



“TUMORI TESTA E COLLO”

1° EDIZIONE

Associazione “Naso Sano”

Registro Regionale del Volontariato “Settore attività sanitarie” n° 941

Provider ECM n° 9 Regione Umbria

A cura di : Dr. Puya Dehgani-Mobaraki

Published by: Giant Leap[©]

ISBN: 978-1-951489-02-1

1° CONGRESSO TUMORI TESTA E COLLO IN UMBRIA

Sabato 19 Ottobre 2019

Sede Congresso: Park Hotel "Ai Cappuccini- Gubbio

Evento accreditato 12 crediti ECM
(100 partecipanti di tutte le professioni sanitarie)

Relazioni frontali, discussioni casi clinici e live streaming

08:00-08:30 **Registrazione partecipanti**

08:30-08:45 **Saluto ed introduzione delle Autorità**

I° SESSIONE

Moderatori:

Dr.ssa Nadia Alunni¹ - Prof. Giampietro Ricci²

¹Direttore Otorinolaringoiatria USL 1 - ²Direttore Dip.Otorinolaringoiatria Az.Osp.di Perugia

- | | |
|-------------|---|
| 08:45-9:00 | AJCC 8° Edizione & Make Sense Campaign
Dott. Puya Dehgani-Mobaraki & Prof. Valentino Valentini
<small>Presidente Associazione "Naso Sano"
Presidente Associazione Italiana Oncologia Cervico-Cefalica (AIOCC)</small> |
| 09:00-09:15 | Update sul Carcinoma Cavità Orale
Dr.ssa De Angelis Verena
<small>S.C. Oncologia Az. Ospedaliera di Perugia</small> |
| 09:15-09:30 | HPV e Tumori Testa e Collo
Dr. Fabio Cartaginese
<small>U.O Anatomia Patologica Ospedale di Città di Castello</small> |
| 09:30-09:45 | Trattamento chirurgico delle neoplasie del cavo orale
Dr. Mario Gullà
<small>S.C. Otorinolaringoiatria Az. Osp. S.M della Misericordia</small> |
| 09:45-10:00 | Chemioradioterapia concomitante vs chemioterapia di induzione
Dr. Franco Biagioni
<small>Dip. Oncologia Ospedale Città di Castello-Gubbio-Gualdo Tadino</small> |
| 10:00-10:15 | Trattamento chirurgico dei tumori della laringe
Dr. Santino Rizzo
<small>Direttore Dip.Otorinolaringoiatria Az.Osp.di Terni</small> |
| 10:15-10:30 | Trattamento chirurgico negli N0 del collo per i tumori primari della laringe
Prof. Gaetano Paludetti
<small>Direttore Dip. Scienze Chirurgiche testa e collo Policlinico Univ. A. Gemelli, Roma</small> |
| 10:30-10:45 | Tumori delle ghiandole salivari
Dr. Marco Della Casa
<small>Dirigente Medico U.O. Otorinolaringoiatria Ospedale Gubbio-Gualdo Tadino</small> |
| 10:45-11:00 | Trattamento del collo nei tumori della parotide
Prof. Giuseppe Spriano
<small>Direttore Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale, Oncologia Istituto Humanitas Milano</small> |
| 11:00-11:15 | Riabilitazione polmonare e fonatoria dopo laringectomia totale
Dr.ssa Ylenia Longobardi
<small>Policlinico Univ. A. Gemelli IRCCS - Univ. Cattolica del Sacro Cuore, Otorinolaringoiatria-UOS Foniatria</small> |
| 11:15-11:30 | Radioterapia nel paziente oncologico dei distretti cervico-cefalici
Dr.ssa Marina Alessandro
<small>Direttore S.C Radioterapia Oncologica Ospedale di Città di Castello</small> |
| 11:30-12:00 | "Colazione di lavoro" |



II° SESSIONE

Moderatori:

Prof. Gaetano Paludetti¹ - Dr. Massoud Dehgani-Mobaraki²

¹Direttore Dip. Scienze Chirurgiche testa e collo Policlinico Univ. A. Gemelli, Roma / Co-Fondatore Associazione "Naso Sano"

- | | |
|-------------|--|
| 12:00-12:30 | Update sul carcinoma del rinofaringe
Dr. Andrea Rocchi
<small>Dip. Oncologia Ospedale di Foligno</small> |
| 12:30-12:45 | Trattamento chirurgico del carcinoma del rinofaringe
Dr. Fabrizio Longari
<small>Direttore U.O di Otorinolaringoiatria Ospedale S.G. Battista Foligno</small> |
| 12:45-13:00 | Antibiotico terapia nel paziente oncologico testa e collo
Dr.Filiberto Orlicchio
<small>Presidente Ordine dei Farmacisti di Perugia</small> |
| 13:00-13:15 | Carcinomi dei seni paranasali:SNUC-SNAC-SNEC-ACC
Dr. Massimo Scheibel
<small>U.O Anatomia Patologica Ospedale di Gubbio-Gualdo Tadino</small> |
| 13:15-13:30 | Indicazioni e limiti della chirurgia endoscopica nelle neoplasie naso-sinusal
Dr. Mario Rigante
<small>Professore Associato Università di Perugia UOC Otorinolaringoiatria</small> |
| 13:30-13:45 | Ricostruzioni della Piramide Nasale
Dr. Marino Cordellini
<small>Direttore Struttura Complessa Aziendale di Chirurgia Plastica e Ricostruttiva USL 1</small> |
| 13:45-14:00 | L' Agoaspirato ecoguidato
Dr. Enzo Passeri
<small>U.O Chirurgia Generale Ospedale Gubbio-Gualdo Tadino</small> |
| 14:00-14:15 | Management del Carcinoma Tiroideo
Dr. Fabio Ferrelli
<small>Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale, Oncologia Istituto Humanitas Milano</small> |
| 14:15-14:30 | Ricostruzioni mandibolari e lembi liberi nella chirurgia post-oncologica testa e collo
Prof. Antonio Tullio
<small>Direttore Cattedra Chirurgia Maxillo-Facciale Università di Perugia</small> |
| 14:30-14:45 | Tavola rotonda, discussione e presentazione eventi 2020 |
| 14:45-15:00 | Compilazione ECM e consegna attestati |

con il patrocinio di:



Associazione "NASO SANO"

#breath

SCIENTIFIC PARTNERS



Chi siamo

L'Associazione "Naso Sano" è una organizzazione di volontariato (ODV) e Provider ECM che si propone finalità educative e ricerca nello studio di patologie infiammatorie e tumorali, con particolare attenzione alla prevenzione e ricerca scientifica.

L'Associazione ha sede a Corciano (PG) ed è:

-Iscritta al Registro Regionale del Volontariato "Settore attività sanitarie" n° 941 det. dir. n° 5765 Regione Umbria

-Provider ECM n° 9 Regione Umbria det. 2414 del 13/03/2019

Mission

L'Associazione promuove e realizza campagne di informazione, progetti di solidarietà sociale, premi di ricerca, borse di studio, organizza congressi, corsi live e web, seminari, eventi di formazione a distanza e sul campo, nonché attività editoriali scientifiche e sociali.

Come collaborare

Sostieni la Ricerca contro il Cancro Testa e del Collo e le nostre attività di promozione alla salute!

Diventa un nostro #Volontario e #Donat!
-5X1000 —> C.F. 94156840541

-donazioni liberali (fiscalmente detraibili a norma dell'art.13 del D.Lgs 460/97)

IBAN:

IT72H0312703000000000004640

-bonifici diretti PayPal:

www.paypal.me/nasosanoonlus

Organizza il tuo evento scientifico assieme a noi: info@nasosano.it

L'Associazione "Naso Sano" si propone finalità educative e ricerca nello studio di patologie infiammatorie e tumorali dei distretti Testa-Collo (Head & Neck), con particolare attenzione alla prevenzione e ricerca scientifica.

I tumori maligni della testa e del collo rappresentano in Italia circa il 5% di tutti i tumori maligni e si trovano al 5° posto come frequenza; ogni anno si diagnosticano circa 12.000 nuovi casi.

Il tasso di incidenza (standardizzato sulla popolazione europea) è di 16 casi per 100.000 italiani all'anno, mentre in Europa (paesi dell'Unione Europea) è pari a 18 per 100.000. I carcinomi a cellule squamose della testa e del collo (HNSCC) rappresentano il 90% di tutti i tumori della testa e del collo e possono essere rilevati in vari siti anatomici. Circa il 75% degli HNSCC è associato all'uso di tabacco e alcool; tuttavia, una minoranza di HNSCCs è causata dall'infezione da papillomavirus umano (HPV). Negli Stati Uniti, il declino dell'uso di sigarette è stato associato a una diminuzione dell'incidenza di HNSCC, ad eccezione del carcinoma a cellule squamose oro-faringee (OPSCC) HPV correlati (HPV +), che ha un'incidenza in rapida crescita. Chirurgia, radioterapia, chemioterapia e immunoterapia rappresentano un attuale challenge di scelta nell'approccio per i pazienti affetti da queste patologie.

I tumori dei distretti naso-sinusal sono patologie poco comuni, con una percentuale stimata intorno allo 0.8% di tutti i tumori maligni, e intorno al 5% dei tumori maligni della testa e del collo. Nonostante le diverse proposte di trattamento, rappresentate dalla chirurgia associata alla radioterapia e/o alla chemioterapia, la prognosi di questi tumori è critica con una mortalità e morbidità piuttosto elevata.

Da qui nasce l'esigenza di fondare una Associazione la cui *mission* è rappresentata non solo dalla prevenzione, ma anche dalla cooperazione di diverse società scientifiche al fine di poter implementare la ricerca e lo studio di queste malattie.

Dal 2015 ad oggi, sono stati devoluti 4 premi di ricerca, grazie alla collaborazione con la European Rhinologic Society Juniors (ERS), organizzati 2 Congressi Nazionali e 2 Congressi Internazionali.

Da questa collaborazione sono stati condotti studi scientifici e pubblicazione di ricerche su riviste internazionali in merito al trattamento clinico e chirurgico di patologie tumorali, nonché tecniche innovative di ricostruzione post chirurgica. Dal 2016 collabora con il Tribunale di Perugia come Organizzazione di riferimento regionale, accettando e programmando attività per soggetti nominati a Lavori di Pubblica Utilità.

Dal 2019 accreditati dalla Regione Umbria come Agenzia Provider ECM.

L'Associazione "Naso Sano" è Scientificamente supportata da:

Accademia Italiana di Rinologia (IAR)

European Rhinologic Society (ERS Juniors)

European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI Juniors)

World Skull Base Foundation (WSBF)

Per maggiori informazioni
www.nasosano.it

INTRODUZIONE

Novità 8° Edizione AJCC Tumori Testa e Collo

*P. Dehgani-Mobaraki*¹⁻²⁻⁴, *N. Alunni*², *G. Ricci*³⁻⁴, *M. Dehgani-Mobaraki*¹

Associazione “Naso Sano”¹, U.O. Otorinolaringoiatria USL Umbria 1², Dip. Otorinolaringoiatria Az. Osp. S.M della Misericordia di Perugia³, Laboratorio Permanente di Dissezione Anatomia-Università di Perugia⁴

I tumori maligni della testa e del collo rappresentano in Italia circa il 5% di tutti i tumori maligni e si trovano al 54° posto come frequenza; ogni anno si diagnosticano circa 12.000 nuovi casi. Il tasso di incidenza (standardizzato sulla popolazione europea) è di 16 casi per 100.000 italiani all'anno, mentre in Europa (paesi dell'Unione Europea) è pari a 18 per 100.000.

I carcinomi a cellule squamose della testa e del collo (HNSCC) rappresentano il 90% di tutti i tumori della testa e del collo e possono essere rilevati in vari siti anatomici. Circa il 75% degli HNSCC è associato all'uso di tabacco e alcol; tuttavia, una minoranza di HNSCCs è causata dall'infezione da papillomavirus umano (HPV). Negli Stati Uniti, il declino dell'uso di sigarette è stato associato a una diminuzione dell'incidenza di HNSCC, ad eccezione del carcinoma a cellule squamose oro-faringee (OPSCC) HPV (HPV +), che ha un'incidenza in rapida crescita.

La classificazione delle patologie neoplastiche maligne viene comunemente effettuata utilizzando il sistema TNM, e in questa prima edizione della presente giornata congressuale “Tumori Testa e Collo in Umbria”, tratteremo le modifiche apportate nella 8° Edizione.

Obiettivo della giornata congressuale è l'approfondimento di queste patologie con focus sulle ultime evidenze clinico-chirurgiche al fine di delineare il miglior percorso diagnostico-terapeutico-psicologico per i pazienti affetti da tali patologie, focalizzando l'attenzione sulla classificazione delle varie sottosedi e modalità di approccio multidisciplinare.¹⁻⁴

Nella sotto sede del cavo orale, ad esempio, è stato introdotto nella categorizzazione del T il parametro “profondità d'invasione” (vedi distinzione fra profondità di invasione e spessore del tumore) che ha fatto scomparire il concetto di invasione della muscolatura estrinseca della lingua come criterio di categorizzazione in T4. La profondità viene valutata in superficiale (<5 mm), media (5–10 mm) e profonda (>10 mm). Ogni 5 mm di profondità aumenta il grado di categorizzazione T di un livello (fino a 10 o più mm di profondità).

Altro parametro rivisto è rappresentato dall'uso di estensione extranodale per classificare le metastasi laterocervicali, vista l'importanza di questo parametro a scopo prognostico, vero per tutte le sottosedi tranne che per le neoplasie dell'orofaringe HPV positive.

Viene assegnata la presenza di estensione extranodale positiva (ENE+) solo con una diffusione microscopica, alla valutazione patologica, maggiore di 2 mm oltre la capsula linfonodale o nei casi che presentano evidente diffusione ai tessuti circostanti durante la dissezione chirurgica.

Inoltre può essere assegnata una diagnosi anche clinica di ENE+ ma solo in presenza di dati clinici inconfutabili (invasione cutanea, invasione di nervi cranici con disfunzione degli stessi, linfonodi multipli confluenti ecc.) supportati anche da dati radiologici estremamente suggestivi di invasione extranodale. Tuttavia l'estensione extranodale definita solo radiologicamente non è sufficiente a classificare la malattia ENE+. La presenza di ENE+ patologica incrementa la categorizzazione dello stato linfonodale di un livello rispetto all'inquadramento clinico. In presenza di situazioni ambigue è regola generale adottare la stadiazione inferiore.

L'AJCC pone l'attenzione su altri parametri (pattern d'invasione del tumore; invasione perineurale; invasione linfovaskolare; comorbidità ecc...) che al momento attuale però, se pur importanti dal punto di vista prognostico, non sono ritenuti tali da dover modificare l'inquadramento TNM del singolo paziente.

La stadiazione patologica, dopo intervento chirurgico, aggiunge informazioni riguardo la prognosi ed è importante ai fini della scelta del trattamento post-operatorio. Riguardo la diffusione linfonodale, le informazioni patologiche dovranno definire – oltre alle dimensioni, al

numero dei linfonodi interessati e al livello - anche l'eventuale infiltrazione capsulare. La stadiazione post-operatoria deve inoltre fornire informazioni riguardo i margini di resezione (infiltrazione e adeguatezza) e la presenza di invasione vascolare peritumorale, di embolizzazione linfatica ed interessamento perineurale. Limitatamente alla laringe glottica vengono ritenuti adeguati anche margini inferiori ai 5 mm (vedi sezione dedicata). Solo la stadiazione patologica può quindi fornire informazioni riguardo la radicalità oncologica (R0) dell'intervento.⁵

I tumori maligni nasosinusal, con o senza coinvolgimento del basicranio, sono patologie poco comuni, stimate intorno allo 0.8% di tutti i tumori maligni e intorno al 3% dei tumori maligni della testa e del collo.⁶ Nonostante le diverse proposte di trattamento, rappresentate dalla chirurgia associata alla radioterapia e/o alla chemioterapia, la prognosi di queste neoplasie è critica. Essa è condizionata dall'estensione della patologia alle strutture limitrofe come l'apice dell'orbita, l'encefalo, il seno cavernoso, oltre che da istologie particolarmente sfavorevoli come il melanoma mucoso, il carcinoma indifferenziato, e i carcinomi neuroendocrini, dove la chirurgia può avere un ruolo prettamente palliativo o di trattamento di recupero (salvataggio dopo fallimento terapeutico primario). La resezione craniofacciale, introdotta da Ketcham nel 1963 e sviluppatasi in seguito negli anni '80 e '90, ha consentito un importante miglioramento della prognosi di questi pazienti⁶ ma è gravata da un tasso di mortalità peri-operatoria del 4,7% e di complicanze postoperatorie pari al 36,3%.⁷ Grazie all'affinamento delle tecniche endonasali di plastica del basicranio multistrato con materiale autologo nonché all'evoluzione tecnologica sia in ambito chirurgico che radiologico, negli ultimi 20 anni è stata proposta la resezione endoscopica endonasale per il trattamento di selezionate lesioni maligne che coinvolgono anche la base cranica anteriore e la dura madre.⁸⁻⁹ Recenti studi hanno dimostrato come la tecnica endoscopica endonasale sia sicura ed efficace per il trattamento di queste neoplasie, con risultati oncologici sovrapponibili a quelli ottenuti mediante gli approcci tradizionali transcranici/transfacciali¹⁰⁻¹³ ma con ridotta morbidità per il paziente.¹⁴⁻¹⁶

