di interezza ha i suoi limiti nel modo in cui il chirurgo esegue la dissezione (vedi gli svuotamenti selettivi oggi sempre più diffusi) e ne ha altri nel modo in cui il patologo procede all'esame del pezzo operatorio (numero e tipo di sezioni per linfonodo, numero dei linfonodi esaminati, esame dei tessuti perilinfonodali). Pur consapevoli di tutte queste limitazioni, è necessario assumere l'esame istologico come termine massimo di giudizio. Tutte le altre valutazioni, cliniche o strumentali, sono soggette a limiti di attendibilità assai maggiori, con la massima frequenza nel caso di assenza di linfadenopatie apprezzabili (NO).

L'esame clinico-palpatorio è indubbiamente il più semplice, rapido ed economico. Esso è tuttavia soggiacente a valutazioni di attendibilità consistenti. Studi accurati hanno dimostrato che la sensibilità e specificità di questo esame, confrontate con i riscontri istologici definitivi, hanno limiti variabili cospicui. I falsi negativi sono dipendenti dalla capacità ed esperienza dell'esaminatore ma anche da altri fattori in rapporto alla effettiva accessibilità delle strutture linfatiche alla palpazione (profondità delle formazioni da esaminare, anatomia del collo, ecc.). Gli apprezzamenti falsi positivi (adenopatie palpabili più o meno sospette ma non sede di metastasi) hanno un peso limitato sulla significatività della metodica, relativamente importante in alcune sedi (regione sotto-mandibolare per la presenza della ghiandola salivare). I falsi negativi sono più frequenti ed assommano globalmente ad un 20% dei casi (cNO/pN+) con differenze significative in rapporto alla sede delle adenopatie e a quella del tumore primitivo.

Esami strumentali progressivamente introdotti nella pratica clinica sono:

- ecotomografia con ultrasuoni (ECO)
- tomografia computerizzata (TC)
- risonanza magnetica nucleare (RM)
- citologia per agoaspirato con ago sottile (FNAC)

L'esame più sensibile, rapido, semplice, innocuo ed economico è l'ECO. I suoi limiti sono costituiti dal fatto che l'ecostruttura intraghiandolare non permette in modo specifico una differenziazione fra ipertrofia reattiva ed invasione tumorale. Per questo esame i criteri specifici di valutazione per la presunzione di invasione neoplastica sono:

- dimensioni superiori a 1 cm
- forma sferica
- ipoecogenicità

TC e RM sono esami correntemente utilizzati per la diagnosi di estensione del tumore primitivo del distretto cervico-facciale a localizzazione profonda e nei casi mediamente avanzati (T2, T3, T4.). In queste situazioni essi valgono anche per una valutazione della rete linfatica. Criteri per giudicare probabile l'interessamento neoplastico linfonodale validi per tutte le metodiche di imaging, sono:

- forma sferica;
- diametro minimo assiale >15 mm. nella regione sottodigastrica e sotto-mandibolare, >10 mm. nelle altre regioni;
- raggruppamento di più di 3 adenopatie aventi un diametro minimo assiale di 9-10 mm. in sottodigastrica e di 8-9 mm. nelle altre sedi.

Criterio specificamente valido per la TC è il grado di ipodensità. Va detto che nessuno di questi criteri, preso da solo, è specifico e che solo l'associazione di più di uno deve essere considerata.

Agoaspirato per esame cito-istologico

Il valore e i limiti della diagnostica cito-istologica su agoaspirato nei casi NO sono ancora oggetto di valutazione. Prescindendo dalla sensibilità e specificità in generale, nella diagnostica della compromissione linfatica in questi casi NO occorre dire che l'esame è utile solo se **ecoguidato** ed ha i suoi limiti specifici nel campionamento, in quanto l'esame non può interessare tutti i linfonodi e neppure tutti quelli sospetti. Può essere ottenuta, in mani esperte, una sensibilità del 76%, e una accuratezza dell'89%.

Presenza di linfadenopatie cliniche certe o sospette

In presenza di una neoplasia in atto o pregressa **l'apprezzamento palpatorio** di linfadenopatie di consistenza aumentata nell'area di drenaggio linfatico pertinente, anche se di dimensioni ridotte, deve sempre essere considerato indizio certo o fortemente sospetto di una metastatizzazione e imporre un trattamento adeguato. Indagini strumentali non sono in genere indicate nelle situazioni intermedie che sono la maggioranza. Esse diventano utili, o addirittura necessarie, nelle situazioni estreme:

1. in presenza di adenopatie di **piccole dimensioni** quando il trattamento di prima scelta non è chirurgico (radioterapia, chemioterapia o loro combinazioni) per avere la conferma del loro interessamento neoplastico;
2. in presenza di adenopatie **voluminose** per giudicarne l'operabilità in funzione dei rapporti con le strutture circostanti o il grado di presumibile radio-rispondenza in funzione di specifiche caratteristiche (densità, necrosi centrale).

Gli esami indicati sono:

- ecografia (o TC) + agoaspirato per esame citologico (nella situazione 1)

- TC (o RM), Eco-doppler, Arteriografia (nella situazione 2)

METASTASI A DISTANZA

In pazienti sintomatici tutti gli esami appropriati al riscontro di localizzazioni secondarie sono indicati. In assenza di sintomi è indispensabile l'esecuzione di una **radiografia del torace** e di una **ecografia epatica**, specialmente in presenza di neoplasie estese, con elevato grading di malignità o/e con metastasi linfonodali.

Esami strumentali più specifici (scintigrafia ossea, TC polmonare e ossea) sono indicati sistematicamente solo in presenza di sospetti clinici.

SECONDE NEOPLASIE SINCRONE

Il distretto cervico-facciale è quello in cui più frequentemente è dato riscontrare la comparsa sincrona o metacrona di neoplasie primitive multiple, a sede e istogenesi diversa, indipendenti l'una dall'altra. Benchè il carcinoma squamocellulare delle mucose possa combinarsi con tumori primitivi a sedi più disparate (polmone, colon, retto, vescica, ecc.), la riconosciuta esistenza di una "field cancerization" conduce alla necessità di esaminare con i mezzi più opportuni l'intera superficie a maggior rischio. È quindi raccomandabile l'esecuzione, oltre all'esame **radiografico del torace** anche di esami endoscopici comprendenti l'**esofago** e l'**albero tracheo-bronchiale**.

ADENOPATIE METASTATICHE DA NEOPLASIA A SEDE PRIMARIA NON IDENTIFICABILE

Evento non raro, che comporta il ricorso a strategie diagnostiche e terapeutiche particolari. Studi retrospettivi eseguiti in numerosi centri hanno rivelato che il mancato riscontro della neoplasia primitiva non si traduce sempre in una prognosi infausta e non deve pertanto costringere a rinunce terapeutiche.

L'esperienza raccolta ha portato ad alcune conclusioni:

- un trattamento adeguatamente radicale della regione cervicale può risolvere definitivamente il problema regionale, purchè l'estensione ed i caratteri delle metastasi lo consentano;
- il mancato trattamento dell'area linfatica conduce ad un'evoluzione locale letale e molto sintomatica, indipendentemente e comunque a più breve distanza dalla possibile evoluzione della neoplasia primitiva;
- la neoplasia primitiva può anche non manifestarsi mai o farlo molto tardi, anche perché tanto piccola e nascosta da non poter essere identificata.

Ciò può valere, in misura assai diversa, per gran parte degli istotipi, ma è particolarmente evidente nei carcinomi squamocellulari, nei carcinomi papilliferi o follicolari, nei carcinomi indifferenziati, in quelli di tipo salivare, di prima manifestazione come metastasi nei linfonodi cervicali. In tutti questi casi, l'eventuale lesione primaria ha sede nel distretto cervico-facciale con frequenza variabile dal 60 all'85% dei casi e può essere trattata

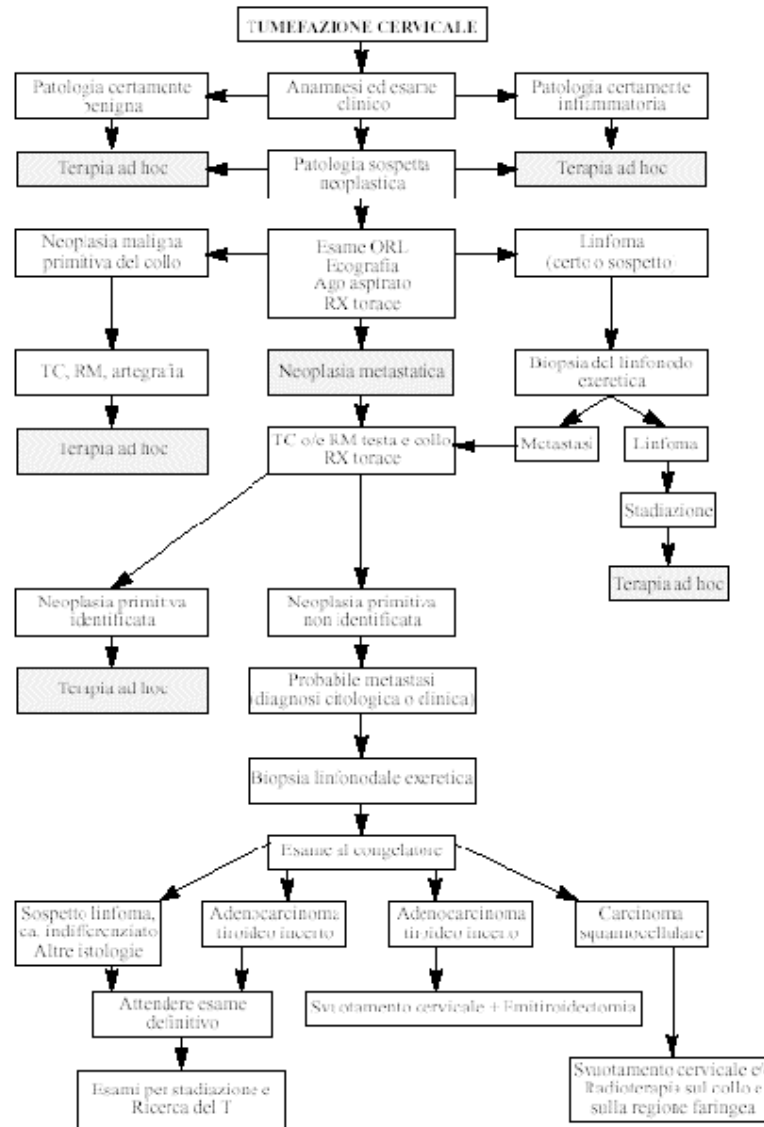
adeguatamente anche se non individuata, se vengono adottate adatte strategie e applicati i trattamenti opportuni.

Poiché l'evento accomuna tutte le tumefazioni del collo apparse in assenza di altri segni o sintomi e può corrispondere ad una vasta gamma di patologie, la sua incidenza ha un peso statistico rilevante ed apre la strada ad un iter diagnostico complesso basato su un algoritmo preciso (**v. schema**). Le sue prime fasi devono portare a distinguere tra patologia primaria extralinfonodale e patologia linfonodale primaria e secondaria. A ciò soccorrono l'anamnesi (sintomatologia, età), la semeiologia clinica palpatoria (sede, caratteristiche) e strumentale (ecografia, eventualmente TC e RM) cui si aggiunge soprattutto il contributo determinante della **citologia per agoaspirazione**. Il concetto ispiratore principale dell'iter diagnostico è quello di pervenire al momento terapeutico senza passare, se appena possibile, attraverso un atto chirurgico diretto, puramente diagnostico (biopsia) che, con l'unico vantaggio della rapidità, presenta il rischio potenziale di compromettere, in caso di patologia oncologica, l'esito del successivo atto terapeutico, soprattutto se questo dovrà essere chirurgico. Il rischio maggiore è l'inseminamento di cellule tumorali nel campo operatorio, cui si possono aggiungere difficoltà tecniche legate alle inevitabili reazioni tissutali.

Quando comunque necessaria a conclusione dell'iter diagnostico, la **biopsia linfonodale** deve consistere nella escissione completa dell'adenopatia e mai in prelievo incisionale, a meno che sia già stata esclusa la necessità di un intervento chirurgico (inoperabilità, altre indicazioni terapeutiche).

Una volta escluse altre patologie e inquadrata la natura secondaria linfonodale, il trattamento indicato corrisponde alla situazione regionale (loggia linfatica nel suo insieme) che va considerata come malattia primaria, invertendo l'impostazione concettuale propria delle neoplasie primitive del distretto cervico-facciale, e cioè il trattamento sistematico del tumore primario e quello profilattico della sua via di diffusione. L'inversione può comprendere sia l'asportazione chirurgica (tiroide) che la radioterapia di formazioni ritenute statisticamente più probabile sede di origine della neoplasia primitiva.

Nelle metastasi da carcinoma squamocellulare, il trattamento ottimale deve consistere, in generale, in uno svuotamento della loggia linfatica sede di metastasi, seguito da radioterapia transcutanea, includente il campo di svuotamento (secondo l'istologia pN) e le sedi maggiormente indiziate di primitività neoplastica.



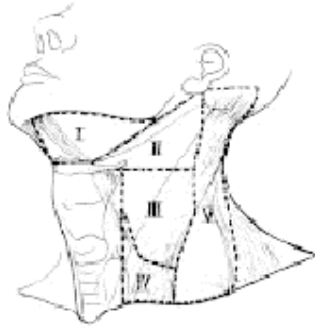
STADIAZIONE CLINICA TNM (UICC, 1997)

La classificazione clinica di ogni neoplasia nel singolo paziente mira ad includere il caso in categorie abbastanza omogenee per gravità (prognosi), in modo da poter confrontare tra loro, attraverso un linguaggio comune, i risultati ottenuti da vari trattamenti in Centri diversi e da fornire indicazioni terapeutiche. I criteri base per la classificazione possono variare da localizzazione a localizzazione a seconda del fattore prognostico più importante da considerare (dimensioni, sedi interessate, ecc.). Nel distretto cervico-facciale ciò si verifica in modo marcato, per cui la classificazione clinica del tumore primitivo viene riportata separatamente sede per sede. La classificazione clinica della **diffusione per via linfatica** ed ematica è invece al quanto uniforme.

La stadiazione è basata sugli esami già indicati al punto diagnosi di estensione, ricordando che *ispezione e palpazione sono cardini inderogabili*, mentre gli esami strumentali (ecografia, TC, RM, citologia per agoaspirazione, ecc.) non sono sempre ritenuti obbligatori per l'inclusione nell'uno o nell'altro stadio di T o di N. Tuttavia essi sono fortemente raccomandati e, spesso, utilizzati allo scopo. Poiché ciò può condurre alla creazione di raggruppamenti eterogenei ed inficiare l'attendibilità dei risultati di eventuali studi miranti a confrontare fra loro diverse modalità terapeutiche, è utile riportare in ogni singolo caso il grado di approfondimento (clinico 1, strumentale 2, patologico 3). Ciò è particolarmente importante nel caso di trattamenti radioterapici o/e chemioterapici in cui non sarà disponibile il riscontro istopatologico completo (pTNM).

La classificazione clinica delle **adenopatie** è basata su criteri essenzialmente dimensionali, con considerazione anche del numero e del lato (omo, contro, bilaterale). Essa è variata nei decenni (vi sono state 4 edizioni) e non si può dire neppure oggi del tutto soddisfacente. Infatti non tiene in considerazione fattori prognostici, quali fissità e livello, che possono essere anche più importanti di quelli considerati. Dalla stadiazione è progressivamente scomparso il criterio di "fissità", probabilmente per la difficoltà di definirne i gradi per mezzo di una valutazione che è esclusivamente clinica. Una graduazione del rilievo potrebbe avere effettivamente importanza prognostica, anche se vari studi hanno dimostrato la difficoltà di apprezzarne il peso relativo. E' tuttavia incontestabile l'esistenza di limiti assoluti all'operabilità quando le adenopatie risultano fisse nei piani profondi del collo oppure alla carotide. Tale situazione, che preclude a priori l'impiego immediato di un trattamento chirurgico radicale, rimette a terapie alternative la possibilità di controllo o di riconduzione nei limiti di una resezione chirurgica. In ogni modo, la fissità delle adenopatie costituisce un fattore prognostico innegabile, considerando che la sua presenza riduce dell'85% le probabilità di controllo, quantomeno locale, della metastasi linfonodale con mezzi non chirurgici. La classificazione è applicata a tutte le localizzazioni dei tumori cervico-facciali, indipendentemente dall'istologia, salvo che al carcinoma rinofaringeo, per il quale esiste una classificazione specifica (**v. pag. 47**).

La classificazione clinica generale delle adenopatie cervicali è stata rinnovata negli ultimi anni anche per quanto concerne la loro distribuzione nel contesto della rete di drenaggio, relativa alla localizzazione del tumore primitivo che può avere rapporti più o meno diretti con la rete. Si possono configurare gradi diversi di diffusione, in rapporto alla loro distanza dalla neoplasia originaria, suddivisi in livelli. Il livello considerato non corrisponde sempre in realtà ad un concetto di allontanamento dalla sede originaria della neoplasia in senso centripeto, ma fornisce un'idea generale della distribuzione delle adenopatie secondarie sufficientemente utile per una stadiazione appropriata, come proposto da Robbins e coll..



Classificazione clinica dei linfonodi regionali (UICC, 1997)

- Nx** I linfonodi regionali non possono essere valutati
N0 Assenza di metastasi linfonodali cliniche
N1 Metastasi in un solo linfonodo omolaterale, di 3 cm o meno nel suo maggiore diametro
N2a Metastasi in un solo linfonodo omolaterale, di dimensioni superiori a 3 cm ma non a 6 cm
N2b Metastasi in più di un linfonodo omolaterale, nessuno di dimensioni superiori a 6 cm
N2c Metastasi in linfonodi bilaterali o controlaterali, nessuna di dimensioni superiori a 6 cm
N3 Metastasi in un linfonodo di dimensioni superiori a 6 cm

Metastasi a distanza (M)

- Mx** Non possono essere valutate
M0 Assenza di metastasi
M1 Presenza di metastasi

A questa classificazione è d'uso, specialmente negli U.S.A., affiancare per comodità statistiche un raggruppamento per stadi:

Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio I	T1	N0	M0
Stadio II	T2	N0	M0
Stadio III	T3	N0	M0
	T1-2-3	N1	M0
Stadio IV A	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	Ogni T	N3	M0
Stadio IV B	Ogni T	N3	M0
Stadio IV C	Ogni T	Ogni N	M1

STADIAZIONE PATOLOGICA

TUMORE PRIMITIVO (PT)

È possibile in modo completo solo nei casi trattati chirurgicamente. In linea generale, la stadiazione patologica prevista dalla classificazione TNM (pTNM) prevede la sola conferma o modifica delle dimensioni o dell'invasione ossea, che può spostare "a posteriori" il caso da una categoria all'altra dello stadio T. Tuttavia essa può aggiungere una serie di informazioni utili sia a scopo prognostico, sia per programmare ulteriori trattamenti attraverso il rilievo di caratteristiche istopatologiche ritenute influenti sulla frequenza di metastatizzazione linfonodale (trattamenti precauzionali in casi cNO).

Il referto istopatologico deve contenere almeno le seguenti informazioni:

- istotipo
- grado di malignità (con vari criteri)
- estensione della neoplasia
- presenza di invasione vascolare o nervosa
- presenza di infiltrato linfocitario intra- e peri-tumorale
- stato dei margini di resezione chirurgica (se possibile, distanza del tumore dai margini).

LINFONODI (PN)

La stadiazione patologica delle aree di drenaggio linfatico è posta su due livelli di approfondimento.

1. Positività o negatività per mezzo della citologia su agoaspirato per campionamento. Questa metodica è impiegata frequentemente nei casi in cui è previsto un trattamento radioterapico o/e chemioterapico di prima scelta. Sensibilità e specificità del metodo vanno valutate in combinazione con altri esami come ecografia, TC e RM. In ogni modo non superano la soglia del 85-90% in caso di adenopatie clinicamente apprezzabili e sospette o certe per metastasi e del 75-85% in casi NO. Non è applicabile a tutti i linfonodi.

2. Esame istopatologico di tutti i linfonodi asportati in corso di svuotamenti chirurgici. Esso consente di valutare:

- presenza o assenza di metastasi
- numero dei linfonodi colonizzati
- sede (per livelli) delle metastasi
- presenza o assenza di estensione extracapsulare

STADIAZIONE MORFO-FUNZIONALE

Non esiste per i carcinomi cervico-facciali una vera e propria stadiazione morfo-funzionale. Tuttavia alcuni markers tumorali sono riconosciuti come reali fattori prognostici indipendenti. Per essi si rimanda al capitolo 4.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

1. Molinari R. L'approccio chirurgico al collo N0. In: L. Corbetta Ed. Problemi diagnostici e terapeutici del collo N0 nei carcinomi "chirurgici" della vie aerodigestive superiori. Relazione al XVII Congresso Naz.le AOOI, Sanremo 15-17 ottobre 1993. pp. 141-155.
2. Ravetto C. Citologia dei linfonodi. In: Rilke F. e Forni A., Citopatologia diagnostica. pp. 585-616, Piccin Editore, Padova, 1989.
3. Van Den Brekel M.W., Castelijne J.A., Otel M.V. et al. Occult metastatic neck disease: detection with ultrasound and US-guided fine needle aspiration cytology. *Radiology*, 180: 457-461, 1991.
4. Robbins KT, Medina J.E., Wolf G.T. et al. Standardizing Neck dissection terminology. Official report of the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 117: 601-605, 1991.
5. Sobin L.H., Wittekind C.H. (Eds.) TNM classification of malignant tumors. 5th Edition. John Wiley and Sons Inc., 1997.

6. PRINCIPI GENERALI DI TERAPIA

Il trattamento dei carcinomi della testa e del collo, si avvale, nelle diverse manifestazioni cliniche, di chirurgia, radioterapia e chemioterapia secondo protocolli unimodali o di associazione. In ogni caso questo comporta che la strategia terapeutica di questi tumori necessiti oggi di un approccio multidisciplinare da effettuarsi preferibilmente in centri dotati delle diverse competenze specialistiche.

In questo capitolo si esprimono semplicemente i principi generali, benefici e limiti delle diverse modalità terapeutiche, mentre i protocolli specifici per ogni localizzazione verranno esposti nei relativi paragrafi.

LA TERAPIA CHIRURGICA E I SUOI PRINCIPI

La rimozione per intero della neoplasia in tutte le sue componenti in atto è l'obiettivo di ogni intervento chirurgico con intenti di radicalità. Va detto che le caratteristiche del distretto stesso rappresentano una limitazione all'applicazione sistematica della chirurgia per le possibili menomazioni funzionali ed estetiche che ne derivano.

- La maggior parte dei carcinomi della testa e del collo **in stadio iniziale** può essere curata sia con intervento chirurgico che con radioterapia, ottenendo percentuali di controllo sovrapponibili per lesioni di pari dimensioni. La scelta della terapia, in questi casi, è influenzata da diversi fattori quali: i risultati estetici e funzionali, le condizioni generali del paziente, la preferenza dello stesso paziente.

In presenza di **neoplasie più estese**, l'indicazione al trattamento chirurgico diviene preminente per varie ragioni. Innanzitutto si riscontrano percentuali più alte di guarigione locale rispetto a quelle ottenibili con un trattamento radiante, soprattutto nel caso di neoplasie profondamente infiltranti. Anche perchè i progressi della chirurgia plastica ricostruttiva hanno consentito di ridurre notevolmente le menomazioni estetiche e funzionali conseguenti a interventi chirurgici demolitivi. Il tutto va comunque considerato alla luce di un corretto bilancio tra i risultati oncologici e funzionali.

Il concetto di **radicalità chirurgica** va applicato, laddove possibile, all'intera malattia neoplastica tecnicamente aggredibile e all'unità "tumore primitivo-rete linfatica".

È necessario poter stabilire a priori i margini di resezione con elevata probabilità di cadere in tessuto sano, tenendo conto di alcuni fattori quali l'istologia, la modalità di crescita e di invasione nei tessuti circostanti, la presenza o meno di barriere anatomiche o di vie preferenziali per la diffusione neoplastica, le possibilità ricostruttive e le modalità di trattamento dei campi laterocervicali.

Il risultato oncologico va sempre perseguito insieme ad un adeguato risultato funzionale. Ciò presuppone che l'indicazione chirurgica demolitiva venga sempre associata, laddove possibile, ad un tempo ricostruttivo.

Le tecniche ricostruttive possono avvalersi di svariate metodiche: lembi di vicinanza, lembi peduncolati o lembi liberi. La scelta fra le varie metodiche dipende dalla sede della lesione primitiva, dall'entità della resezione, dalle condizioni generali e locali del paziente.

PROBLEMA LINFONODALE

La facilità e precocità di invasione della rete linfatica rende ragione della frequente diffusione regionale per questa via propria dei tumori maligni epiteliali del distretto cervico-facciale. La frequenza della diffusione linfatica ha comportato nei decenni la messa a punto di procedimenti tecnici e di accorgimenti strategici rivolti a controllarla.

I procedimenti tecnici sono rivolti alla possibilità di ottenere la radicalità chirurgica regionale, più o meno indipendentemente dal tipo e dalla sede del tumore primitivo.

Gli accorgimenti strategici derivano dalla necessità di considerare unitariamente la rilevanza statistica della diffusione linfatica con le relative linee preferenziali di diffusione. A differenza degli interventi sul tumore primitivo, ben diversi da localizzazione a localizzazione, quelli eseguibili sulle aree linfatiche sono ormai standardizzati e riconducibili a pochi modelli, indipendentemente dalla sede del tumore. Possono variare le indicazioni, ma non le tecniche, che vengono qui illustrate.

TECNICHE CHIRURGICHE PER LE AREE LINFATICHE

Svuotamento radicale tradizionale demolitivo

Esso comporta, oltre alla rimozione dell'intera rete linfatica di uno dei lati del collo, il sacrificio del muscolo sternocleidomastoideo, della vena giugulare interna e del nervo accessorio spinale. Trova indicazione in presenza di adenopatie di diametro massimo superiore a 3 cm o fisse o di adenopatie multiple (più di 3). In caso di necessità può essere allargato ad altre strutture coinvolte nel processo neoplastico (carotide esterna, nervo ipoglosso, muscoli del piano profondo del collo, cute). Di norma non è eseguibile bilateralmente nella stessa seduta operatoria per le possibili complicanze immediate.