Per ottenere ulteriori miglioramenti negli outcomes oncologici di questi pazienti, è fondamentale studiare il ruolo delle terapie complementari adiuvanti e/o neoadiuvanti (radioterapia, chemioterapia, terapie biologiche e target-molecolari), nell'intento di identificare pazienti che possano trarre beneficio da queste tipologie di terapia.¹⁷

CARCINOMI DEL CAVO ORALE

TNM 8° EDIZIONE	
Tis Carcinoma in situ. T1 Tumore la cui dimensione massima non supera i 2 cm e profondità di invasione ≤ 5 mm T2 Tumore la cui dimensione massima non supera i 2 cm e profondità di invasione > 5 mm e ≤ 10 mm o tumore la cui dimensione massima è superiore a 2 cm ma non superiore a 4 cm e la profondità di invasione è ≤ 10 mm T3 Tumore la cui dimensione massima è superiore a 4 cm o tumore con profondità di invasione > 10 mm. T4a (Labbra) Tumore che invade l'osso corticale, il nervo alveolare inferiore, la pelvi orale o la cute. (Cavo orale) Tumore esteso alle strutture adiacenti (ad es. osso corticale di mandibola o mascellare), muscoli estrinseci della lingua (genioglosso, ioglosso, palatoglosso e stiloglosso), seno mascellare, cute) T4b Tumore che invade lo spazio masticatorio o le lamine pterigoidee o la base cranica o che ingloba l'arteria carotide interna.	N0 Assenza di metastasi linfonodali regionali. N1 Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima inferiore o uguale a 3 cm ENE -. N2a Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima fra 3 e 6 cm ENE -. N2b Metastasi in più linfonodi omolaterali, nessuno dei quali di dimensione massima > 6 cm ENE -. N2c Metastasi in linfonodi bilaterali o controlaterali, nessuno dei quali di dimensione massima > 6 cm ENE - N3a Metastasi in qualsiasi linfonodo di dimensione massima > 6 cm ENE - N3b Metastasi in qualsiasi linfonodo ENE +
Stadiazione	pN0 Assenza di metastasi linfonodali regionali pN1 Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima inferiore o uguale a 3 cm ENE - pN2a Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima inferiore o uguale a 3 cm ENE + o di dimensione massima fra 3 e 6 cm ENE - pN2b Metastasi in più linfonodi omolaterali, nessuno dei quali di dimensione massima > 6 cm ENE - pN2c Metastasi in linfonodi bilaterali o controlaterali, nessuno dei quali di dimensione massima > 6 cm ENE - pN3a Metastasi in qualsiasi linfonodo di dimensione massima > 6 cm ENE - pN3b metastasi in un linfonodo > 3 cm ENE + o multipli linfonodi omolaterali o controlaterali o bilaterali ENE +
Stadio I: T1 N0 Stadio II: T2 N0 Stadio III: T3 N0, T1-3 N1 Stadio IVA: T4a N0-1, T1-4a N2 Stadio IVB: T4b ogni N, ogni T N3 Stadio IVC: ogni T, ogni N, M1	

Nota: L'invasione dell'osso alveolare o palatino da parte di una neoplasia gengivale non è sufficiente a classificare un tumore come T4. La presenza di infiltrazione cutanea o delle parti molli, con fissità linfonodale, infiltrazione muscolare o delle strutture adiacenti o segni clinici di infiltrazione del nervo è classificata come ENE + clinico

CARCINOMI DELL'OROFARINGE p16 POSITIVI

TNM 8° EDIZIONE

T1: Tumore di dimensione massima $\leq$ a 2 cm.
T2: Tumore di dimensione massima superiore a 2 cm ma non superiore a 4 cm.
T3: Tumore di dimensione massima superiore a 4 cm o con estensione alla faccia linguale dell'epiglottide.
T4: Tumore che invade la laringe, i muscoli profondi/estrinseci della lingua. (genioglosso, ioglosso, palatoglosso e stiloglosso), il muscolo pterigoide mediale, il palato duro o la mandibola, il muscolo pterigoideo laterale, le lamine pterigoidee, la parete laterale del rinofaringe, la base cranica o che ingloba l'arteria carotide.

N0: Assenza di metastasi linfonodali regionali.
N1: Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima $\leq$ a 6 cm.
N2: Metastasi in linfonodi bilaterali o controlaterali, nessuno dei quali di dimensione massima $>$ 6 cm.
N3: Metastasi in qualsiasi linfonodo di dimensione massima $>$ 6 cm.

pN0: Assenza di metastasi ai linfonodi regionali
pN1: Metastasi in 1 fino a 4 linfonodi
pN2: Metastasi in 5 o più linfonodi

Stadiazione clinica

Stadio I: T1-2 N0-1
 Stadio II: T1-2 N2
 T3 N0-2
 Stadio III: T1-3 N3
 T4 ogni N
 Stadio IV: ogni T, ogni N, M1

Stadiazione patologica

Stadio I: T1-2 N0-1
 Stadio II: T1-2 N2
 T3 N0-1
 Stadio III: T3-4 N2
 Stadio IV: ogni T, ogni N, M1

Nota: una neoplasia della base della lingua o della vallecchia che si estende alla superficie linguale dell'epiglottide non viene classificata come invasione della laringe.

Nei tumori dell'orofaringe la distinzione tra neoplasie p16 + e p16 - al momento ha solo un ruolo prognostico e non modifica la scelta del trattamento in relazione allo stadio. **Sono tuttavia in corso diversi trial di deintensificazione della terapia radiante nei casi p16+, dei quali sono attesi i risultati definitivi.**

CARCINOMI DELL'OROFARINGE p16 NEGATIVI

TNM 8° EDIZIONE

T1: Tumore di dimensione massima $\leq$ a 2 cm.
T2: Tumore di dimensione massima superiore a 2 cm ma non superiore a 4 cm.
T3: Tumore di dimensione massima superiore a 4 cm o con estensione alla faccia linguale dell'epiglottide.
T4a: Tumore che invade la laringe, i muscoli profondi/estrinseci della lingua. (genioglosso, ioglosso, palatoglosso e stiloglosso), il muscolo pterigoide mediale, il palato duro o la mandibola.
T4b: Tumore che invade il muscolo pterigoideo laterale, le lamine pterigoidee, la parete laterale del rinofaringe, la base cranica o che ingloba l'arteria carotide.

Stadiazione

Stadio 0: Tis N0
 Stadio I: T1 N0
 Stadio II: T2 N0
 Stadio III: T3 N0, T1-3 N1
 Stadio IVA: T4a N0-2, T1-3 N2
 Stadio IVB: T4b ogni N, ogni T N3
 Stadio IVC: ogni T, ogni N, M1

Nx: i linfonodi loco-regionali non possono essere stadiati
N0: Assenza di metastasi linfonodali regionali.
N1: Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima $\leq$ 3 cm ENE -
N2a: Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima fra 3 e 6 cm ENE -
N2b: Metastasi in più linfonodi omolaterali, nessuno dei quali di dimensione massima $>$ 6 cm ENE -
N2c: Metastasi in linfonodi bilaterali o controlaterali, nessuno dei quali di dimensione massima $>$ 6 cm ENE -
N3a: Metastasi in un linfonodo di dimensione massima $>$ 6 cm ENE -
N3b: Metastasi in un singolo linfonodo o multipli linfonodi ENE +

pNx: i linfonodi loco-regionali non possono essere stadiati
pN0: Assenza di metastasi linfonodali regionali.
pN1: Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima $\leq$ 3 cm ENE -
pN2a: Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima inferiore o uguale a 3 cm ENE + o di dimensione massima fra 3 e 6 cm ENE -
pN2b: Metastasi in più linfonodi omolaterali, nessuno dei quali di dimensione massima $>$ 6 cm ENE -
pN2c: Metastasi in linfonodi bilaterali o controlaterali, nessuno dei quali di dimensione massima $>$ 6 cm ENE -
pN3a: Metastasi in qualsiasi linfonodo di dimensione massima $>$ 6 cm ENE -
pN3b: metastasi in un linfonodo $>$ 3 cm ENE + o multipli linfonodi omolaterali o controlaterali o bilaterali ENE +

Nota: una neoplasia della base della lingua o della vallecchia che si estende alla superficie linguale dell'epiglottide non viene classificata come invasione della laringe

CARCINOMI DELL'IPOFARINGE

TNM 8° EDIZIONE

T1: Tumore limitato a una sotto sede dell'ipofaringe e di dimensioni ≤ 2 cm.
T2: Tumore che coinvolge più di una sottosede dell'ipofaringe oppure una sede adiacente, oppure di dimensioni > 2 cm ma non > 4 cm senza fissità dell'emilaringe.
T3: Tumore di dimensione > 4 cm, oppure fissazione dell'emilaringe o con estensione all'esofago
T4a: Tumore che invade le cartilagini tiroidea o cricoidea, l'osso ioide, la ghiandola tiroide, l'esofago o i tessuti molli del comparto centrale (muscoli paralaringei e grasso sottocutaneo).
T4b: Tumore che invade la fascia paravertebrale, ingloba l'arteria carotide o invade le strutture mediastiniche.

Stadiazione

Stadio 0:	Tis N0
Stadio I:	T1 N0
Stadio II:	T2 N0
Stadio III:	T3 N0, T1-3 N1
Stadio IVA:	T4a N0-2, T1-3 N2
Stadio IVB:	T4b ogni N, ogni T N3
Stadio IVC:	ogni T, ogni N, M1

Nx: i linfonodi loco-regionali non possono essere stadiati
N0: Assenza di metastasi linfonodali regionali.
N1: Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima ≤ 3 cm ENE -
N2a: Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima fra 3 e 6 cm ENE -.
N2b: Metastasi in più linfonodi omolaterali, nessuno dei quali di dimensione massima > 6 cm ENE -.
N2c: Metastasi in linfonodi bilaterali o controlaterali, nessuno dei quali di dimensione massima > 6 cm ENE -.
N3a: Metastasi in un linfonodo di dimensione massima > 6 cm ENE -.
N3b: Metastasi in un singolo linfonodo o multipli linfonodi ENE +

pNx i linfonodi loco-regionali non possono essere stadiati
pN0: Assenza di metastasi linfonodali regionali.
pN1: Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima ≤ 3 cm ENE -
pN2a Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima inferiore o uguale a 3 cm ENE + o di dimensione massima fra 3 e 6 cm ENE -
pN2b Metastasi in più linfonodi omolaterali, nessuno dei quali di dimensione massima > 6 cm ENE -
pN2c Metastasi in linfonodi bilaterali o controlaterali, nessuno dei quali di dimensione massima > 6 cm ENE -
pN3a Metastasi in qualsiasi linfonodo di dimensione massima > 6 cm ENE -
pN3b metastasi in un linfonodo > 3 cm ENE + o multipli linfonodi omolaterali o controlaterali o bilaterali ENE +

Nota: La presenza di coinvolgimento cutaneo o delle parti molli con fissazione sui piani profondi o la presenza di segni clinici di coinvolgimento di strutture nervose è classificato come ENE +

CARCINOMI DELLE GHIANDOLE SALIVARI MAGGIORI

TNM 8° EDIZIONE

T1: tumore di dimensione $< o uguale a 2$ cm senza estensione extraparenchimale
T2: tumore di dimensione $> di 2$ cm ma $< o uguale a 4$ cm senza estensione extraparenchimale*
T3: tumore di dimensione > 4 e/o con estensione extraparenchimale
T4a: tumore con invasione cutanea, mandibolare, canale auricolare e/o nervo facciale
T4b: tumore che invade la base cranica, pterigoide, avvolge la carotide interna.

Stadiazione

Stadio I:	T1, N0, M0
Stadio II:	T2, N0, M0
Stadio III:	T3, N0, M0 T1-3, N1, M0
Stadio IVA:	T4a-b, N0-1, M0 T1-4a, N2, M0
Stadio IVB:	T4b, ogni N, M0 Ogni T, N3, M0
Stadio IVC:	Ogni T, ogni N, M1

N1: metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima inferiore o uguale a 3 cm ENE -
N2a: metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima fra 3 e 6 cm ENE -
N2b: metastasi in più linfonodi omolaterali, nessuno dei quali di dimensione massima $> di 6$ cm ENE -
N2c: metastasi in linfonodi bilaterali o controlaterali, nessuno dei quali di dimensione massima $> di 6$ cm ENE -
N3a: metastasi in un linfonodo di dimensione massima $> di 6$ cm ENE -
N3b metastasi in qualsiasi linfonodo ENE +

pN0: Assenza di metastasi linfonodali regionali.
pN1: Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima ≤ 3 cm ENE -
pN2a Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima inferiore o uguale a 3 cm ENE + o di dimensione massima fra 3 e 6 cm ENE -
pN2b Metastasi in più linfonodi omolaterali, nessuno dei quali di dimensione massima > 6 cm ENE -
pN2c Metastasi in linfonodi bilaterali o controlaterali, nessuno dei quali di dimensione massima > 6 cm ENE -
pN3a Metastasi in qualsiasi linfonodo di dimensione massima > 6 cm ENE -
pN3b metastasi in un linfonodo > 3 cm ENE + o multipli linfonodi omolaterali o controlaterali o bilaterali ENE +

Nota: Si intende per Estensione extraparenchimale l'evidenza clinica o macroscopica di nervi o tessuti molli non elencati in T4a e T4b. La sola invasione microscopica non costituisce estensione extraparenchimale ai fini della sola classificazione.

CARCINOMI DELLA LARINGE SOVRAGLOTTICA

TNM 8° EDIZIONE

Tis: Carcinoma *in situ*.

T1: Tumore limitato ad una sola sottosedo delle sovraglottide, con motilità normale delle corde vocali.

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

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

T4a: Tumore che invade la cartilagine tiroidea e/o si estende nei tessuti extra-laringei (es. trachea, tessuti molli del collo, inclusi i muscoli profondi / estrinseci della lingua [genioglosso, ioglosso, condroglosso e stiloglosso], i muscoli pretiroidei, la tiroide e l'esofago).

T4b: Tumore che invade lo spazio vertebrale, ingloba la carotide o invade le strutture mediastiniche.

Stadiazione

Stadio 0:	Tis, N0, M0
Stadio I:	T1, N0, M0
Stadio II:	T2, N0
Stadio III:	T3, N0, M0, T1-3, N1, M0
Stadio IVA:	T4a, N0-1, M0, T1-4a, N2, M0
Stadio IVB:	T4b, ogni N, ogni T N3, M0
Stadio IVC:	ogni T, ogni N, M1

N0 Assenza di metastasi linfonodali regionali.

N1 Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima $\leq$ a 3 cm ENE -.

N2a Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima fra 3 e 6 cm ENE -.

N2b Metastasi in più linfonodi omolaterali, nessuno dei quali di dimensione massima $>$ 6 cm ENE -.

N2c Metastasi in linfonodi bilaterali o controlaterali, nessuno dei quali di dimensione massima $>$ 6 cm ENE -.

N3a Metastasi in un linfonodo $>$ 6 cm ENE -

N3b Metastasi in un singolo o multipli linfonodi ENE +

pNx i linfonodi loco-regionali non possono essere stadati

pN0: Assenza di metastasi linfonodali regionali.

pN1: Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima $\leq$ 3 cm ENE -

pN2a Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima inferiore o uguale a 3 cm ENE + o di dimensione massima fra 3 e 6 cm ENE -

pN2b Metastasi in più linfonodi omolaterali, nessuno dei quali di dimensione massima $>$ 6 cm ENE -

pN2c Metastasi in linfonodi bilaterali o controlaterali, nessuno dei quali di dimensione massima $>$ 6 cm ENE -

pN3a Metastasi in qualsiasi linfonodo di dimensione massima $>$ 6 cm ENE -

pN3b metastasi in un linfonodo $>$ 3 cm ENE + o multipli linfonodi omolaterali o controlaterali o bilaterali ENE +

Nota: La presenza di coinvolgimento cutaneo o delle parti molli con fissazione sui piani profondi o la presenza di segni clinici di coinvolgimento di strutture nervose è classificato come ENE +

CARCINOMI DELLA LARINGE GLOTTICA

TNM 8° EDIZIONE

Tis: Carcinoma *in situ*.

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

T1a: Lesione di una sola corda vocale.

T1b: Lesione di entrambe le corde vocali.

T2: Tumore che si estende alla sovraglottide e/o alla sottoglottide, e/o con compromissione della mobilità delle corde vocali.

T3: Tumore limitato alla laringe con fissazione della corda vocale e/o che invade lo spazio paraglottico e/o che erode la cartilagine tiroidea.

T4a: Tumore che invade la cartilagine tiroidea e/o si estende nei tessuti extra-laringei (trachea, tessuti molli del collo inclusi i muscoli profondi / estrinseci della lingua [genioglosso, ioglosso, palatoglosso e stiloglosso], i muscoli pre-tiroidei, la tiroide o l'esofago).

T4b: Tumore che invade lo spazio prevertebrale, ingloba la carotide o invade le strutture mediastiniche.

Stadiazione

Stadio 0:	Tis, N0, M0
Stadio I:	T1, N0, M0
Stadio II:	T2, N0
Stadio III:	T3, N0, M0, T1-3, N1, M0
Stadio IVA:	T4a, N0-1, M0, T1-4a, N2, M0
Stadio IVB:	T4b, ogni N, ogni T N3, M0
Stadio IVC:	ogni T, ogni N, M1

N0 Assenza di metastasi linfonodali regionali.

N1 Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima $\leq$ a 3 cm ENE -.

N2a Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima fra 3 e 6 cm ENE -.

N2b Metastasi in più linfonodi omolaterali, nessuno dei quali di dimensione massima $>$ 6 cm ENE -.

N2c Metastasi in linfonodi bilaterali o controlaterali, nessuno dei quali di dimensione massima $>$ 6 cm ENE -.

N3a Metastasi in un linfonodo $>$ 6 cm ENE -

N3b Metastasi in un singolo o multipli linfonodi ENE +

pNx i linfonodi loco-regionali non possono essere stadati

pN0: Assenza di metastasi linfonodali regionali.

pN1: Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima $\leq$ 3 cm ENE -

pN2a Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima inferiore o uguale a 3 cm ENE + o di dimensione massima fra 3 e 6 cm ENE -

pN2b Metastasi in più linfonodi omolaterali, nessuno dei quali di dimensione massima $>$ 6 cm ENE -

pN2c Metastasi in linfonodi bilaterali o controlaterali, nessuno dei quali di dimensione massima $>$ 6 cm ENE -

pN3a Metastasi in qualsiasi linfonodo di dimensione massima $>$ 6 cm ENE -

pN3b metastasi in un linfonodo $>$ 3 cm ENE + o multipli linfonodi omolaterali o controlaterali o bilaterali ENE +

Nota: La presenza di coinvolgimento cutaneo o delle parti molli con fissazione sui piani profondi o la presenza di segni clinici di coinvolgimento di strutture nervose è classificato come ENE +

CARCINOMI DELLA LARINGE SOTTOGLOTTICA

TNM 8° EDIZIONE

Tis: Carcinoma *in situ*.

T1: Tumore limitato alla sottoglottide.

T2: Tumore che si estende a una o entrambe le corde vocali, con mobilità normale e compromessa.

T3: Tumore limitato alla laringe con fissazione delle corde vocali.

T4a: Tumore che invade la cartilagine tiroidea e/o si estende nei tessuti extra-laringei (trachea, tessuti molli del collo inclusi i muscoli profondi / estrinseci della lingua [genioglosso, ioglosso, palatoglosso e stiloglosso], i muscoli pre-tiroidei, la tiroide o l'esofago).

T4b: Tumore che invade lo spazio prevertebrale, ingloba la carotide o invade le strutture mediastiniche.

Stadiazione

Stadio 0:	Tis, N0, M0
Stadio I:	T1, N0, M0
Stadio II:	T2, N0
Stadio III:	T3, N0, M0, T1-3, N1, M0
Stadio IVA:	T4a, N0-1, M0, T1-4a, N2, M0
Stadio IVB:	T4b, ogni N, ogni T N3, M0
Stadio IVC:	ogni T, ogni N, M1

N0 Assenza di metastasi linfonodali regionali.

N1 Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima $\leq$ a 3 cm ENE -.

N2a Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima fra 3 e 6 cm ENE -.

N2b Metastasi in più linfonodi omolaterali, nessuno dei quali di dimensione massima $>$ 6 cm ENE -.

N2c Metastasi in linfonodi bilaterali o controlaterali, nessuno dei quali di dimensione massima $>$ 6 cm ENE -.

N3a Metastasi in un linfonodo $>$ 6 cm ENE -

N3b Metastasi in un singolo o multipli linfonodi ENE +

pNx i linfonodi loco-regionali non possono essere stadati

pN0: Assenza di metastasi linfonodali regionali.

pN1: Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima $\leq$ 3 cm ENE -

pN2a Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima inferiore o uguale a 3 cm ENE + o di dimensione massima fra 3 e 6 cm ENE -

pN2b Metastasi in più linfonodi omolaterali, nessuno dei quali di dimensione massima $>$ 6 cm ENE -

pN2c Metastasi in linfonodi bilaterali o controlaterali, nessuno dei quali di dimensione massima $>$ 6 cm ENE -

pN3a Metastasi in qualsiasi linfonodo di dimensione massima $>$ 6 cm ENE -

pN3b metastasi in un linfonodo $>$ 3 cm ENE + o multipli linfonodi omolaterali o controlaterali o bilaterali ENE +

Nota: La presenza di coinvolgimento cutaneo o delle parti molli con fissazione sui piani profondi o la presenza di segni clinici di coinvolgimento di strutture nervose è classificato come ENE +

CARCINOMI DELLE CAVITA' NASALI E DELL'ETMOIDE

TNM 8° EDIZIONE

T1: Tumore limitato ad una sottosedo delle cavità nasali o al seno stomoidale senza invasione dell'osso

T2: Tumore che coinvolge due sottosedo o si estende a coinvolgere una sede limitrofa nel complesso nasoetmoidale senza invasione dell'osso

T3: Tumore che si estende ad invadere la parete mediale o il pavimento dell'orbita, il seno mascellare, il palato o l'osso cribiforme

T4a: invasione della parte anteriore dell'orbita, cute della guancia o del naso, minima estensione alla fossa cranica anteriore, al muscolo pterigoideo o al seno frontale

T4b: invasione dell'apice dell'orbita, dura, encefalo, fossa cranica media, nervi cranici, rinofaringe o clivus

Stadiazione

Stadio I:	T1 N0
Stadio II:	T2 N0
Stadio III:	T3 N0, T1-3 N1
Stadio IVA:	T1-3 N2
	T4a N0-2
Stadio IVB:	ogni T, N3
	T4b, ogni N
Stadio IVC:	ogni T, ogni N, M1

N0: assenza di metastasi linfonodali

N1: metastasi in un solo linfonodo monolaterale $\leq$ 3 cm ENE -

N2a: metastasi in un solo linfonodo monolaterale $>$ 3 cm ma $\leq$ 6 cm ENE -

N2b: metastasi in più linfonodi monolaterali di dimensioni $\leq$ 6 cm ENE -

N2c: metastasi in linfonodi bilaterali o controlaterali $\leq$ 6 cm ENE -

N3a: metastasi in un linfonodo $>$ 6 cm ENE -

N3b: metastasi in un singolo o multipli linfonodi ENE +

pN0: Assenza di metastasi linfonodali regionali.

pN1: Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima $\leq$ 3 cm ENE -

pN2a Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima inferiore o uguale a 3 cm ENE + o di dimensione massima fra 3 e 6 cm ENE -

pN2b Metastasi in più linfonodi omolaterali, nessuno dei quali di dimensione massima $>$ 6 cm ENE -

pN2c Metastasi in linfonodi bilaterali o controlaterali, nessuno dei quali di dimensione massima $>$ 6 cm ENE -

pN3a Metastasi in qualsiasi linfonodo di dimensione massima $>$ 6 cm ENE -

pN3b metastasi in un linfonodo $>$ 3 cm ENE + o multipli linfonodi omolaterali o controlaterali o bilaterali ENE +

Nota: La presenza di coinvolgimento cutaneo o delle parti molli con fissazione sui piani profondi o la presenza di segni clinici di coinvolgimento di strutture nervose è classificato come ENE +

CARCINOMI DEL SENO MASCELLARE

TNM 8° EDIZIONE

T1: Tumore limitato alla mucosa senza erosione o distruzione dell'osso
T2: Tumore con erosione o distruzione dell'osso, estensione al palato duro e/o al meato nasale medio esclusa l'estensione alla parete posteriore del seno mascellare e del muscolo pterigoideo
T3: Tumore che interessa la parete posteriore del seno mascellare, il tessuto sottocutaneo, il pavimento o la parete mediale dell'orbita, la fossa pterigoidea o il seno etmoidale
T4a: invasione dell'orbita, cute della guancia, muscolo pterigoideo, fossa infratemporale, muscolo cribriforme, seno sfenoidale o frontale
T4b: invasione dell'apice dell'orbita, dura, encefalo, fossa cranica media, nervi cranici, rinofaringe o clivus

Stadiazione

Stadio I:	T1 N0
Stadio II:	T2 N0
Stadio III:	T3 N0, T1-3 N1
Stadio IVA:	T1-3 N2 T4a N0-2
Stadio IVB:	ogni T, N3 T4b, ogni N
Stadio IVC:	ogni T, ogni N, M1

N0: assenza di metastasi linfonodali
N1: metastasi in un solo linfonodo monolaterale ≤ 3 cm ENE -
N2a: metastasi in un solo linfonodo monolaterale > 3 cm ma ≤ 6 cm ENE -
N2b: metastasi in più linfonodi monolaterali di dimensioni ≤ 6 cm ENE -
N2c: metastasi in linfonodi bilaterali o controlaterali ≤ 6 cm ENE -
N3a: metastasi in un linfonodo > 6 cm ENE -
N3b: metastasi in un singolo o multipli linfonodi ENE +

pN0: Assenza di metastasi linfonodali regionali.
pN1: Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima ≤ 3 cm ENE -
pN2a Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima inferiore o uguale a 3 cm ENE + o di dimensione massima fra 3 e 6 cm ENE -
pN2b Metastasi in più linfonodi omolaterali, nessuno dei quali di dimensione massima > 6 cm ENE -
pN2c Metastasi in linfonodi bilaterali o controlaterali, nessuno dei quali di dimensione massima > 6 cm ENE -
pN3a Metastasi in qualsiasi linfonodo di dimensione massima > 6 cm ENE -
pN3b metastasi in un linfonodo > 3 cm ENE + o multipli linfonodi omolaterali o controlaterali o bilaterali ENE +

Nota: La presenza di coinvolgimento cutaneo o delle parti molli con fissazione sui piani profondi o la presenza di segni clinici di coinvolgimento di strutture nervose è classificato come ENE +

CARCINOMI DELLA RINOFARINGE

TNM 8° EDIZIONE

T1: Tumore limitato al rinofaringe o che si estende all'orofaringe e/o alla cavità nasale senza estensione parafaringea.
T2: Tumore con estensione allo spazio parafaringeo e/o infiltrazione del muscolo pterigoide mediale, laterale o dei muscoli paravertebrali.
T3: Tumore che interessa strutture ossee della base cranica, le vertebre cervicali, le strutture pterigoidee e/o i seni paranasali.
T4: Tumore con estensione intracranica e/o interessamento dei nervi cranici, dell'ipofaringe, dell'orbita, della ghiandola parotide e/o infiltrazione oltre la superficie laterale del muscolo pterigoideo laterale

Stadiazione

Stadio I:	T1 N0
Stadio II:	T1 N1; T2 N0-1
Stadio III:	T1-2 N2, T3 N0-2
Stadio IVA:	T4 N0-2
Stadio IVB:	ogni T, N3
Stadio IVC:	ogni T, ogni N, M1

N0: assenza di metastasi linfonodali
N1: metastasi linfonodali monolaterali, nei linfonodi cervicali e/o metastasi monolaterali o bilaterali nei linfonodi retrofaringei, di dimensioni ≤ 6 cm e al di sopra del bordo caudale della cartilagine cricoidea
N2: metastasi linfonodali bilaterali nei linfonodi cervicali, di dimensioni ≤ 6 cm e al di sopra del bordo caudale della cartilagine cricoidea
N3: metastasi ai linfonodi cervicali di dimensioni > 6 cm e/o estensione sotto il bordo della cartilagine cricoidea

N patologico corrisponde ad N clinico

METASTASI LINFONODALI DEL COLLO A SEDE PRIMITIVA IGNOTA HPV/P16 POSITIVO

TNM 8° EDIZIONE

T0: non evidenza di neoplasia primitiva

Stadiazione clinica

Stadio I: T0, N1, M0
Stadio II: T0, N2, M0
Stadio III: T0, N3, M0
Stadio IV: T0, N1-3, M1

Stadiazione patologica

Stadio I: T0, N1, M0
Stadio II: T0, N2, M0
Stadio IV: T0, N1-2, M1

N1 Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima $\leq$ a 6 cm.
N2 Metastasi in linfonodi bilaterali o controlaterali, nessuno dei quali di dimensione massima $>$ 6 cm.
N3 Metastasi in qualsiasi linfonodo di dimensione massima $>$ 6 cm.

pN1 Metastasi in 1 fino a 4 linfonodi
pN2 Metastasi in 5 o più linfonodi

METASTASI LINFONODALI DEL COLLO A SEDE PRIMITIVA IGNOTA EBV POSITIVO

TNM 8° EDIZIONE

T0: non evidenza di neoplasia primitiva

Stadiazione

Stadio II: T0, N1, M0
Stadio III: T0, N2, M0
Stadio IVA: T0, N3, M0
Stadio IVB: T0, N1-3, M1

N0: assenza di metastasi linfonodali
N1: metastasi linfonodali monolaterali, nei linfonodi cervicali e/o metastasi monolaterali o bilaterali nei linfonodi retrofaringei, di dimensioni $\leq$ a 6 cm e al di sopra del bordo caudale della cartilagine cricoidea
N2: metastasi linfonodali bilaterali nei linfonodi cervicali, di dimensioni $\leq$ a 6 cm e al di sopra del bordo caudale della cartilagine cricoidea
N3: metastasi ai linfonodi cervicali di dimensioni $>$ 6 cm e/o estensione sotto il bordo della cartilagine cricoidea

N patologico corrisponde ad N clinico

TNM 8° EDIZIONE

T0: non evidenza di neoplasia primitiva

Stadiazione

Stadio III: T0, N1, M0
Stadio IVB: T0, N2, M0
Stadio IVA: T0, N3, M0
Stadio IVC: T0, N1-3, M1

N1: metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima inferiore o uguale a 3 cm ENE -
N2a: metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima fra 3 e 6 cm ENE -
N2b: metastasi in più linfonodi omolaterali, nessuno dei quali di dimensione massima $>$ di 6 cm ENE -
N2c: metastasi in linfonodi bilaterali o controlaterali, nessuno dei quali di dimensione massima $>$ di 6 cm ENE -
N3a: metastasi in un linfonodo di dimensione massima $>$ di 6 cm ENE -
N3b metastasi in qualsiasi linfonodo ENE +

pN1: Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima $\leq$ 3 cm ENE -
pN2a Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima inferiore o uguale a 3 cm ENE + o di dimensione massima fra 3 e 6 cm ENE -
pN2b Metastasi in più linfonodi omolaterali, nessuno dei quali di dimensione massima $>$ 6 cm ENE -
pN2c Metastasi in linfonodi bilaterali o controlaterali, nessuno dei quali di dimensione massima $>$ 6 cm ENE -
pN3a Metastasi in un linfonodo di dimensione massima $>$ 6 cm ENE -
pN3b metastasi in un linfonodo $>$ 3 cm ENE + o multipli linfonodi omolaterali o controlaterali o bilaterali ENE +

Bibliografia

1. Huang SH et al. Overview of the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2017
2. Lydiatt et al, Head and Neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017
3. N. Khalilian. The Art of Interpretation: A Guide to remembering rules of life. Giant Leap 2019
4. Zandoni DK et al. Changes in the 8th Edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging of Head and Neck Cancer: Rationale and Implications. *Curr Oncol Rep*. 2019
5. Lund VJ, Stammberger H, Nicolai P, Castelnovo P et al: European position paper on endoscopic management of tumours of the nose, paranasal sinuses and skull base. *Rhinol Suppl* 22:1-143
6. Ketcham AS, Wilkins RH, Van Buren JM et al. A combined intracranial facial approach to the paranasal sinuses. *Am J Surg*. 1963;166:698-703.
7. Ganly I, Patel SG, Singh B et al. Craniofacial resection for malignant paranasal sinus tumors: report of an international collaborative study. *Head & Neck* 2005;27(7):575-584.
8. Nicolai P, Battaglia P, Bignami M, Bolzoni Villaret A, Delù G, Khrais T, Lombardi D, Castelnovo P. Endoscopic surgery for malignant tumors of the sinonasal tract and adjacent skull base: a 10-year experience. *Am J Rhinol*. 2008 May-Jun;22(3):308-16.
9. Castelnovo P, Battaglia P, Turri-Zandoni M, Tomei G, Locatelli D, Bignami M, Villaret AB, Nicolai P. Endoscopic endonasal surgery for malignancies of the anterior cranial base. *World Neurosurg*. 2014 Dec;82(6 Suppl):S22-31.
10. Castelnovo P, Bignami M, Delù G, Battaglia P, Bignardi M, Dallan I. Endonasal endoscopic resection and radiotherapy in olfactory neuroblastoma: our experience. *Head Neck*. 2007 Sep; 29(9):845-50.
11. Antognoni P, Turri-Zandoni M, Gottardo S, Molteni M, Volpi L, Facco C, Freguia S, Mordacchini C, Alqahtani A, Bignami M, Capella C, Castelnovo P. Endoscopic resection followed by adjuvant radiotherapy for sinonasal intestinal-type adenocarcinoma: Retrospective analysis of 30 consecutive patients. *Head Neck*. 2014 Mar 5. doi: 10.1002/hed.23660.
12. Bonzini M, Battaglia P, Parassoni D, Casa M, Facchinetti N, Turri-Zandoni M, Borchini R, Castelnovo P, Ferrario MM. Prevalence of occupational hazards in patients with different types of epithelial sinonasal cancers. *Rhinology*. 2013 Mar; 51(1):31-6.
13. Turri-Zandoni M, Medicina D, Lombardi D, Ungari M, Balzarini P, Rossini C, Pellegrini W, Battaglia P, Capella C, Castelnovo P, Palmedo G, Facchetti F, Kutzner H, Nicolai P, Vermi W. Sinonasal mucosal melanoma: Molecular profile and therapeutic implications from a series of 32 cases. *Head Neck*. 2013 Aug;35(8):1066-77.
14. Castelnovo P, Lepera D, Turri-Zandoni M, Battaglia P, Bolzoni Villaret A, Bignami M, Nicolai P, Dallan I. Quality of life following endoscopic endonasal resection of anterior skull base cancers. *J Neurosurg*. 2013 Dec;119(6):1401-9.
15. Battaglia P, Turri-Zandoni M, De Bernardi F, Dehgani Mobaraki P, Karligkiotis A, Leone F, Castelnovo P. Septal flip flap for anterior skull base reconstruction after endoscopic resection of sinonasal cancers: preliminary outcomes. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2016 Jun;36(3):194-8
16. Bozkurt G, Leone F, Arosio AD, Dehgani Mobaraki P, Elhassan HA, Seyhun N, Turri-Zandoni M, Castelnovo P, Battaglia P. Septal Flip Flap for Anterior Skull Base Reconstruction After Endoscopic Transnasal Craniectomy: Long-Term Outcomes. *World Neurosurg*. 2019 Apr 28. pii: S1878-8750(19)31161-1.
17. AIOM. Linee Guida Tumori della Testa e Collo 2018.