Svuotamento funzionale classico

Comporta nella sua realizzazione la dissezione ed asportazione delle fasce cervicali e del loro contenuto linfonodale, con la conservazione della vena giugulare interna, del muscolo sternocleidomastoideo e del nervo accessorio spinale. Può essere eseguito bilateralmente nella stessa seduta senza complicazioni immediate, anche nel caso sia necessario il sacrificio della vena giugulare interna di un lato. Lo svuotamento funzionale classico è indicato in assenza di adenopatie clinicamente apprezzabili o in presenza di adenopatie di dimensioni inferiori a 3 cm, mobili ed in genere in numero non superiore a 3.

Svuotamento selettivo

A differenza dello svuotamento funzionale classico completo, che prevede la rimozione di tutta la rete linfatica presente nelle varie regioni del collo (livelli

dal I al V secondo Robbins), lo svuotamento selettivo comporta la dissezione dei livelli statisticamente a maggior rischio di metastatizzazione linfatica. Per la cavità orale i livelli in questione sono il I, II, e III (sopraomoioidi), per la laringe il II, III, IV. L'indicazione essenziale per questo tipo di svuotamento è l'assenza di adenopatie palpabili. Come per lo svuotamento funzionale completo, quello selettivo può e deve essere eseguito bilateralmente in caso di localizzazione mediana o paramediana del tumore primitivo.

Indicazioni tattiche

Gli svuotamenti possono venire eseguiti separatamente o simultaneamente al trattamento del tumore primitivo. Il trattamento separato si ha tipicamente in caso di comparsa di metastasi tardiva in colli inizialmente non trattati, oppure nel caso in cui, per vari motivi, lo svuotamento venga volutamente differito.

Gli svuotamenti simultanei vengono sempre associati agli interventi sul tumore primitivo possibilmente in monoblocco, realizzando così il concetto di simultaneità terapeutica, cronologica e spaziale.

LA RADIOTERAPIA E I SUOI PRINCIPI

La radioterapia (RT), nelle sue due principali modalità tecniche: radioterapia transcutanea e brachiradioterapia interstiziale è una modalità di cura dei tumori di tipo loco-regionale come la chirurgia. Essa viene usata, infatti, nel trattamento del tumore primitivo e delle sue provate o probabili diffusioni contigue o linfatiche.

Lo scopo di un trattamento radiante è determinare la morte per danni non riparabili delle cellule tumorali presenti nell'area irradiata. Si tratta di un evento probabilistico che, a differenza dell'ablazione chirurgica, mantiene in situ, per un certo periodo di tempo, l'intera popolazione cellulare iniziale, costituita però da cellule morte. Da quest'ultimo contingente e dalla sua entità dipendono le probabilità di successo definitivo della RT.

Se nelle neoplasie in stadio iniziale l'indicazione radioterapica è frequentemente sovrapponibile a quella chirurgica, come abbiamo già ricordato, nelle forme avanzate essa trova indicazione nell'ambito di trattamenti multimodali.

La risposta dei tumori maligni epiteliali della testa e del collo è strettamente influenzata da molteplici fattori legati sia alle caratteristiche cliniche dei pazienti (età, abitudini di vita, patologie concomitanti) che al tipo del tumore trattato (stadio, sede, grading istologico, morfologia e biologia). La probabilità di ottenere una cura definitiva con la radioterapia convenzionale esclusiva è circa del 90% per tumori di piccole dimensioni e del 25-40% per i tumori voluminosi o adesi a muscolo, osso limitrofo o con estese linfadenopatie cervicali. Per quanto riguarda la sede del tumore primitivo, le lesioni limitate alla laringe glottica hanno una elevata possibilità di essere curate (95%), seguite dai tumori del rinofaringe (70%), della laringe sopraglottica (60%) e dell'orofaringe (60%). Risultati più scarsi sono ottenuti nei tumori avanzati del cavo orale (35%) e dell'ipofaringe (20%).

RADIOTERAPIA ADIUVANTE

La radioterapia intesa come trattamento adiuvante dopo un intervento chirurgico eseguito con finalità radicale, rappresenta una precisa indicazione nei tumori in fase avanzata. Il suo impiego è consigliato quando è alto il rischio di ricaduta locale post-chirurgica, come nel caso di evidenza sul pezzo operatorio di margine di resezione infiltrato da tumore o di invasione neoplastica extracapsulare dopo asportazione di linfadenopatie metastatiche. Le dosi necessarie per il controllo della malattia microscopica variano con il tipo e la sede del tumore, ma sono di regola inferiori a quelle necessarie per il controllo della malattia macroscopica.

TOSSICITÀ RADIOINDOTTA

Il progresso tecnologico in radioterapia (impiego di TC-simulatore per la definizione del volume bersaglio, elaborazione computerizzata del piano di trattamento, collimazione personalizzata dei fasci di radiazioni) ha sicuramente contribuito a ridurre la tossicità acuta, subacuta e tardiva indotta dal trattamento radiante e, di conseguenza, permette di erogare in sicurezza dosi più elevate al tumore.

La tossicità acuta dipende dalle sedi tumorali trattate e dalle tecniche di irradiazione scelte ed è frequentemente rappresentata da mucosite, disgeusia e iposcialia, che compaiono dopo 2-3 settimane di trattamento e possono persistere anche a lungo. Le abitudini igienico-alimentari del paziente durante il trattamento condizionano sicuramente la tolleranza alle radiazioni, che è infatti ridotta nel caso di dedizione al fumo, di abuso di alcool o di ipoalimentazione. Il supporto nutrizionale, ora impostato di routine già all'inizio del trattamento radioterapico e non solo alla comparsa degli effetti collaterali acuti (ad esempio, disfagia grave), permette di mantenere stabile il peso corporeo del paziente durante il trattamento, senza gravi squilibri calorici e metabolici. Le complicanze a distanza (fibrosi sottocutanee, neuriti, mieliti) sono oggi rare, se si impiegano tecniche e dosi corrette.

In particolare la valutazione, prima dell'inizio del trattamento radiante, della situazione dentaria con cura conservativa o estrazione preventiva di denti cariati, e l'impiego durante il trattamento di gel fluorurati hanno notevolmente ridotto il rischio di insorgenza di paraodontopatie e la conseguente comparsa tardiva di processi osteonecrotici radioindotti.

LA CHEMIOTERAPIA E I SUOI PRINCIPI

Il ruolo storico della chemioterapia nelle neoplasie cervico-cefaliche è rappresentato dal trattamento palliativo della malattia avanzata. Più recentemente, il trattamento chemioterapico è stato introdotto anche nella malattia localmente avanzata non pre-trattata, combinato con le terapie loco-regionali secondo differenti sequenze.

MALATTIA RECIDIVATA E/O METASTATICA

La scelta della strategia terapeutica per i pazienti con neoplasie del distretto cervico-facciale recidivanti dopo trattamento chirurgico e/o radiante o metastatiche, deve essere fatta in funzione dell'obiettivo terapeutico che ci si prefigge e delle caratteristiche dei pazienti. Poiché i risultati ottenibili con i trattamenti chemioterapici non possono ancora essere considerati soddisfacenti, è auspicabile che si proponga ai pazienti di partecipare a studi

clinici sperimentali. Ove questo non fosse possibile la prima scelta che si pone è quella se proporre o meno un trattamento chemioterapico. Infatti, attualmente l'obiettivo della terapia in queste situazioni è la palliazione dei sintomi e il miglioramento della qualità di vita del paziente.

In generale, in assenza di controindicazioni al trattamento antitumorale, il trattamento chemioterapico può essere sempre proposto in pazienti non pretrattati con chemioterapia. Al contrario, nei pazienti pre-trattati, la scelta di riproporre chemioterapia alla progressione di malattia è molto più opinabile e dovrebbe essere limitata a pazienti che hanno ottenuto un beneficio (riduzione del volume di malattia e miglioramento della qualità di vita) dal primo trattamento.

Per quanto riguarda il tipo di chemioterapia da proporre, esiste una buona evidenza che la polichemioterapia con platino e fluorouracile è più efficace dei singoli agenti nell'indurre remissioni cliniche. Quindi questo è il regime di riferimento per trattare pazienti non inseriti in studi clinici. La combinazione di cisplatino e fluorouracile prevede la somministrazione del cisplatino alla dose di 100 mg/m² in infusione di 1 o 2 ore (preceduta e seguita da appropriata idratazione) e la somministrazione del fluorouracile alla dose di 1000 mg/m²/die in infusione continua di 4 o 5 giorni (96, 120 ore). I principali effetti collaterali di questo regime sono imputabili al cisplatino, che deve essere somministrato da persone esperte.

La monochemioterapia con methotrexate settimanale rimane il regime di riferimento per tutti quei pazienti giudicati non in grado di tollerare la combinazione di cisplatino e fluorouracile.

CHEMIOTERAPIA IN COMBINAZIONE CON I TRATTAMENTI LOCO-REGIONALI DI PRIMA LINEA

Chemioterapia neo-adiuvante

Si intende per chemioterapia neoadiuvante il trattamento antitumorale che viene somministrato prima della terapia loco-regionale definitiva.

I risultati degli studi clinici randomizzati fino ad ora pubblicati sulla chemioterapia neo-adiuvante non sono stati in grado di dimostrare vantaggi in sopravvivenza indotti da questa metodica rispetto al solo trattamento loco-regionale. I dati disponibili però concordano sulla capacità della chemioterapia neo-adiuvante di ridurre in maniera statisticamente significativa le metastasi a distanza. Conseguentemente, la chemioterapia neo-adiuvante potrà verosimilmente svolgere un ruolo nell'incremento della sopravvivenza quando sarà possibile garantire un miglior controllo loco-regionale, la cui carenza, al momento, rappresenta la causa di morte più comune in questa patologia. Benché il miglioramento della sopravvivenza al momento non sia dimostrabile, tutti i dati esistenti escludono che la chemioterapia neo-adiuvante possa rappresentare un fattore di rischio per i pazienti. Allo stato attuale non esiste indicazione all'uso routinario della chemioterapia neo-adiuvante se non all'interno di studi clinici.

Chemioterapia adiuvante

Con il termine di chemioterapia adiuvante si indica la somministrazione della chemioterapia al termine dei trattamenti locali primari. Gli obiettivi principali

che sostengono l'uso della chemioterapia adiuvante (CTA) alla chirurgia e/o alla radioterapia, sono quelli di eradicare la malattia locale microscopica e le metastasi a distanza. La CTA trova pertanto la sua ideale collocazione nei pazienti ad alto rischio di recidiva (linfonodi metastatici multipli, invasione extra-capsulare linfonodale, trombosi vasali, infiltrazione perineurale) e deve essere basata su farmaci attivi somministrati a dosi ottimali, in stretta vicinanza o in concomitanza del trattamento locale. Tuttavia non è stato osservato un sicuro vantaggio in sopravvivenza quando la CTA è stata testata in studi randomizzati.

Allo stato attuale delle conoscenze, l'impatto della CTA appare modesto e non indicato al di fuori di studi clinici controllati.

TRATTAMENTI CHEMIO-RADIOTERAPICI INTEGRATI

Rappresentano la combinazione di trattamento medico citostatico e radioterapico, che supera il concetto di "radiosensibilizzazione". Si parla invece di chemio-radioterapia integrata quando entrambe le modalità sono utilizzate in maniera "sincrona" a dosi e scheduling di per sé attivi, con lo scopo di aggiungere alle rispettive azioni anche un terzo meccanismo citocida risultante dalla interazione fra le due metodiche. Rientrano quindi nel concetto di chemio-radioterapia integrata i trattamenti "simultanei" o "alternati".

Poiché la metodica in oggetto supera la semplice somma delle attività rispettive di chemioterapia e radioterapia questi trattamenti sono gravati da importanti effetti collaterali. Questi trattamenti sono indicati in neoplasie avanzate non altrimenti curabili e in protocolli miranti alla preservazione d'organo.

Per quanto riguarda l'attività terapeutica, i risultati degli studi randomizzati sono relativamente omogenei in termini di aumento della percentuale di risposte complete e di aumento della sopravvivenza libera da malattia, mentre risultano ancora discordanti i dati sull'aumento della sopravvivenza assoluta, anche se gli studi più recenti, pubblicati dopo il 1990, sembrano orientare verso una maggiore efficacia della chemio-radioterapia integrata rispetto alla sola radioterapia, anche in termini di sopravvivenza assoluta.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

1. Levendag P.C., et al. Local tumor control in radiotherapy of cancer in the head and neck. *Am. J. Clin. Oncol.*, 19: 469-477, 1996.
2. Molinari R., et al. Principi di chirurgia. In "Medicina Oncologica", G. Bonadonna, G. Robustelli della Cuna (Eds.), 5a edizione, Masson, Milano, 259-272, 1994.
3. Byers R.M., et al. The prognostic and therapeutic value of frozen section determinations in the surgical treatment of squamous carcinoma of the head and neck. *Am. J. Surgery*, 136: 525-528, 1989.
4. Laramore G.E. (Editor). *Radiation Therapy of Head and Neck Cancer*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 1989
5. Hilaris S.B., Tchelebi A.E., Moorthy C.R. Interstitial brachytherapy in head and neck tumors. In "International Radiation Therapy", R. Sauer (Ed.), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 145-152, 1991
6. Merlano M., Benasso M., Cavallari M., et al. Chemotherapy in Head and Neck Cancer. *Oral Oncol, Eur. J. Cancer*, 30: 283-289, 1994
7. Bachaud JM., Cohen-Jonathan E., Alziem C., et al. Combined post-operative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: Final Report of a randomized trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 36: 999-1004, 1996.
8. Al-Sarraf M., Pajak TF., Byhardt RW., et al. Post-operative radiotherapy with concurrent cisplatin appears to improve locoregional control of advanced resectable head and neck cancers: RTOG 88-24. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 37: 777-782, 1997.
9. Tubiana M. The 1987 Franz Buschke lecture. The role of RT in the treatment of chemoresponsive tumors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 16: 763-774, 1989.
10. Merlano M., Benasso M., Corvò R., et al. Five-year update of a randomized trial of alternating radiotherapy and chemotherapy compared with radiotherapy alone in treatment of unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. *J. Natl. Cancer Inst.*, 88: 583-589, 1996.
11. Al Sarraf M., Hussein M. Head and neck cancer: present status and future prospects of adjuvant chemotherapy. *Cancer Invest.*, 13: 41-53, 1995.
12. Munro AJ. An overview of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *Brit. J. Cancer*, 71: 83-91, 1995.
13. Merlano M., Vitale V., Rosso R., et al. Treatment of advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck with alternating chemotherapy and radiotherapy. *New Engl. J. Med.*, 327: 1115-1221, 1992.
14. Adelstein DJ., Saxton JP., Lavertu P., et al. A phase III randomized trial comparing concurrent chemotherapy and radiotherapy with radiotherapy alone in resectable stage III and IV squamous cell head and neck cancer: preliminary results. *Head Neck*, 19: 567-575, 1997.
15. Brizel DM., Albers ME., Fisher SR., et al. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *New Engl. J. Med.*, 338: 1798-1804, 1998
16. Al Sarraf M., LeBlanc M., Giri PG., et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J. Clin. Oncol.*, 16: 1310-1317, 1998.

17. Bourhis J., Pignon JP., Designè L., et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): loco-regional treatment vs same treatment + chemotherapy (CT). Proc. Of ASCO, 1998 (abs. 1486).

7. CAVO ORALE

La patologia neoplastica del cavo orale è più frequente di quanto si ritiene, soprattutto nel sesso maschile, ha connotazioni epidemiologiche particolari e la sua incidenza è andata significativamente aumentando negli ultimi decenni. Se la mortalità è aumentata meno significativamente è probabilmente merito di una maggiore efficacia dei trattamenti e di una, seppur modesta, precocizzazione della diagnosi. In quest'ultimo campo ancora molto resta da fare, considerando da un lato la possibilità di una prevenzione primaria e secondaria (alcolismo e tabagismo) dall'altro la relativamente facile accessibilità della regione alla diagnosi ispettiva e palpatoria. Per quanto riguarda il trattamento dei tumori maligni di questa regione sono applicabili svariate metodiche sia chirurgiche che radioterapiche o combinazioni delle due.

RICHIAMI ANATOMICI

- labbro inferiore e superiore (prolabio e mucosa vestibolare)
- gengive inferiore e superiore (bordi alveolari)
- pavimento orale anteriore e laterale
- lingua mobile (2/ 3 anteriori, cioè endoorali)
- guancie (mucosa geniena, compreso il trigono retromolare)
- il palato duro



Il cavo orale ha struttura molto accidentata ed è tappezzato da mucosa rivestita da epitelio stratificato, che è la sede di origine del 90% dei tumori maligni di questa regione. I rapporti della mucosa con le strutture sottostanti (muscoli, periostio e osso) sono estremamente importanti nel condizionare la progressione locale delle neoplasie, la possibilità tecnica di applicazione delle varie terapie, i risultati oncologici, le conseguenze dei trattamenti sia chirurgici sia radioterapici, le possibilità di ripristino dei danni. Il massimo rilievo è assunto in questo senso dalle formazioni ossee: bordi alveolari, mandibola e palato duro, la cui asportazione può comportare importanti deficit funzionali ed estetici e condizionare alcune scelte terapeutiche o, in alternativa, la prognosi.

La frequenza di localizzazione dei carcinomi nelle diverse sottosedì varia notevolmente da Paese a Paese. In India, dove l'incidenza è molto elevata per l'abitudine a masticare tabacco e betel in varie forme, la localizzazione più frequente è quella alla mucosa geniena, alle gengive e ai fornici. In Europa e specificatamente in Italia le sottosedì più colpite, dopo il labbro inferiore, sono la lingua (30%) e il pavimento orale (16%).

EZIOPATOGENESI

Buona parte dei carcinomi del cavo orale insorge su manifestazioni già note come stati precancerosi (leucoplachie, eritroplasia, lichen, fibrosi sottomucosa). Approssimativamente tale quota può essere stimata fra il 15 ed il 40%.

Lesioni precancerose

Classificazione clinica

- Leucoplachia
- Eritroplachia
- Cheratosi palatale associata a fumo di tabacco

Classificazione istologica

- Displasia dell'epitelio squamoso
- Carcinoma in situ
- Cheratosi attinica (labbro)

La degenerazione può avvenire anche dopo molti anni (15-30) ed è tanto più probabile quanto minore è l'età di comparsa. Oltre ad alcolismo e tabagismo e alle precancerosi, altri fattori etiopatogenetici sono stati identificati: microtraumi da malformazioni dentarie (rari in assoluto, predominanti in soggetti più giovani) o da dentature malconce e da protesi alterate o non ribasate (frequenti in soggetti anziani). In buona parte dei casi un meccanismo patogenetico specifico non può essere identificato.

SINTOMATOLOGIA E PRESENTAZIONE CLINICA

La presenza di una neoplasia del cavo orale è in genere avvertita dal paziente in fase relativamente precoce, per algie, bruciori, senso di corpo estraneo, sanguinamento. I disturbi soggettivi sono troppo spesso sottovalutati dal paziente e spesso misconosciuti dal medico di prima consultazione. Questi sovente è indotto ad indirizzare il paziente, dopo terapie infruttuose, a specialisti non adeguati (dermatologo, odontostomatologo), la cui competenza in campo oncologico cervico- facciale è molto spesso generica. Per l'esperto, la diagnosi è possibile (palpazione) nel 90% dei casi e l'esame istologico su biopsia è risolutivo nel 98% dei casi. Assai meno affidabile è l'esame citologico su striscio, che per di più non consente precisazioni istologiche (istotipo, grading).

Il carcinoma del cavo orale esordisce frequentemente come lesione superficiale micropapulare, ma tende rapidamente ad ulcerarsi e ad infiltrare le strutture sottostanti (muscolatura, periostio, osso). L'aspetto clinico più comune è quello di una ulcerazione a bordi rilevati e duri, con fondo carnosso irregolare. Non sono rare le forme erosive superficiali, finemente granulose, specialmente comuni come degenerazioni di precancerosi.

L'invasione della rete linfatica è piuttosto precoce e prelude alla diffusione ai linfonodi del collo. Questa si verifica con frequenza variabile secondo la localizzazione, anche in caso di tumori primitivi relativamente limitati. Oltre che dalle dimensioni del tumore primitivo, la frequenza delle metastasi linfonodali dipende anche da alcune sue caratteristiche istologiche (spessore, grado di malignità, invasione perineurale). La diffusione per via linfatica avviene generalmente in modo progressivo, a partire dai linfonodi più prossimi al tumore primitivo per continuarsi in quelli giugulari medi ed

inferiori. Non sono rare però le localizzazioni primarie in questi ultimi linfonodi.

Nei più rari carcinomi ad origine da ghiandole salivari, l'esordio è in genere nodulare, lo sviluppo è per lo più accrescitivo, a decorso relativamente lento. Queste neoplasie possono apparire clinicamente ben delimitate, anche se l'esame istologico ne dimostra costantemente la natura infiltrativa.

ANATOMIA PATOLOGICA

Nella cavità orale il tipo istologico prevalente è il carcinoma squamocellulare che insorge nelle mucose di rivestimento e costituisce il 90% dei tumori maligni. Il carcinoma squamoso si presenta con vari gradi di differenziazione anche se in questa sede prevalgono aspetti di buona differenziazione. Viene riportata la classificazione WHO dei tumori del cavo orale che comprende anche gli istotipi meno comuni.

Classificazione istologica dei tumori epiteliali maligni della mucosa orale secondo WHO (Pindborg, 1997)

- Carcinoma squamocellulare
- Carcinoma verrucoso
- Carcinoma basosquamoso
- Carcinoma squamoso adenoide
- Carcinoma a cellule fusate
- Carcinoma adenosquamoso
- Carcinoma indifferenziato
- Carcinomi di ghiandole salivari minori

DIAGNOSI

È basata sull'esame clinico ispettivo e palpatorio, con misurazione accurata delle dimensioni (diametro maggiore) e valutazione dell'infiltrazione. L'esame clinico è sufficiente per lesioni di dimensioni inferiori a 3 cm. e senza rapporti con strutture ossee. In caso contrario sono indicati esami strumentali come:

- ortopantomografia
- TC o RM

Una volta definita la natura neoplastica maligna, la stadiazione deve essere completata con:

- esame radiografico del torace
- panendoscopia (raccomandata ma non obbligatoria)

La diagnosi di natura va formulata con biopsia diagnostica, che non deve alterare la configurazione della lesione. È da proscrivere la biopsia-exeresi: se la lesione sospetta è piccola (≤ 1.5 cm) è preferibile un'ampia exeresi, tale da risultare sicuramente radicale qualunque sia la diagnosi definitiva. Per lo studio delle aree linfatiche si rinvia al Capitolo 5a.

STADIAZIONE DEL TUMORE PRIMITIVO

È fondata sulla classificazione TNM della UICC, 1997.

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 2-	4 cm
T3	Tumore	la cui dimensione massima	supera	i 4 cm
T4	Tumore che invade strutture adiacenti, come la corticale ossea, la muscolatura profonda della lingua, il seno mascellare, la cute			

MODALITÀ TERAPEUTICHE

Terapia chirurgica

L'armamentario chirurgico si avvale, oltre che dei mezzi tradizionali, anche della radiazione laser, della elettrochirurgia (elettroexeresi ed elettrocoagulazione) e della criochirurgia (congelamento in situ). L'impiego di questi ultimi mezzi è riservato a lesioni esclusivamente superficiali oppure, se infiltranti, di limitata estensione. Elettrocoagulazione e criochirurgia non consentono una verifica istologica né lo studio dei margini di resezione e pertanto non sono consigliabili.

Relativamente alla **chirurgia convenzionale** è importante sottolineare che in ragione delle attuali possibilità di ricostruzione sono caduti molti limiti di resecabilità chirurgica. I rapporti con strutture ossee contigue comportano la necessità di sacrificare in parte o per intero formazioni ossee adiacenti alla neoplasia, quali la mandibola, il bordo alveolare superiore, il palato duro. Tuttavia è oggi molto spesso programmabile, sia pur in ambienti chiaramente specialistici, una loro sostituzione con innesti o trapianti autogeni o con materiali allogenici. È possibile un ampio arco di opzioni fra differenti procedimenti di ricostruzione. È pertanto da proscrivere la definizione di "devastanti" riferita agli interventi maggiori sulla cavità orale. Tale termine induce spesso al rifiuto dell'intervento da parte del paziente (o dei parenti) ed è usato altrettanto spesso da sanitari che non hanno mai visto ciò che in realtà può ottenere la moderna chirurgia ricostruttiva.

Definendo le tecniche chirurgiche, si rammenta che exeresi limitate sono per lo più possibili ed indicate solo per lesioni di dimensioni <1,5 cm. Per lesioni più estese sono indicate alcune precise tecniche "demolitiva" che comprendono la emiglossectomia, la eviscerazione pelvi- buccale anteriore, la resezione linguale o pelvi- linguale laterale per via transmandibolare ricostruttiva o demolitiva, le resezioni ossee del bordo alveolare superiore, del palato duro, del bordo alveolare inferiore e della mandibola.

Le conseguenze di tutti questi interventi possono coinvolgere in maniera variabile le differenti funzioni cui sono deputate le strutture del cavo orale. Esse sono minime e clinicamente trascurabili in caso di resezioni limitate, per assumere un'importanza crescente in rapporto all'entità delle demolizioni. Ovviamente l'ampiezza della demolizione chirurgica è proporzionale alla gravità della malattia, ovvero in primo luogo alla sua estensione.