AIOOC & Make Sense Campaign

V. Valentini

Associazione Italiana Oncologia Cervico Cefalica (AIOCC)

In Italia sono circa 104.000 i pazienti che convivono con un tumore testa-collo, una neoplasia che se diagnosticata precocemente ha un tasso di guarigione che va dal 75% al 100%. Il problema è che ancora oggi in troppi casi la diagnosi viene effettuata quando ci si trova di fronte a casi localmente avanzati, ed è intuitivo come tale evenienza comporti un peggioramento della prognosi. Per questo è importante educare la popolazione sull'esistenza di tali neoplasie e sulla possibile prevenzione mediante l'abolizione di fattori di rischio quali il fumo e l'alcol. Proprio questo è lo scopo della "Make Sense Campaign", campagna di sensibilizzazione sull'argomento promossa dall'AIOCC (Associazione Italiana di Chirurgia Cervico-Cefalica), di cui attualmente sono Presidente, con il patrocinio del Ministero della Salute ed il contributo di Merck. E' in quest'ottica che abbiamo invitato la popolazione a partecipare alle numerose iniziative che si sono svolte in 30 Centri specialistici su tutto il territorio nazionale dal 16 al 20 settembre, con lo scopo di informarsi ed eventualmente sottoporsi ad una visita gratuita, dove previsto.

Ovviamente l'educazione della popolazione deve essere associata quella del personale sanitario: in particolare il ruolo del medico di base e dell'odontoiatra è fondamentale per inviare il paziente a centri specializzati nel trattamento di tali neoplasie, e sicuramente iniziative come quella odierna non possono che aiutare la diffusione di tale messaggio.

Negli ultimi anni il trattamento multimodale ha portato ad un aumento della sopravvivenza di questi pazienti. Il termine "multimodale" esprime il concetto per cui tali patologie debbano essere gestite da un team, e va da sé che i risultati delle cure sono tanto migliori, quanto più integrati fra loro sono i contributi di tutti gli specialisti. L'importante è quindi la collaborazione: e l'AIOCC rappresenta come associazione proprio questa multidisciplinarietà, essendo l'unica associazione italiana composta dai vari specialisti coinvolti nel trattamento di tali patologie, ovvero chirurghi (maxillo-facciali ed otorinolaringoiatri), oncologi medici e radioterapisti.

Obiettivo principale dell'AIOCC oltre alla prevenzione è quello di curare sempre meglio i pazienti, limitando al massimo non solo le sofferenze ma anche le difficoltà legate a percorsi quotidiani complessi che aggiungono disagio ai problemi legati alla malattia. Nell'ambito di una gestione multidisciplinare appare chiaro come tutti i trattamenti debbano essere garantiti nei tempi previsti dalle linee guida. Proprio per questo motivo, AIOCC ha ritenuto utile mettere a disposizione della comunità medica l'esperienza e la professionalità degli esperti che ne fanno parte per codificare un PDTA (Percorso Diagnostico-Terapeutico Assistenziale) di presa in carico del paziente, condiviso e approvato nell'ambito delle principali discipline coinvolte. Risulta ora fondamentale che tale documento venga condiviso in tutti i Centri italiani e adottato in modo omogeneo su tutto il territorio nazionale in modo che a tutti i pazienti sia garantita equità di accesso a cure appropriate e venga messa a punto una strategia per ottimizzare l'impiego delle risorse destinate al trattamento di queste neoplasie in centri specializzati. E non tralasciamo il fatto che qualità di cura vuol dire anche non far sentire abbandonato a sé stesso il paziente, e la diffusione dei PDTA significa "mettere per iscritto" un percorso preciso che non fa altro che assicurare pazienti e familiari, eliminando lo stress di inutili ritardi nel percorso diagnostico-terapeutico.

HPV e Tumori Testa-Collo

E. Caselli^[1], A. Pireddu^[1], F. Cartaginese^[1]

U.O. Anatomia Patologica, Presidio Ospedaliero Alto Tevere, Città di Castello (PG)- Usl Umbria 1

Epidemiologia e aspetti generali

I tumori testa-collo (HNC) con oltre 600.000 casi annui rappresentano la sesta causa più comune di cancro al mondo⁽¹⁾; per l'Europa, nel 2020, si stimano oltre 150.000 casi⁽²⁾.

Gli HNC sono frequentemente tumori letali che si sviluppano a partire dall'epitelio che riveste il tratto aero-digestivo superiore, ovvero cavo orale, cavità nasali, seni paranasali, orofaringe, ipofaringe e laringe. Nel 90% dei casi si tratta di carcinomi squamosi (HNSCC), considerati tradizionalmente alcool e tabacco-relati.²

Dal 2007 il papillomavirus umano (HPV) è però considerato, dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) e dall'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC), un fattore di rischio indipendente per l'insorgenza dei carcinomi squamosi testa-collo.¹

La connessione tra infezione da HPV e HNSCC è stata descritta per la prima volta nel 1983. Oggi sappiamo che l'infezione da HPV è il fattore di rischio più significativo per lo sviluppo del carcinoma squamoso orofaringeo (OPSCC) ed è responsabile di oltre il 70% dei casi. In altre sedi, il ruolo del virus come agente cancerogeno è meno definito. Nel cavo orale, il fumo e l'alcool rappresentano i principali fattori di rischio, mentre solo l'1-10% dei casi è associato all'HPV.⁽³⁾

Alcuni studi mostrano che approssimativamente il 20-30% dei carcinomi sinonasali sono associati all'HPV e che, probabilmente, il virus è associato anche a un subset di carcinomi nasofaringei (non EBV-relati). A livello laringeo è assodato che il virus è coinvolto nella formazione di papillomi benigni e, dopo lungo dibattito, si stima che fino al 25% dei carcinomi laringei possano essere associati all'HPV.⁴ Dai dati disponibili risulta quindi ben evidente che questi tumori hanno una predilezione anatomica specifica e che l'orofaringe, in particolare la tonsilla e la base della lingua, e il tratto sinonasale rappresentano “gli hot-spots”.⁽⁵⁾

Studi epidemiologici hanno mostrato un incremento dell'incidenza di questa patologia nelle ultime tre decadi, mentre i carcinomi HNSCC associati ad alcool e fumo stanno diminuendo in tutto il mondo. Il cambiamento dei comportamenti sessuali, ovvero l'alto numero di partner, la precoce età del primo rapporto e la maggiore diffusione del sesso orale, è considerato il principale responsabile di questo trend. Nei prossimi anni l'incidenza di questa neoplasia è destinata ad aumentare ancora e la lunga latenza necessaria tra esposizione al virus e insorgenza della malattia non permetterà di notare gli effetti benefici della vaccinazione anti-HPV, tra l'altro ancora troppo limitata tra gli uomini, prima di qualche decennio.⁽³⁾

Tuttavia, in accordo alle recenti stime, la prevalenza dei carcinomi HPV-relati è estremamente eterogenea a livello geografico, con effetti più pronunciati negli Stati Uniti e nel Nord-Europa, piuttosto che nel Sud-Europa e in Asia.⁽²⁾

Gli HPV-OPSCC rappresentano un'entità biologica unica con importanti differenze in termini di caratteristiche cliniche e patologiche rispetto agli altri HNSCC, a partire dall'età alla diagnosi (pazienti più giovani con distribuzione bimodale nella terza e nella quinta decade di vita) e dalla forte predisposizione maschile. Non è ancora chiaro il perché di questa differenza tra i due generi, ma probabilmente va ricercata nelle abitudini sessuali (gli uomini tendono ad avere un maggior numero di partner nella loro vita) e nelle diverse capacità immunitarie che in qualche modo predispongono maggiormente gli uomini all'infezione persistente (le donne sviluppano più facilmente una risposta immune contro l'HPV e se già esposte al virus a livello cervicale producono anticorpi protettivi nei confronti di un'infezione orale).⁽⁶⁾

Eziopatogenesi e correlazioni clinico-patologiche

Pur considerando il ruolo fondamentale dell'HPV negli OPSCC, i carcinomi HPV-relati hanno un'eziologia multifattoriale in quanto il virus da solo non è in grado di indurre trasformazione maligna; correlazioni con uso di marijuana, fumo e alcool sono state prese in esame e potrebbero avere un ruolo.⁽⁷⁾

L'HPV è un piccolo virus non-incapsulato a DNA circolare, caratterizzato da spiccato tropismo epiteliale. Ad oggi la famiglia HPV comprende 200 diversi virus e oltre 40 si trasmettono attraverso il contatto diretto di cute e mucose. In relazione all'abilità di persistere e trasformare le cellule epiteliali infettate, abbiamo: forme a basso rischio, come HPV 6 e 11, associate a verruca volgare e a condilomi; forme ad alto rischio, come HPV 16 e 18, associate a malignità a livello di cervice, vulva, vagina, pene, ano, retto e orofaringe. A livello orofaringeo, l'HPV 16 è il principale agente cancerogeno (85%), mentre i tipi 31, 33, 45, 52 e 58 sono coinvolti in solo il 10% dei casi.⁽³⁾ L'HPV 18, che nel carcinoma cervicale rappresenta dopo l'HPV 16 (60%) il tipo più coinvolto (10%), negli HPV-OPSCC si ritrova solo nel 2% dei casi. La forte predominanza dell'HPV 16 negli OPSCC non è chiara, ma potrebbe riflettere differenze nella cellula infettata e nelle interazioni tra ciclo replicativo virale e risposta immunitaria dell'ospite. Se a livello della cervice conosciamo ampiamente i meccanismi di interazione tra virus e cellule ospite, a livello orofaringeo conosciamo ancora poco e i modelli disponibili non rispondono a diversi fattori come la peculiarità della sede anatomica, l'assenza di una lesione precancerosa tipo CIN, la predilezione per tipo 16, la minore propensione all'integrazione nel DNA nella cellula e le diverse modificazioni epigenetiche.^(7, 8)

Nonostante tutto il modello di base è quello dell'HPV 16 nel carcinoma della cervice: il virus, che dipende dai meccanismi della cellula ospite per replicarsi, sintetizza le proteine E6 ed E7 che inducono replicazione della cellula ospite a seguito del blocco della funzione dei regolatori chiave del ciclo cellulare, ovvero TP53 e RB1. L'oncoproteina E6, legando la proteina p53, ne favorisce la degradazione con conseguente fallimento del controllo del ciclo cellulare e riduzione dell'apoptosi, mentre l'oncoproteina E7, legando RB, impedisce l'interazione tra quest'ultima e il fattore trascrizionale E2F, cui consegue una prolungata trascrizione dei geni coinvolti nella fase S del ciclo cellulare e una inappropriata espressione di p16.⁽⁹⁾

Più specifici meccanismi, specie immunitari, che nella sede orofaringea possono facilitare il processo cancerogenetico sono tuttora sotto indagine. In particolare, l'epitelio reticolato delle cripte delle tonsille palatine e della tonsilla linguale, che rappresenta il target dell'infezione virale, esprime alti livelli di PD-L1: questo recettore sopprime la risposta T-cell all'HPV creando un sito "immuno-privilegiato" per l'infezione e la resistenza immune adattiva al virus. La persistenza e la propagazione del virus, caratterizzate proprio dall'alta espressione delle proteine E6 ed E7, possono poi eventualmente favorire la cancerogenesi promuovendo l'instabilità genomica, la trasformazione oncogenica e l'espansione clonale.^(3, 8, 9)

Dal punto di vista clinico, il paziente-tipo affetto da HPV-OPSCC è, rispetto agli altri OPSCC, più giovane (50-60 anni), più facilmente di etnia caucasica, poco esposto a tabacco e alcool e con un livello socioeconomico e culturale superiore. La presentazione clinica più comune è una massa nel collo, meno frequentemente si ha mal di gola, gonfiore in regione tonsillare o sanguinamento; solo dopo attenta osservazione una piccola lesione ulcerata a livello tonsillare o alla base della lingua può essere individuata.⁽¹⁰⁾

Questa discrepanza esiste perché i tumori HPV positivi sono caratteristicamente lesioni primitive di piccole dimensioni associate a metastasi linfonodali cervicali multiple e ciò favorisce la formazione di masse nel collo piuttosto che favorire una sintomatologia di disfagia o di odinofagia. Ne consegue che spesso la terapia è iniziata tardivamente a causa di difficoltà nel percorso diagnostico, basato più sullo studio della metastasi linfonodale di carcinoma squamoso tramite agobiopsia o agoaspirato con ago sottile (frequente in caso di degenerazione cistica), che sull'individuazione in prima battuta della lesione primitiva.⁽¹¹⁾

Dal punto di vista istologico, il classico tumore testa-collo HPV-relato è un carcinoma squamoso non cheratinizzante o focalmente cheratinizzante, costituito da cellule atipiche con elevato rapporto nucleo-citoplasma, organizzate in foglietti solidi e ampi nastri, spesso con necrosi centrale, palizzata periferica e depositi di materiale tipo membrana basale, che simulano la variante basaloide del carcinoma squamoso. Tuttavia, il vero carcinoma squamoso basaloide, con cui entra in diagnosi differenziale, è una forma di carcinoma HPV-negativa molto aggressiva, pertanto il termine basaloide non dovrebbe essere utilizzato e la nomenclatura più corretta da utilizzare è "carcinoma squamoso non cheratinizzato HPV-relato".^(5, 12)

Questi tumori sono caratterizzati, inoltre, da scarsa reazione desmoplastica e prominente risposta linfoide (alto TIL). In aggiunta a questa tipica morfologia "basaloide", altre varianti istologiche meno frequenti sono state descritte, tra cui: papillare, linfoepiteliale (con ancora più prominente infiltrato linfocitario), adenosquamosa, neuroendocrina a piccole e grandi cellule (di solito in commistione con la forma

classica e positiva per marcatori neuroendocrini, ma con caratteristiche patologiche simili alla controparte polmonare), sarcomatoide. Le metastasi linfonodali mantengono questa morfologia non cheratinizzata, spesso con architettura cistica piuttosto marcata e con bassa atipia citologica: in questi casi una diagnosi differenziale con la cisti branchiale è necessaria.^(5, 12, 13)

La diagnosi di HPV-HNSCC potrebbe essere fatta su base morfologica, tuttavia la correlazione con i dati clinici e l'uso di analisi specifiche è necessaria per la conferma.⁽¹²⁾

Per testare l'HPV possono essere usate, anche in combinazione, diverse metodiche. Il test "gold-standard" sarebbe rappresentato dalla valutazione dell'mRNA delle proteine E6 ed E7 con metodica RT-PCR, tuttavia è richiesta una competenza tecnica non disponibile nella gran parte dei laboratori. Un altro test ampiamente utilizzato è la rilevazione dell'HPV DNA mediante PCR, tuttavia ci sono difficoltà nell'uso del materiale paraffinato, oltre al fatto che tale metodica, non valutando l'attività trascrizionale, non distingue le infezioni clinicamente significative. Il DNA virale può essere rilevato anche dalla ISH direttamente nelle cellule tumorali e dopo controllo istologico, ma a fronte di un'alta specificità, la sensibilità è bassa rispetto ad altre metodiche, soprattutto nei casi di bassa carica virale. Più specifica e sensibile rispetto alla DNA ISH appare essere la più recente RNA ISH, ma al momento c'è ancora poca esperienza con questa metodica. Ad oggi il test più diffuso e utilizzato nella pratica clinica è la rilevazione della p16 mediante immunistochemica: la proteina è un marker surrogato dell'attività trascrizionale dell'HPV e può essere utilizzata in maniera indiretta per valutare l'attività virale. Tale metodica, che ha mostrato un'ottima concordanza con RT-PCR per HPV E6/E7 mRNA e RNA ISH, è poco costosa e ha il vantaggio di essere utilizzabile in tutti i laboratori di anatomia patologica su materiale paraffinato; va però ricordato che la p16 può essere regolata anche da altri meccanismi oltre l'HPV e il test può portare a falsi positivi.⁽¹⁴⁾

A livello orofaringeo la valutazione immunistochemica per p16 mostra il 100% di sensibilità nella rivelazione del virus. Per queste ragioni e per i benefici prognostici osservati negli OPSCC in caso di iper-espressione della proteina, anche se la specificità è inferiore alle altre metodiche (80-85%), le linee guida ASCO/CAP raccomandano la valutazione della p16 in immunistochemica in tutti i casi con tumori primitivi orofaringei. Al contrario, la determinazione della p16 in tumori squamosi in altre sedi della regione testa-collo non è consigliata di routine.^(5, 14)

Secondo le linee guida ASCO/CAP 2018, la positività immunistochemica per p16 può essere assegnata nei casi che mostrano marcatura medio-forte diffusa, nucleare e citoplasmatica, in almeno il 70% delle cellule neoplastiche. Inoltre, le stesse linee guida stabiliscono una serie di raccomandazioni da seguire nella pratica clinica, oltre a incoraggiare l'uso di test molecolari nei casi discrepanti tra istologia e immunistochemica e nei casi di metastasi linfonodale da carcinoma squamoso occulto.⁽¹⁵⁾