Terapia radiante

Tra le neoplasie del distretto cervico- cefalico, sono soprattutto quelle del cavo orale che trovano frequente indicazione alla brachiterapia interstiziale (BRT) in ragione della loro accessibilità alle manovre manuali relative al posizionamento dei preparati radioattivi. La BRT - con sorgenti filiformi di Iridio 192 - è generalmente applicata alle neoplasie di dimensioni limitate e purchè la loro distanza dall'osso mandibolare non sia inferiore a 0,5 cm. In tutte le altre situazioni, ovvero neoplasie estese, profondamente infiltranti e/o contigue all'osso, il trattamento radiante può essere realizzato solo con fasci esterni di fotoni di alta energia (ERT) ed è possibile l'esecuzione combinata tra ERT e BRT. Le radiazioni abitualmente impiegate possono essere sia i raggi X emessi da un acceleratore lineare di energia di regola non superiore a 6- 8 MV, sia le radiazioni γ del Cobalto. L'irradiazione con fasci esterni comporta sempre il coinvolgimento nel volume di trattamento di strutture ossee e dentarie. La moderna tecnica radioterapeutica tuttavia consente oggi di realizzare volumi di irradiazione contenuti, in modo da realizzare un buon risparmio dei tessuti sani circostanti la neoplasia. Le dosi curative devono essere sufficientemente elevate, dell'ordine di 65- 70 Gy. Lo standard terapeutico prevede l'adozione di un frazionamento convenzionale della dose radiante, ovvero una frazione al giorno, per cinque giorni alla settimana per circa sette- otto settimane complessive e, preferibilmente, continuative. La maggior parte dei trattamenti può essere condotta in regime completamente ambulatoriale. Alla radioterapia si associano effetti collaterali "tipici" sia acuti (mucosite, disfagia anche grave) sia tardivi (xerostomia, in primo luogo). Le complicanze più comuni sono le alterazioni dentarie, particolarmente gravi (fino all'osteonecrosi mandibolare) quando non si provveda ad un'accurata toilette dentaria pre- trattamento.

La radioterapia viene frequentemente impiegata come trattamento complementare alla chirurgia (radioterapia post- operatoria). In questa veste l'irradiazione si è dimostrata in grado di ridurre l'incidenza delle riprese loco-regionali di malattia. Vi è comunque un generale consenso sull'applicazione di tale strategia nei casi con fattori prognostici sfavorevoli, quali il volume tumorale, la mancata radicalità macro- o microscopica, le resezioni marginali al tumore, la presenza di metastasi linfonodali multiple o con rottura capsulare. Dosi e volumi di irradiazione sono personalizzati, ovvero valutati di volta in volta in ragione della situazione post- chirurgica (residuo macro- o microscopico), dell'estensione probabile della malattia residua, del rischio di tossicità. Quest'ultimo è in genere più elevato rispetto alla sola chirurgia o alla sola radioterapia. Per tale motivo l'integrazione della chirurgia con radioterapia deve essere limitata a casi accuratamente selezionati sulla scorta dell'esperienza degli specialisti.

PROGRAMMAZIONE TERAPEUTICA

Tumore Primitivo

Neoplasie di limitata estensione (fino a 1,5 cm). Le opzioni terapeutiche sono la chirurgia e la BRT (laddove disponibile). La scelta fra le due modalità è condizionata dal diametro massimo della lesione, dalla sede e dall'estensione della componente infiltrante della stessa e dai rapporti con l'osso. Le probabilità di guarigione sono simili per chirurgia e BRT. Poiché è generalmente possibile una resezione transorale senza conseguenze funzionali significative, il trattamento chirurgico dovrebbe essere generalmente preferito. La possibilità dell'esame istologico del pezzo operatorio dà inoltre utili informazioni sulla biologia del tumore.

Neoplasie di diametro massimo 1, 5 - 3 cm e con componente infiltrante <1 cm. Per questi tumori, purché con adeguata distanza dall'osso, il risultato funzionale finale è generalmente migliore con la BRT, che dovrebbe pertanto essere il trattamento di prima scelta. La chirurgia resta riservata a quelle lesioni situate in posizioni inadatte alla BRT.

Neoplasie di diametro massimo 3 cm o con componente infiltrante >1 cm. La chirurgia è il trattamento di scelta. Il tipo di intervento necessario varia a seconda della posizione ed estensione della neoplasia.

Neoplasie T3- T4. Occorre distinguere fra pazienti operabili ed inoperabili. L'operabilità implica in primo luogo la reseccabilità della neoplasia, dove per reseccabilità si intende la possibilità, a priori valutata da un chirurgo esperto, di asportare la malattia in modo macroscopicamente completo, senza necessità di sacrificare strutture vitali per il paziente (es. asse vascolare del collo), o strutture la cui assenza comporti una qualità di vita inaccettabile. Anche in presenza di una neoplasia reseccabile, il paziente può risultare inoperabile per ragioni mediche che comportino un proibitivo rischio chirurgico (difficile peraltro valutare il valore soglia di accettabilità per questo rischio in pazienti con una malattia di per sé mortale se non trattata o trattata in modo inadeguato).

Pazienti operabili. La chirurgia è il trattamento di scelta, poiché è quello che indiscutibilmente garantisce le maggiori probabilità di cura. L'approccio chirurgico richiede, di regola, vie combinate e un tempo ricostruttivo con opportuni lembi deve essere quasi sempre previsto. È ragionevole proporre un trattamento radiante post- operatorio. Nei pazienti inoperabili, il trattamento chemio- radioterapico associato (sincrono o alternato) è ritenuto da molti il migliore, quando le condizioni del paziente lo consentono.

COMPONENTE LINFONODALE

Assenza di adenopatie (cNO)

Nessun trattamento se possibile un controllo clinico (mensile 1° anno, bimestrale 2° anno, trimestrale 3° anno, poi semestrale), nelle situazioni seguenti:

labbra	T1	(T2	secondo	es.	istologico)
gingiva	superiore	e	palato	duro	T1, T2
gingiva			inferiore		T1
pavimento	orale	T1,	se	trattato	con BRT
lingua	T1 se trattato con exeresi transorale (secondo es. istologico: margini ecc.)				

Trattamento precauzionale in tutti gli altri casi,

- con chirurgia (svuotamento funzionale o selettivo) se il T è trattato con intervento che richieda una via di accesso transcervicale (interventi in monoblocco) oppure se è trattato con BRT,
- con ERT (50- 60 Gy in 5- 6 sett. con frazionamento convenzionale) se T o il suo letto richiedono un trattamento con ERT in partenza o a seguito di intervento chirurgico transorale,
- con eventuale combinazione chirurgia + ERT, in casi N + R +.

Presenza di adenopatie (cN 0)

Trattamento *obbligatorio*
 Con chirurgia (svuotamento radicale o funzionale) se T operabile in monoblocco, con ERT postoperatoria (50-60 Gy in 5- 6 sett.) se N+ R+ o se >3 pN + R -.
 Con ERT (64- 70 Gy in 6- 7 sett.) se T è trattato con ERT, ed eventuale chirurgica di recupero.

Indicazioni o opzioni terapeutiche: tumore primitivo

Sede	T<1,5 cm	T>1,5≤3 cm	T>3 cm operabili #
LABBRA	Exeresi BRT	BRT Exeresi +/- plastica	Chirurgia+plastica ERT + BRT ERT ± eventuale chirurgia
LINGUA MOBILE	Exeresi t.o. BRT	BRT Chirurgia	Chirurgia T+N combinata transcervicale +/- plastica +/- ERT postop*
PAVIMENTO ORALE	BRT (Exeresi t.o.)	BRT ERT+BRT Chirurgia T+N combinata	Chirurgia T+N combinata transcervicale +/- plastica +/- ERT postop*
MUCOSA GENIENA	BRT (Exeresi t.o.)	BRT ERT+BRT Chirurgia T (+/-N)	Chirurgia T+N +/- plastica +/- ERT postop*
GENGIVE PALATO DURO	Exeresi t.o. BRT	Chirurgia +/- RT	Chirurgia +/- plastica + ERT postop*
TRIGONO RETROMOLARE PILASTRO ANTERIORE	Exeresi t.o. BRT	ERT → BRT → Chirurgia T+N Chirurgia T+N	Chirurgia T+N demolitiva + plastica +/- ERT postop.*

Exeresi t.o. = resezione transorale
 Chirurgia = interventi radicali per via combinata transorale e transcutanea cervicale, associati a svuotamento linfonodale. Tra parentesi le terapie di 2 scelta.

Nelle lesioni più estese rimangono in opzione trattamenti multidisciplinari programmati (RT+CT concomitanti; ERT preoperatoria);

* La RT postoperatoria è: - obbligatoria se margini positivi o al limite - suggerita se T3-T4, anche se margini negativi

RISULTATI E FATTORI PROGNOSTICI

Globalmente, utilizzando al meglio le strategie e le tecniche a disposizione, la guarigione locale dei carcinomi della cavità orale può essere ottenuta oggi con una frequenza piuttosto elevata (60- 65%). Ovviamente le percentuali variano a seconda della sede e della estensione della malattia, con estremi che vanno dal 95% per i carcinomi T1- T2 del labbro al 30% per i T4 della lingua e del trigono retromolare. La guarigione loco- regionale varia in funzione della presenza o meno di metastasi linfonodali e della loro estensione. Complessivamente la presenza di metastasi riduce a metà la probabilità di guarigione globale rispetto agli stessi casi senza metastasi. Accanto a casi a lenta evoluzione esistono anche casi in cui la malattia può

evolvere in modo molto aggressivo e fatale malgrado la presentazione iniziale fosse limitata e apparentemente favorevole.

Le probabilità di sopravvivenza libera da malattia dipendono anche da altri fattori. Le metastasi a distanza dei carcinomi del cavo orale sono decisamente rare (10%), salvo dopo ripetute recidive a vari livelli. Per contro, è elevata la frequenza di manifestazione di secondi tumori primitivi (dal 15 al 30% dei casi guariti nella sede del primo tumore). Questi hanno localizzazioni varie, tra le quali prevalgono ancora quelle nel distretto cervico- facciale. Se diagnosticati per tempo, possono ancora essere curati e guariti, con probabilità non lontane da quelle che avrebbero se fossero insorti per primi. Infine la sopravvivenza globale viene ridotta, oltre che dall'età mediamente avanzata, anche da fattori di terreno (alcoolismo, tabagismo, epatopatie) che si associano assai spesso ai tumori della cavità orale.

PROGRAMMAZIONE DEI CONTROLLI DOPO IL TRATTAMENTO

Considerate le possibilità reali di recupero delle recidive locali e regionali (circa il 30%) è indispensabile programmare un calendario di controlli ravvicinati con intervalli che possono oscillare fra 1 e 6 mesi durante i primi 5 anni. Le visite di controllo dovrebbero comprendere:

- esame clinico (visita ORL +/- endoscopia)
- ecografia del collo ogni 2-4 mesi per 2 anni
- Rx torace ogni 6-12 mesi

Il controllo dei markers tumorali sierologici (SCC, Ca, CEA, FP) non ha alcuna utilità pratica. Esami particolari (TC, RM, scintigrafia) sono da richiedere solo in seconda battuta, in casi dubbi o di manifesta ricaduta.

PROSPETTIVE FUTURE

La prevenzione, genericamente di grande importanza in tutte le neoplasie delle VADS, può assumere ancor maggior rilievo a livello del cavo orale nella sua forma secondaria, attraverso il trattamento e la sorveglianza delle precancerosi (un terzo dei carcinomi origina così) e la precocizzazione della diagnosi. Il cavo orale è facilmente accessibile all'esame ispettivo e palpatorio ed è difficile capire perchè ancora oggi si debbano osservare al momento della diagnosi tumori così avanzati quando una diagnosi precoce, oltre a migliorare notevolmente la prognosi, consentirebbe sicuramente anche trattamenti assai meno aggressivi e menomanti.

Da uno studio accurato la responsabilità del ritardo appare condivisa tra il paziente, il medico di prima consultazione e lo specialista di primo riferimento, che spesso non è quello di maggior competenza, cioè quello in grado di provvedere direttamente al trattamento ottimale. Nel complesso, l'intervallo medio di tempo tra primo sintomo e diagnosi è di 3 mesi, quello fra 1° sintomo e terapia di 4 mesi. È doveroso realizzare un programma volto a tre obiettivi principali:

- sensibilizzazione al problema della popolazione
- accelerazione delle procedure diagnostiche

- identificazione di Centri di Riferimento

Per quanto riguarda la terapia, nei centri mondiali più qualificati è stato raggiunto un livello molto elevato, difficilmente superabile senza nuove acquisizioni. In Italia, tuttavia, i risultati potrebbero ancora migliorare di molto se i pazienti potessero usufruire sempre di un trattamento ottimale.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

1. Byers R. M. Factors affecting choice of initial therapy in oral cancer. *Sem. Surg. Oncol.*, 11: 183- 189, 1995.
2. Pradhan S. A. Surgery for cancer of the buccal mucosa. *Sem. Surg. Oncol.*, 5: 318- 321, 1989.
3. McGregor I. A., McGregor F. M. Cancer of the face and mouth. Pathology and management for surgeons. Churchill- Livingstone Ed., Edimburgh, 1986.
4. Spiro R. H., et al. Surgical approach to squamous carcinoma confined to the tongue and the floor of the mouth. *Head and Neck Surg.*, 9: 27- 31, 1986.
5. Fein D. A., et al. Carcinoma of oral tongue: a comparison of results and complications of treatment with radiotherapy and/ or surgery. *Head and Neck*, 16: 358- 365, 1994.
6. Hicks W. L. Y., et al. Surgery as a single modality therapy for squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Am. J. Otolaryng.*, 19: 24- 28, 1998.
7. Lydiatt D. D., et al. Treatment of stage I and II oral tongue cancer. *Head and Neck*, 15: 308- 312, 1993.
8. Molinari R., Banfi A., De Micheli R. Neoplasie della cavità orale. In "Medicina Oncologica", G. Bonadonna, G. Robustelli della Cuna (Eds.), 5a edizione, Masson, Milano, 698- 704, 1994.
9. Pernot M., et al. Epidermoid carcinoma of the floor of the mouth treated with exclusive irradiation: statistical study of a series of 201 cases. *RadioTherapy Oncol.*, 35: 177- 185, 1995.
10. Richaud O., et al. Cancers de la cavité buccale sans adenopathie palpable. Valeur de l'irradiation externe exclusive. *Ann. Otolaryng.*, 102: 593, 1985.
11. Bouhris J., Pignon J. P., Designè L., et al. Meta- analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH- NC); loco- regional treatment vs same treatment + chemotherapy (CT). *Proc. ASCO, Los Angeles, May 1998 (Abs. N. 1486).*

8. OROFARINGE

CENNI DI ANATOMIA



L'orofaringe si estende dalla linea di confine fra palato duro e molle a quella passante nella valleccola glossoepiglottica. È costituito da:

- due pareti laterali, dove si trovano i pilastri tonsillari anteriore e posteriore che racchiudono una zona triangolare dove è alloggiata la tonsilla ed è delimitata in basso dal solco amigdaloglossico;
- una parete superiore, che comprende la faccia inferiore del palato molle e il velo pendulo;
- una parete anteriore, composta dal terzo posteriore della lingua, o base della lingua, e dalle valleccole;
- una parete posteriore costituita dal piano mucoso e dai muscoli prevertebrali.

Il palato molle con il velo pendulo partecipa all'atto della deglutizione e dell'articolazione dei suoni con modificazioni nella sua estensione e forma. Le pareti laterali che alloggiavano le tonsille palatine, organi linfatici, e la base della lingua contribuiscono al passaggio del bolo alimentare che dall'istmo delle fauci viene sospinto indietro e verso il basso nell'esofago, attraverso un passaggio che stabilisce una continuità fra palato molle e parete posteriore. L'epiglottide con il sollevamento della laringe e la prominente all'indietro della base della lingua chiude l'orifizio laringeo otturandolo e impedendo che frammenti del bolo prendano la via dell'albero respiratorio.

ANATOMIA PATOLOGICA

Come la cavità orale, l'orofaringe è interamente rivestito da mucosa ad epitelio pavimentoso, da cui deriva il 90% dei tumori maligni della regione. La presenza di numerose formazioni ghiandolari salivari minori nel palato molle e di conglomerati linfatici nel tessuto tonsillare giustifica una distribuzione differenziata del restante 10%. Così il 15% dei tumori maligni del palato molle è rappresentato da carcinomi salivari mucoepidermoidi o adenoidocistici e il 10% dei tumori maligni tonsillari da linfomi. Nei carcinomi squamocellulari, a differenza del cavo orale, prevalgono le varianti meno differenziate, inclusi alcuni carcinomi indifferenziati definiti di "tipo rinofaringeo".

L'evoluzione locale varia a seconda della patologia, con crescita infiltrativa e ulcerativa prevalente nei carcinomi squamosi della regione tonsillare e delle

base linguale, crescita espansiva a lungo asintomatica dei tumori ghiandolari del palato o della lingua e dei linfomi tonsillari.

La diffusione per via linfatica è rara nei tumori ghiandolari, estremamente frequente nei carcinomi squamosi (55-65% dei casi), in cui l'adenopatia rappresenta talora l'unico sintomo di malattia. La tonsilla rappresenta inoltre la sede d'origine più frequente delle metastasi linfonodali cervicali cosiddette criptiche, assai spesso scambiate erroneamente con cisti branchiali cancerizzate anche all'esame istologico.

SINTOMI ED EVOLUZIONE

In fase precoce il sintomo più frequente riferito dai pazienti è costituito da un vago mal di gola. E' inoltre possibile che il paziente descriva un senso di corpo estraneo in gola che determina difficoltà alla deglutizione. Il dolore può essere anche riferito all'orecchio, quasi sempre unilateralmente. Il trisma è in genere un sintomo tardivo dovuto alla infiltrazione dei muscoli pterigoidei. Anche il tono nasale della voce, l'alito fetido (per ulcerazione e necrosi) e la fissità della lingua sono sintomi tardivi. Un ingrossamento dei linfonodi giugulodigastrici, più frequentemente unilaterale, è molto frequente nei carcinomi della regione tonsillare e della base lingua e può spesso costituire il sintomo di esordio della malattia. Sintomi legati a disseminazione metastatica a distanza della malattia sono, invece, molto rari alla presentazione.

INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO

- Visita specialistica ORL (con ispezione e palpazione)
- Panendoscopia
- Biopsia
- RM con mezzo di contrasto (esame di prima istanza)
- TC con mezzo di contrasto
- Rx torace
- Ecografia epatica
- Esami del sangue completi

CLASSIFICAZIONE IN CATEGORIE DI T (UICC, 1997)

- Tx primitivo non definibile
- T0 primitivo non evidenziabile
- Tis carcinoma in situ
- T1 dimensioni massime ≤ 2 cm
- T2 dimensioni massime comprese fra 2 e 4 cm
- T3 dimensioni massime >4 cm
- T4 sono invase strutture adiacenti, ad es. muscoli pterigoidei, mandibola, palato duro, muscoli profondi della lingua, laringe La classificazione delle adenopatie è la stessa usata per le altre localizzazioni.

MODALITÀ TERAPEUTICHE

Chirurgia

In lesioni limitate (T1) sono possibili interventi conservativi, in genere di elettroexeresi per via transorale (velopendolo, tonsilla) o, in sedi più profonde (base linguale) per via faringotomica laterale. Nel caso di neoplasie più estese gli interventi sono più demolitivi, con conseguenze funzionali più o meno pesanti; di tipo diverso a seconda della sede del tumore e della sua estensione. Nelle neoplasie della regione tonsillare (o amigdaloglossopalatina) a sede laterale la chirurgia comporta spesso accessi transmandibolari e ricostruzioni complesse, con impegno sostanziale della funzione deglutitiva e masticatoria e alterazioni estetico-morfologiche.

Gli interventi più radicali comportano la resezione della regione tonsillare e delle parti adiacenti del palato molle e della lingua per via transmandibolare (per lo più demolitiva dell'osso), la resezione di gran parte della base della lingua.

In quelle più posteriori, in genere mediane (base della lingua, regione glossoepiglottica) sono più spesso coinvolte strutture laringee (epiglottide, spazio tireoepiglottico) e interventi che implicano laringectomie parziali o totali) e quindi disturbi della funzione fonatoria: la laringectomia sopraglottica allargata alla base linguale, la subglosso-laringectomia totale, fino alla glosso-laringectomia totale.

In tutti i casi si rendono necessari svuotamenti delle logge linfatiche cervicali con tecnica variabile a seconda delle caratteristiche delle adenopatie, da eseguirsi mono- o bilateralmente secondo la sede del tumore primitivo, quasi sempre in concomitanza e in continuità con quest'ultimo.

Si tratta comunque di approcci chirurgici complessi, con vari gradi di difficoltà, non realizzabili in tutti i reparti di chirurgia ORL o maxillo-facciale. I risultati in termini di guarigione sul piano oncologico sono soddisfacenti anche in forme molto estese. Il prezzo pagato in termini di qualità di vita può apparire elevato, anche se si è alquanto ridotto negli ultimi anni con il miglioramento delle procedure ricostruttive. Esso giustifica la continuazione degli sforzi per ricercare trattamenti alternativi più conservativi ma non la pervicacia nel perseguire questo obiettivo.

RADIOTERAPIA

Il trattamento standard viene eseguito in genere per via transcutanea, utilizzando campi contrapposti e dosi comprese fra i 60 e i 70 Gy con frazionamento convenzionale (v. tabella pag. 42).

Sensibili progressi sono stati ottenuti nei carcinomi della base linguale di limitata o media estensione (T1-T2) con l'impiego della brachiterapia interstiziale supplementare ad una irradiazione esterna condotta a dosi appropriate. Per il resto sono stati saggiati in campo radioterapico trattamenti condotti con diverse modalità di frazionamento delle dosi o/ e di combinazioni con farmaci radiosensibilizzanti o/ e antiproliferativi.

Molte delle nuove strategie si prefiggono anche di cercare di ottenere uguali o migliori risultati di quelli ottenibili con terapie convenzionali con il massimo risparmio dell'organo, in questo caso l'orofaringe, e delle strutture adiacenti, al fine di assicurare il migliore risultato sotto il profilo oncologico con la migliore qualità di vita possibile.

Accenniamo di seguito ad alcune terapie che più sono state oggetto di studio e che spesso trovano una applicazione presso i centri specialistici di oncologia radioterapica e medica.

Tutte le sedi eccetto la base della lingua. Per gli stadi T2- 3 N0/N1 (>3 cm)

La **radioterapia iperfrazionata** alla dose per frazione di 1.2 Gy x 2 frazioni al dì, con intervallo di 6 ore per una dose totale di 80.5 Gy (EORTC 22791) ha comportato un controllo locale del 56% a 5 anni con differenza significativa rispetto a casi analoghi trattati con frazionamento convenzionale della dose (38%). I dati di sopravvivenza a 5 anni del 40% della serie iperfrazionata rispetto a quella trattata con frazionamento convenzionale (30%) non sono risultati significativamente diversi, ma presentano una evidente tendenza ad un migliore risultato.

Tutte le sedi, stadi III e IV

Sono stati condotti molti studi di radioterapia con **frazionamenti alterati** che ancora non hanno messo in evidenza sicuri risultati almeno nel controllo locale della malattia.

Il tipo di frazionamento alterato che ha dato i migliori risultati nei tumori maligni in stadio avanzato dell'orofaringe è stato un frazionamento bigiornaliero con 1.6 Gy per frazione e dose totale di 70 Gy. L'intervallo fra le frazioni deve essere di almeno 6 ore. I migliori risultati in termini di controllo locale e di sopravvivenza a 5 anni sono stati riportati da Wang in uno studio non randomizzato e tale frazionamento è oggi oggetto di studi randomizzati per avere la conferma della sua validità. Una ulteriore opzione terapeutica è l'**associazione di radioterapia e chemioterapia**. E' possibile che le due armi terapeutiche combinate migliorino i risultati, specie se usate in modo concomitante anche se costituiscono una terapia piuttosto pesante per gli effetti collaterali. L'associazione più usata prevede per la chemioterapia schemi di trattamento con derivati del platino (cisplatino o carboplatino) e 5-fluorouracile.

Gli studi attualmente in corso, che non sono ancora stati pubblicati e che potrebbero evidenziare opzioni terapeutiche per migliori risultati sono i seguenti:

1. Studio italiano multicentrico randomizzato (ORO- 93) nel quale vengono confrontate la radioterapia convenzionale da sola (seguita da chirurgia di salvataggio se necessaria) radioterapia bifrazionata con iperfrazionamento accelerato secondo Wang (1.6 Gy x 2 volte al giorno, dose totale di 70 Gy e intervallo programmato) e la radioterapia convenzionale concomitante a chemioterapia (tre cicli alla prima, quinta e nona settimana con carboplatino e 5Fluorouracile). Tale studio, per gli ultimi due anni, è stato condotto sotto l'egida del Progetto Finalizzato CNR.
2. Studio condotto dall'RTOG (Radiation Therapy Oncology Group): è uno studio di fase III, RTOG 90-03, che include neoplasie epiteliali della cavità orale, dell'orofaringe compresa la base della lingua, dell'ipofaringe e laringe sovraglottica e confronta il frazionamento convenzionale della dose verso due tipi di iperfrazionamento accelerato.

STRATEGIA TERAPEUTICA

Le terapie di scelta sono rappresentate da: chirurgia e radioterapia, da sole o combinate, e dalla chemioterapia, utilizzata sempre in combinazione con le precedenti in varie sequenze. Le varie opzioni terapeutiche possono essere considerate diversamente a seconda che siano consolidate dalla pratica clinica o siano ancora da testare con studi clinici controllati. Utilizzando quanto già noto e collaudato, è possibile riportare sinteticamente in una tabella l'elenco delle indicazioni consigliabili come terapia standard tenendo presente che i risultati di vari studi attualmente in corso potrebbero modificare significativamente l'orientamento.