Implicazioni prognostico-terapeutiche

I tumori HPV-relati tendono ad essere T1-T2 nel 64% dei casi, ma c'è una maggiore predisposizione al coinvolgimento multiplo dei linfonodi cervicali (N1 o N2 nel 70% dei casi).⁽⁶⁾

Nonostante lo stadio avanzato alla diagnosi, gli HPV-OPSCC sono associati ad una migliore risposta alle terapie e ad un più alto tasso di sopravvivenza, anche nelle forme recidivanti: ciò dimostra ancora una volta che questi tumori rappresentano un'entità clinica distinta all'interno degli HNSCC.⁽³⁾

I carcinomi orofaringei HPV-positivi mostrano alta radiosensibilità e il danno cellulare indotto facilita il rilascio di antigeni che rafforza la risposta immune contro il tumore. L'elevata radiosensibilità sembra essere associata al diverso carico mutazionale e in particolare la ridotta ma pur sempre conservata attività della p53 rende ancora possibile l'arresto del ciclo cellulare e l'apoptosi in risposta al danno del DNA, attività che non si manifestano nelle forme HPV-negative dove la p53 è mutata.⁽¹⁶⁾

Nel complesso, il tasso di sopravvivenza a 5 anni per malattia avanzata nei pazienti HPV-OPSCC è il 75-80%, contro meno del 50% delle forme HPV negative. A seguito di queste osservazioni, nell'ottava e ultima edizione del manuale AJCC, sono state apportate delle modifiche rispetto alla precedente versione e per la prima volta gli HPV-OPSCC hanno un sistema stadiale diverso e in generale volto "al down-grading" (casi precedentemente classificati come III e IV possono diventare I e II) rispetto alle forme HPV negative.⁽¹⁷⁾

L'ottava edizione del TNM manca comunque di sufficienti informazioni relative alla diversa distribuzione geografica dell'HPV nel mondo e non considera l'abitudine al fumo, anche se è stato dimostrato che i pazienti fumatori con tumori HPV-relati hanno una probabilità di sopravvivenza intermedia rispetto a quella osservata nei pazienti non fumatori con tumori HPV-positivi (prognosi molto buona) e quella nei pazienti fumatori con tumori HPV-negativi (prognosi scadente).⁽¹⁸⁾

Al momento, anche in considerazione dei significativi miglioramenti prognostici degli HPV-OSCCC in termini di sopravvivenza libera da malattia e di sopravvivenza complessiva, la questione è come si possono modificare le attuali strategie terapeutiche (chirurgia, radioterapia, chemioterapia, immunoterapia). Attualmente diversi trials clinici sono focalizzati sulla ricerca di uno schema terapeutico meno aggressivo, compreso l'uso di vaccini terapeutici, volto a ridurre gli effetti avversi nei casi HPV-relati a prognosi migliore.⁽¹⁹⁾

In particolare, recenti studi suggeriscono un ruolo dei linfociti T CD8⁺ intratumorali, del microambiente tumorale e soprattutto dei check-point immunitari come PD1 e PD-L1. Il valore prognostico e predittivo di questi fattori e l'efficacia degli inibitori dell'asse PD1/PD-L1, come il pembrolizumab e il nivolumab, resta ancora controverso e oggetto di studio.⁽²⁰⁾

Bibliografia

1. Veyer D, Wack M, Grard O, Bonfils P, Hans S, Belec L, et al. HPV detection and genotyping of head and neck cancer biopsies by molecular testing with regard to the new oropharyngeal squamous cell carcinoma classification based on HPV status. *Pathology*. 2019;51(4):421-5.
2. Boscolo-Rizzo P, Zorzi M, Del Mistro A, Da Mosto MC, Tirelli G, Buzzoni C, et al. The evolution of the epidemiological landscape of head and neck cancer in Italy: Is there evidence for an increase in the incidence of potentially HPV-related carcinomas? *PloS one*. 2018;13(2):e0192621.
3. Tanaka TI, Alawi F. Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer. *Dental clinics of North America*. 2018;62(1):111-20.
4. Syrjänen S, Rautava J, Syrjänen K. HPV in Head and Neck Cancer-30 Years of History. Recent results in cancer research *Fortschritte der Krebsforschung Progres dans les recherches sur le cancer*. 2017;206:3-25.
5. Stevens TM, Bishop JA. HPV-related carcinomas of the head and neck: morphologic features, variants, and practical considerations for the surgical pathologist. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2017;471(2):295-307.
6. Villa A, Hanna GJ. Human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *Current problems in cancer*. 2018;42(5):466-75.
7. Syrjänen S, Syrjänen K. HPV in Head and Neck Carcinomas: Different HPV Profiles in Oropharyngeal Carcinomas - Why? *Acta cytologica*. 2019;63(2):124-42.
8. Roberts S, Evans D, Mehanna H, Parish JL. Modelling human papillomavirus biology in oropharyngeal keratinocytes. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*. 2019;374(1773):20180289.
9. Pinatti LM, Walline HM, Carey TE. Human Papillomavirus Genome Integration and Head and Neck Cancer. *Journal of dental research*. 2018;97(6):691-700.
10. Young D, Xiao CC, Murphy B, Moore M, Fakhry C, Day TA. Increase in head and neck cancer in younger patients due to human papillomavirus (HPV). *Oral oncology*. 2015;51(8):727-30.
11. Raman A, Sen N, Ritz E, Fidler MJ, Revenaugh P, Stenson K, et al. Heterogeneity in the clinical presentation, diagnosis, and treatment initiation of p16-positive oropharyngeal cancer. *American journal of otolaryngology*. 2019;40(5):626-30.
12. Udager AM, McHugh JB. Human Papillomavirus-Associated Neoplasms of the Head and Neck. *Surgical pathology clinics*. 2017;10(1):35-55.
13. Husain N, Neyaz A. Human papillomavirus associated head and neck squamous cell carcinoma: Controversies and new concepts. *Journal of oral biology and craniofacial research*. 2017;7(3):198-205.
14. Kim KY, Lewis JS, Jr., Chen Z. Current status of clinical testing for human papillomavirus in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *The journal of pathology Clinical research*. 2018;4(4):213-26.
15. Fakhry C, Lacchetti C, Rooper LM, Jordan RC, Rischin D, Sturgis EM, et al. Human Papillomavirus Testing in Head and Neck Carcinomas: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement of the College of American Pathologists Guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(31):3152-61.
16. Liu C, Mann D, Sinha UK, Kokot NC. The molecular mechanisms of increased radiosensitivity of HPV-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC): an extensive review. *Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale*. 2018;47(1):59.
17. Pan C, Issaeva N, Yarbrough WG. HPV-driven oropharyngeal cancer: current knowledge of molecular biology and mechanisms of carcinogenesis. *Cancers of the head & neck*. 2018;3:12.
18. Hoffmann M, Tribius S. HPV and Oropharyngeal Cancer in the Eighth Edition of the TNM Classification: Pitfalls in Practice. *Translational oncology*. 2019;12(8):1108-12.
19. Wittekint C, Wagner S, Sharma SJ, Wurdemann N, Knuth J, Reder H, et al. [HPV - A different view on Head and Neck Cancer]. *Laryngo- rhino- otologie*. 2018;97(S 01):S48-S113.
20. Sato F, Ono T, Kawahara A, Kawaguchi T, Tanaka H, Shimamatsu K, et al. Prognostic impact of p16 and PD-L1 expression in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma receiving a definitive treatment. *Journal of clinical pathology*. 2019;72(8):542-9.

Chemioradioterapia concomitante vs chemioterapia di induzione

F. Biagioni

Dip. Oncologia Ospedale Città di Castello-Gubbio-Gualdo Tadino, Usl Umbria 1

Si tratta di un argomento molto complesso in quanto le due modalità di trattamento sono state valutate in diversi tempi e con farmaci diversi e per sedi anatomiche diverse.

Escludendo il rinofaringe e le ghiandole salivari, che saranno discusse da altri relatori, cercherò di dare delle indicazioni pratiche negli altri distretti ORL, con solo qualche accenno all'orofaringe in quanto anche questo tema di una relazione.

Il primo studio pubblicato sul NEJM nel 1991 pubblicato dal Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group nel 1991 ha confrontato in termini di superiorità su 332 pazienti con carcinoma della laringe stadio III–IV la chemioterapia di induzione PF per tre cicli seguita da radioterapia con la chirurgia demolitiva seguita da radioterapia. Dopo un follow-up mediano di 33 mesi la sopravvivenza era del 68% in entrambi i bracci, con la possibilità della conservazione di organo nel 64% dei pazienti trattati. Una successiva analisi dei risultati nel 1994 consentiva di specificare che le sedi associate ad un maggior beneficio erano la regione sovraglottica e corda mobile, in assenza di un massivo coinvolgimento cartilagineo.

Nel 1996 un secondo studio di fase III pubblicato da Lefebvre ha confrontato una chemioterapia di induzione con schema PF seguita da radioterapia con la chirurgia seguita da radioterapia in 194 pazienti con carcinoma del seno piriforme. I dati sono stati aggiornati nel 2012 a 10 anni. La sopravvivenza è risultata uguale (nella prima pubblicazione dopo 5 anni c'era un vantaggio nei pazienti con chemioterapia) con conservazione d'organo del 45% a 3 anni e del 35% a 5 anni.

Successivamente lo studio RTOG 91-11 pubblicato da Forastiere nel 2003 ha confrontato la chemioterapia di induzione, sempre con schema PF, rispetto alla chemio radioterapia con cisplatino 100 mg/m² trisettimanale per 3 cicli e alla sola radioterapia ottenendo una conservazione d'organo del 61%, 78%, e 56% rispettivamente, con una sopravvivenza a 5 e 10 anni non significativa, anche se i dati a 10 anni evidenziano una riduzione per il braccio concomitante..

Sulla base di questo studio e soprattutto sulla metanalisi del MACH-NC e dal successivo aggiornamento del 2009 che ha evidenziato un miglioramento della sopravvivenza (+ 6,5%) con **la terapia concomitante rispetto alla sequenziale, tale modalità è diventata lo standard** e raccomandata nelle linee guida NCCN (aggiornate al 2019), ESMO (2010) e AIOM (2018), usando preferibilmente la schedula con cisplatino trisettimanale.

Lo studio con cetuximab concomitante la RT aveva inizialmente indicato una minore tossicità rispetto al cisplatino e la sua indicazione per pazienti anziani o con scarso PS. La pratica clinica e successivi studi, in particolare lo studio di fase III RTOG-1016, non ne hanno confermato la minore tossicità rispetto al cisplatino con una riduzione dell'intervallo libero da recidiva. La conclusione è che vada riservato a pazienti con buon PS e con controindicazioni all'uso del cisplatino (neuropatia o insufficienza renale).

Riguardo a schedule del cisplatino alternative a quella standard (100 mg/m² ogni 3 settimane X 3 cicli) non ci sono dati conclusivi. Riguardo alla schedula con cisplatino settimanale al dosaggio di 30 mg/m² uno studio randomizzato ha evidenziato una riduzione dell'efficacia senza riduzione della tossicità. Nella pratica clinica può essere riservato a pazienti con scarsa compliance, in quanto permette un monitoraggio più attento della tossicità.

Pur rimanendo la terapia concomitante lo standard, selezionando i pazienti con carcinoma **dell'ipofaringe e laringe**, la chemioterapia di induzione è stata valutata con risultati positivi nello studio di fase III condotto in ambito EORTC (24954) pubblicato da Lefevre et Al nel 2009 e soprattutto da studi che inserivano i tassani (taxotere o taxolo) nello schema. Lo studio di fase III (GORTEC 2000-01) pubblicato da Pointreau et al. nel 2009 ha confrontato la chemioterapia di induzione con TPF per tre cicli rispetto a PF per tre cicli in pazienti con tumore ipofaringeo- laringeo candidati a laringectomia totale a cui seguiva radioterapia ± chemioterapia nei pazienti responsivi all'induzione oppure chirurgia e radioterapia ± chemioterapia nei pazienti non responsivi all'induzione.(2009) La preservazione della laringe nell'aggiornamento pubblicato nel 2015 è stato del 74% nel braccio dei pazienti trattati con TPF versus il

58% nel braccio dei pazienti trattati con PF a 5 anni e del 70% nel braccio dei pazienti trattati con TPF versus il 46% nel braccio dei pazienti trattati con PF a 10 anni, con un miglioramento anche nella sopravvivenza libera da disfunzione laringea. Non vi sono stati vantaggi di TPF rispetto a PF in termini di sopravvivenza globale, sopravvivenza libera da progressione e controllo loco-regionale. Un'analisi per sottogruppi nello studio di fase III TAX 324 pubblicata da Posner et al. nel 2009 su 166 pazienti con carcinoma dell'ipofaringe-laringe localmente avanzato inclusi nello studio ha mostrato come la chemioterapia di induzione secondo schema TPF seguita da chemio- radioterapia concomitante con carboplatino settimanale rispetto alla chemioterapia di induzione secondo schema PF seguita dallo stesso trattamento concomitante migliora la sopravvivenza globale (mediana 59 mesi versus 24 mesi) e la sopravvivenza libera da progressione (mediana 21 mesi versus 11 mesi). Tuttavia, dopo una chemioterapia di induzione, l'associazione di una chemioterapia concomitante alla radioterapia è gravata da notevoli effetti collaterali, per cui deve essere riservata a pazienti in ottime condizioni cliniche e richiede una notevole esperienza clinica.

Nelle sedi diverse dall'ipofaringe e laringe i risultati degli studi con chemioterapia di induzione seguita da radioterapia, con o senza chemioterapia, hanno dato risultati discordanti (**DECIDE** pubblicato da Cohen et al. nel 2014, **PARADIGM** pubblicato da Haddad et al. nel 2013, studio spagnolo di fase III pubblicato da Hitt et al. nel 2014). Lo studio italiano AVAPO-GSTTC di Ghi et al. pubblicato nel 2017, uno studio di fase III che ha confrontato tre cicli di chemioterapia di induzione con TPF seguiti da chemio-radioterapia concomitante con cisplatino e 5-fluorouracile per due cicli oppure seguiti da cetuximab e radioterapia versus chemio-radioterapia concomitante con cisplatino settimanale e 5-fluorouracile per due cicli oppure con cetuximab e radioterapia in 414 pazienti con carcinoma squamoso del cavo orale, orofaringe ed ipofaringe (esclusa la laringe) in stadio III-IV [8]. Ad un follow-up mediano di 44,8 mesi è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa in termini di sopravvivenza globale (HR 0.74, 95% CI 0.56–0.97; p=0,031) e in sopravvivenza libera da progressione (HR 0,72; 95%CI 0.56–0.93; p=0.013) con una maggiore incidenza di risposte complete nel braccio della chemioterapia di induzione (50% versus 21%) ed un miglior controllo loco-regionale. Tuttavia circa un quarto dei pazienti inclusi nell'analisi di efficacia derivava dalla fase II dello studio. Il regime chemioterapico concomitante utilizzato nello studio di fase III è differente rispetto al precedente, pertanto le due popolazioni non sono completamente comparabili.

Possiamo concludere che nell'ipofaringe e laringe la chemioterapia di induzione con lo schema TPF per 2 o 3 cicli seguita da radioterapia nei casi con risposta almeno parziale rappresenta l'opzione preferibile. Nei pazienti con ottimo PS la radioterapia può essere associata ad una chemioterapia. Nelle altre sedi anatomiche (cavo orale e orofaringe) lo standard rimane la chemioradioterapia concomitante con cisplatino 100 mg/m² trisettimanale per 3 cicli.

Bibliografia

1. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group; Wolf GT, Fisher SG, Hong WK. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. N Engl J Med. 1991;324:1685-90.
2. Lefebvre JL, Chevalier D, Lubinski 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 Natl Cancer Inst. 1996;88:890-9.
3. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. N Engl J Med. 2003;349:2091-8.
4. Pignon JP, Le Maître A, Maillard E et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomized trials and 17,346 patients. Radiother Oncol. 2009;92:4–14.
5. Pignon JP, le Maître A, Bourhis J; MACH-NC Collaborative Group. Metanalyses of chemotherapy in head and neck cancer: an update. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;69:S112-4

6. Bonner JA, Harari PM, Giralt J et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2006;354:567-78.
7. Trotti A, Harris J, Gillison M et al. NRG-RTOG 1016: Phase III trial comparing radiation/cetuximab to radiation/cisplatin in HPV-related cancer of the oropharynx. *ASTRO Annual Meeting, LBA4 Volume 102, Issue 3, Supplement, Int J Rad Oncol Biol Phys* 2018
8. Noronha V, Joshi A, Patil VM et al. Phase III randomized trial comparing weekly versus three-weekly (W3W) cisplatin in patients receiving chemoradiation for locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35 Suppl 15:Abstract 6007
9. Lefebvre J, Rolland F, Tessler M et al. Phase III randomized trial on larynx preservation comparing sequential vs alternating chemotherapy and radiotherapy. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101:142-52.
10. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101:498-506.
11. Janoray J, Pointreau Y, Garaud P et al. Long-term results of a multicenter randomized phase III trial of induction chemotherapy with cisplatin, 5-fluorouracil, $\pm$ docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst*. 2015;108.
12. Cohen EE, Karrison T, Kocherginsky M et al. Phase III randomized trial of induction chemotherapy in patients with N2 or N3 locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32:2735–43.
13. Haddad R, O'Neill A, Rabinowits G et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:257-64
14. Hitt R, Grau JJ, Lopez-Pousa A et al. A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. *Ann Oncol*. 2014;25:216-25
15. Ghi MG, Paccagnella A, Ferrari D et al. Induction TPF followed by concomitant treatment versus concomitant treatment alone in locally advanced head and neck cancer. A phase II-III trial. *Ann Oncol*. 2017;28:2206-1

Trattamento Chirurgico dei tumori della Laringe

S. Rizzo

Direttore Dip.Otorinolaringoiatria Az.Osp.di Terni

Il carcinoma della laringe rappresenta il 2,5 % dei tumori maligni nell’uomo e nel 95% dei casi si tratta di carcinomi squamocellulari. In Italia l’incidenza stimata è di 3/100000/anno, con maggiore prevalenza del sesso maschile e l’età più colpita è la 5° e 6° decade. Il fumo di sigaretta, le precancerosi e l’alcool, nelle localizzazioni sopraglottiche, sono i maggiori fattori di rischio. La suddivisione della laringe in glottica, sottoglottica e sovraglottica ha delle implicazioni cliniche e terapeutiche in particolare per quanto riguarda il drenaggio linfatico che è maggiore nella regione sovraglottica verso i livelli II-III-IV, scarsa nella sottoglottide (verso i livelli III-IV e paratracheali) e praticamente assente a livello glottico.

Stadiazione

Tumori glottici T1-2 N0

I pazienti affetti da tumore glottico della laringe agli stadi T1-T2 devono essere trattati, almeno inizialmente, con l’intento di preservare la laringe e con l’obiettivo di eradicare la patologia e massimizzare la qualità della vita (1). La radioterapia e la microchirurgia endoscopica a Laser CO₂ sono opzioni terapeutiche accettate per i carcinomi T1 e T2 glottici, con i medesimi risultati in termini di eradicazione di patologia. In termini di controllo loco-regionale per i tumori glottici T1a, il tasso percentuale a 5 anni è di 90% e 93% per RT e TLM (trans-oral laser microsurgery) e per i T1b è dell’ 85% e 89% rispettivamente. La scelta della terapia dipende anche dalle caratteristiche della lesione (tumori glottici di dimensioni tali da coinvolgere la commissura anteriore ed una scarsa esposizione, pazienti che non posso eseguire anestesia generale, sono trattati con migliori risultati a mezzo RT). La qualità della voce per i T2 è maggiormente conservata a mezzo RT. (2,3,4)

La classificazione delle corpectomie secondo la European Laryngological Society (ELS) del 2009 prevede i seguenti tipi:

- Tipo I: corpectomia sub epiteliale
- Tipo II: sub-ligamentosa
- Tipo III: trans-muscolare
- Tipo IV: completa
- Tipo V: estesa
 - oa. alla commissura anteriore
 - ob. all’aritenoido
 - oc. alla falsa corda
 - od. alla sottoglottide
- Tipo VI: commissura anteriore

Glottis		
Clinical T Stage	Local Extent	Vocal Cord Function
1	Limited to vocal cord a – limited to one vocal cord b – involving both vocal cords	Normal
2	Other laryngeal subsite (supraglottis, subglottis)	+/- impaired mobility
3	Limited to the larynx. Invasion of paraglottic space or inner cortex of thyroid cartilage.	+/- Fixation
4a	Outer cortex of thyroid cartilage and/or tissues beyond larynx (trachea, soft tissues of neck, thyroid, esophagus)	Any
4b	Inoperable disease - prevertebral space invasion, carotid artery encasement, mediastinal invasion	Any

Supraglottis		
Clinical T Stage	Local Extent	Vocal Cord Function
1	Limited to one supraglottic subsite	Normal
2	More than one supraglottic subsite or glottis or adjacent extraglottic site	No fixation
3	Limited to the larynx. Invasion of pre-epiglottic space or postcricoid area or inner cortex of thyroid cartilage	+/- Fixation
4a	Outer cortex of thyroid cartilage and/or tissues beyond larynx (trachea, soft tissues of neck, thyroid, esophagus)	Any
4b	Inoperable disease - prevertebral space invasion, carotid artery encasement, mediastinal invasion	Any

Subglottis		
Clinical T Stage	Local Extent	Vocal Cord Function
1	Limited to subglottis	Normal
2	Extends to vocal cords	+/- impaired mobility
3	Limited to the larynx. Invasion of inner cortex of thyroid cartilage	+/- Fixation
4a	Outer cortex of thyroid cartilage and/or tissues beyond larynx (trachea, soft tissues of neck, thyroid, esophagus)	Any
4b	Inoperable disease - prevertebral space invasion, carotid artery encasement, mediastinal invasion	Any

Figura 1: Stadiazione TNM Laringe AJCC 8° edizione

I vantaggi della trans-oral microsurgery sono: rapidità di trattamento, buona compliance da parte del pz, scarsa morbidità, preservazione della muscolatura estrinseca e dello scheletro laringeo, qualità della voce, sporadica necessità di tracheostomia, ospedalizzazione breve, costi limitati, possibilità di ritrattamento. I limiti sono: esposizione inadeguata, coinvolgimento dell'articolazione cricoaritenoidica e/o dello spazio paraglottico posteriore, coinvolgimento della commissura posteriore, infiltrazione delle strutture cartilaginee.

Il Laser CO₂ consente di praticare tagli precisi, effettuare un'adequata emostasi per vasi con diametro <0.6 mm, e minimizzare l'edema nel post-operatorio.

Nei tumori glottici T1a le opzioni chirurgiche sono le Cordectomie I-IV in base all'estensione delle lesioni e le loro localizzazioni sul piano glottico.

Nei T1b si ricorre alla cordectomia tipo Va o tipo VI per il coinvolgimento della commissura anteriore.

Nei T2 le linee guida internazionali consigliano le cordectomie estese (tipo V b, c, d).

I carcinomi T1b e T2 glottici possono essere trattati con procedure open, in particolare nei casi di tumori *de novo* dopo trans-oral laser surgery o RT. Dati da metanalisi mostrano un controllo loco regionale e una sopravvivenza dopo open partial laryngectomy paragonabili al trattamento con TLM e RT, con tasso di preservazione laringea del 98,3% per tumori *de novo* e un tasso dell'84,6% per i tumori recidivanti dopo RT (5,6). Alcuni T2, paragonabili a T3 a corda fissa, risentono di un controllo loco regionale migliore se trattati con laringectomie subtotali piuttosto che mediante TLM (7,8).

Tumori T3-T4 glottici

I tumori localmente avanzati della laringe glottica possono essere trattati con TLM negli anziani, con laringectomia subtotale nei T3, con laringectomia subtotale nei T4a che invadono la corticale esterna della cartilagine tiroidea, i muscoli nastriformi e la tiroide, e laringectomia totale nei T4a che si estendono ai tessuti al di là della laringe come esofago, muscoli della lingua profondi, trachea e/o tessuti molli del collo. Si aggiunge lo svuotamento laterocervicale precauzionale nel caso di cN0, o selettivo in caso di N+ e radioterapia o chemio-radioterapia post-operatoria (9,10). Nella maggioranza dei T3 N0-1 la chirurgia conservativa per via esterna offre ottimi risultati in termini di controllo locoregionale e di salvataggio della funzione laringea (11). È possibile comunque ricorrere alla chemio-radioterapia concomitante in un'ottica di preservazione d'organo, e a tal proposito il trial 91-11 del Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) (12) ha dimostrato la superiorità in termini di preservazione laringea rispetto a RT da sola o chemioterapia di induzione più RT, nonostante la sopravvivenza totale a distanza fosse simile. È chiaro che il limite di tale chirurgia subtotale sia il risultato funzionale, che in limitati casi risulta nell'incapacità a raggiungere la riabilitazione deglutitoria con conseguente totalizzazione per alterazioni funzionali. Nei T4b inoperabili si può ricorrere alla chemio-radioterapia con sopravvivenza del 56% a 4 anni. (4)

Le laringectomie subtotali

La Laringectomia tipo IIa (SCL-CHEP) trova indicazione nei: carcinomi glottici che interessano i 2/3 anteriori di una o entrambe le corde vocali, carcinomi con invasione del ventricolo e/o della falsa corda e/o del petiolo dell'epiglottide e/o tumori con ridotta mobilità o fissità cordale (ma con mobilità aritenoidica preservata), T3 per lo spazio paraglottico anteriore senza coinvolgimento del paraglottico posteriore, T3-T4a per erosione della cartilagine tiroidea anteriormente, anche con infiltrazione dei tessuti prelaringei; tutte le indicazioni sono valide in caso di recidive/persistenze dopo chirurgia o radioterapia. Le controindicazioni sono: l'invasione della membrana crico-tiroidea, infiltrazione dell'articolazione cricotiroidea, infiltrazione della mucosa interaritenoidica, coinvolgimento di entrambe le aritenoidi, coinvolgimento sottoglottico > 10 mm anteriormente o > 5 mm postero-lateralmente dal margine libero della corda vocale, estensione extralaringea (ad eccezione dei tessuti prelaringei), estensione allo spazio pre-epiglottico.

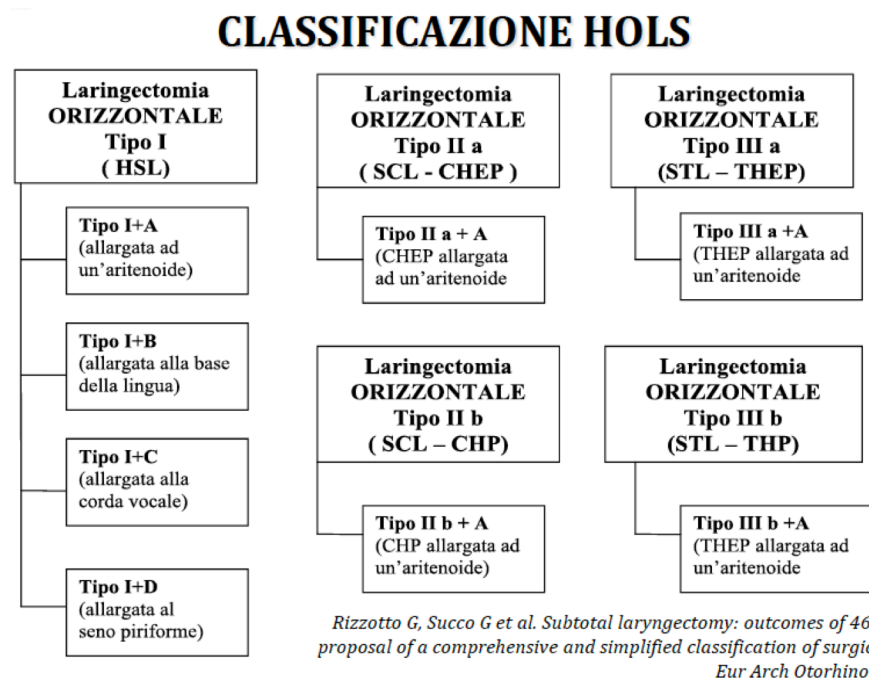
La laringectomia orizzontale tipo IIb trova le medesime indicazioni del Tipo IIa estesa alle restanti porzioni della loggia pre-epiglottica e dell'epiglottide a meno che non ci sia un coinvolgimento massivo di tale loggia.

Figura 2: classificazione HOLS

Le Laringectomie orizzontali Tipo III a-b trovano indicazione come per le orizzontali precedenti ed in più:

- T2 – T3 glottico-sottoglottici (anche con coinvolgimento della membrana cricotiroidea)
- T3 per coinvolgimento del paraglottico posteriore e dell'articolazione crico-aritenoidea

Sono controindicate in caso di coinvolgimento di entrambe le aritenoidi o della commissura posteriore o nei T4 che raggiungono la base della lingua o la trachea.



Tumori T1-T2 sopraglottici

La Radioterapia, la TLM, la Trans Oral Robotic Surgery e le tecniche open, sono tutte tecniche accettate per il trattamento di tali tumori. I risultati sul controllo locale variano dal 90% al 100% per i tumori T1. Risultati inferiori si hanno per i T2 trattati con TLM e per le laringectomie open sopraglottiche dall'80% al 97%. I risultati del controllo loco regionale variano dal 62% all'83% per la RT (10,13-17). Sebbene i risultati funzionali siano sovrapponibili tra le diverse tecniche chirurgiche e la RT, l'iniziale impairment della deglutizione è invalidante per alcuni pazienti fino all'assenza di un completo recupero; pertanto la scelta terapeutica deve prendere in considerazione anche il performance status del paziente. Qualora dopo chirurgia conservativa si rilevassero fattori di rischio come margini R1, è preferibile una radicalizzazione chirurgica o in alternativa RT. Nei margini "close" è indicata la RT postoperatoria che potrebbe comportare edema post-attinico permante e necessità di tracheostomia permanente. Ad oggi comunque non è ancora stabilito quanto il trattamento RT post-operatorio, possa incidere sui risultati funzionali. Rimane concettualmente accettato che in questi stadi iniziali il trattamento debba essere costituito da una sola opzione terapeutica. (18)

La laringectomia sopraglottica

Si pratica nei tumori sopraglottici che non coinvolgono le corde vocali vere che devono essere entrambe mobili, solo un'aritenoido può essere rimossa, assenza di invasione delle cartilagini, normale motilità della lingua, assenza di estensione all'area post-cricoidea o interaritenoidica e l'apice del seno piriforme deve essere libero.

Classificazione Sovraglottiche:

HSL tipo I: indicata per tumori T1 (epiglottide infraioidea), T2 sopraglottico anteriore (epiglottide infra e sovraioidea), T2 sopraglottico laterale (banda ventricolare e plica ariepiglottica), T3 sopraglottico (loggia preepiglottica).

HSL tipo IA: T2 sopraglottico esteso all'aritenoido

HSL tipo IB: T2 sopraglottico esteso alla mucosa della vallecchia e della base lingua, T4 sopraglottico esteso alla base lingua

HSL tipo IC: T2 sopraglottico esteso alla corda vocale

HSL tipo ID: T2 sopraglottico esteso alla parete mediale del seno piriforme.

Controindicazioni: coinvolgimento del piano glottico, invasione della cartilagine tiroide o della cricoide, invasione dei muscoli linguali profondi, coinvolgimento della base lingua a meno di 1 cm dalle papille vallate.

Laringectomia sopraglottica endoscopica a Laser CO₂

Classificata in 4 tipi secondo la European Laryngological Society (ELS) del 2009. Indicate per tumori T1,T2 e T3 che sono completamente visualizzabili ad una microlaringoscopia diagnostica e con minima invasione dello spazio preepiglottico. Le controindicazioni sono: infiltrazioni massive dello spazio preepiglottico o della lingua, interessamento dello scheletro laringeo, fissità delle corde vocali per invasione dello spazio paraglottico e dell'articolazione aritenoidea.

Tipo I: escissioni limitate per T1 limitati.

Tipo II: Laringectomia sopraglottica mediale con parziale resezione dello spazio preepiglottico. Tipo IIa, che comprende la metà sopraioidea dell'epiglottide: è indicata per T1 piccoli della superficie laringea dell'epiglottide al di sopra dell'osso ioide; Tipo IIb, epiglottectomia totale: è indicata per tumori che si estendono al di sotto dello ioide, T2.

Tipo III: Laringectomia sopraglottica mediale con completa resezione dello spazio preepiglottico. Tipo IIIa: viene completamente rimosso lo spazio preepiglottico per T1 e T2 che si estendono fino al petiolo dell'epiglottide. Tipo IIIb: la falsa corda viene completamente dissecata dalla cartilagine tiroidea, indicata per i T1-T2 che si estendono alla falsa corda e all'epiglottide infraioidea.

Tipo IV: Laringectomia sopraglottica laterale. La Tipo IVa include il bordo libero dell'epiglottide, la regione delle tre pliche (bordo libero dell'epiglottide, plica ariepiglottica e plica faringoepiglottica) e la banda ventricolare: indicata per i tumori dell'area delle tre pliche. La Tipo IVb include l'aritenoidi e parte della regione mediale o anteriore del seno piriforme: indicata per i tumori della regione delle tre pliche che si estendono al seno piriforme o all'aritenoidi.

Tumori T3-T4 sopraglottici

Nei T3 sopraglottici se la laringectomia sopraglottica non è indicata si può ricorrere alle OPHL Tipo II (SCL CHEP o CHP), che possono essere utilizzate anche nei casi cT4 con limitata invasione della cartilagine tiroidea. Nei T3 sopraglottici infraioidei che si estendono all'anello cricoideo e per i T4a con limitata invasione della cartilagine si può ricorrere alle OPHL tipo III.

I principi della preservazione d'organo nei T3 sopraglottici sono simili a quelli dei tumori T3 glottici. L'estensione del tumore, la funzione laringea pre-intervento e il performance status dirigono la scelta. I tassi di controllo per la chirurgia di salvataggio dopo tumori trattati chirurgicamente o con RT sono più bassi rispetto ai tumori glottici. La funzione delle corde vocali dopo TLM o laringectomia sopraglottica è usualmente ben preservata, mentre la deglutizione, anche se nella maggior parte dei pazienti è recuperata, in alcuni non può essere garantita. Nei T3 sopraglottici anche in assenza di evidenza di coinvolgimento linfonodale, il collo va trattato con RT o con svuotamento laterocervicale selettivo almeno esteso ai linfonodi dei livelli II-IV. Nei pazienti con tumori della laringe in stadio avanzato ma operabili, si può anche considerare la possibilità della chemioterapia induttiva e RT seguente, ai fini della conservazione d'organo. 19

La Laringectomia Totale

È oggi sempre più limitata dall'innovazione nella terapia chirurgica conservativa, dalla possibilità di ricorrere a terapie non chirurgiche e dalla maggiore informazione su tali patologie e dalla prevenzione che permette di intervenire con tecniche di preservazione d'organo su tumori ancora aggredibili. Trova comunque indicazione nei tumori con distruzione della cartilagine ed estensione extra-laringea, interessamento della commissura posteriore o delle aritenoidi bilateralmente, coinvolgimento della cartilagine cricoide laddove non sia possibile ricorrere alle OPHL tipo III, fallimento dell' Organ Preservation Surgery, tumore ipofaringeo ad estensione post-cricoidea, metastasi massive del collo o tumori tiroidei, tumori che richiedono una notevole asportazione della base lingua o della faringe e che espongono il paziente ad alto rischio aspirazione, fallimento di radio-chemio terapia, necrosi laringea post attinica, severa inalazione dopo laringectomie parziali.