Terapia Standard

Parete Laterale (regione tonsillare)	T1/T2 N0/N1	Radioterapia convenzionale esclusiva come indicazione elettiva ± BRT Chirurgia come alternativa purché conservativa ed eseguibile con intento radicale da sola.
	T3 N0/N1	Se operabile: chirurgia + radioterapia esterna postoperatoria (ERT) se: 1. margini + 2. incerta radicalità chirurgica 3. N+R+ (linfonodi istologicamente positivi con rottura capsulare) 4. ≥3 pN+ Se non operabile: ERT convenzionale, esclusiva
	T4 N0/N1; N2/N3* Qualsiasi T	Chirurgia se possibile per l'estensione di malattia seguita da radioterapia Radioterapia convenzionale esclusiva + eventuale chirurgia di salvataggio
Parete Posteriore	Qualsiasi T e N*	Radioterapia convenzionale esclusiva + eventuale chirurgia di salvataggio
Parete Anteriore (base linguale e vallecchia glosso-epiglottica)	T1/T2 N0/N1	ERT convenzionale con eventuale sovradosaggio con brachiterapia (BRT) chirurgia+ERT postoperatoria se: 5. margini + 6. incerta radicalità chirurgica 7. N+R+ 8. ≥3pN+
	T3/T4 N2/N3*	Radioterapia convenzionale esclusiva + eventuale chirurgia di salvataggio
Parte Superiore (palato molle)	T1 N0	Chirurgia Brachiterapia
	T1-2 (<3 cm) N0/N1	Radioterapia convenzionale esclusiva + eventuale BRT + chirurgia di salvataggio su N Chirurgia + ERT postoperatoria se: 9. margini + 10. incerta radicalità chirurgica 11. N+R+ 12. ≥3pN+
	T2 (>3 cm) T3-4 qualsiasi N; N2/N3*	Radioterapia convenzionale esclusiva + eventuale chirurgia di salvataggio

* Nelle lesioni più estese rimangono in opzione trattamenti multidisciplinari programmati (RT + CT concomitanti; ERT preoperatoria)

CONTROLLI PERIODICI DOPO LA TERAPIA

Fino a due mesi dalla fine del trattamento sono consigliabili visite periodiche in tempi diversi da paziente a paziente, ma comunque a breve distanza, per la verifica della guarigione della ferita chirurgica o delle reazioni acute da radioterapia.

Dopo questa prima fase si consigliano:

- a due mesi dalla fine della terapia, la visita clinica ed esami di diagnostica per immagini (RM o TC) per valutare la risposta clinica al trattamento;
- visite periodiche ogni 3 mesi durante il primo e secondo anno, con esami di diagnostica per immagini (RM o TC) due volte l'anno;
- visite periodiche ogni 4 mesi durante il terzo anno, con esami di diagnostica per immagini (RM o TC) due volte l'anno;
- visite periodiche ogni 6 mesi durante il quarto e quinto anno, con esami di diagnostica (RM o TC) una volta l'anno;
- visite periodiche con frequenza annuale o biennale per tutta la vita del paziente.

RISULTATI: CONTROLLO LOCO- REGIONALE E SOPRAVVIVENZA A 5 ANNI

In linea generale è possibile affermare che negli stadi iniziali di malattia (T1-2/ N0) le possibilità di guarigione con radioterapia o chirurgia non demolitiva, da sole, oscillano fra l'80% e il 70%, per tutte le localizzazioni orofaringee.

Negli stadi più avanzati per estensione locale (T3- T4) o regionale (N1- 2-3) le possibilità di sopravvivenza a 5 anni si riducono nettamente e progressivamente con l'avanzare dello stadio andando dal 50% al 20% a seconda del trattamento eseguito. La riduzione è nettissima per i casi trattati con la sola radioterapia transcutanea (20-22%), mentre il controllo locoregionale varia dal 55% al 60% per i casi trattati con chirurgia demolitiva (raramente da sola, quasi sempre associata a RT postoperatoria).

Tra i fattori prognostici più importanti, oltre alla estensione locale, figurano l'estensione delle metastasi linfonodali (sia per numero e dimensioni, che per livello), e l'adeguatezza del trattamento (grado di radicalità chirurgica, dosi e campi di RT). Altro fattore importante è la caratteristica infiltrante della neoplasia primitiva, soprattutto nello sconfinamento nella base linguale e nei tessuti parafaringei.

FATTORI PROGNOSTICI

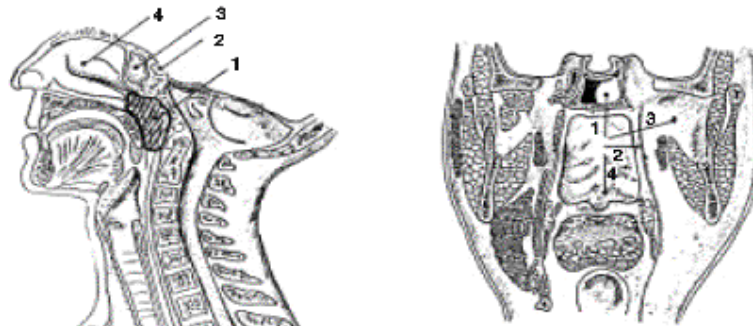
I principali fattori prognostici dei carcinomi dell'orofaringe sono rappresentati dall'estensione del tumore primitivo (da T1 a quella T4) e dall'entità del coinvolgimento dei linfonodi regionali (da N0 a N1- 3); il grado di interessamento linfonodale è, forse, il più significativo tra i fattori correlati al mancato successo del trattamento. La sede di presentazione della neoplasia può rivestire anch'essa un valore prognostico: le neoplasie a sede tonsillare sono generalmente considerate a migliore prognosi rispetto a quelle della base lingua o della parete posteriore; l'estensione al solco glosso- epiglottico implicherebbe una prognosi più severa. Le scadenti condizioni generali, un basso performance status, il sesso maschile costituirebbero ulteriori fattori prognostici sfavorevoli anche se di minore rilievo.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

1. Gwozdz J. T., Morrison W. H., Garden A. S., et al. Concomitant boost radiotherapy for squamous carcinoma of the tonsillary fossa. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 39: 127- 135, 1997
2. Horiot J. C., Le Fur R., N'Guyen T., et al. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC Cooperative Group of Radiotherapy. *Radiother. Oncol.*, 25: 231- 241, 1992
3. Olmi P., Fallai C., Rossi F., et al. Conventional radiotherapy versus accelerated hyperfractionated radiotherapy versus conventional radiotherapy and concomitant chemotherapy in advanced oropharyngeal carcinoma: a randomized clinical trial (Abstr.) *Eur. J. Cancer*, 31 (suppl. 5) S91, 1995
4. Housset M., Baillet F., Dessard- Diana B. et al. A retrospective study of three treatment techniques for T1- T2 base of tongue lesions: surgery plus postoperative radiotherapy, external radiation plus interstitial implantation, external radiation alone. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 13: 511- 516, 1987
5. Wang C. C., Montgomery W., Efirid J. Local control of oropharyngeal carcinoma by irradiation alone. *Laryngoscope*, 529- 533, 1995
6. Kraus D. H., Vastola A. P., Huvos G., Spiro R. H. Surgical management of squamous cell carcinoma of the base of the tongue. *Am. J. Surg.*, 166: 384- 389, 1993
7. Fein D. A., Lee W. R., Amos W. R. et al. Oropharyngeal carcinoma treated with radiotherapy: a 30 years experience. *Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 34: 289- 296, 1996
8. Lefebvre J. L., Vankemmel B., Prevost B. et al. Composite resection with mandibulectomy in the treatment of posterolateral oral cavity and lateral oropharynx squamous cell carcinoma. *Am. J. Surg.*, 166: 435- 439
9. Gehanno P., Depondt J., Guedon C., et al. Primary and salvage surgery for cancer of the tonsillar region: a retrospective study at 120 patients. *Head and Neck*, 15: 185- 189, 1993
10. Zelewsky M. J., Harrison L. B., Fass D. E. et al. Postoperative radiation therapy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: impact of therapy on patients with positive surgical margins. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2: 17- 21, 1993

9. RINOFARINGE

Il carcinoma rinofaringeo riconosce una patogenesi genetica, virale e chimica. È più diffuso in Cina rispetto a tutte le altre regioni del mondo, e popolazioni cinesi emigrate in altre nazioni mantengono, almeno per 3 generazioni, una più alta probabilità di sviluppare un tumore rinofaringeo rispetto al resto della popolazione. Abitudini alimentari, quali consumo di pesce conservato sotto sale o carne affumicata fin da giovane età, sono correlate ad un incremento di rischio con l'aumentare del consumo. È stata evidenziata la presenza del genoma del virus di Epstein Barr (EBV) nel DNA di cellule tumorali di pazienti affetti da carcinoma del rinofaringe con livelli decrescenti dal carcinoma indifferenziato al cheratinizzante. I carcinomi non cheratinizzanti e gli indifferenziati sono correlati al titolo anticorpale anti EBV: la determinazione sierica degli anticorpi anti- antigene precoce (EA) e anti -antigene del capsido virale (VCA) può essere di aiuto al clinico al momento della diagnosi (ad esempio: titolo elevato ed adenopatia cervicale da primitivo sconosciuto o nella diagnosi differenziale con linfomi o sarcomi).



EVOLUZIONE

- | | |
|---------------------------|---|
| 1. Rinofaringe | 1. Verso la base cranica/seno sfenoidale |
| 2. Ipfisi | 2. Verso lo spazio pararinofaringeo |
| 3. Seno sfenoidale | 3. Verso la fossa infratemporale |
| 4. Setto nasale | 4. Verso l'orofaringe |

CENNI DI ANATOMIA

La rinofaringe è il segmento più rigido ed esclusivamente aereo della faringe, in comunicazione permanente con le fosse nasali.

È delimitata:

- anteriormente dalle coane
- la parete superiore, confinante con il pavimento del seno sfenoidale e la base cranica e la parete posteriore (che poggia sul piano prevertebrale) si continuano una nell'altra con una curva diretta postero- caudalmente proiettivamente fino a livello dell'ugola (2 a vertebra cervicale)

- inferiormente dalla parete posteriore del palato molle
- lateralmente dall'orifizio delle tube di Eustachio, il torus tubarius e le fossette di Rosenmüller, che confinano con lo spazio pararinfaringeo

Il drenaggio linfatico avviene inizialmente attraverso i linfonodi retrofaringei, poi quelli giugulari, spinali superiori e medi.

RICHIAMI ANATOMO-PATOLOGICI ED EVOLUZIONE

Il tipo istologico più frequente è il carcinoma squamocellulare, a sua volta suddiviso in forme cheratinizzanti e non cheratinizzanti. Le neoplasie non cheratinizzanti sono associate all'infezione da EBV e vengono suddivise in forme differenziate ed indifferenziate. Queste ultime, per la ricca componente infiltrativa linfoide (c.d linfoepitelioma), possono essere talora confuse con linfomi a grandi cellule. L'attenta valutazione morfologica ed eventualmente la caratterizzazione immunofenotipica, ne permettono il corretto inquadramento istopatologico.

Nella rinofaringe è possibile anche l'insorgenza di altre forme tumorali quali linfomi, sarcomi ed adenocarcinomi

SINTOMATOLOGIA

E' inizialmente estremamente povera o assente, tanto che la diagnosi iniziale viene formulata sulla base della comparsa di adenopatie cervicali in oltre 1/3 dei casi. I sintomi locali più precoci sono solo di ingombro: ipoacusia unilaterale per ostruzione tubarica, ostruzione nasale, piccole epistassi. Sintomo tardivo è la cefalea o la comparsa di paralisi di nervi cranici oculomotori, tra questi prevale la paralisi del nervo abducente, con diplopia. Alla diagnosi sono presenti adenopatie metastatiche in almeno 2/3 dei casi.

DIAGNOSI

È indispensabile un esame clinico generale e una precisa descrizione della presenza di sintomi correlati al carcinoma rinofaringeo e della loro durata: adenopatia cervicale, cefalea, epistassi, diplopia, ipoacusia, trisma, faringodinia, calo ponderale. Deve essere definito un punteggio di Performance Status.

- L'esame con fibre ottiche della cavità nasale posteriore, del rinofaringe, dell'orofaringe e dell'ipofaringe- laringe deve essere praticato di necessità. Inoltre devono essere segnalati eventuali linfonodi palpabili al collo indicando il numero, il livello (I-V), la mobilità e la grandezza.
- Deve essere effettuata una biopsia rinofaringea per via endoscopica al fine della definizione istologica.
- In casi selezionati è indicato un agoaspirato dei linfonodi sospetti al collo. E' sconsigliabile la biopsia escissionale linfonodale, anche se a tutt'oggi un caso su 4 arriva alla diagnosi per questa via.
- Le indagini radiologiche prevedono l'esecuzione di una RM di rinofaringe base cranica - collo per definire l'estensione loco-regionale di malattia. È indicata, in casi selezionati, una TC delle medesime regioni per una miglior definizione delle strutture ossee.

- Sono necessarie: una radiografia del torace (ed eventuale TC toracica se sussiste il sospetto di altre localizzazioni secondarie), una ortopantomografia e una valutazione odontostomatologica in previsione del trattamento radiante.
- Negli stadi più avanzati sono indicate ecografia epatica e scintigrafia ossea.
- In casi dubbi può essere utile il dosaggio degli anticorpi anti EBV.

RADIOTERAPIA

A differenza degli altri carcinomi della sfera ORL, il carcinoma rinofaringeo riconosce come terapia di prima scelta il trattamento radiante per via esterna essendo l'approccio chirurgico reso difficoltoso dal possibile interessamento della base cranica e dei nervi cranici. Anche in pazienti che non presentano adenopatie, è necessaria l'irradiazione del collo vista l'alta incidenza di metastasi linfonodali clinicamente non evidenti ed indipendenti dalle dimensioni del tumore primitivo. Considerati gli organi a rischio adiacenti alla rinofaringe, quali gli occhi, i nervi ottici, l'ipofisi, i lobi temporali, il midollo allungato, l'articolazione temporo- mandibolare e le parotidi, la programmazione del piano di cura radiante deve essere attentamente valutata. Deve essere previsto l'impiego di apparecchiature ad alta energia per l'erogazione della dose. Le dosi totali da erogare variano da 66 Gy/ 33 frazioni per lo stadio T1, a dosi uguali o superiori a 70 Gy/ 35 frazioni per gli stadi più avanzati. Tecniche di trattamento più sofisticate prevedono l'impiego della BRT per sovradosare la sede del tumore primitivo dopo un trattamento con radioterapia per via esterna oppure l'impiego di frazionamenti non convenzionali della dose (2 sedute al giorno) limitando, in alcuni studi, la 2a seduta giornaliera al solo letto tumorale. Neoplasie con estesa erosione della base cranica e interessamento del sistema nervoso centrale, sono trattate con dosi di circa 60 Gy limitando la dose per frazione a 180- 200 cGy, per ridurre la tossicità.

Negli stadi avanzati è ormai divenuta usuale l'associazione con chemioterapia come recentemente riportato in uno studio randomizzato di fase III.

Classificazione TNM (UICC, 1997)

<ol style="list-style-type: none"> 1. T1 limitato a rinofaringe 2. T2 si estende ai tessuti molli di orofaringe e/o fosse nasali <ul style="list-style-type: none"> - T2a senza estensione allo spazio parafaringeo - T2b con estensione allo spazio parafaringeo 3. T3 invade strutture ossee e/o seni paranasali 4. T4 estensione endocranica e/o interessamento di nervi cranici, fossa infratemporale, orbita, ipofaringe 5. N0 assenza di metastasi linfonodali 6. N1 unilaterale (i) ≤ 6 cm, al di sopra della fossa sopraclaveare 7. N2 bilaterali ≤ 6 cm, al di sopra della fossa sopraclaveare 8. N3 metastasi linfonodali <ul style="list-style-type: none"> - N3a > 6 cm - N3b in fossa sopraclaveare 	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">STADIO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>Tis</td> <td>N0</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td>I</td> <td>T1</td> <td>N0</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td>IIA</td> <td>T2a</td> <td>N0</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">IIB</td> <td>T1</td> <td>N1</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td>T2a</td> <td>N1</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td>T2b</td> <td>N0, N1</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">III</td> <td>T1</td> <td>N2</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td>T2a, T2b</td> <td>N2</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td>T3</td> <td>N0, N1, N2</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td>IVA</td> <td>T4</td> <td>N0, N1, N2</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td>IVB</td> <td>Tutti i T</td> <td>N3</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td>IVC</td> <td>Tutti i T</td> <td>Tutti gli N</td> <td>M1</td> </tr> </tbody> </table>	STADIO				0	Tis	N0	M0	I	T1	N0	M0	IIA	T2a	N0	M0	IIB	T1	N1	M0	T2a	N1	M0	T2b	N0, N1	M0	III	T1	N2	M0	T2a, T2b	N2	M0	T3	N0, N1, N2	M0	IVA	T4	N0, N1, N2	M0	IVB	Tutti i T	N3	M0	IVC	Tutti i T	Tutti gli N	M1
STADIO																																																	
0	Tis	N0	M0																																														
I	T1	N0	M0																																														
IIA	T2a	N0	M0																																														
IIB	T1	N1	M0																																														
	T2a	N1	M0																																														
	T2b	N0, N1	M0																																														
III	T1	N2	M0																																														
	T2a, T2b	N2	M0																																														
	T3	N0, N1, N2	M0																																														
IVA	T4	N0, N1, N2	M0																																														
IVB	Tutti i T	N3	M0																																														
IVC	Tutti i T	Tutti gli N	M1																																														

TOSSICITÀ DEL TRATTAMENTO RADIANTE

La complicanza acuta più rilevante durante l'esecuzione della radioterapia è la mucosite che interessa tutto il distretto faringeo, fino a limitare in circa il 20% dei casi una adeguata alimentazione. Le complicanze tardive più frequenti sono la fibrosi del collo, il trisma (~ 10%), l'otite esterna (~ 10%). Complicanze più gravi quali il deficit dei nervi cranici, l'osteonecrosi, la mastoidite, la mielite da raggi si verificano in circa l'1% dei casi. La xerostomia e le alterazioni dentarie dopo radioterapia, presenti in quasi la totalità dei pazienti, possono essere ridotte, in casi selezionati, con l'uso di tecniche di irradiazione complesse.

RISULTATI DELLA RADIOTERAPIA

Nonostante l'impiego di un trattamento radiante aggressivo con dosi totali superiori a 70 Gy, la sopravvivenza globale a 5 anni di pazienti affetti da carcinoma del rinofaringe varia dal 35% al 60%. La percentuale è superiore per gli stadi iniziali (60- 70% per T1- T2/ N0- N1) rispetto agli stadi localmente avanzati (20-50% per T3-T4/N2-N3). I pazienti che presentano metastasi a distanza alla diagnosi hanno una sopravvivenza a 5 anni prossima allo zero.

La percentuale di recidiva locale è molto bassa per gli stadi T1- T2 (10- 30% a seconda del tipo istologico II- III WHO verso I WHO) e più alta per gli stadi T3 (25-45% rispettivamente tipo II-III WHO verso I WHO). Il controllo linfonodale con solo trattamento radiante varia dall'80% al 40% a seconda dello stato linfonodale (N1-3).

È stato dimostrato un aumento del controllo locale associando alla radioterapia esterna un sovradosaggio con BRT endocavitaria limitato alla sede del tumore. A parità di stadio si è ottenuto un aumento di circa il 20%

di controllo locale. Questa tecnica dovrebbe essere applicata preferibilmente per i tumori cheratinizzanti tipo I WHO, vista l'alta percentuale di recidiva locale di questo tipo istologico. Una percentuale di pazienti variabile tra il 15% e il 35% sviluppa metastasi a distanza, nonostante il mantenimento del controllo loco-regionale. I casi N3 hanno più possibilità di sviluppare metastasi ematologiche (fino all'80% dei casi).

Numerosi studi clinici che prevedono l'associazione radioterapia-chemioterapia sono in fase di sperimentazione al fine di aumentare, in casi avanzati, la percentuale di controllo loco-regionale e di ridurre lo sviluppo di metastasi a distanza.

FATTORI PROGNOSTICI

Le casistiche pubblicate in letteratura concordano nell'assegnare una prognosi più sfavorevole ai pazienti con età 40 anni (per alcuni autori il limite di età è 50 anni), sesso maschile e presenza di sintomatologia riferita alla neoplasia rinofaringea. Fattori in grado di influenzare negativamente la prognosi legati all'estensione locale del tumore primitivo (classe di "T") sono l'invasione della base cranica e dei seni paranasali, la presenza di deficit dei nervi cranici, l'invasione endocranica, l'interessamento dell'oro- ipofaringe e l'istotipo squamocellulare (WHO I tipo).

Il manifestarsi di recidiva ai linfonodi del collo e lo sviluppo di metastasi a distanza sono correlati, più che alla classe di "T", alla presenza di adenopatie metastatiche a livello inferiore del collo, alla presenza di linfonodi di dimensioni 6 cm, alla loro fissità e bilateralità - controlateralità. La presenza di metastasi a distanza al momento della diagnosi praticamente annulla la sopravvivenza a lungo termine di questi pazienti.

RITRATTAMENTO RADIANTE IN CASO DI RECIDIVA LOCALE

La ripetizione di un ciclo di radioterapia ad una dose di 60 Gy/ 30 frazioni è il trattamento standard in caso di recidiva sulla sede del primitivo. La percentuale di successo varia dal 15% al 45% con una possibilità di sopravvivenza libera da malattia a 5 anni del 15%. La tossicità del ritrattamento è elevata, comportando circa il 10% di complicanze severe. Anche in questi pazienti dovrebbe essere considerata la possibilità di un trattamento radiochemioterapico concomitante.

CHIRURGIA

Il ruolo della chirurgia nel trattamento dei carcinomi rinofaringei è limitato al recupero di recidive dopo radio± chemioterapia: non vi sono indicazioni ad una terapia inizialmente chirurgica né su rinofaringe né su linfonodi cervicali. L'indicazione allo svuotamento latero-cervicale per persistenza/ recidiva linfonodale dopo radioterapia è unanimemente riconosciuta valida. La chirurgia di salvataggio sulla rinofaringe con intenti radicali è praticata in pochissimi centri ed è considerata una possibilità alternativa o preliminare ad una re-irradiazione.

I risultati del trattamento di salvataggio sono migliori se la recidiva è identificata precocemente: è perciò consigliato un follow-up regolare ed

intensivo. La rivalutazione per una chirurgia di T va compiuta non prima di 2 mesi dal termine della radioterapia: alle indagini di diagnostica per immagini (RM/ TC) la recidiva non deve essere estesa lateralmente o posteriormente all'arteria carotide interna, né interessare le ossa della base.

È oggetto di ricerca l'integrazione della chirurgia e della radioterapia di recupero con la chemioterapia in questi pazienti che sono a rischio maggiore di ulteriore recidiva locale e di metastasi a distanza.

FOLLOW- UP

I controlli periodici sono previsti in base alla probabilità di recidiva, all'aspettativa di sopravvivenza e alle necessità individuali di ciascun paziente con particolare riferimento alla gestione della tossicità tardiva e/ o al supporto psicologico.

- fino a 2 mesi dalla fine del trattamento, visite periodiche individualizzate atte a testare le reazioni acute dovute alla terapia effettuata;
- a 2 mesi dalla fine della terapia, visita clinica e RM per valutare la risposta clinica al trattamento;
- visite periodiche ogni 2- 3 mesi durante il 1° e 2° anno, con RM 2 volte all'anno;
- visite periodiche almeno ogni 4 mesi durante il 3° anno, con RM 2 volte all'anno;
- visite periodiche ogni 6 mesi durante il 4° e 5° anno, con RM una volta ogni 12 mesi;
- visite periodiche con frequenza annuale e biennale per tutta la vita del paziente.

L'obiettività rinofaringea deve prevedere l'uso di un rinoscopio a fibre ottiche.

Il controllo strumentale ogni 6 mesi deve prevedere:

- a) RX torace,
- b) ecografia epatica,
- c) qualunque altro accertamento suggerito dalla comparsa di sintomatologia sospetta per recidiva (cioè dolore osseo persistente- localizzato, deficit di uno o più nervi cranici),
- d) nel sospetto clinico di tossicità tardiva (cioè ipopituitarismo, ipotiroidismo) vanno eseguite indagini mirate.

Non sono stati confermati, negli anni '90, studi del decennio precedente sull'efficacia predittiva di un monitoraggio sequenziale della sierologia EBV.

CARCINOMA RINOFARINGEO: NOTE RIASSUNTIVE

T1 N0/ N1

- radioterapia convenzionale esclusiva sul tumore primitivo + catene linfonodali del collo; dose: 66- 70 Gy/ 6-7 settimane (dosi differenziate ad N in funzione della categoria).

T2- T3, qualsiasi N

- la radioterapia convenzionale esclusiva non ha la stessa efficacia terapeutica rispetto ai casi precedenti; l'associazione radio-chemioterapia è in fase di valutazione;
- alte classi di N sono associate alla possibilità di metastasi a distanza e può essere indicata una chemioterapia adiuvante;
- può essere preso in considerazione il frazionamento non convenzionale del trattamento.

T4 qualsiasi N

- radioterapia;
- terapia sperimentale (radioterapia in associazione e nuovi farmaci di fase I II, frazionamenti non convenzionali di radioterapia).