Carcinomi sottoglottici

Nei tumori T1 e T2 si preferisce la radioterapia, mentre negli stadi avanzati si ricorre ove possibile a chirurgia e RT post-operatoria. Gli studi di preservazione d'organo solitamente escludono tali tipi di tumore probabilmente anche per la rarità di tali tumori. La diffusione

alle stazioni linfonodali anche mediastiniche condiziona molto la scelta della terapia. La chemio terapia si applica nei casi di estensione extraneurale e linfonodi positivi. (19)

Limiti invalicabili dalla chirurgia

Non si possono approcciare chirurgicamente:

- i tumori T4b che interessano la carotide, lo spazio prevertebrale e il mediastino
- in presenza di adenopatie infiltranti la carotide comune o interna
- nei casi di metastasi a distanza
- nel caso il paziente rifiuti la chirurgia o non possa subirla per il proprio performance status.

Bibliografia

- 1.Arlene A. Forestiere, Nofisat Ismail, Jan S. Levine et al. Use of Larynx-Preservation Strategies in the Treatment of Laryngeal Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update J Clin Oncol Apr 2018 Vol. 36 (11) : 1134-1169.
- 2.Abdurehim Y, Hua Z, Yasin Y, et al: Transoral laser surgery versus radiotherapy: Systematic review and meta-analysis for treatment options of T1a glottis cancer. Head Neck 34:23-33, 2012
- 3.Feng Y, Wang B, Wen S: Laser surgery versus radiotherapy for T1-T2N0 glottic cancer: A metaanalysis. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 73: 336-342, 2011
- 4.T M Jones, M De, B Foran et al Laryngeal cancers: UK National Multidisciplinary guidelines. The journal of laryngology e Otology 2016, 130 (suppl.S2), s75-s82
- 5.Paleri V, Thomas L, Basavaiah N, Drinnan M, Mehanna H, Jones T. Oncologic outcomes of open conservation laryngectomy for radiorecurrent laryngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis of English-language literature. Cancer 2011;117:2668–76
- 6.Thomas LD, Basavaiah M, Mehanna N, Jones H, Paleri V. Open Conservation partial Laryngectomy for laryngeal cancer: a Systematic review of English language literature. Cancer Treat Rev 2012;38:203–11
- 7.Succo G, Crosetti E, Bertolin A et al. Benefits and drawbacks of open partial horizontal laryngectomies, Part A: Early- to intermediate-stage glottic carcinoma. Head Neck. 2016 Apr;38 Suppl 1:E333-40. doi: 10.1002/hed.23997. Epub 2015 Jun 16.
- 8.Succo G, Crosetti E, Bertolin A et al. Treatment for T3 to T4a laryngeal cancer by open partial horizontal laryngectomies: Prognostic impact of different pathologic tumor subcategories. [Head Neck](#). 2018 Sep;40(9):1897-1908. doi: 10.1002/hed.25176. Epub 2018 May 13.
- 9.Michael L. Hinni, MD; John R. Salassa, MD; David G. Grant, MD; et al Transoral Laser Microsurgery for Advanced Laryngeal Cancer Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2007 Dec;133(12):1198-204.
- 10.Ambrosch P, Gonzalez-Donate M, Fazel A et al Transoral Laser Microsurgery for Supraglottic Cancer. Front Oncol. 2018 May 9;8:158.
- 11.Succo G, Crosetti E, Bertolin A et al. Benefits and drawbacks of open partial horizontal laryngectomies, Part B: Intermediate and selected advanced stage laryngeal carcinoma. Head Neck. 2016 Apr;38 Suppl 1:E649-57.

12. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, Maor MH, Goepfert H, Pajak TF et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31:845–52
13. Peretti G, Piazza C, Ansarin M et al. Transoral CO2 laser microsurgery for Tis-T3 supraglottic squamous cell carcinomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010 Nov;267(11):1735-42.
14. Ansarin M, Zorzi S, Massaro MA et al. Transoral robotic surgery vs transoral laser microsurgery for resection of supraglottic cancer: a pilot surgery. *Int J Med Robot*. 2014 Mar;10(1):107-12.
15. Piazza C, Barbieri D, Del Bon F et al. Functional outcomes after different types of transoral supraglottic laryngectomy. *Laryngoscope*. 2016 May;126(5):1131-5.
16. Swanson MS, Low G, Sinha UK Transoral surgery vs intensity-modulated radiotherapy for early supraglottic cancer: a systematic review. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017 Apr;25(2):133-141.
17. Gorphe P A Contemporary Review of Evidence for Transoral Robotic Surgery in Laryngeal Cancer. *Front Oncol*. 2018 Apr 18;8:121.
18. Spriano G, Antognoni P, Sanguineti G et al. Laryngeal long-term morbidity after supraglottic laryngectomy and postoperative radiation therapy. *Am J Otolaryngol*. 2000 Jan-Feb;21(1):14-21.
19. Associazione Italiana di Oncologia Medica linee guida dei tumori testa collo. Edizione 2018

Il trattamento del collo nei tumori della laringe cN0

G.Paludetti, S.Settimi, G.Di Cintio

Dip. Scienze Chirurgiche testa e collo Policlinico Univ. A. Gemelli, Roma

CARCINOMA SQUAMOSO DELLA LARINGE E METASTASI LINFONODALI

I principali fattori prognostici del carcinoma squamoso della laringe sono rappresentati dalla dimensione del tumore primitivo (T) e dalla presenza di metastasi linfonodali o a distanza alla diagnosi (N e M)^{1,2}. L'incidenza delle linfadenopatie laterocervicali da carcinoma laringeo e i gruppi linfonodali coinvolti variano in base alla sede del tumore primitivo. Il carcinoma sopraglottico di solito metastatizza ai livelli II, III e IV³ a causa della ricca rete linfatica sovraglottica; inoltre, l'eventuale posizione mediana della neoplasia manifesta un'elevata propensione al coinvolgimento dei linfonodi bilateralmente. I canali linfatici della regione sovraglottica attraverso la membrana tiroidea drenano direttamente nella vena giugulare. I linfonodi cervicali posteriori (livello V) sono raramente coinvolti, mentre i linfonodi sottomandibolari (livello IB) e sottomentonieri (livello IA) non sono quasi mai sede di metastasi^{4,5}. Per quanto riguarda il carcinoma glottico, invece, i linfonodi a rischio di metastasi da SCC sono contenuti nei livelli II, III, IV e VI. Le metastasi sono rare perché le corde vocali vere sono quasi prive di linfatici e quelle bilaterali sono ancor più rare perché la maggior parte delle neoplasie si confina ad una sola delle due emilaringi. Tuttavia alcuni autori, come Waldfahrer et al., hanno riportato un'incidenza di metastasi occulte del 18% nei tumori glottici⁶. Il carcinoma subglottico primario è raro, costituendo l'1-3,6% dei tumori laringei riportati in letteratura. Le metastasi ai linfonodi paratracheali (livello VI) sono le più frequenti nei pazienti con questo tipo di tumore. La rarità di tale sottosede primaria e il ritardo diagnostico dovuto alla clinica insidiosa, spesso causano ritardi diagnostici, con conseguenti alti tassi di metastasi linfonodali in tale sede⁷.

DIAGNOSTICA DEL COINVOLGIMENTO LINFONODALE

La stadiazione completa del carcinoma laringeo non può prescindere dalla valutazione del coinvolgimento linfonodale, in particolare quando non clinicamente evidente; tale diagnosi continua a rappresentare una grande sfida per l'oncologo del distretto testa-collo. Lo stato dei linfonodi cervicali, infatti, fondamentale per le sue implicazioni prognostiche e terapeutiche, è difficile da valutare in assenza di metastasi palpabili o radiologicamente scontate. Il tasso di falsi negativi riportato nel valutare la presenza o l'assenza di metastasi linfonodali cervicali attraverso la sola palpazione è del 20–51%⁸. I fattori che influenzano questa grande incertezza diagnostica includono non solo l'esperienza dell'esaminatore e l'habitus corporeo del paziente, ma anche la presenza anamnestica di un trattamento precedente sia chirurgico che radioterapico. Esistono evidenze scientifiche a supporto dell'ipotesi che, anche le procedure più sensibili e tecnologicamente avanzate (tomografia computerizzata, risonanza magnetica, ultrasuoni, biopsia con ago sottile eco-guidata, tomografia computerizzata a emissione di fotoni singoli, tomografia a emissione di positroni, linfangiografia, radioimmunoscintigrafia e scansione con radionuclidi) potrebbero non essere in grado di rivelare pre-operatoriamente i micro-coinvolgimenti linfonodali⁹⁻¹¹. I segni di infiltrazione metastatica dei linfonodi del collo possono essere minimi, senza mostrare particolari variazioni di dimensioni, morfologia macroscopica o consistenza. Il chirurgo spesso non è in grado di distinguere intraoperatoriamente se un linfonodo è positivo semplicemente palpando ed esaminandolo attentamente. L'esame estemporaneo della sezione congelata potrebbe quindi rappresentare uno strumento prezioso per la valutazione intraoperatoria dei linfonodi sospetti, sebbene possa capitare che i linfonodi riportati come patologicamente liberi da malattia all'esame estemporaneo, possano, a seguito di uno studio di microscopia ottica definitiva, non essere davvero privi di metastasi occulte¹². Ciò può essere dovuto alla localizzazione delle cellule metastatiche in un altro livello nel contesto del linfonodo o, raramente, per disattenzione dell'anatomopatologo dovuta alla presenza di fattori confondenti legati alla metodica di sezionamento¹³.

Ruolo del linfonodo sentinella

La biopsia del nodo sentinella è stata presa in considerazione nella valutazione della diffusione linfatica del cancro. Questo strumento è stato rapidamente adottato dalla comunità chirurgica per la valutazione dello stato dei linfonodi in pazienti con melanoma maligno cutaneo primario e del carcinoma mammario^{14,15}. La tecnica è minimamente invasiva e con bassa morbidità, tuttavia è dimostrato che biopsia del linfonodo di "primo livello" potrebbe essere meno efficace nel prevedere lo stato di coinvolgimento linfonodale nei pazienti con carcinoma della testa e del collo¹⁶. L'esame intraoperatorio mediante analisi di sezioni congelate e valutazione patologica di routine del linfonodo sentinella potrebbe non rilevare, infatti, le metastasi rilevate da sezioni seriali o da test immunoistochimici o di biologia molecolare. Inoltre, la presenza di metastasi "skip", che aggirano il primo linfonodo drenante, è stata ben documentata nei pazienti con tumori della testa e del collo, in particolare nei pazienti con tumori della lingua, del pavimento della bocca e della laringe¹⁷. Vi sono ampie prove anche del fatto che la presenza di micrometastasi ha implicazioni cliniche e prognostiche. Questi risultati sostengono l'uso della dissezione laterale selettiva del collo per il cancro della laringe per scopi di stadiazione e terapeutici, sottolineando l'importanza dell'immunoistochimica e della biologia molecolare nella stadiazione completa di questi tumori.

TRATTAMENTO DEL COLLO cN0 NEL CARCINOMA SOVRAGLOTTICO

Il carcinoma sovraglottico, a causa della ricca rete di vasi linfatici presente in tale regione, ha la più alta incidenza di metastasi linfonodali, sia clinicamente evidenti che occulte¹⁸. Nel carcinoma sopraglottico le metastasi linfonodali si riscontrano patologicamente nel 10% dei T1, nel 29% dei T2, nel 38% dei T3 e nel 57% dei T4. In letteratura l'incidenza delle metastasi occulte varia dal 12% al 40 % ed è maggiore nei tumori con uno stadio T più alto: la percentuale di metastasi linfonodali occulte è compresa tra 0% e 14% per i T1, dal 20% al 21% per i T2, dal 28% al 35% per i T3, tra il 40% e il 75% per i T4^{19,20}. I linfonodi maggiormente sede di metastasi da carcinoma sovraglottico appartengono ai livelli II, III e IV. I livelli I e V sono coinvolti solo raramente e solo quando sono coinvolti anche gli altri livelli linfonodali. Le metastasi bilaterali, sia palpabili che occulte, si verificano frequentemente in caso di carcinoma sovraglottico della linea mediana o con estensione bilaterale. Il trattamento elettivo del collo clinicamente negativo è indicato in tutti i T sovraglottici e la scelta del trattamento del collo, intervento chirurgico o RT, dipenderà dal trattamento del tumore primitivo. Il trattamento chirurgico standard del collo N0 nei tumori sovraglottici è lo svuotamento selettivo bilaterale del collo dei livelli da II a IV. È stato riscontrato che la dissezione bilaterale del collo riduce il tasso di fallimento regionale dal 20% dei casi all'8%.²¹ Diversi studi hanno osservato che i livelli I e V sono raramente coinvolti dalle metastasi, anche quando sono presenti metastasi clinicamente evidenti negli altri livelli e non sono mai coinvolti quando sono presenti metastasi occulte nel collo ipsilaterale²². In conclusione, uno svuotamento laterocervicale selettivo del collo (livelli da II a IV) è efficace quanto uno svuotamento del collo comprendente tutti i livelli da I a V, sia per la malattia N0 che N1²³. Ulteriori studi su carcinomi squamosi glottici e sovraglottici N0 hanno osservato che le metastasi non sono comuni neppure nei livelli IIb e IV, pertanto Ferlito e collaboratori hanno proposto una dissezione del collo ancor più selettiva, riservata ai livelli IIa e III²⁴. La radioterapia adiuvante è indicata per dissezioni del collo che mostrano risultati patologici sfavorevoli, tra cui più linfonodi coinvolti e la diffusione extranodale²⁵⁻²⁷.

In sintesi, per il carcinoma squamoso sovraglottico, il trattamento chirurgico del collo N0 e N1 prevede solitamente una dissezione selettiva bilaterale del collo (livelli da II a IV). Il trattamento non chirurgico primario dovrebbe prevedere l'irradiazione di entrambi i lati del collo.

TRATTAMENTO DEL COLLO cN0 NEL CARCINOMA GLOTTICO

Il carcinoma glottico presenta un basso rischio di metastasi cervicali in quanto in questa sede, contrariamente alla regione sovraglottica, i vasi linfatici sono scarsamente rappresentati. In una serie di 910 pazienti, l'incidenza complessiva di metastasi linfonodali, patologicamente confermate, è stata del 5,9%, con un'incidenza di metastasi occulte del 18%²⁸. Come per il carcinoma sovraglottico, l'incidenza di metastasi linfonodali correla con l'estensione della neoplasia primitiva, ovvero dello stadio T: nella serie di pazienti,

precedentemente menzionata, sono state riscontrate metastasi linfonodali nello 0,1% dei T1 (solo un paziente), nel 5% dei T2, nel 18% dei T3 e nel 32% dei tumori T4. I livelli linfonodali a rischio per il carcinoma glottico sono quelli appartenenti ai livelli II, III, IV e VI (quest'ultimo comprende i linfonodi prelaringei, pretracheali e paratracheali). Le metastasi bilaterali o controlaterali sono rare. I carcinomi T1 e T2 molto raramente danno metastasi linfonodali occulte e pertanto non è richiesto il trattamento elettivo del collo N0²⁹. Per quanto riguarda i tumori T3 il trattamento è più controverso: in generale, le metastasi linfonodali occulte sono rare, tuttavia, in presenza di diffusione transglottica del tumore, il rischio aumenta³⁰. Uno sondaggio somministrato ad otorinolaringoiatri statunitensi e pubblicato nel 2003 ha riportato che l'87% di coloro che hanno risposto hanno trattato il collo in pazienti con carcinoma glottico T3 N0 e il 90% ha trattato il collo in quelli con carcinoma glottico T4 N0³¹. Le ultime linee guida NCCN³² consigliano, in caso di T3 N0 candidati a laringectomia totale, anche la dissezione del collo con asportazione dei linfonodi pretracheali e paratracheali ipsilaterali. I tumori T4 hanno un rischio più elevato di metastasi occulte, circa il 20%, e pertanto il trattamento del collo è raccomandato³³. In particolare, in caso di trattamento chirurgico della lesione primitiva con collo clinicamente negativo, è opportuno effettuare anche uno svuotamento laterocervicale selettivo ipsilaterale, comprendendo i livelli da II a IV e quelli paratracheali. In caso di fattori avversi all'esame istopatologico, quali l'estensione extranodale, la malattia N2-N3, i margini positivi, i tumori pT4, l'invasione perinurale, l'embolismo vascolare e l'invasione linfatica, trova indicazione un trattamento adiuvante con radioterapia o radiochemioterapia³⁴. A proposito del trattamento adiuvante, due grandi studi, pubblicati entrambi sul New England Journal of Medicine, hanno dimostrato un migliore controllo locoregionale con l'uso della chemioterapia a base di platino somministrata in concomitanza con la RT: Cooper e colleghi³⁵ hanno riscontrato, per tale approccio terapeutico, un aumento del 10% del tasso di controllo locoregionale a 2 anni (82% vs. 72%), sebbene sia stato anche riportato un aumento del 43% della tossicità acuta di grado III o superiore (77% vs. 34%). Allo stesso modo, Bernier e collaboratori³⁶ hanno osservato un aumento dell'11% della sopravvivenza libera da malattia a 5 anni, tuttavia associata anch'essa a un più alto tasso di tossicità acuta. Un'analisi comparativa dei risultati combinati di questi due studi ha dimostrato che la diffusione extranodale e la positività dei margini chirurgici sono stati gli unici fattori di rischio per i quali la chemioterapia adiuvante ha migliorato l'efficacia della RT³⁷. Se la radioterapia viene utilizzata per trattare il tumore primario, il compartimento centrale e il collo laterale ipsilaterale sono inclusi nel campo.