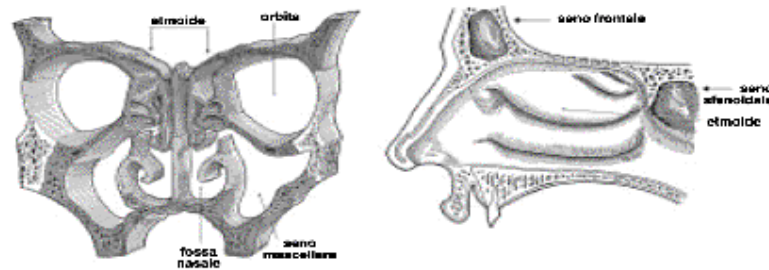
BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

1. Cellai E., Olmi P., Chiavacci A., et al. Computed tomography in nasopharyngeal carcinoma. Part II: impact on survival. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 19: 1177- 1182, 1990.
2. Chua D. T. T., Sham J. S. T., Kwong D. L. W., et al.: Prognostic value of paranasopharyngeal extension of nasopharyngeal carcinoma. A significant factor in local control and distant metastasis. *Cancer*, 78: 202- 210, 1996.
3. Garden A. S., Lippman S. M., Morrison W. H., et al.: Does induction chemotherapy have a role in the management of nasopharyngeal carcinoma? Results of treatment in the era of computerized tomography. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 36: 1005- 1012, 1996.
4. Geara F. B., Glisson B. S., Sanguineti G., et al.: Induction chemotherapy followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. Results of a matched cohort study. *Cancer* 79: 1279- 1286, 1997.
5. Al Sarraf M., Le Blanc M., Giri S., et al. Chemotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: Phase III Randomized Intergroup Study 0099. *J. Clin. Oncol.*, 16: 1310-1317, 1998.
6. Geara F. B., Sanguineti G., Tucker S. L., et al. Carcinoma of the nasopharynx treated by radiotherapy alone: determinants of distant metastasis and survival. *Radiother. Oncol.*, 43: 53- 61, 1997.
7. Grandi C., Boracchi P., Mezzanotte G., et al. Analysis of prognostic factors and proposal of a new classification for nasopharyngeal cancer. *Head & Neck*, 12: 31- 40, 1990.
8. Kaasa S., Kragh- Jensen E., Bjordal K., et al. Prognostic factors in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Acta Oncologica*, 32: 531- 536, 1993.
9. Kwong D., Sham J., Choy D. The effect of loco- regional control on distant metastatic dissemination in carcinoma of the nasopharynx: an analysis of 1301 patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 30: 1029- 1036, 1994.
10. Neel H. B., Taylor W. F. Epstein- Barr virus- related antibody. *Arch. Otolaryngol.*, 116: 1287- 1290, 1990.
11. Sanguineti G., Geara F. B., Garden A. S., et al. Carcinoma of the nasopharynx treated by radiotherapy alone: determinants of local and regional control. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 37: 985- 996, 1997.
12. Sham J. S. T., Choy D.: Prognostic factors of nasopharyngeal carcinoma: a review of 759 patients. *Brit. J. Radiol.*, 63: 51- 58, 1990.
13. Tang S. G. J., Lin F. J., Chen M. S., et al. Prognostic factors of nasopharyngeal carcinoma: a multivariate analysis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 19: 1143- 1149, 1990.
14. Teo P., Yu P., Lee W. Y., et al. Significant prognosticators after primary radiotherapy in 903 non disseminated nasopharyngeal carcinoma evaluated by computer tomography. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 36: 291- 304, 1996.

10. CAVITÀ PARANASALI

I tumori maligni naso-paranasali sono rari: meno dell'1% di tutti i tumori e circa il 3% dei tumori delle vie aerodigestive superiori. Rappresentano l'oggetto di un impegno terapeutico notevole sia per la complessità della sede anatomica su cui insorgono ed i rapporti di contiguità con importanti strutture limitrofe, sia per la diagnosi spesso tardiva e conseguentemente lo stadio avanzato in cui giungono alla prima osservazione. È stato documentato un eccesso di rischio nei lavoratori del legno e del cuoio (con latenze anche molto lunghe), nell'industria tessile, metallurgica, metalmeccanica, chimica. I progressi compiuti nella diagnosi e cura sono stati:

- l'endoscopia naso-sinusale con possibilità di anticipare la diagnosi, di definire meglio l'estensione della malattia e di monitorare durante il follow-up la sede trattata e l'efficacia delle terapie,
- l'imaging (TC, RM), con gli stessi vantaggi dell'endoscopia applicati allo studio dei piani profondi anziché delle superfici mucose,
- la resezione cranio-facciale che ha cambiato la prognosi dei tumori ad interessamento etmoidale,
- l'associazione sistematica di chirurgia e radioterapia in tutti i casi non iniziali,
- il contributo della chemioterapia seno frontale seno sfenoidale etmoide seno mascellare orbita etmoide fossa nasale



RICHIAMO ANATOMOPATOLOGICO

La complessità delle strutture anatomiche che concorrono alla formazione dei seni paranasali contribuisce all'ampio spettro di istotipi che si possono osservare in queste sedi.

Il carcinoma squamocellulare è anche in questa sede la neoplasia più frequente, seguita da adenocarcinomi con vari aspetti differenziativi, carcinomi cosiddetti transizionali, carcinomi ad insorgenza da ghiandole salivari minori, tumori derivanti dal neuroepitelio olfattorio con aspetti differenziativi che possono andare dall'estesioneuroblastoma al carcinoma neuroendocrino a piccole cellule; ancor più rari melanomi, sarcomi, linfomi.

SINTOMI, EVOLUZIONE

I sintomi dei tumori naso-paranasali sono, in relazione al fatto che la sede di insorgenza o sviluppo sia nelle fosse nasali o all'interno di un seno, ostruzione nasale, dolore locale, epistassi, secrezione nasale, tumefazione

della guancia o gengivale- palatina. Qualsiasi sintomo anche apparentemente banale (ostruzione nasale monolaterale, secrezione nasale corpuscolata, modico dolore locale), non altrimenti spiegabile e non risolto dopo 3 settimane, richiede un esame specialistico. Dovrebbe essere raccomandato l'uso sistematico dell'endoscopio nasale in ogni visita specialistica ORL ed il ricorso alla TC/ RM per qualsiasi sintomo o quadro clinico non migliorato dopo 15 giorni di trattamento medico e non chiarito dall'endoscopia nasosinusale. Particolare sospetto devono destare disturbi unilaterali, in pazienti di età superiore ai 35 anni con anamnesi negativa per patologie infiammatorie rinosinusal ricorrenti. L'evoluzione della malattia è locale: le metastasi laterocervicali alla prima osservazione (<10%) o a distanza, sono poco frequenti anche con tumori molto avanzati.

DIAGNOSI

Talora si giunge alla diagnosi di neoplasia in corso di approccio chirurgico per patologia presunta diversa (sinusopatia cronica, poliposi). In tale evenienza è opportuno sospendere la procedura, attendere l'istologia definitiva, stadiare correttamente la malattia, programmare la terapia.

La *stadiazione comprende*: anamnesi ed esame fisico, attribuzione di un punteggio di performance status, esame fibroendoscopico naso- paranasale, esame ORL completo, TC/ RM, (con particolare attenzione alla distinzione tra opacizzazione dei seni paranasali da raccolta di secrezioni e da massa tumorale, e per questi dettagli la risoluzione della RM è migliore) ecografia (o TC/ RM) delle aree linfatiche cervicali, esami generali ematochimici, ECG, radiografia del torace, eventuali altri esami indicati dalla situazione clinica per il giudizio di operabilità (spirometria, ecocardiogramma). La biopsia può quasi sempre essere eseguita per via transnasale, eventualmente con l'aiuto di ottiche per chirurgia endoscopica; per evitare alterazioni dovute ad edema, sanguinamento, tamponamento, andrebbe sempre programmata dopo la TC/ RM.

Consulti: radioterapista, oncologo medico, odontostomatologo (se è prevista radioterapia che comprenda il cavo orale non edentulo o riabilitazione protesica), oculista (se prevista exenteratio- orbitae o radioterapia con campo che comprenda orbita- nervo ottico, in particolare per valutare la funzione dell'occhio controlaterale), anestesista.

CLASSIFICAZIONE DEL TUMORE PRIMITIVO

Esiste solo per il seno mascellare e l'etmoide. La classificazione di N ed il raggruppamento in stadi sono uguali alle altre sedi ORL.

Seno mascellare (TNM, UICC 1997)

T1	Tumore limitato alla mucosa antrale, senza interessamento osseo
T2	Tumore con erosione o distribuzione ossea, esclusa la parete posteriore del seno, ma compreso il palato duro o/e il meato medio
T3	Tumore invadente una delle seguenti formazioni: parete posteriore del seno, pavimento o parete mediale dell'orbita, tessuti sottocutanei e cute della guancia
T4	Tumore invadente il contenuto orbitario oltre le sue pareti, compreso

	l'apice o/e una delle seguenti strutture: lamina cribrosa, seno sferoidale, rinofaringe, seno frontale, base cranica
--	--

Etmoide

T1	Tumore limitato all'etmoide, con o senza erosione ossea
T2	Tumore esteso alla fossa nasale
T3	Tumore esteso alla parte anteriore dell'orbita o/e al seno ascellare
T4	Tumore con estensione intracranica, nell'orbita compreso l'apice, con interessamento dello sfenoide o/e del seno frontale o/e della cute del naso

TERAPIA

Chirurgia

Gran parte della letteratura concorda nell'attribuire i risultati migliori in termini di sopravvivenza all'associazione chirurgia- radioterapia, anche se non vi è unanimità di indicazioni su quando (prima o dopo l'intervento) effettuare la radioterapia. La chirurgia da sola può forse essere considerata in casi molto selezionati di neoplasie iniziali.

L'indicazione chirurgica non è uguale per tutti gli istotipi: in casi localmente molto avanzati di tumori ad alto grado di malignità quali il carcinoma indifferenziato, andrebbe sempre valutata la possibilità di un trattamento alternativo ad una chirurgia estesamente demolitiva. Per il carcinoma adenoidico invece, con elevata tendenza alla recidiva locale ed alle metastasi a distanza, ma con un'evolutivezza particolarmente lenta, una resezione chirurgica con finalità palliative potrà essere presa in considerazione per migliorare la qualità di vita anche in presenza di metastasi. Vengono anche qui perseguiti i principi generali della chirurgia oncologica: resezione in monoblocco con margini adeguati e ben definiti in tessuto sano. Vi sono però estensioni tumorali ed aree anatomiche che costringono a qualche compromesso, richiedendo una rimozione a parti staccate e dei margini di tessuto sano esigui, in particolare a livello di seno cavernoso, clivus, orbita. Da qui l'importanza di una integrazione terapeutica postoperatoria.

Il trattamento chirurgico profilattico delle aree linfatiche cervicali non trova indicazioni.

Modalità chirurgiche

Il tipo di resezione chirurgica varia in relazione alla sede di origine ed alle strutture coinvolte.

Drenaggio: esperienze giapponesi degli ultimi decenni sono state confermate da uno studio prospettico dell'Università di Rotterdam, in cui la chirurgia consiste nel solo debulking della massa tumorale attraverso un'antrotomia e successiva ripetuta rimozione del tessuto necrotico, associata a chemioterapia locale ed a radioterapia.

Maxillectomia parziale, con possibili estensioni inferiore e mediale: indicata per neoplasie della parete mediale del seno mascellare o per neoplasie dell'infrastruttura. La tuberosità mascellare, le pareti posteriore e laterale del seno mascellare devono essere indenni.

Maxillectomia totale (subtotale se la resezione dell'emipalato duro è incompleta, eventualmente allargata alla fossa infratemporale - pterigomascellare, all'orbita, ai tegumenti facciali): indicata per invasione delle pareti del seno mascellare e per estrinsecazioni oltre a queste.

Etmoidectomia monolaterale subtotale per via esterna: indicata per neoplasie limitate all' etmoide anteriore.

Resezione cranio-facciale: per neoplasie etmoidali anche se ancora totalmente extracraniche, ma molto contigue al pavimento della fossa cranica anteriore, per consentire una escissione con margine di sicurezza ed in tutte le neoplasie etmoidali con estensione alla rinobase fino alla dura madre.

Ricostruzione

L'impiego di lembi è raccomandato per rimpiazzare i difetti da ampie escissioni cutanee, per creare sostegno all'orbita o al cervello, per separare la cavità cranica dalle vie aeree. La riabilitazione palatina può avvenire con protesi mobili (richiedono pulizia, consentono una facile ispezione della cavità chirurgica) o con lembi (non richiedono pulizia non consentono l'esame diretto del letto operatorio).

RADIOTERAPIA

Il trattamento radiante come singola modalità è riservato alle forme inoperabili, o per estensione locale o per condizioni generali del paziente. Di regola, pertanto, si adotta in associazione alla chirurgia. Non vi è una preferenza tra eseguire il trattamento radiante prima o dopo la chirurgia. Il volume da trattare con RT deve comprendere la sede clinicamente evidente di malattia e le aree in cui è sospettata la presenza di malattia subclinica.

Il trattamento radiante postoperatorio è erogato a 2Gy/ frazione per 5 frazioni alla settimana. La dose totale è di 50Gy/ 25frazioni/ 5 settimane sul letto chirurgico; ulteriori 10 Gy/ 1 settimana sono erogati sulla sede del tumore primitivo, se i margini chirurgici sono negativi. Se i margini chirurgici sono positivi per residuo neoplastico è previsto un sovradosaggio di 16- 20 Gy/ 8- 10 frazioni.

La dose totale nei pazienti inoperabili varia da 50 a 70 Gy in 25- 35 frazioni.

Non è indicato trattamento radiante profilattico del collo nei casi N0. È prevista la radioterapia post-operatoria sul collo nei casi con interessamento linfonodale.

Tossicità: la dose totale erogabile è limitata dalla tolleranza di organi a rischio. È possibile un danno retinico per dosi superiori a 44 Gy in 22 frazioni, un deficit dei nervi ottici per dosi superiori a 54Gy- 27 frazioni e un'encefalopatia post attinica per dosi superiori a 60Gy in 30 frazioni. Con tecniche adeguate di trattamento radiante, quando applicabili, il manifestarsi

di trisma, insufficienza ipofisaria, ipoacusia, danno al chiasma ottico sono attesi in una percentuale inferiore al 10%.

STRATEGIA TERAPEUTICA

- T1: Chirurgia + eventuale ERT se adenocarcinoma poco differenziato, carcinoma indifferenziato, melanoma se margini di resezione infiltrati o "stretti" (<5 mm);
- T2,3,4: Chirurgia + ERT (nota: il ruolo della chemioterapia loco- regionale o sistemica associata alla radioterapia con l'intento di evitare la demolizione chirurgica ed il ruolo della chemioterapia neoadiuvante prima del trattamento definitivo per migliorare i risultati in termini di sopravvivenza, sono oggetto di studio);
- T inoperabili: ERT (l'associazione con chemioterapia è limitata a studi clinici)
- N0: nessuna terapia;
- N>0: svuotamento laterocervicale dei livelli da 1 a 5 + ERT.

FOLLOW- UP

Le visite di controllo sono programmate individualmente in base alla tossicità dei trattamenti, rischio di recidiva, sorveglianza per diagnosi precoce di secondi tumori, comorbidità. In linea generale la frequenza dei controlli viene effettuata ogni 1- 3 mesi nel primo anno dopo il trattamento, ogni 2-4 mesi nel secondo e terzo anno, ogni 4- 6 mesi nel quarto e quinto e negli anni successivi. Il controllo consiste in un esame ORL completo. La valutazione preferibilmente va attuata congiuntamente dall'otorinolaringoiatra e dal radioterapista (e dall'oncologo medico se il paziente ha ricevuto chemioterapia). La TC e/o RM sarà eseguita annualmente o in relazione a reperti clinici, la Rx del torace e gli esami generali ematochimici, incluso la funzionalità tiroidea se la parte bassa del collo è stata irradiata, annualmente. Altri eventuali esami potranno essere eseguiti in relazione al quadro clinico.

RISULTATI

Il controllo locale è di circa il 50%, a 5 anni la sopravvivenza libera da malattia è del 20- 25%. La sopravvivenza globale media è attorno al 35%, e quella per la specifica malattia attorno al 45%, con ampie variazioni in relazione all'istotipo (dal 70% per l'adenocarcinoma ben differenziato al 15% per il melanoma e il carcinoma indifferenziato), alla classe di T (dall' 80% ed oltre per i T1, T2 a meno del 20% per i T4), alla classe di N (meno del 20% per gli N2, N3), alla fattibilità di un trattamento con intento radicale. La radioterapia da sola, impiegata usualmente in neoplasie avanzate non resecabili per estensione od in pazienti non operabili per condizioni generali, comporta sopravvivenze a 5 anni inferiori al 20%.

FATTORI PROGNOSTICI

Fattori prognostici individuabili nelle casistiche chirurgiche sono l'età, l'istotipo (con una prognosi peggiore per melanoma e carcinoma indifferenziato), la sede di origine (più favorevole per le fosse nasali rispetto ai seni paranasali per la diagnosi più precoce), le dimensioni e conseguentemente l'estensione a strutture anatomiche limitrofe, la

diffusione perineurale, le metastasi linfonodali cervicali ed a distanza, la possibilità di un trattamento adeguato (chirurgia radicale con margini microscopicamente liberi e radioterapia adiuvante a dosi >55Gy). Le recidive locali sono la causa più frequente di morte: il trattamento delle recidive dà risultati sconfortanti. Per migliorare la sopravvivenza sono necessari diagnosi precoce, stadiazione iniziale accurata, trattamento "aggressivo".

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

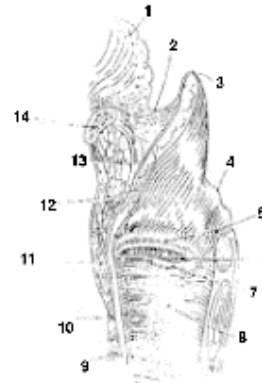
1. Cantù G, Mattavelli F, Salvatori P, Pizzi N, Guzzo M. Maxillectomia combinata transfacciale ed infratemporale per i tumori maligni T3- T4 del massiccio facciale. *Acta Otorhinol. Ital.*, 15: 345- 354,1995.
2. Carrau RL, Myers EN, Johnson JT. Paranasal sinus carcinoma - diagnosis, treatment and prognosis. *Oncology*, 6: 43- 50, 1992.
3. Harbo G, Grau C, Bundgaard M, et al. Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Acta Oncologica*, 36: 45- 50, 1997.
4. Jakobsen MH, Larsen SK, Kirkegaard J, Hausen HS. Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Acta Oncologica*, 36: 27- 31,1997.
5. Knecht PP, De Jong PC, Van Andel JG et al. Carcinoma of the paranasal sinuses. *Cancer*, 56: 57- 62,1985.
6. Ruparelia A, Levine PA. Impact of histology on treatment and prognosis of sinonasal malignancies. *Curr. Opin. Otolaryngol.*, 4: 78- 81, 1996.
7. Stern SJ, Goepfert H, Clayman G et al. Squamous cell carcinoma of the maxillary sinus. *Arch. Otolaryngol*, 119: 964- 969,1993.

11. LARINGE

RICHIAMI ANATOMICI

Sezione sagittale della laringe:

1. Base lingua
2. Vallecula
3. Epiglottide sopraioidea
4. Plica ariepiglottica
5. Falsa corda
6. Ventricolo
7. Corda vocale vera
8. Spazio sottoglottico
9. Cartilagine cricoide
10. Membrana crico-tiroidea
11. Cartilagine tiroide
12. Epiglottide sottoioidea
13. Spazio pre- epiglottico
14. Osso ioide



Sedi e sottosedi (UICC)

Sovraglottide	Glottide	Sottoglottide
I Epiglottide sovraioidea	I Corde vocali	
II Plica ariepiglottica, versante laringeo	II Commissura anteriore	
III Aritenoide	III Commissura posteriore	
IV Epiglottide infraioidea		
V False corde		

RICHIAMI DI ANATOMIA PATOLOGICA

La maggior parte dei carcinomi laringei è costituita da carcinomi squamocellulari; tuttavia in tale sede anatomica è possibile l'insorgenza di numerosi altri istotipi (vedi tabella pag 12) la cui precisa identificazione riveste notevole importanza anche a fini terapeutico- prognostici.

Evoluzione locale

Avviene seguendo precise vie di diffusione a causa della coesistenza nella laringe di aree di maggiore e minore resistenza nei confronti della progressione tumorale. Ci sono barriere anatomiche che riescono ad ostacolare l'estensione extralaringea del tumore, per esempio le cartilagini tiroidea e cricoidea, la membrana io- epiglottica, la membrana io- tiroidea. Rappresentano invece aree di minor resistenza la commessura anteriore, la membrana cricotiroidea, gli orifizi cribriformi dell'epiglottide.

Evoluzione regionale

La laringe *sovraglottica* ha una ricca rete linfatica sottomucosa. Le percentuali di metastasi linfonodali variano dal 15% al 51% relativamente alla classe ed alla sede del tumore primitivo. La laringe *glottica* ha una scarsa rete vascolare e linfatica, pertanto le neoplasie di questa sede hanno scarsa tendenza alla metastatizzazione. La laringe *sottoglottica* è fornita di una ricca rete linfatica drenante nei linfonodi giugulari inferiori o paratracheali

Evoluzione a distanza

Le metastasi si verificano nel 5- 10% dei casi, per lo più al polmone ed eccezionalmente all'osso e al fegato.

ITER DIAGNOSTICO

La sintomatologia è rappresentata da disfonia per i tumori glottici; senso di corpo estraneo, disfagia e otalgia riflessa per i tumori sovraglottici; dispnea inspiratoria per i tumori glotto-sottoglottici e più raramente per i tumori sovraglottici. Per la *diagnosi del tumore primitivo* si utilizzano:

- la *laringoscopia indiretta* con specchietto tradizionale o con fibroscopia ad ottiche rigide o flessibili che consente di valutare la morfologia e la motilità laringea;
- la *laringoscopia diretta* in narcosi che consente un esame più particolareggiato e l'esecuzione del prelievo bioptico;
- l'*imaging (TC e RM)* che fornisce informazioni dettagliate riguardanti l'infiltrazione in profondità. La TC è sufficiente ad assicurare la programmazione di un piano terapeutico adeguato, la RM può essere utilizzata in modo più limitato come mezzo problem-solving.

Devono essere inoltre valutati *fattori relativi al paziente* (performance status, funzionalità dell'apparato respiratorio, presenza di tumori sincroni delle vie aerodigestive superiori) e *fattori relativi alla neoplasia* (estensione, motilità cordale, infiltrazione della commessura anteriore, sconfinamento sottoglottico, coinvolgimento aritenoidico, estensione al ventricolo di Morgagni, invasione dello spazio paraglottico, infiltrazione cartilaginea, invasione metastatica linfonodale).

CLASSIFICAZIONE DI T (UICC, 1997)

T0	Tumore	primitivo	non	evidenziabile
Tis	Carcinoma in situ			

Sovraglottide

- T1** Una sola sottosede, con mobilità normale delle corde vocali
- T2** Più di una delle sottosedi adiacenti della sovraglottide o della glottide o regioni esterne alla sovraglottide (ad es. base della lingua, vallecchia, parete mediale del seno piriforme) senza fissazione della laringe
- T3** Limitato alla laringe con fissazione della corda vocale e/o invasione di una qualsiasi delle seguenti strutture: area postcricoidea, tessuti pre-epiglottici, base profonda della lingua

- T4** Invasione della cartilagine tiroidea e/o estensione nei tessuti molli del collo, nella tiroide e/o nell'esofago

Glottide

- T1** Corda(e) vocale(i) (può coinvolgere la commissura anteriore o quella posteriore) con normale mobilità (T1a: una sola corda vocale; T1b: entrambe le corde vocali)
- T2** Estensione alla sovraglottide e/ o alla sottoglottide, e/o con compromissione della mobilità cordale
- T3** Limitato alla laringe con fissazione delle corde vocali.
- T4** Invasione della cartilagine tiroidea e/ o estensione in altri tessuti al di là della laringe, ad esempio trachea, tessuti molli del collo, tiroide, faringe.

Sottoglottide

- T1** Limitato alla sottoglottide.
- T2** Estensione a una o entrambe le corde vocali, con mobilità normale o compromessa.
- T3** Limitato alla laringe con fissazione delle corde vocali.
- T4** Invasione della cartilagine cricoidea o tiroidea e/ o estensione in altri tessuti al di là della laringe, ad esempio trachea, tessuti molli del collo, tiroide, esofago.

TERAPIA

Tipi di intervento chirurgico

Tumore primitivo: il trattamento chirurgico dei carcinomi laringei si avvale di tecniche funzionali o demolitive. I tumori sovraglottici possono essere trattati con laser-chirurgia ed epiglottectomia se di piccole dimensioni oppure con laringectomia sovraglottica, eventualmente allargata alla base della lingua o al seno piriforme, per le lesioni più estese. I casi con fissità laringea richiedono una laringectomia totale. I tumori glottici in stadio iniziale possono essere trattati con cordectomia, glottectomia, laringectomia fronto-laterale, emilaringectomia, laringectomia subtotale ricostruttiva; le lesioni in stadio più avanzato possono essere sottoposte a chirurgia ricostruttiva o a laringectomia totale. I tumori sottoglottici devono essere trattati con laringectomia totale con sacrificio dei primi sei anelli tracheali.

In tutti gli interventi funzionali viene conservata la funzione respiratoria, mentre risultano parzialmente compromesse la fonazione e la deglutizione, peraltro suscettibili di miglioramento dopo rieducazione logopedica. La laringectomia sovraglottica e le laringectomie subtotali ricostruttive prevedono una compromissione della deglutizione ed un certo grado di inalazione nel postoperatorio. Per tale ragione sono controindicazioni generali a questi interventi l'età avanzata, le scadenti condizioni generali, la compromissione delle funzioni cardio-respiratorie.

La chirurgia demolitiva (laringectomia totale) comporta la perdita della funzione fonatoria e di quella respiratoria, per cui il paziente è portatore di

tracheostoma permanente. L'utilizzo di protesi fonatorie o di valvole può consentire il recupero della fonazione.

Linfonodi regionali: nei tumori sovraglottici, considerando l'elevato rischio di metastatizzazione, lo svuotamento bilaterale del collo è sempre indicato e può essere di tipo selettivo per gli N0, funzionale per gli N1, di tipo funzionale, radicale modificato o radicale classico per gli N 2 e di tipo radicale classico per gli N 3.

I tumori glottici, data la scarsa tendenza alla metastatizzazione laterocervicale, consentono l'astensione dal trattamento chirurgico dei linfonodi in caso di lesione T1N0, mentre per tutte le altre classi di T è indicato lo svuotamento bilaterale selettivo per i casi N0, funzionale nei casi N 1, funzionale o radicale modificato o radicale classico nei casi N 2, radicale classico nei casi N 3.

Considerando la possibile evoluzione metastatica dei tumori sottoglottici verso i linfonodi paratracheali e verso quelli del mediastino superiore, lo svuotamento laterocervicale bilaterale deve essere di tipo funzionale o radicale, possibilmente esteso ai linfonodi mediastinici sia pure con i limiti tecnici e di radicalità che tale metodica comporta.

Radioterapia

La radioterapia è entrata a far parte delle opzioni terapeutiche per le forme iniziali, mentre per ciò che concerne il trattamento dei casi più avanzati la chirurgia rimane oggi, in Italia, il trattamento più utilizzato. La mucosite è un possibile effetto acuto, mentre tra le complicazioni (<1%) abbiamo l'edema laringeo, che può richiedere la tracheostomia e la condronecrosi.

Laringe sovraglottica: in Italia il trattamento di scelta è la chirurgia, sebbene la radioterapia possa ottenere ottimi risultati per i T1- T2 N0 vegetanti. La radioterapia è il trattamento dei casi non operabili, dei pazienti che rifiutano la chirurgia e dei casi oncologicamente non resecabili. Poichè vi è un rapporto tra positività linfonodale e stadio del tumore primitivo pari al 28% per i T1, 40% per i T2, 45% per i T3 e 73% per i T4, come riportato da Lindberg, e poichè, come riportato da Wang, i linfonodi positivi sono nel 55% dei casi i superiori, nel 29% i medi e nel 5% gli inferiori, le dimensioni dei campi di trattamento devono essere adeguate. La dose da erogare, con frazionamento tradizionale (180-200 cGy), varia da 6600 a 7000 cGy in funzione dello stadio del tumore primitivo e dell'interessamento linfonodale. Eventuali interruzioni nella erogazione della dose sono un fattore prognostico sfavorevole per ciò che concerne il controllo locale: pertanto devono essere evitate con appropriate terapie farmacologiche e con un approccio dietologico.

Laringe glottica: è ormai universalmente accettato che la radioterapia è in grado di ottenere percentuali di guarigione analoghe a quelle della chirurgia per i T1a e b della glottide. In tal senso parlano i dati della letteratura internazionale dal I Congresso Internazionale sulla laringe di Toronto (1974) sino a quello di Sidney (1994). La scelta viene fatta in genere in base alle preferenze del paziente, al tipo di lavoro del paziente, alla esperienza ed alla disponibilità della équipe curante (chirurgo e radioterapista). La qualità della voce, dopo radioterapia, è migliore di quella dopo chirurgia, anche dopo chirurgia laser. Nel trattamento dei T2 la radioterapia non consente le stesse probabilità di controllo della chirurgia. Nei paesi anglosassoni l'approccio

prevalente è quello radioterapico, mentre nei paesi latini l'approccio predominante è quello chirurgico. Il trattamento dei T3 è chirurgico; sono attualmente in corso studi di associazione radio- chemioterapica con finalità di preservazione d'organo. La dose da erogare per i T1, con frazioni di 200 cGy, è compresa nel range 6400- 7000 cGy; per i T2 varia da 6200 a 7200 cGy, in funzione del sottostadio T2a o T2b; per i T3- T4 è di 7000 cGy.

Laringe sottoglottica: la radioterapia è il trattamento di scelta nelle lesioni iniziali T1 e T2 senza adenopatie clinicamente palpabili. Nel trattamento dei casi più avanzati la radioterapia trova indicazione per i casi non operabili o non resecabili.

Le dosi da erogare, con frazionamento tradizionale, variano da 6400 cGy a 7200 cGy, in funzione della sede e dello stadio del tumore. Sono in corso di valutazione i multifrazionamenti.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Tumore primitivo

La radioterapia postoperatoria è indicata se i margini sono positivi, se esiste un'incerta radicalità chirurgica, se si reperta un'evoluzione sottoglottica, in caso di T4, N+ R+ o in caso di più di 3 linfonodi metastatici. La radioterapia postoperatoria deve essere iniziata tra le 4 e le 6 settimane dall'intervento chirurgico.

Terapia non standard: sono in corso studi clinici randomizzati di radiochemioterapia concomitante versus terapia standard, atti a valutare la possibilità di risparmio d'organo.

Tumori sopraglottici

T1/T2	<ul style="list-style-type: none">• chirurgia funzionale• radioterapia esclusiva
T3/T4 operabili	<ul style="list-style-type: none">• chirurgia funzionale o demolitiva: laringectomia orizzontale sopraglottica o allargata, laringectomia totale +/- radioterapia postoperatoria
T4 non resecabili	<ul style="list-style-type: none">• radioterapia esclusiva• radioterapia + chemioterapia
Pazienti inoperabili per ragioni internistiche	<ul style="list-style-type: none">• radioterapia esclusiva

Tumori glottici

T1	<ul style="list-style-type: none">• radioterapia esclusiva• chirurgia conservativa
T2	<ul style="list-style-type: none">• chirurgia funzionale (emilaringectomia o laringectomia

- subtotale)
- radioterapia esclusiva
- T3/T4**
resecabili
 - chirurgia funzionale o demolitiva +/- radioterapia postoperatoria
- T4**
non resecabili
 - radioterapia esclusiva
- Pazienti inoperabili
per ragioni
internistiche
 - radioterapia esclusiva

Tumori sottoglottici

- T1/T2**
 - chirurgia demolitiva +/- radioterapia postoperatoria
 - radioterapia esclusiva
- T3/T4**
operabili
 - chirurgia demolitiva +/- radioterapia postoperatoria
- Tumori
non resecabili
 - radioterapia + chemioterapia
- Pazienti inoperabili
per ragioni
internistiche
 - radioterapia esclusiva

RETE LINFATICA

Tumori sopraglottici

- N0**
 - svuotamento selettivo
- N1**
 - svuotamento funzionale
- N2**
 - svuotamento funzionale/radicale modificato/classico
- N3**
 - svuotamento radicale classico

Tumori glottici (solo per T2-T3-T4)

- N0**
 - svuotamento selettivo
- N1**
 - svuotamento funzionale
- N2**
 - svuotamento funzionale, radicale modificato/classico
- N3**
 - svuotamento radicale classico

Tumori sottoglottici (svuotamento esteso al VI livello)

N0	<ul style="list-style-type: none">• svuotamento funzionale
N1	<ul style="list-style-type: none">• svuotamento funzionale
N2	<ul style="list-style-type: none">• svuotamento funzionale, radicale modificato/classico
N3	<ul style="list-style-type: none">• svuotamento radicale

RISULTATI

Negli stadi iniziali delle lesioni sovraglottiche con la chirurgia si ottiene dal 90% al 95% di controllo nei T1 e dall'80% al 90% nei T2; la radioterapia ottiene una percentuale di controllo variabile dall'80 al 90% nei T1 e dal 70% all'80% nei T2. Il recupero chirurgico dei fallimenti radioterapici rende simili le percentuali di controllo delle due modalità di trattamento. Le classi avanzate dei carcinomi sovraglottici hanno invece una prognosi più infausta a causa della maggiore incidenza di metastasi laterocervicali. Il controllo locale dei T3 trattati con radioterapia è del 60%; per i T4 è del 40-50%.

Il controllo locale della chirurgia sola non è ben definito, poiché molti studi includono pazienti sottoposti a trattamento combinato, e varia dal 70% al 90%. Il trattamento combinato laringectomia sovraglottica e radioterapia post- operatoria ha consentito di ottenere percentuali di sopravvivenza libera da malattia di circa l'80% a 5 anni.

Le obiezioni a questa strategia si basano sull'aumentata incidenza dell'edema aritenoidico e sul conseguente ritardato decannulamento.

Il controllo locale dei T1 *glottici* trattati con radioterapia varia dal 90% al 95% e per i T2 dal 65% al 75%. I risultati del trattamento chirurgico variano dal 95% per i T1 all'80% per i T2. Negli stadi avanzati il controllo locale della chirurgia è del 90% ed i risultati del trattamento combinato chirurgico-radioterapico consentono sopravvivenze libere da malattia a 5 anni del 65%.

I risultati del trattamento dei tumori *sottoglottici* consentono sopravvivenze a 5 anni di circa il 40%.

FOLLOW- UP

I pazienti sottoposti a trattamenti conservativi per carcinomi laringei richiedono follow-up molto stretto al fine di evidenziare precocemente recidive di malattia ulteriormente passibili di trattamento curativo. La chirurgia di recupero della lesione primitiva prevede l'intervento di laringectomia o faringolaringectomia totale nella maggior parte dei casi. Svuotamenti radicali classici e modificati possono consentire il trattamento delle recidive linfonodali. Il follow- up viene condotto a intervalli mensili durante il primo anno, ed in seguito ad intervalli progressivamente più lunghi (2 mesi per il secondo anno, 3-4 mesi per il terzo anno, ogni 6 mesi durante il 4°-5° anno). I controlli proseguiranno in seguito con cadenza annuale o biennale. La radiografia in due proiezioni del torace deve essere

effettuata annualmente per poter valutare l'insorgenza di un eventuale carcinoma broncogeno o di metastasi polmonari. In considerazione della possibilità di insorgenza di secondi tumori primitivi metacroni a livello delle alte vie aero-digestive, soprattutto negli stadi III e IV, è utile eseguire annualmente uno studio radiologico dell'ipofaringe-esofago con mezzo di contrasto ed una panendoscopia in narcosi qualora sussista un dubbio clinico (per es. comparsa di sensazione di corpo estraneo, disfagia, otalgia, scialorrea).

DIRETTIVE FUTURE

Studi clinici randomizzati dedicati alla preservazione d'organo: VALCSG (332 pazienti); EORTC (202 pazienti), GETTEC (68 pazienti). 205 pazienti dei 602 randomizzati sono ancora vivi e liberi da recidiva. Nel 30% dei casi si è preservata la laringe. Per quanto riguarda la sopravvivenza non si è osservata una significativa differenza nei due gruppi tanto da far supporre che un trattamento conservativo, selezionato sulla base della chemiosensibilità, possa rappresentare una valida alternativa alla chirurgia demolitiva. E' necessario sottolineare che questi protocolli sono ancora in fase di sperimentazione clinica.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

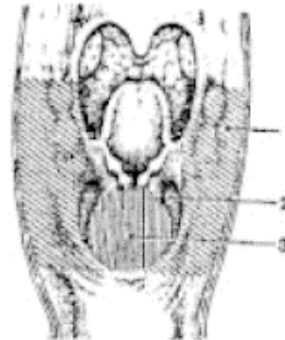
1. Bocca E, Pignataro O, Oldini C. Supraglottic laryngectomy: 30 years of experience. *Ann. Oto. Rhinol. Laryn.*, 92: 14- 18, 1983.
2. Chevalier D, Thill C, Darras JA, Piquet JJ. Results of the surgical treatment of cancers of the supraglottic area. *Ann. Oto. Laryn. (Paris)*, 110: 147- 151, 1993.
3. Johnson JT, Myers EN, Hao SP, Wagner RL. Outcome of open surgical therapy for glottic carcinoma. *Ann. Oto. Rhinol. Laryn.*, 102: 752- 755, 1993.
4. Mendenhall WM, Parsons JT, Stringer SP, et al. Carcinoma of the supraglottic larynx: a basis for comparing the results of radiotherapy and surgery. *Head Neck*, 12: 208, 1990.
5. Million RR, Cassisi NJ. Management of head and neck cancer. A multidisciplinary approach. 2nd Ed. Lippincott Company, Philadelphia 1994.
6. Myers EN, Suen JY. Cancer of the head and neck. Ed. WB Saunders Company, Philadelphia 1996.
7. Portmann M, Guerrier Y. Traité de technique chirurgicale ORL et cervico-faciale. Ed. Masson & C., Parigi 1987.
8. Shah JP. Head and neck surgery. 2nd Ed. Mosby- Wolfe, Barcelona 1996.
9. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *New Eng. J. Med.*, 324: 1685- 1690, 1991.
10. Crispino S., Ribecco A., Ghezzi P. Ruolo della chemioterapia nel trattamento del carcinoma della laringe: preservazione d'organo. *Argomenti di Oncologia*; 19: 15- 20, 1998.
11. Lefebvre JL, Wolf G, Luboinski B, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH- NC): (2) Larynx preservation using neoadjuvant chemotherapy (CT) in laryngeal and hypopharyngeal carcinoma. *Proc. ASCO*, 1473, 1998.

12. IPOFARINGE

RICHIAMI ANATOMICI

Faringe, vista aperta posteriormente.

1. Parete posteriore
2. Seno piriforme
3. Area retro-cricoidea



Anatomia patologica: il carcinoma squamoso rappresenta oltre il 95% delle neoplasie ipofaringee con frequenti manifestazioni multifocali. Il restante 5% è costituito da una varietà di neoplasie rare.

STORIA NATURALE

Evoluzione locale: i tumori dell'ipofaringe si manifestano frequentemente (20-25% dei casi) in forma multifocale. Nelle forme unifocali, a seconda della sede d'origine, tendono ad evolvere verso la laringe, la regione delle tre pliche, verso la parete posteriore ipofaringea, verso lo spazio retrofaringeo o verso la bocca esofagea.

Evoluzione regionale: l'invasione linfonodale è presente nel 75% dei casi, talvolta bilateralmente ed anche in sede ricorrentiale.

Evoluzione a distanza: metastasi polmonari, epatiche ed ossee possono svilupparsi in percentuali piuttosto elevate (15%).

ITER DIAGNOSTICO

La sintomatologia d'esordio è solitamente aspecifica e molto sfumata: comprende odinofagia, otalgia riflessa, disfagia, adenopatie laterocervicali. Nelle fasi tardive predominano disfagia meccanica dolorosa, disfonia, dispnea e scialorrea.

La diagnosi del tumore primitivo si avvale della *laringoscopia indiretta* con specchietto laringeo o con fibre ottiche rigide o flessibili per valutare le alterazioni della morfologia ipofaringea e la presenza di edema o ristagno salivare.

L'*endoscopia in narcosi* consente un'accurata valutazione dell'estensione della neoplasia, l'esecuzione del prelievo biptico, l'individuazione di un eventuale secondo tumore, soprattutto esofageo.

La *TC* e la *RM* individuano l'estensione profonda della neoplasia e l'interessamento degli organi contigui. La *TC* è utilizzata di routine riservando la *RM* a particolari difficoltà di stadiazione.

CLASSIFICAZIONE DI T (UICC, 1997)

Sedi e sottosedes dell'Ipofaringe

Giunzione Seno Parete faringea posteriore	faringo-esofagea	(area	postcricoidea) piriforme
---	------------------	-------	-----------------------------

Stadiazione

T0	Tumore primitivo non evidenziabile
Tis	Carcinoma in situ
T1	Limitato a una sottosede dell'ipofaringe o a dimensione massima inferiore a 2 cm
T2	Invade più di una sottosede dell'ipofaringe o altra sede adiacente, oppure ha dimensione massima fra 2 e 4 cm, senza fissazione dell'emilaringe
T3	Ha una dimensione massima superiore a 4 cm, o con fissazione dell'emilaringe
T4	Invade strutture adiacenti, (cartilagine tiroidea o cricoidea, la carotide, tessuti molli del collo, fascia o muscoli prevertebrali, tiroide e/ o esofago)

METODICHE DI TRATTAMENTO

Terapia chirurgica

Le esperienze circa il trattamento chirurgico delle neoplasie ipofaringee fanno riferimento essenzialmente ad interventi demolitivi, in ragione del fatto che questi tumori giungono a diagnosi in stadio avanzato. Inoltre, nei rari casi di diagnosi in stadio I, si tende ad optare per il trattamento radioterapico esclusivo. La terapia chirurgica *conservativa* (resezione per via faringotomica laterale, emifaringo-emilaringectomia) è realizzabile solamente per piccoli tumori della parte alta del seno piriforme. La *chirurgia demolitiva* è il trattamento di elezione per:

- T3 tutti (in assoluto i più frequenti)
- T2 non trattabili diversamente
- T4 operabili

Essa prevede sempre l'exeresi della laringe unitamente a porzioni più o meno estese dell'ipofaringe, fino alla sua ablazione completa, passando dall'intervento di emifaringolaringectomia totale (che non è altro che una laringectomia con exeresi estesa ad una adeguata porzione dell'ipofaringe), alla cosiddetta faringolaringectomia circolare segmentaria. Quest'ultima determina una completa discontinuità della via digestiva, che necessita di chirurgia ricostruttiva. Infine l'opzione chirurgica più demolitiva, indicata in alcuni tumori della giunzione faringo- esofagea e nei tumori multicentrici ipofaringo- esofagei, è la faringolaringoesofagectomia totale. Ogni qualvolta non sia possibile il mantenimento della continuità della via digestiva è necessario ricorrere a metodiche ricostruttive. Tra queste, le più collaudate sono la trasposizione dello stomaco al collo per via transmediastinica e il trapianto di un'ansa digiunale rivascolarizzata con microanastomosi con i vasi del collo.

In tutti questi interventi è imprescindibile lo svuotamento linfonodale del collo radicale, vista l'alta percentuale di metastasi laterocervicali palesi o occulte. E' generalmente riconosciuta l'indicazione allo svuotamento controlaterale del collo che diventa obbligatorio nelle lesioni della parete mediale del seno piriforme ed in quelle che evolvono verso la metà controlaterale dell'ipofaringe. In assenza di adenopatie in sede controlaterale, è ammesso uno svuotamento selettivo (II, III, IV livello). Il rischio di infiltrazione tiroidea da tumori del seno piriforme, specie se evolventi verso l'esofago cervicale, induce molte Scuole ad estendere il monoblocco operatorio ad una istmo-lobectomia tiroidea omolaterale alla neoplasia.

Radioterapia

Obiettivi del trattamento includono la guarigione dalla malattia, la preservazione della funzione laringea e la riduzione del rischio di complicanze e sequele. Nella ricerca della miglior terapia devono essere tenute distinte le varie sottosedi e cioè il seno piriforme, la parete faringea posteriore e la regione retrocricoidea.

Le lesioni piccole, esofitiche e senza interessamento linfonodale (T1N0) possono essere ben curate con la sola radioterapia, qualunque sia la sottosede. Per aumentare il tasso di controllo locoregionale nel trattamento delle lesioni localmente avanzate in genere si fa ricorso ad un'associazione tra chirurgia e radioterapia. Uno studio clinico randomizzato condotto dall'Institut Gustave Roussy di Villejuif, che paragonava la radioterapia preoperatoria a quella postoperatoria, ha dimostrato la maggior tollerabilità di quest'ultima e la sua sostanziale superiorità rispetto alla prima, gravata da un alto tasso di complicazioni postchirurgiche. La dose ritenuta adeguata era di 5500 cGy. Un altro tipo di associazione è quello proposto per i casi T1-T2 con adenopatie N2-3 dall'Università della Florida, e cioè la radioterapia a dosi radicali (6600-7000 cGy) seguita da chirurgia sui residui linfonodali. Tale approccio ha consentito un miglioramento del controllo regionale del 10-15%, rispetto a dati storici.

Il trattamento dei casi avanzati con sola radioterapia, eseguita con frazionamento classico, non consente probabilità di controllo e di sopravvivenza a 5 anni superiori rispettivamente al 25% ed al 15%. Per questo motivo negli ultimi anni fervono i tentativi per aumentare lo scarto terapeutico: uno dei più interessanti è il frazionamento multiplo giornaliero (110-120 cGy x 2 sino ad una dose totale di 7660 cGy per ridurre la tossicità tardiva dei tessuti normali e migliorare i risultati terapeutici). Nei tumori dell'ipofaringe T3 e T4 Wang impiega un bifrazionamento accelerato (160 cGy x 2), che pare in grado di aumentare il tasso di controllo locale rispetto al frazionamento convenzionale. Altro metodo proposto per attuare un trattamento conservativo è l'associazione della radioterapia alla chemioterapia di induzione o simultanea con cisplatino e fluorouracile.

La dose curativa varia da 6600 cGy (con dose per frazione di 200 cGy) per i T1-T2 N0, a 7000-7200 cGy per i T3-4 N1-2-3; con i multifrazionamenti la dose può salire sino a circa 7600 cGy.

Eventuali interruzioni del trattamento radiante (per lo più dovute alla tossicità acuta) sono un fattore prognostico sfavorevole per ciò che concerne il controllo locale, pertanto devono essere evitate con appropriate terapie farmacologiche e con un approccio dietologico.

Per ciò che concerne l'irradiazione postoperatoria occorre irradiare anche la regione del tracheostoma. La dose totale varia in funzione dell'inclusione del paziente in un gruppo a rischio moderato oppure ad alto rischio di recidiva grazie allo studio del materiale chirurgico. La radioterapia postoperatoria dovrebbe essere iniziata tra la 4 e la 6 settimana dall'intervento chirurgico.

Gli effetti tossici acuti della radioterapia si manifestano a carico delle mucose della faringe con difficoltà di alimentazione, che in genere si manifesta durante la seconda parte del trattamento. Le possibili complicazioni e sequele della radioterapia curativa sono l'edema marginale laringeo, con indicazione alla tracheostomia, la condronecrosi laringea e la grave fibrosi del collo: tali complicanze e sequele sono oggi rare e non superiori globalmente al 5% dei casi trattati. Le complicanze del trattamento associato radiochirurgico sono le fistole faringo-cutanee (25-30%), le stenosi esofagee o tracheali (5%) e, raramente, la rottura della carotide (1%), quasi sempre conseguente ad una fistola.

Terapia non standard

Attualmente iniziano a pervenire risultati incoraggianti dai protocolli sperimentali di radio- chemioterapia in alternativa alla chirurgia, con l'obiettivo di preservare l'organo laringeo. I regimi polichemioterapici sono in grado di ottenere migliori risultati, in termini di risposte obiettive, rispetto alla monochemioterapia. I dati più significativi paiono pervenire dal M. D. Anderson Cancer Center di Houston, basati su protocolli di radio-chemioterapia, che riportano sopravvivenze superiori al 60% a 2 anni relative alla conservazione d'organo, senza inficiare la sopravvivenza globale.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Tumore primitivo

Con i limiti imposti da un eccessivo schematismo, è possibile formulare delle opzioni terapeutiche abbastanza codificate.

Seno piriforme

T1 - Radioterapia esclusiva

T2 - Chirurgia conservativa (Faringolaringectomia Parziale, Dissezione del collo, +/- Radioterapia postoperatoria)

T3 e T4 operabili - Chirurgia demolitiva (Faringolaringectomia totale +/- Chirurgia ricostruttiva, Dissezione del collo) + Radioterapia postoperatoria

- Protocolli randomizzati di preservazione d'organo con Chemioterapia+Radioterapia (con chirurgia di recupero) vs. Chirurgia + Radioterapia

T3 e T4 non resecabili - Radioterapia esclusiva
- Radioterapia + Chemioterapia ed eventuale Chirurgia di salvataggio

Pazienti inoperabili per ragioni internistiche - Radioterapia esclusiva

Parete faringea posteriore e giunzione faringo- esofagea

T1 - Radioterapia esclusiva

T2 - Radioterapia esclusiva

- Resezione + Chirurgia ricostruttiva con Radioterapia postoperatoria

T3 e T4 operabili - Chemioterapia + Radioterapia + eventuale Chirurgia di recupero

T3 e T4 non resecabili - Radioterapia esclusiva
- Chemioterapia + Radioterapia

Pazienti inoperabili per ragioni internistiche - Radioterapia esclusiva

LINFONODI REGIONALI

Seno piriforme

N	Svuotamento ipsilaterale	Svuotamento controlaterale
N0	funzionale	funzionale/selettivo
N1	funzionale	funzionale/selettivo
N2a	radicale modificato radicale classico	funzionale/selettivo

N2b	funzionale/radicale	funzionale
N2c	funzionale/radicale	funzionale/radicale
N3	radicale classico radicale modificato	funzionale/radicale

Parete faringea posteriore, area postcricoidea (estensione al IV livello)

N	Svuotamento ipsilaterale	Svuotamento controlaterale
N0	selettivo/funzionale	selettivo/funzionale
N1, N2, N3	funzionale/radicale	funzionale/radicale

RISULTATI

La forma di trattamento dei carcinomi ipofaringei meglio documentata riguarda la combinazione chirurgia+ radioterapia. Secondo i più recenti protocolli con trattamenti associati (Ho 1993, Beauvillain 1997) le percentuali di sopravvivenza globale a 5 anni oscillano intorno al 75% per i T1N0, 60% per i T2N0, 30% per i T1-T2N1 e T3N0-1 e 15% per i T4N0-1. Fattore condizionante la sopravvivenza globale e libera da malattia è non tanto la classe del tumore primitivo, quanto lo stato linfonodale. La sopravvivenza globale a 5 anni per gli N0 è del 60% circa, per gli N1 del 30% per gli N2 del 5%; per gli N3 non si hanno sopravvivenze a 5 anni. La radioterapia esclusiva fornisce, invariabilmente, risultati mediocri, eccezion fatta per lesioni limitate ed esofitiche del seno piriforme (circa il 50% di controllo locale), mentre fattore altamente sfavorevole è la sede retrocricoidea. Ciò è motivato in maniera sostanziale dalla tipologia dei pazienti trattati con radioterapia esclusiva (pazienti che per ragioni diverse vengono esclusi dalla terapia chirurgica). Attualmente iniziano a pervenire risultati incoraggianti sui protocolli di radio-chemioterapia in alternativa alla chirurgia, con l'obiettivo di preservare l'organo laringeo. I regimi polichemioterapici sono in grado di ottenere migliori risultati, in termini di risposte obiettive, rispetto alla monochemioterapia. I dati più significativi paiono pervenire dal M. D. Anderson Cancer Center di Houston, basati su protocolli di radio-chemioterapia, che riportano sopravvivenze superiori al 60% a 2 anni relative alla conservazione d'organo, senza inficiare la sopravvivenza globale.

FOLLOW- UP

I pazienti trattati per tumori ipofaringei devono essere seguiti con follow-up molto stretto; il tratto aerodigestivo superiore ed il collo dovrebbero essere valutati mensilmente durante il primo anno, ogni due mesi durante il secondo anno, ogni 3 mesi durante il terzo anno, ogni 4 mesi durante il quarto anno ed ogni 6 mesi durante gli anni seguenti.

Nella maggior parte delle casistiche il maggiore rischio di ripresa evolutiva locale e/ o locoregionale si verifica nei primi 2 anni dopo la terapia.

La scoperta di lesioni precoci o di recidive/persistenza su T o N possono essere ancora trattate con dissezione linfonodale o con laringectomia totale o faringolaringectomia totale. E' tuttavia evidente la difficoltà di una diagnosi precoce.

La radiografia in due proiezioni del torace deve essere effettuata annualmente per poter valutare l'insorgenza di un eventuale carcinoma broncogeno o metastasi polmonari.

In considerazione dell'elevato numero di secondi tumori primitivi metacroni a livello del tratto aerodigestivo superiore nei pazienti con tumore dell'ipofaringe è utile eseguire endoscopie di tutto il distretto, ivi comprese periodiche panendoscopie in narcosi con cadenza valutabile in 6-12 mesi.

DIRETTIVE FUTURE

In primo luogo è possibile ottimizzare la demolizione chirurgica attraverso la rapida evoluzione di quelle metodiche ricostruttive che già hanno largamente modificato le strategie chirurgiche degli ultimi anni. Esiste poi un più sofisticato filone di indagini destinato ad individuare con sempre maggiore predittività i soggetti passibili di schemi terapeutici di preservazione d'organo. Per questo è importante l'acquisizione di biomarkers (marcatori di proliferazione, mutazioni genetiche quali quella di p53) che possano svelare la effettiva radiosensibilità neoplastica.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

1. Shah J. P., Shemen L., Spiro R. H. et al. Selecting variants in pharyngeal reconstruction. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 93: 318- 321, 1984.
2. Million R. R., Cassisi N. J. Management of head and neck cancer. A multidisciplinary approach. 2 nd ed. Lippincott Company, Philadelphia; 1994.
3. Wang C. C. Radiation therapy for head and neck neoplasms. 3 rd Ed. Wiley, New York; 1997.
4. Ho C. M., Lam K. H., Wei W. I. et al. Squamous cell carcinoma of the hypopharynx: analysis of treatment results. *Head & Neck*, 15: 405- 12, 1993.
5. Lefebvre J. L., Chevalier D., Luboinski B. et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *J. Nat. Cancer Inst.*, 88: 890-9, 1996.
6. Piquet J. J., Piedor P., Delmotte J. J. et al. Résultat du traitement des cancer du sinus piriforme par association radio-chirurgicale. *Cahiers ORL*, 3: 190- 3, 1988.
7. Beauvillain C., Mahe M., Bourdin S. et al. Final results of a randomized trial comparing chemotherapy plus radiotherapy with chemotherapy plus surgery plus radiotherapy in locally advanced resectable hypopharyngeal carcinomas. *Laryngoscope*, 107: 648- 53, 1997.
8. Zelefsky M. J., Kraus D. H., Pfister D. G. et al. Combined chemotherapy and radiotherapy versus surgery and postoperative radiotherapy for advanced hypopharyngeal cancer. *Head & Neck*, 18: 405- 11, 1996.
9. Sasaki C. T., Salzer S. J., Cahow E. et al. Laryngopharyngoesophagectomy for advanced hypopharyngeal and esophageal squamous cell carcinoma: the Yale experience. *Laryngoscope*, 105: 160- 3, 1995.
10. Snow J. B. jr. Malignant neoplasms of the hypopharynx. In: Cummings C. W., Fredrickson J. M., Harker L. A., Krause C. J., Schuller D. E.(Eds.). *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. Vol. III. The C. V. Mosby Co., St. Louis- Toronto pp. 2017- 2028, 1986.
11. Molinari R., Banfi A., Demicheli R. Neoplasie del distretto cervico- facciale. In: G. Bonadonna, G. Robustelli della Cuna (Eds.). *Medicina Oncologica*. Quinta Ed., Masson S. p. A., Milano, pp. 685- 738, 1994.
12. Lefebvre JL., Wolf G., Luboinski B., et al., Meta- analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH- NC): (2) Larynx preservation using neoadjuvant chemotherapy (CT) in laryngeal and hypopharyngeal carcinoma. *Proc. ASCO*, 1473, 1998.

13. NEOPLASIE MALIGNHE EPITELIALI DELLE GHIANDOLE SALIVARI

ANATOMIA PATOLOGICA

In rapporto alla sede di insorgenza, nonché a peculiari aspetti clinico-patologici, devono essere distinte le neoplasie delle ghiandole salivari maggiori (parotide, sottomandibolare e sottolinguale) da quelle delle ghiandole salivari minori (intraorali, faringo-laringee, delle basse vie respiratorie), essendo le prime considerevolmente più frequenti delle seconde.

Per la molteplicità e le complessità degli istotipi neoplastici che possono coinvolgere le ghiandole salivari, le neoplasie di questi organi non possono essere accomunate ad altre sedi nella testa e nel collo. Col passare degli anni si sono susseguite numerose classificazioni che hanno utilizzato sempre raggruppamenti di tipo morfologico e prognostico. Le proposte classificative più recenti sono quella definita dal Armed Forces Institute of Pathology (Bethesda - USA) (1991), e quella semplificata della World Health Organization (WHO 1991), maggiormente seguita in ambito europeo.

Relativamente alla classificazione, è utile precisare alcuni aspetti, in quanto possibili fonti di equivoca o inadeguata interpretazione.

Il termine "tumore misto" deve essere sostituito da "adenoma pleomorfo". La definizione di adenolinfoma o di cistoadenoma papillare linfomatoso è da sconsigliare, suggerendosi la sua sostituzione con tumore di Warthin o adenoma di Warthin per denominare questo istotipo.

L'entità "carcinoma in adenoma pleomorfo" comprende molteplici forme tumorali, solitamente ben caratterizzabili, evolute da un precedente adenoma pleomorfo, che andrebbero specificate in relazione al quadro morfologico dominante (50% dell'area neoplastica) con l'aggiunta dello specificativo "ex adenoma pleomorfo":

- Carcinoma mucoepidermoide ex adenoma pleomorfo
- Carcinoma adenoide-cistico ex adenoma pleomorfo
- Carcinoma epi-mioepiteliale ex adenoma pleomorfo
- Carcinoma squamocellulare ex adenoma pleomorfo
- Carcinoma indifferenziato ex adenoma pleomorfo

L'uso del termine "tumore misto maligno" è ambiguo e, pertanto, sconsigliabile mentre la definizione di "carcinosarcoma" è da riservare alle doppie neoplasie, ovvero ai tumori da collisione.

Il carcinoma a cellule chiare non rappresenta un'entità definita ma piuttosto raccoglie numerosi istotipi (carcinoma mucoepidermoide, acinico, oncocitario a cellule chiare), la cui definizione è solitamente possibile con un adeguato campionamento della neoplasia o con l'impiego di un numero limitato di metodiche ancillari (istochimiche e/o immunoistochimiche). Entità autonoma è invece da considerare il "carcinoma jalinizzante a cellule chiare", recentemente caratterizzato e non incluso nelle predette classificazioni.

Classificazione istologica dei tumori salivari secondo WHO (Seifert e Sobin 1991)

Lesioni simil-tumorali	Tumori maligni
<ul style="list-style-type: none">• Sialadenosi• Oncocitosi• Sialometaplasia necrotizzante• Cisti salivari• Sialadenite cronica sclerosante (tumore di Kuttner)• Lesione linfoepiteliale benigna (sialadenite mioepiteliale)• Iperplasia linfoide cistica in AIDS	<p><i>Carcinomi</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Carcinoma a cellule aciniche• Carcinoma mucoepidermoide• Carcinoma adenoide-cistico• Carcinoma polimorfo a basso grado di malignità• Carcinoma epi-mioepiteliale• Mioepitelioma maligno (ca. mioepiteliale)• Carcinoma a cellule basali• Cistoadenocarcinoma<ul style="list-style-type: none">• Papillifero• Mucinoso• Oncocitoma maligno (ca. oncocitario)• Carcinoma in adenoma pleomorfo• Carcinoma duttale• Carcinoma sebaceo• Adenocarcinoma• Carcinoma squamocellulare• Carcinoma a piccole cellule• Carcinoma indifferenziato• Altri carcinomi
<p>Tumori benigni</p> <ul style="list-style-type: none">• Adenoma pleomorfo• Mioepitelioma• Adenoma a cellule basali• Adenoma canalicolare• Cistoadenoma (benigno)<ul style="list-style-type: none">• Cistoadenoma papillifero• Cistoadenoma mucinoso• Tumore di Warthin (adenolinfoma)• Oncocitoma• Papilloma duttale<ul style="list-style-type: none">• Papilloma duttale invertito• Papilloma intraduttale• Sialadenoma papillifero• Adenoma sebaceo	<p><i>Neoplasie non-epiteliali</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Linfomi• Neoplasie secondarie• Neoplasie inclassificabili

STORIA NATURALE

Ghiandole salivari maggiori

La parotide è la sede colpita di gran lunga più frequentemente (80%) mentre la sottomascellare (9%) e la sottolinguale (1%) sono interessate in misura minima. Nella parotide i tumori maligni incidono con percentuali variabili dal 17% al 34%, mentre nella sottomandibolare sono in media il 50% e nella sottolinguale l'85%. Le neoplasie maligne salivari hanno uno sviluppo iniziale prevalentemente in forma nodulare a crescita espansiva asintomatica, in un secondo tempo manifestano la loro malignità assumendo

aspetti infiltrativi a carico delle strutture adiacenti con la comparsa dei relativi sintomi. La paralisi del nervo facciale, che è il sintomo principale di infiltrazione maligna, compare solo nel 14% dei casi di carcinoma parotideo.

Distribuzione di frequenza per istotipo nella ghiandola parotide (Ellis 1992, 493 casi)

Benigni		Maligni	
adenoma pleomorfo	53.0%	ca. mucoepidermoide	9.6%
altri adenomi	7.5%	ca. cellule aciniche	8.6%
tumore di Warthin	7.7%	adenocarcinoma	5.1%
		ca. adenoideo cistico	2.0%
		ca. ex ad. pleomorfo	2.5%
		altri	>5%

Ghiandole salivari minori

Le neoplasie delle ghiandole salivari minori, globalmente considerate, incidono per circa il 10% di tutte le neoplasie salivari. Le forme maligne rappresentano in media il 50%. La sede più colpita è il cavo orale (64%). Gli istotipi maligni più frequenti nelle salivari minori sono il carcinoma mucoepidermoide (45%) e il carcinoma adenoideo cistico (28%). Anche per queste forme l'aspetto più tipico è un nodulo a lenta crescita sottomucosa che si ulcera centralmente.

Metastasi linfonodali

L'incidenza di metastasi linfonodali presenti alla prima diagnosi varia dal 14% al 29%. La percentuale di metastasi linfonodali occulte, di difficile rilevazione, è ragionevole considerarla intorno al 13%.

Metastasi a distanza

La probabilità di avere una metastasi a distanza in 5 anni varia dal 2% circa per il I stadio fino al 39% circa per il III stadio. Questi valori sono tra i più alti. Queste percentuali rappresentano uno dei valori più alti per le neoplasie della testa e collo. E' tuttavia caratteristica una lenta evolutività delle metastasi di particolari tipi istologici, con sopravvivenza media di 3,5 anni dopo comparsa delle metastasi a distanza nei casi di carcinoma adenoideo cistico.

DIAGNOSI

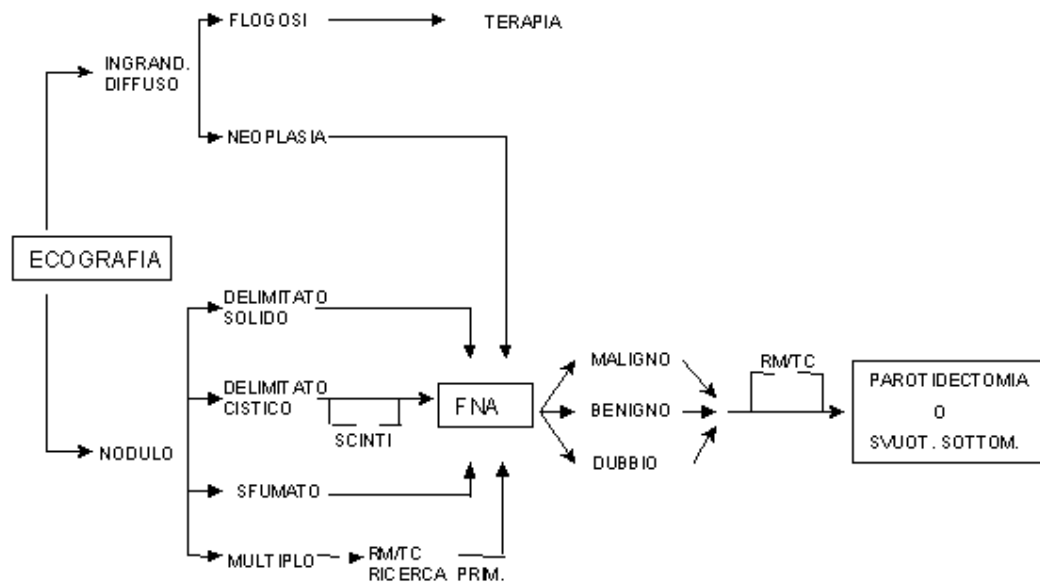
Diagnosi clinica

La presentazione più comune di una neoplasia parotidea o sottomandibolare è una tumefazione nodulare, spesso asintomatica, scoperta per caso dal paziente. Per le neoplasie delle ghiandole salivari minori la sintomatologia assume i caratteri propri della sede in cui insorgono. Il prelievo biotico e gli esami strumentali eseguiti con le tecniche proprie per il distretto di insorgenza permettono una corretta diagnosi.

Diagnostica per immagini

La radiologia standard e la scialografia sono state completamente abbandonate. L'ecografia rappresenta oggi l'esame di scelta come primo livello diagnostico strumentale. Ha come vantaggi principali la non invasività, il basso costo, un ottimo livello di risoluzione, la possibilità di guidare un agobiopsia, la possibilità di effettuare nella stessa seduta anche un esame rapido delle stazioni linfatiche cervicali. Ha lo svantaggio di non consentire lo studio della ghiandola nel suo insieme, in particolare di non visualizzare bene le porzioni al di sotto dell'osso mandibolare. Con l'avvento della RM, questa tecnica ha gradualmente sostituito la TC nella valutazione delle lesioni delle ghiandole salivari per una migliore definizione dei tessuti molli. Sia la TC che la RM forniscono informazioni attendibili sulla localizzazione intrinseca o estrinseca alla ghiandola e sull'estensione di malattia. La scintigrafia salivare ha impiego clinico limitato alla diagnosi di cistoadenolinfoma. Di recente impiego sperimentale è la tomografia ad emissione positronica (PET), ancora da valutare.

Algoritmo diagnostico



Citologia

L'esame citologico da aspirato con ago sottile (FNA) è in grado di attribuire l'origine salivare e distinguere tra patologie neoplastiche e non neoplastiche, permettendo di evitare l'intervento in circa un terzo dei soggetti. Tuttavia, a causa della notevole complessità cito-architetturale delle neoplasie salivari e delle similarità morfologiche esistenti tra numerosi istotipi, la FNA risulta affidabile per diagnosticare non più dell'80% dei carcinomi salivari.

Esame estemporaneo intraoperatorio

Per le medesime considerazioni espresse a proposito della FNA, l'impiego di questa procedura deve limitarsi a casi con indicazioni selezionate per la soluzione di specifici quesiti clinico-patologici. L'esame intraoperatorio risulta diagnostico per malignità in circa il 77% dei casi, mostrando, come la FNA, i limiti maggiori nelle medesime categorie di pazienti, per cui il loro uso combinato nello stesso caso non incrementa la sensibilità complessiva di tali procedure diagnostiche.

STADIAZIONE

Per avere una corretta stadiazione clinica della neoplasia primitiva è necessario avere:

3. una diagnosi di malignità
4. tutte le informazioni relative alla storia clinica
5. almeno un esame di diagnostica per immagini.

Classificazione clinica TNM (UICC, 1997)

La classificazione TNM di seguito riportata si riferisce alle neoplasie insorte nelle ghiandole salivari maggiori mentre per quelle delle ghiandole minori devono essere seguiti i criteri specifici dei singoli organi in cui esse sono insorte.

T	Tumore primitivo
Tx	Tumore primitivo non definibile
T0	Tumore primitivo non evidenziabile
T1	Tumore di dimensione massima inferiore a 2 cm senza estensione parenchimale
T2	Tumore di dimensione massima compresa tra 2 e 4 cm senza estensione parenchimale
T3	Tumore con estensione extraparenchimale, senza interessamento del settimo nervo cranico e/o di dimensione massima compresa tra 4 e 6 cm
T4	Tumore che invade la base cranica, il settimo nervo e/o di dimensione massima superiore a 6 cm

La classificazione di **N** e **M** è la stessa che per le altre localizzazioni.

Raggruppamento in stadi

Stadio I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Stadio II	T3	N0	M0
Stadio III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
Stadio IV	T4	N0	M0
	T3	N1	M0
	T4	N1	M0
	ogni T	N2	M0
	ogni T	N3	M0
	ogni T	ogni N	M1

TERAPIA CHIRURGICA

Il trattamento di queste neoplasie è tradizionalmente chirurgico, anche se recenti lavori clinici hanno contribuito a modificare il concetto di radioresistenza di questi tumori dimostrando che diversi istotipi tumorali

sono relativamente sensibili alle radiazioni ionizzanti. Il successo del trattamento è ancora non soddisfacente in considerazione della loro tendenza a ripresentarsi sia localmente che a distanza. Se miglioramenti si sono ottenuti nel controllo loco- regionale e nella riduzione dei deficit estetico- funzionali locali, poco si è fatto nel contenimento delle riprese a distanza. Nel delineare le strategie terapeutiche tutti gli autori hanno cercato di utilizzare variamente i fattori prognostici per l'individuazione di una classe a basso rischio in cui è corretta l'indicazione alla sola chirurgia conservativa.

A livello parotideo

L'intervento minimo necessario è una parotidectomia superficiale conservativa in quanto è opportuno che l'intervento iniziale sia almeno il minimo necessario ad evitare di dover effettuare interventi di radicalizzazione successiva. Il sacrificio del nervo facciale è programmabile preoperatoriamente solo in presenza di paralisi clinica. In tutti gli altri casi la decisione è intraoperatoria e non condizionata dall'istologia. La conservazione del nervo facciale è giustificata tutte le volte in cui la sua liberazione dalla neoplasia avviene senza difficoltà, cioè quando non è presente invasione macroscopica.

A livello sottomandibolare

L'alta incidenza di neoplasie maligne in questa ghiandola con la prevalenza del carcinoma adenoideo cistico, giustificano un atteggiamento aggressivo basato sull'esecuzione sempre di una scialoadenectomia associata allo svuotamento linfonodale sottomandibolare, più o meno esteso alle strutture osteo- vascolo- nervose eventualmente invase.

A livello delle ghiandole salivari minori

Ciascun caso ricade nelle indicazioni terapeutiche della sede in cui si è presentato. In linea generale possiamo sottolineare che la scelta chirurgica rimane prevalente rispetto a quella radioterapica e che è necessario porre grande attenzione in questi casi nella ricerca della radicalità perché spesso la presentazione clinica apparentemente favorevole (presenza di capsula, margini non infiltranti) contrasta con una notevole tendenza alla diffusione microscopica centrifuga.

Terapia delle aree linfatiche

Il trattamento delle aree linfatiche cervicali presenta ancora alcuni aspetti che necessitano un chiarimento. In presenza di metastasi linfonodali, cliniche o radiologicamente evidenziate, lo svuotamento chirurgico migliora la sopravvivenza. Ancora controversa è l'indicazione alla terapia profilattica in pazienti N0. Basandosi su dati recenti di analisi multivariate (Frankenthaler, 1993) si potrebbero considerare ad alto rischio di metastasi occulte, e quindi da sottoporre a trattamento postoperatorio su N omolaterale, tutti i soggetti N0 che presentano: paralisi facciale, lesioni ad alto grado di malignità, invasione perilinfatica peritumorale o estensione extraghiandolare.

TIPI DI INTERVENTI

Con il passare degli anni e l'affinamento delle tecniche chirurgiche è stato possibile definire con una certa precisione la tipologia degli interventi ammessi in caso di neoplasia maligna delle ghiandole salivari maggiori:

- *parotidectomia superficiale conservativa*: si asporta il lobo superficiale della ghiandola parotide, previa dissezione e conservazione del nervo facciale;
- *parotidectomia totale conservativa*: si asporta tutto il parenchima ghiandolare parotideo conservando l'integrità del nervo facciale;
- *parotidectomia totale radicale*: si asporta tutto il parenchima ghiandolare parotideo comprendendo nel blocco di resezione anche il nervo facciale sezionato a livello dell'emergenza extracranica;
- *parotidectomia radicale allargata*: si effettua una parotidectomia totale radicale estendendo la resezione in blocco alle strutture adiacenti invase dalla neoplasia (cute, osso temporale, mandibola, vasi, nervi) in funzione delle necessità del singolo caso;
- *svuotamento sottomandibolare*: l'intervento comporta l'asportazione in blocco della ghiandola sottomandibolare e del cellulare lasso adiacente che contiene le strutture linfatiche della loggia sottomandibolare;
- *svuotamento sottomandibolare allargato*: come il precedente estendendo la resezione in blocco anche alle strutture limitrofe invase dalla neoplasia (cute, mandibola, vasi, nervi) in funzione delle necessità del singolo caso.

RADIOTERAPIA

Il ruolo della radioterapia è prevalentemente adiuvante dopo chirurgia in caso di lesioni ad alto rischio di ricaduta locale. La radioterapia esclusiva ad intento radicale può essere indicata in situazioni non resecabili o in pazienti inoperabili per condizioni generali o età avanzata.

Volumi bersaglio. Nei tumori della parotide il volume bersaglio minimo deve includere la loggia parotidea ed i linfonodi del collo superiore (sottodigastrici, trigono retrospinale). Questo volume può essere più ampio quando è elevato il rischio di interessamento perineurale. Per la radioterapia dei tumori delle ghiandole salivari sottomandibolari il volume bersaglio include la loggia sottomandibolare, parte del cavo orale, la fossa pterigomascellare e le aree linfonodali dell'emicollo omolaterale.

Dosi. La maggior parte dei centri di radioterapia adotta la dose postoperatoria di 60 Gy in 6 settimane (2 Gy/ die) in presenza di alto rischio di malattia microscopica, e le dosi di 66- 70 Gy in caso di residuo macroscopico post- chirurgico o di malattia non resecata. La dose di radioterapia consigliata sulle aree a basso rischio di malattia subclinica è invece contenuta a 50- 55 Gy in 25- 28 sedute.

Metodiche di radioterapia alternativa o complementari

Nelle situazioni di malattia tumorale non resecabile sono state esplorate nuove metodiche di radioterapia:

1. la brachiterapia interstiziale che prevede l'infissione di preparati radioattivi (es. Iridio 192) nel contesto del tumore.

2. la radioterapia a fasci esterni di neutroni veloci (attualmente non disponibile in Italia), che sembra migliorare la prognosi dei pazienti con malattia avanzata o recidivata.
3. la radioterapia a frazionamento non convenzionale (due o più sedute giornaliere) che è indicata prevalentemente nel trattamento dei carcinomi ad istologia squamocellulare.

PROTOCOLLO TERAPEUTICO DI T

Parotide

a) in caso di nodulo mobile, <4cm, senza segni di estensione locale (T1-T2) si effettua una parotidectomia superficiale se è del lobo superficiale/inferiore o una parotidectomia totale se è del lobo profondo, entrambe conservative:

- se l'istologia definisce una neoplasia a bassa malignità non si fa altro;
- se l'istologia definisce una neoplasia a media od alta malignità o se manca la radicalità si fa seguire radioterapia sul letto operatorio;

b) in caso di nodulo mobile >4cm, senza segni di estensione locale (T3) si effettua una parotidectomia totale conservativa seguita da radioterapia in tutti i casi;

c) in caso di nodulo di qualunque dimensione con paralisi del nervo facciale o segni di estensione locale clinici o intraoperatori, (T3- T4) si effettua una parotidectomia totale radicale ± allargata seguita da radioterapia in tutti i casi;

d) in caso di neoplasia inoperabile si effettua radioterapia esclusiva.

Sottomandibolare

Si esegue in tutti i casi una scialoadenectomia con svuotamento sottomandibolare ± allargato.

Per le neoplasie <4 cm, senza estensione locale e a basso grado di malignità è sufficiente la terapia chirurgica; in tutti gli altri casi è indicata la radioterapia postoperatoria eventualmente estesa al collo per l'alta probabilità di metastasi occulte linfonodali.

PROTOCOLLO TERAPEUTICO DI N

a) *in caso di N+ clinico/ radiologico* si esegue in blocco lo svuotamento linfonodale laterocervicale e sottomandibolare eventualmente seguita da radioterapia postoperatoria;

b) *in caso di N0* se tumore <4cm. (T1- T2), a basso grado di malignità senza segni clinici o patologici di estensione locale: nessuna terapia. In tutti gli altri casi è indicata la radioterapia postoperatoria sul collo omolaterale

RISULTATI E FATTORI PROGNOSTICI

Recidive locali

La frequenza di recidiva locale nei tumori maligni salivari è molto alta e tende a essere maggiore nelle forme ad alta malignità e di stadio avanzato; raramente è una recidiva linfonodale. Il tempo medio di comparsa della recidiva è 11 mesi (range 1 mese - 19 anni). Un netto miglioramento del controllo locale si è avuto dall'introduzione della radioterapia postoperatoria nei soggetti ritenuti a maggior rischio, passando dal 53% medio della sola chirurgia ad un valore medio del 80.5% a 5 anni dopo trattamento radiochirurgico.

Sopravvivenza

La sopravvivenza dei pazienti affetti da neoplasie salivari andrebbe valutata dopo prolungata osservazione clinica in quanto, per la loro particolare biologia questi tumori possono avere un'evoluzione molto lenta. I fattori condizionanti la prognosi sono: lo stadio, l'istotipo, il grading, la sede.

Stadio

I dati qui riportati si riferiscono a sopravvivenze libere da malattia. Lo stadio I ha una probabilità di sopravvivenza media di 90% a 5 anni, 75% a 10 anni. Lo stadio II ha una sopravvivenza del 75% a 5 anni e 60% a 10 anni. Lo stadio III ha una sopravvivenza di circa il 50% a 5 anni che scende a 25 % a 10 anni. Lo stadio IV ha una sopravvivenza del 10% circa, sia a 5 che 10 anni.

Istotipo

Le neoplasie a migliore prognosi sono il carcinoma a cellule aciniche e il carcinoma mucoepidermoide con valori di sopravvivenza media per entrambi di 85% a 5 anni e 80% a 10 anni). Per gli altri istotipi la sopravvivenza continua a diminuire progressivamente fino a valori medi da 18% a 48% a 10 anni.

Grading

Il grado di malignità rappresenta un importante elemento di valutazione ai fini della definizione prognostica e della programmazione terapeutica. Ai fini della attribuzione del grado istologico, non esistono criteri univoci per tutti i carcinomi salivari. Ferma restando la suddivisione in tre gradi (I-II-III), per alcuni carcinomi la sola definizione dell'istotipo implica l'attribuzione del grado, in virtù del peculiare comportamento biologico di tali istotipi, come di seguito riportato:

- Grado I: carcinoma acinico, carcinoma a cellule basali, adenocarcinoma polimorfo a basso grado di malignità;
- Grado II: carcinoma epimioepiteliale, carcinoma mucinoso, carcinoma sebaceo, cistoadenocarcinoma, carcinoma mioepiteliale (mioepitelioma maligno);
- Grado III: carcinoma squamocellulare, carcinoma oncocitario, carcinoma dottale, carcinoma adenosquamoso, carcinomi ex adenoma pleomorfo.
- A differenza degli istotipi precedentemente menzionati, i carcinomi mucoepidermoide ed adenoide-cistico vengono distinti ciascuno in 3 differenti gradi di aggressività biologica, in relazione alla valutazione di peculiari parametri istomorfologici.

Sede

I carcinomi insorti nelle ghiandole sottomandibolari hanno prognosi peggiore con variabile sopravvivenza a 10 anni (22- 35%), rispetto ai corrispondenti istotipi insorti nella ghiandola parotide che mostrano sopravvivenza compresa tra il 30% e il 55% a 10 anni.

Per le ghiandole salivari minori, i carcinomi del palato mostrano di solito una buona prognosi (40-60% a 10 anni), mentre carcinomi insorti in sedi quali i seni mascellari o la laringe hanno sopravvivenze molto basse (15-30% a 10 anni).

Altri fattori che condizionano la prognosi in senso sfavorevole sono: la presenza di paralisi del nervo facciale; l'età >60 anni; la non radicalità chirurgica (limitatamente al I e II stadio)

FOLLOW-UP

L'esame clinico rimane l'elemento cardine del controllo loco- regionale di questi malati, va eseguito periodicamente con cadenze bi o trimestrali per i primi due o tre anni e successivo allungamento scalare fino ad un controllo annuale dopo 5 anni. I controlli vanno proseguiti fin oltre i 10 anni per la caratteristica lenta evolutività di queste neoplasie. Per il controllo delle metastasi a distanza solo la radiografia standard del torace, da eseguire una volta l'anno, ha mostrato un rapporto costi/ benefici vantaggioso.

Non esistono attualmente indagini sierologiche o markers tumorali che possano essere impiegati utilmente nel follow- up di questi pazienti.

DIRETTIVE FUTURE

Due sembrano le possibili strade da intraprendere per modificare non solo la prognosi di questi malati ma anche la loro qualità di vita dopo la terapia:

1. l'individuazione di terapie sistemiche che possano ridurre l'incidenza di metastasi a distanza
2. la definizione preoperatoria di caratteristiche biologiche delle neoplasie salivari che permettano di individuare i casi a basso rischio in cui limitare al minimo l'atto terapeutico.

Negli ultimi anni comincia ad essere considerevole lo sforzo dei ricercatori nel tentativo di identificare dei fattori biologici che possano esprimere le caratteristiche di aggressività intrinseche delle neoplasie (PCNA, Ki- 67, p53 e cerbB2). I risultati sono sicuramente promettenti ma ancora da considerare sperimentali e non applicabili clinicamente.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

1. Ang KK, Kaanders JH, Peters L. Radiotherapy for Head and Neck Cancers, Indications and Techniques. Lea & Febiger Philadelphia, 1994.
2. Auclair PL., Goode RK., Ellis GL. Mucoepidermoid carcinoma of intraoral salivary glands. Evaluation and application of grading criteria in 143 cases. *Cancer*, 69: 2021- 2030, 1992.
3. Batsakis JG, Regezi JA. The pathology of head and neck tumors: salivary glands. Part 1. *Head Neck Surg.*, 1: 59- 68, 1978.
4. Batsakis JG., Luna MA. Histopathologic grading of salivary glands neoplasms: I. Mucoepidermoid carcinomas. *Ann. Oto. Rhinol. Laryn.*, 99: 835- 838, 1990.
5. Ellis GL, Auclair PL. Tumors of the salivary glands. Atlas of tumor pathology, 3rd series. Armed Forces Institute of Pathology, Washington D. C., 1995
6. Frankenthaler R, Byers RM, Luna MA, et al. Predicting occult lymph node metastasis in parotid cancer. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 119: 517- 520, 1993.
7. Goode RK, Auclair PL, Ellis GL. Mucoepidermoid carcinoma of the major salivary glands. Clinical and histopathological analysis of 234 cases with evaluation of grading criteria. *Cancer*, 82: 1217- 1224, 1998.
8. Hickman RE, Cawson RA, Duffy SW. The prognosis of specific types of salivary gland tumors. *Cancer*, 54: 1620- 1624, 1984.
9. Ishii K, Nakajima T. Evaluation of malignant grade of salivary gland tumors: studies by cytofluorometric nuclear DNA analysis, histochemistry for nucleolar organizer regions and immunohistochemistry for p53. *Pathol. Int.*, 44: 287- 296, 1994.
10. Maiorano E, Altini M, Favia G. Clear cell tumours of the salivary glands, jaws and oral mucosa. *Semin. Diagn. Pathol.* 14: 203- 212, 1997
11. Milchgrub S, Gnepp DR, Vuitch F, Delgado R, Albores- Saavedra J. Hyalinizing clear cell carcinoma of salivary gland. *Am. J. Surg. Pathol.*, 18: 74- 82, 1994
12. Ó'Brien CJ, Soong SJ, Herrera GA, et al. Malignant salivary tumors- analysis of prognostic factors and survival. *Head Neck*, 82- 92, 1986.
13. Seifert G, Sobin LH. World Health Organization International Histological Classification of Tumours: histological typing of salivary gland tumours. Springer-Verlag, Berlin, 1991.
14. Spiro RH, Huvos AG, Strong EW. Cancer of the parotid gland. *Am. J. Surg.*, 130: 452- 459, 1975.
15. Spitz MR, Batsakis JG. Major salivary gland carcinoma. Descriptive epidemiology and survival of 498 patients. *Arch. Otolaryngol.*, 110: 45- 49, 1984
16. Szanto PA, Luna MA, Tortoledo ME, White RA. Histologic grading of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. *Cancer*, 54: 1062- 1069, 1984.
17. Thawley SE, Panje WR. Comprehensive management of head and neck tumors: tumors of the salivary gland. WB Saunders Company, 1987.
18. Wang CC: Radiation therapy for Head and Neck neoplasms, 3 rd Ed Wiley, New York 1997. 122

14. RUOLO DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE

Sebbene, come si è visto nei precedenti capitoli, i tumori della testa e del collo costituiscano un gruppo eterogeneo di neoplasie sia dal punto di vista istologico che prognostico, essi presentano per il Medico di Medicina Generale (MMG) una caratteristica comune: la possibilità di una diagnosi precoce mediante anamnesi ed esame clinico, in particolare per le sedi più frequenti.

In assenza, al momento attuale, di un esame di screening validato (alcuni studi pilota, anche italiani, indicherebbero l'utilità di una valutazione ORL nei soggetti a rischio per tumore del cavo orale, laringe e faringe) il MMG deve svolgere un ruolo importante:

- **nella prevenzione** con azione individuale e/ o di gruppo per l'eliminazione dei fattori di rischio, in particolare fumo e alcool. Infatti, molti lavori hanno evidenziato la superiorità dell'intervento del MMG rispetto a campagne volte direttamente alla popolazione. Per fare ciò è necessario registrare le abitudini a rischio nella cartella clinica in modo tale da essere evidenziate alla visita (cosa evidentemente più semplice per gli utilizzatori di cartelle informatizzate) e conseguentemente dare e successivamente rafforzare i messaggi sui danni possibili, motivare alla loro eliminazione e indicare le metodiche d'aiuto in tal senso (farmacologiche, psicologiche, di gruppo).
- **nella diagnosi precoce**, valutando periodicamente i soggetti a rischio per i tumori più frequenti (cavo orale e laringe) mediante l'effettuazione di un esame obiettivo:
- **del labbro** (lesioni erosive a lento accrescimento)
- **della cavità orale e dell'orofaringe** (chiazze discromiche rosse o biancastre della mucosa, tumefazioni palpabili, ulcerazioni)
- **delle ghiandole salivari**, oltre che delle **stazioni linfonodali** del collo (tumefazioni palpabili); **è fondamentale ricordare che in questo tipo di pazienti la patologia tumorale loco- regionale è di gran lunga più frequente delle emopatie.**
- anche se la parte più caudale dell'orofaringe (base lingua e vallecole) e la laringe non sono normalmente esplorabili da parte del medico di medicina generale, è opportuno porre la massima attenzione e farla porre ai soggetti a rischio **sulla disfonia e disfagia**, inviando a visita ORL tutti i soggetti a rischio con disfonia perdurante da più di tre settimane. Considerando in questa situazione una probabilità a priori di malattia (tumorale o lesione precancerosa) del 20%, la visita ORL completata con laringoscopia fibroscopica (sensibilità e specificità intorno al 90%) dà una probabilità a posteriori del 70% e pertanto è particolarmente efficace.

Questo tipo di valutazione richiede una strumentazione banale (pilletta e abbassalingua), il normale tempo di una visita (10- 15 minuti) ed ha un ottimo impatto nel rapporto medico- paziente.

In tal senso potrebbe essere utile inserire per tutti i soggetti maschi con più di 40 anni fumatori e bevitori (individuati come detto sopra) uno scadenario annuale (per gli informatizzati mediante "time

alarm" evidenziato all'apertura della cartella del paziente e anche di un familiare) che comprenda le valutazioni sopra riportate.

Ci sembra importante, inoltre, concordare con l'otoiatra di riferimento una via preferenziale per l'invio dei pazienti con lesioni evidenziate o sospettate.

Per la diagnosi precoce dei tumori delle cavità nasali, dei seni paranasali e del rinofaringe, e dell'ipofaringe, peraltro più rari nel nostro paese e comunque non facilmente individuabili con l'esame obiettivo, non ci sembra utile proporre una vigilanza programmata, ricordandosi peraltro di prestare attenzione a sintomi come l'odinofagia, la disfagia, l'anosmia persistente, le epistassi monolaterali ricorrenti. Se l'attività di prevenzione e diagnosi precoce è quella di maggiore utilità sul piano sociale, il compito del MMG non si esaurisce qui. Egli infatti sarà certamente consultato dal paziente o dai suoi familiari sull'iter diagnostico, sulle scelte terapeutiche e le loro possibili conseguenze.

È molto importante pertanto un confronto continuo con l'équipe specialistica di riferimento per fornire indicazioni univoche, ma anche per contribuire con la propria conoscenza "globale" del paziente, delle sue condizioni generali, delle patologie associate e del contesto socio- ambientale, ad individuare l'iter più adeguato.

Successivamente il MMG dovrà porre attenzione all'adesione ad un followup corretto, evitando di far sottoporre il paziente a procedure diagnostiche inutili e costose, ma tenendo anche conto d'eventuali necessità di ricerca (di cui peraltro è necessario sia informato!).

L'aumentato rischio di un secondo tumore nei pazienti già affetti da una neoplasia di questo distretto dovrà impegnare il medico in un'opera di rafforzamento dell'astensione dai fattori di rischio.

Infine resta fondamentale il suo ruolo nel seguire i pazienti non trattabili o terminali, come peraltro già ampiamente esposto nelle linee guida di altre neoplasie.

BIBIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

1. Strecher VJ, Kreuter M, Den Boer D- J, et al. The effects of computer- tailored smoking cessation messages in family practice settings. *J. Fam. Pract.*, 39: 262- 70, 1994.
2. Fleming MF, Barry KL, Manwell LB, Johnson K, London R. Brief physician advice for problem alcohol drinkers. A randomized controlled trial in community- based primary care practices. *JAMA*, 277: 1039-1045, 1997.
3. Amadori D., Cancian. *Oncologia e Medicina Generale*. Ed. Mediserve 125

15. DIRETTIVE FUTURE

Gli attuali indirizzi di ricerca, peraltro concretizzati in una miriade di studi clinici nazionali ed internazionali, sono soprattutto rivolti verso due direttrici strategiche: da un lato la conservazione d'organo con preservazione delle funzioni fondamentali (respirazione, deglutizione, fonazione), dall'altro l'approccio multidisciplinare, inteso sia come metodologia volta ad integrare differenti procedure terapeutiche "conservative" sia, soprattutto, come strategia terapeutica altamente aggressiva finalizzata ad incrementare, nelle neoplasie avanzate, i risultati terapeutici storicamente molto deludenti. In sintesi le ricerche attuali sono indirizzate a:

1. migliorare la qualità di vita di pazienti convenzionalmente "curabili" solo mediante una terapia invalidante;
2. incrementare la qualità di vita di pazienti affetti da neoplasie convenzionalmente "incurabili".

Nell'uno e nell'altro caso tutte le terapie storiche sono impegnate verso un trend di ottimizzazione:

- la chirurgia attraverso lo sviluppo di tecniche ricostruttive associate ad interventi demolitivi;
- la radioterapia, attraverso l'ottimizzazione tecnica e biologica dei trattamenti;
- la chemioterapia, attraverso sperimentazione di nuovi farmaci e, soprattutto, di associazioni sequenziali e/ o concomitanti (a dosi terapeutiche) sia con la chirurgia sia con la radioterapia.

A questo si deve aggiungere il complesso sforzo volto a sviluppare quel particolare approccio medico- internistico che con il termine di Terapie di Supporto indica l'insieme di provvedimenti medici finalizzati a mantenere un ottimale stato metabolico- nutrizionale in pazienti che, sottoposti a trattamenti tanto più efficaci quanto più aggressivi, rischiano di precipitare in una tossicità acuta irreversibile.

PROSPETTIVE DELLA PREVENZIONE

La maggioranza dei tumori di testa e collo sarebbe evitabile con una diminuzione del fumo di tabacco e dell'abuso di alcool. Anche in età avanzata, la cessazione del fumo è auspicabile, soprattutto per il tumore del cavo orale il cui rischio diminuisce negli ex- fumatori più rapidamente che nel tumore del polmone.

PROSPETTIVE DELLA CHIRURGIA

Contrariamente a quanto riportato spesso in letteratura, soprattutto non chirurgica, i risultati a distanza dei trattamenti chirurgici sono migliorati significativamente negli ultimi 15 anni, grazie all'utilizzazione di metodiche ricostruttive sempre più affidabili. Da queste hanno tratto maggior vantaggio, in termini di sopravvivenza, soprattutto i pazienti con neoplasie avanzate, quelle cioè ritenute in precedenza inoperabili, ma che nello stesso tempo continuano a trovare, assai scarsi risultati con l'impiego di trattamenti alternativi, principalmente rappresentati dalla radioterapia convenzionale.

delle grandi demolizioni hanno visto ridotto in modo consistente il loro peso in termini di disabilitazione funzionale. I più significativi programmi in questo campo si sono verificati nelle localizzazioni orali e orofaringee e d'altra parte le stesse tecniche ricostruttive hanno permesso di eseguire con maggiore frequenza e affidabilità il salvataggio chirurgico di recidive o mancate guarigioni dopo radioterapia oggetto in passato di sole cure palliative. Ciò ha reso in qualche modo più tranquilli i radioterapisti, inducendoli ad allargare le indicazioni a trattamenti conservativi, sviluppando metodiche radioterapiche non convenzionali (incremento delle dosi, frazionamenti particolari), e combinazioni chemioradioterapiche. Purtroppo i risultati fin qui riscontrati, in termini di sopravvivenza, pur migliorati rispetto agli approcci convenzionali, rimangono lontani da quelli conseguiti dalla chirurgia primaria (anche se per lo più associata a radioterapia postoperatoria), nelle neoplasie localmente estese (T3-T4), soprattutto della cavità orale, dell'orofaringe, dell'ipofaringe, delle cavità paranasali. E' verosimile che in questi casi, in cui la necessità di sopravvivenza gioca un ruolo predominante sulla qualità di vita, la chirurgia demolitiva continui per un certo tempo a rappresentare una scelta obbligata. E' anche probabile che la messa a punto di ulteriori tecniche ricostruttive e soprattutto la loro applicazione e diffusione possa ulteriormente ridurre le conseguenze disfunzionali ed estetiche delle demolizioni.

Per contro, il ruolo della chirurgia tende a ridursi nelle neoplasie meno estese, soprattutto se a miglior prognosi generale, come quelle della laringe, della tonsilla, delle labbra, in cui le differenze in termini di guarigione locale fra chirurgia e radioterapia sono assai più tenui. In questi casi, in cui gli aspetti funzionali vanno doverosamente considerati, il ruolo della chirurgia deve porsi come secondario, quale salvataggio degli insuccessi della radioterapia. Ne è un esempio basilare il cancro della laringe, in cui la scelta tra l'una e l'altra metodica dipende, già nei tumori più limitati, da aspetti prevalentemente funzionali ed ha stimolato l'utilizzazione di articolate sequenze chemio-radioterapiche nelle forme più estese, suscettibili di sola laringectomia totale, nell'ottica del risparmio funzionale.

Le prospettive della chirurgia ricostruttiva ben si sposano con il ruolo della chirurgia di salvataggio dopo trattamenti radio-chemioterapici, quando questi vengono eseguiti nell'ambito di terapie multidisciplinari accuratamente programmate. La programmazione terapeutica è un'esigenza assoluta quando si affrontano situazioni oncologiche non iniziali. Essa deve basarsi su precisi protocolli che richiedono la compartecipazione collegiale di chirurghi, radioterapisti e oncologi medici, con esperienza specifica nel campo dei tumori maligni cervico- facciali, in grado di lavorare assieme. Tale competenza può essere ritrovata ad un livello elevato solo in Centri, che dovrebbero fungere da Centri di Riferimento.

PROSPETTIVE DELLA RADIOTERAPIA

Sotto il profilo tecnico l'obiettivo della radioterapia è sostanzialmente quello di erogare la dose più elevata possibile al volume bersaglio tumorale e la dose più bassa possibile ai tessuti sani circostanti. Sono in fase di sviluppo, ma non ancora entrate nella routine clinica, sofisticate procedure che attraverso dispositivi di collimazione personalizzata sulla scorta di una ricostruzione tridimensionale delle strutture anatomiche indagate mediante TC consentiranno (tramite adeguato supporto informatico) di realizzare volumi di trattamento radiante precisamente conformati al volume bersaglio. Ovviamente questa elevata precisione richiede non solo una notevole

accuratezza esecutiva ma anche la disponibilità di idonei strumenti di verifica, con particolare riferimento ai cosiddetti sistemi di imaging portale elettronico (EPID) il cui sviluppo tecnologico e la cui diffusione rappresentano uno dei futuri traguardi della radioterapia.

Sotto il profilo biologico le principali linee di ricerca si fondano da un lato sulla "personalizzazione" del frazionamento della dose in ragione delle caratteristiche proliferative della popolazione neoplastica, dall'altro sul potenziamento dell'effetto biologico dell'irradiazione attraverso una stretta integrazione con farmaci antiblastici. Appartengono alla prima linea di ricerca i numerosi studi clinici volti a saggiare l'utilità dei *cosiddetti frazionamenti non convenzionali della dose* (iperfrazionamento, frazionamento accelerato). In vari ambiti oncologici i frazionamenti non convenzionali sono oggetto di studi, ma è soprattutto nelle neoplasie della testa e del collo che, negli anni più recenti, sono stati sviluppati numerosi protocolli clinici, pochi dei quali hanno tuttavia fino ad ora dimostrato un reale vantaggio terapeutico del frazionamento alterato. E' verosimile che un progresso significativo in questo settore potrà essere raggiunto quando sarà possibile definire per ogni neoplasia il corretto timing di erogazione della dose in funzione delle caratteristiche cinetiche della popolazione cellulare.

Anche relativamente all'integrazione radiochemioterapica la letteratura specialistica recente è ricca di risultati di sperimentazioni cliniche ancora lungi tuttavia dal dimostrare che l'irradiazione associata alla chemioterapia è sicuramente più efficace della sola radioterapia. La tendenza moderna è volta soprattutto all'impiego dei farmaci antiblastici in *regime concomitante* alla radioterapia (cioè somministrati contemporaneamente al trattamento radiante) e ciò ha un preciso "razionale". Da un lato, infatti, la somministrazione concomitante anziché neoadjuvante evita di ritardare la somministrazione della modalità terapeutica principale, ovvero la radioterapia, dall'altra è verosimile che una somministrazione contemporanea impedisca alla chemioterapia una selezione di cloni cellulari radioresistenti.

PROSPETTIVE DELLA CHEMIOTERAPIA

Il regime chemioterapico considerato standard, per le neoplasie spinocellulari della testa e del collo, è ancora la combinazione di cisplatino e 5-fluorouracile come proposta da Muihi Al-Sarraf quasi 20 anni fa o le sue successive modificazioni. Negli ultimi anni si è però assistito all'introduzione nella pratica clinica di nuovi farmaci che hanno mostrato attività nei tumori spinocellulari della testa e del collo. Fra questi farmaci ricordiamo, a scopo esemplificativo, i taxani o la gemcitabina. Altri farmaci come il "MTA" (Multiple Target Antimetabolite), si stanno affacciando alla sperimentazione clinica. Ulteriori sviluppi si possono prevedere da molecole con impostazioni completamente nuove, come gli inibitori dei recettori per l'Epidermal Growth Factor (EGF), il cui meccanismo d'azione li avvicina più ai modificatori biologici della risposta (BRM), che non ai classici antiblastici.

E' però dall'integrazione di chemioterapia e radioterapia che è lecito attendersi nel prossimo futuro i più importanti risultati. La chemioterapia può essere inserita in un protocollo integrato di chemio-radioterapia nei casi inoperabili o nei casi in cui il risultato chirurgico (probabilità di guarigione) è basso e per contro l'intervento richiede pesanti demolizioni con danni funzionali e cosmetici elevati. E' necessario innanzi tutto precisare che i trattamenti integrati prevedono l'uso della chemioterapia simultaneamente

alla radioterapia o cicli rapidamente alternati (senza intervalli) di radioterapia e chemioterapia. I trattamenti sequenziali, quali la chemioterapia adiuvante (post- radioterapia) o neoadiuvante (pre- radioterapia) non rientrano fra i trattamenti "integrati" propriamente detti. La differenza è sostanziale, poiché mentre i trattamenti sequenziali non si sono mai dimostrati superiori alla sola radioterapia negli studi randomizzati condotti a partire dagli anni '80, esistono oggi solide evidenze che i trattamenti integrati sono superiori alla sola radioterapia. Lo sforzo in questo settore è rappresentato, oltre che dall'introduzione di nuove molecole e nuove schemi, anche dal controllo della tossicità correlata al trattamento.

I positivi risultati ottenuti in clinica con l'integrazione di chemio e radioterapia, rappresentano un raro esempio di corrispondenza fra teoria, dati sperimentali e dati clinici. Infatti, l'uso dell'integrazione si basa su osservazioni in vivo che hanno dimostrato come i farmaci antiblastici possano bloccare i sistemi cellulari di riparo del danno indotto al DNA dalla radioterapia, in questo modo aumentando il numero di cellule uccise dalle radiazioni. L'aumentata morte cellulare permette una più rapida reossigenazione degli strati più interni delle masse neoplastiche, aree ipossiche radioresistenti, rendendole a loro volta più sensibili ed instaurando così un meccanismo a cascata che comporta una maggior frequenza di sterilizzazione della massa neoplastica. In effetti, gli studi condotti in Italia hanno dimostrato, in linea con quanto sopra, che i trattamenti integrati raddoppiano la percentuale di risposte complete rispetto alla sola radioterapia, e riducono del 50% le recidive nel territorio irradiato. Poiché nelle neoplasie delle vie aero- digestive superiori, come le neoplasie della laringe, la causa di morte di gran lunga più frequente è proprio la recidiva locale, questo trattamento ha permesso di raddoppiare la quota di guarigioni, intese come pazienti vivi e liberi da malattia a 5 anni.

Vista l'alta efficacia dimostrata con l'integrazione chemio-radioterapica, sono in corso studi che confrontano questo approccio al trattamento classico di chirurgia demolitiva- radioterapia post- operatoria nei tumori della laringe. Questi studi, condotti dall'Organizzazione Europea per la Ricerca sulla Terapia del Cancro (EORTC) necessitano ancora di molti anni prima di poter dare risultati definitivi. L'obiettivo evidente è comunque quello di preservare la laringe dal trattamento chirurgico "ab initio", riservandolo solo ai casi recidivati. E' da notare che la chirurgia di salvataggio dopo trattamento integrato è fattibile e non gravata da eventi avversi superiori, rispetto al trattamento chirurgico, nel paziente non precedentemente trattato.

In conclusione, possiamo dire che miglioramenti significativi potranno essere ottenuti con lo sviluppo dei trattamenti integrati di chemio e radioterapia e che i nuovi farmaci già a disposizione o prossimi a divenire disponibili nella pratica clinica, potranno ulteriormente migliorare quanto già ottenuto con l'uso del cisplatino o 5-fluorouracile. E' auspicabile che l'approccio integrato potrà essere utile anche come sistema di preservazione da interventi chirurgici demolitivi, come quelli richiesti oggi per molti tumori della laringe.