TRATTAMENTO DEL COLLO cN0 NEL CARCINOMA SOTTOGLOTTICO

Per quanto riguarda il carcinoma a primitività sottoglottica, occorre premettere che si tratta di tumori rari, e pertanto le descrizioni del comportamento clinico si basano su un piccolo numero di pazienti. I linfonodi paratracheali (livello VI) sono quelli più frequentemente coinvolti da metastasi, invece è raro riscontrare adenopatie nei livelli II, III, IV e V. Sebbene questi tumori siano aggressivi e abbiano una prognosi sfavorevole, l'incidenza delle metastasi cervicali è generalmente bassa, dal 4% al 27%³⁸. Le metastasi ai linfonodi mediastinici sono relativamente comuni (fino al 46%), ma sono classificate come metastasi a distanza³⁹.

Il trattamento del carcinoma squamoso sottoglottico richiede in genere laringectomia totale e RT postoperatoria, unitamente a tiroidectomia omolaterale ed asportazione dei linfonodi paratracheali.

BIBLIOGRAFIA

1. AIOM. Associazione italiana di Oncologia Medica. Linee guida. Tumori della testa e del collo. Edizione 2018
2. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2019. Am Cancer Soc. 2019.
3. Cahlon O, Lee N, Le QT, Kaplan MJ, Colevas AD. Cancer of the Larynx. In: Hoppe R, Phillips TL, Roach III M (editors). Leibel and Phillips Textbook of Radiation Oncology 3rd ed. Vol 2. Philadelphia, PA; Saunders. 2010; 31, 642-665
4. Candela FC, Shah J, Jaques DP, Shah JP. Patterns of cervical node metastases from squamous carcinoma of the larynx. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1990 Apr; 116(4): 432-5.
5. Coskun HH, Medina JE, Robbins KT, Silver CE, Strojan P, Teymoortash A, et al. Current philosophy in the surgical management of neck metastases for head and neck squamous cell carcinoma. Head Neck. 2015 Jun; 37(6):915-26.

6. Waldfahrer F, Hauptmann B, Iro H. Lymph node metastasis of glottic laryngeal carcinoma. *Laryngorhinootologie*. 2005 Feb; 84(2): 96-100.
7. Santoro R, Turelli M, Polli G. Primary carcinoma of the subglottic larynx. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2000 Dec; 257(10): 548-51.
8. Breau RL, Suen JY. Management of the N(0) neck. *Otolaryngol Clin North Am*. 1998 Aug;31(4):657-69.
9. Van den Brekel MWM, van der Waal I, Meijer CJLM, Freeman JL, Castelijns JA, Snow GB. The Incidence of Micrometastases in Neck Dissection Specimens Obtained From Elective Neck Dissections. *Laryngoscope*. 1996 Aug;106(8):987-91.
10. Ferlito A, Rinaldo A, Devaney KO, Carbone A. Management of the clinically negative cervical lymph nodes in patients with non-conventional squamous carcinoma of the larynx. *J Laryngol Otol*. 1999 Jul;113(7):619-23.
11. Ferlito A, Rinaldo A. False Negative Conventional Histology of Lymph Nodes in Patients with Head and Neck Cancer. *ORL*. 2000;62(2):112-4.
12. Tuncer U, Ozdemir S, Soylu L, Aydogan LB, Uguz A. Intraoperative assessment of the node-negative neck with frozen section biopsy. *Saudi Med J*. 2008 Apr;29(4):565-7.
13. Van den Brekel MW, Stel H V, van der Valk P, van der Waal I, Meyer CJ, Snow GB. Micrometastases from squamous cell carcinoma in neck dissection specimens. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1992;249(6):349-53.
14. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, Jahkola T, Bowles TL, Testori A, Beitsch PD, Hoekstra HJ, Moncrieff M, Ingvar C, Wouters MWJM, Sabel MS, Levine EA, Agnese D, Henderson M, Dummer R, Rossi CR, Neves RI, Trocha SD, Wright F, Byrd DR, Matter M, Hsueh E, MacKenzie-Ross A, Johnson DB, Terheyden P, Berger AC, Huston TL, Wayne JD, Smithers BM, Neuman HB, Schneebaum S, Gershenwald JE, Ariyan CE, Desai DC, Jacobs L, McMasters KM, Gesierich A, Hersey P, Bines SD, Kane JM, Barth RJ, McKinnon G, Farma JM, Schultz E, Vidal-Sicart S, Hoefler RA, Lewis JM, Scheri R, Kelley MC, Nieweg OE, Noyes RD, Hoon DSB, Wang HJ, Elashoff DA, Elashoff RM. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Jun 8;376(23):2211-2222.
15. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, Ollila DW, Hansen NM, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, Hunt KK, Morrow M. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Sep 12;318(10): 918-926.
16. de Bree R, Nieweg OE. The history of sentinel node biopsy in head and neck cancer: From visualization of lymphatic vessels to sentinel nodes. *Oral Oncol*. 2015 Sep; 51(9): 819-23.
17. Warshavsky A, Rosen R, Nard-Carmel N, Abu-Ghanem S, Oestreicher-Kedem Y, Abergel A, Fliss DM, Horowitz G. Assessment of the Rate of Skip Metastasis to Neck Level IV in Patients with Clinically Node-Negative Neck Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019 Jun 1;145(6):542-548.
18. Redaelli de Zinis LO, Nicolai P, Tomenzoli D, et al: The distribution of lymph node metastases in supraglottic squamous cell carcinoma: therapeutic implications. *Head Neck*. 2002;24:913-920
19. Spriano G, Piantanida R, Pellini R, et al: Elective treatment of the neck in squamous cell carcinoma of the larynx: clinical experience. *Head Neck*. 2003;25:97-102.
20. Esposito ED, Motta S, Cassiano B, et al: Occult lymph node metastases in supraglottic cancers of the larynx. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;124:253-257
21. Buckley JG, MacLennan K: Cervical node metastases in laryngeal and hypopharyngeal cancer: a prospective analysis of prevalence and distribution. *Head Neck*. 2000;22:380-385
22. Gallo O, Fini-Storchi I, Napolitano L: Treatment of the contralateral negative neck in supraglottic cancer patients with unilateral node metastases (N1-3). *Head Neck*. 2000;22:386-392
23. Hicks WL, Jr, Kollmorgen DR, Kuriakose MA, et al: Patterns of nodal metastasis and surgical management of the neck in supraglottic laryngeal carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;121:57-61
24. Ferlito A, Silver CE, Rinaldo A: Selective neck dissection (IIA, III): a rational replacement for complete functional neck dissection in patients with N0 supraglottic and glottic squamous carcinoma. *Laryngoscope*. 2008;118:676-679
25. Ambrosch P, Kron M, Pradier O, et al: Efficacy of selective neck dissection: a review of 503 cases of elective and therapeutic treatment of the neck in squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;124:180-187
26. Chiu RJ, Myers EN, Johnson JT: Efficacy of routine bilateral neck dissection in the management of supraglottic cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;131:485-488
27. Gregor RT, Oei SS, Hilgers FJ, et al: Management of cervical metastases in supraglottic cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1996;105: 845-850
28. Waldfahrer F, Hauptmann B, Iro H: Lymph node metastasis of glottic laryngeal carcinoma [in French]. *Laryngorhinootologie*. 2005;84: 96-100

29. Yang CY, Andersen PE, Everts EC, et al: Nodal disease in purely glottic carcinoma: is elective neck treatment worthwhile? *Laryngoscope*. 1998;108:1006–1008
30. Hao SP, Myers EN, Johnson JT: T3 glottic carcinoma revisited. Transglottic vs pure glottic carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;121:166–170
31. Greene RM, Dewitt AI, Otto RA: Management of T3 N0 and T4 N0 glottic carcinomas: results of a national survey. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;128:191–195
32. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Head and Neck Cancers - Version 3.2019 — September 16, 2019. NCCN.org
33. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, et al: Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128:751–758
34. Ferlito A, Buckley JG, Shaha AR, et al: Rationale for selective neck dissection in tumors of the upper aerodigestive tract. *Acta Otolaryngol*. 2001;121:548–555
35. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al: Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2004;350:1937–1944
36. Bernier J, Domette C, Ozsahin M, et al: Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:1945–1952
37. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al: Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). *Head Neck*. 2005;27:843–850
38. Dahm JD, Sessions DG, Paniello RC, et al: Primary subglottic cancer. *Laryngoscope*. 1998;108:741–746
39. Lamprecht J, Lamprecht A, Kurten-Roths R: Mediastinal involvement in cancers of the subglottis, hypopharynx and cervical esophagus. *Laryngol Rhinol Otol*. 1987;66:88–90

Tumori delle Ghiandole Salivari

M. Della Casa, L. Cipriani, M.C. Ibba

U.O. Otorinolaringoiatria, Ospedale di Gubbio-Gualdo Tadino, USL Umbria 1

I tumori primitivi delle ghiandole salivari (benigni e maligni), rappresentano circa il 5% dei tumori del distretto cervico-cefalico.

Possono interessare le ghiandole salivari maggiori (parotide, ghiandola sottomandibolare e ghiandola sottomandibolare) e con minor frequenza le ghiandole salivari minori, distribuite sull'intero tratto aero-digestivo superiore.

La ghiandola parotide è interessata nell'80% dei casi, la ghiandola sottomandibolare nel 15%, con una netta prevalenza degli istotipi benigni (80% benigni vs 20% maligni).

Nel restante 5% sono coinvolte le ghiandole sottomandibolari e le ghiandole salivari minori, in cui invece le forme maligne hanno un'incidenza superiore (80% vs 20%).

I tumori delle ghiandole salivari si presentano clinicamente come tumefazioni o masse non dolenti, né dolorabili alla palpazione. Nelle forme maligne parotide si può associare deficit del VII nervo cranico.

I tumori delle ghiandole salivari sottomandibolari o minori, possono associarsi a disturbi della deglutizione per effetto massa.

Per quanto riguarda la diagnostica per immagini, l'ecografia è l'esame di prima istanza.

La risonanza magnetica della regione testa-collo con m.d.c. rappresenta l'esame diagnostico per immagini più sensibile. In alternativa può essere effettuato l'esame con Tomografia Assiale Computerizzata (TAC) con mezzo di contrasto.

Per la diagnosi istologica si ricorre all'agobiopsia del nodulo salivare eco-guidata o alla semplice biopsia nelle forme ulcerate.

TUMORI BENIGNI

L'età media di insorgenza è di circa 45 anni.

In base alla frequenza dell'istotipo si annoverano:

- Adenoma pleomorfo nel 50% dei casi
- Tumore di Warthin o Cistoadenolinfoma circa nel 10%
- Altri adenomi (a cellule acinose, basocellulare, canalicolare...) circa nel 10%
- Oncocitoma circa nel 1 – 3 %
- Lesioni Linfoepiteliali

Adenoma Pleomorfo

È la neoplasia benigna più frequente delle ghiandole salivari rappresentando il 70% dei tumori parotidei; meno frequente nelle ghiandole sottomandibolari, rara nelle ghiandole salivari minori.

È costituito da cellule epiteliali e mioepiteliali immerse in un abbondante stroma con caratteristiche mixoidi, mucoidi o condroidi. Il termine "pleomorfo" è dovuto alla eterogeneità di aspetto, sia macroscopico che istologico, in rapporto alle diverse componenti presenti nella massa. Si manifesta in maniera subdola come un nodulo duro a volte plurilobato, non dolente. La crescita è solitamente lenta, anche se in rari casi si possono registrare rapidi aumenti di volume. Peculiarità di tale neoplasia è la potenziale tendenza degenerativa in lesione carcinomatosa. Ciò avviene all'incirca nel 3 – 5% dei casi sempre in lesioni di vecchia data.

La terapia è unicamente chirurgica.

Le recidive dopo enucleo-resezione variano dal 5 al 50% anche dopo molti anni.

Tumore di Warthin o cistoadenolinfoma

Più frequente a carico della parotide, ha una prevalenza maggiore nel sesso maschile (rapporto di circa 5:1) ed un picco di incidenza tra la V e la VII decade di vita. Il fumo di sigaretta rappresenta un fattore di rischio. Nel 10% dei casi può essere bilaterale e multifocale.

Insorge più frequentemente nella porzione inferiore della ghiandola parotide, in prossimità dell'angolo mandibolare.

Macroscopicamente si presenta come una massa solida, sferoidale, rivestita da una capsula e di aspetto lobulato.

Al taglio si evidenziano spazi cistici, ripieni di un secreto sieroso o mucoso, rivestiti internamente da un epitelio cilindrico, a sua volta disposto in due strati; lo strato più interno, dal lato dello spazio cistico, è rivestito da cellule cilindriche piuttosto alte, con citoplasma abbondante e acidofilo e con nucleo piuttosto piccolo; lo strato più esterno è costituito da cellule più piccole, di forma tendenzialmente cubica o poligonale, con un nucleo vescicoloso. Il tutto è inglobato in uno stroma ricco di tessuto linfoide con voluminosi centri germinativi.

Può avere un effetto compressivo nei riguardi delle strutture circostanti.

L'intervento chirurgico può limitarsi alla semplice enucleazione per quanto riguarda la parotide.

TUMORI MALIGNI

Rappresentano circa lo 0,7 - 1 % di tutte le neoplasie maligne. Si possono manifestare a qualsiasi età, con un picco tra la V e VI decade. Il rapporto tra maschi e femmine è di circa 1,3:1 con qualche differenza per i diversi tipi istologici.

Fattori prognostici sono l'età, lo stadio, l'istotipo, il grading, la sede di insorgenza, l'estensione extra ghiandolare, l'invasione neurale, la necrosi e la paralisi del nervo facciale per i tumori parotidei.

L'invasività di solito è proporzionale al grado istologico di malignità, che spiega la probabilità sia di recidive locali che di diffusione a distanza.

La diffusione per via linfatica è infrequente nell'adenocarcinoma polimorfo a basso grado, è rara nel carcinoma mucoepidermoide a basso grado ed eccezionale nel carcinoma adenoidocistico, in cui la diffusione avviene principalmente lungo le guaine perineurali.

Le metastasi ematogene a distanza (anch'esse dipendenti dal grado di malignità del tumore) sono la prima causa di morte nei tumori maligni delle ghiandole salivari.

Le varianti istologiche più frequenti sono:

- Carcinoma Mucoepidermoide circa il 15%
- Adenocarcinoma circa il 10%
- Carcinoma adenoidocistico circa il 5%
- Carcinoma a cellule acinose circa il 5%
- Carcinoma a cellule basali
- Tumori maligni misti
- Carcinoma ex adenoma pleomorfo
- Tumori metastatici.

STADIAZIONE

Tumore primitivo (T)

TX Tumore primitivo non può essere definito

T0 Non segni di tumore primitivo

T1 Tumore di 2 cm o meno nella sua dimensione massima senza estensione extraparenchimale*

T2 Tumore di dimensione massima maggiore di 2 cm ma non superiore ai 4 cm senza estensione extraparenchimale*

T3 Tumore di dimensione massima maggiore di 4 cm e/o con estensione extraparenchimale*

T4a Tumore che invade la cute, la mandibola, il canale uditivo o il nervo facciale

T4b Tumore che invade la base cranica, le lamine pterigoidee o ingloba l'arteria carotide

Nota: * Estensione extraparenchimale significa evidenza clinica o macroscopica di invasione di tessuti molli o nervi, eccetto quelli classificati come T4a e T4b. L'invasione dimostrabile solo microscopicamente non costituisce un'estensione extraparenchimale a scopo classificativo.

Linfonodi regionali (N)

NX I linfonodi regionali non possono essere definiti

N0 Non metastasi nei linfonodi regionali

N1 Metastasi in un solo linfonodo omolaterale, con dimensione massima di 3 cm o meno

N2 Metastasi come specificato di seguito nei casi N2a, 2b, 2c

N2a Metastasi in un solo linfonodo omolaterale con dimensione massima di più di 3 cm, ma non superiore ai 6 cm

N2b Metastasi in più linfonodi omolaterali, nessuno con dimensione massima superiore a 6 cm

N2c Metastasi in linfonodi bilaterali o controlaterali, nessuno con dimensione massima superiore a 6 cm

N3 Metastasi in linfonodo con dimensione massima superiore a 6 cm

Nota: I linfonodi situati sulla linea mediana sono considerati omolaterali

Metastasi a distanza (M)

MX La presenza di metastasi a distanza non può essere definita

M0 Non metastasi a distanza

M1 metastasi a distanza

Stadio

Stadio I: T1, N0, M0

Stadio II: T2, N0, M0

Stadio III: T3, N0, M0

T1,T2,T3, N1, M0

Stadio IVA: T1,T2,T3, N2, M0

T4a, N0,N1,N2, M0

Stadio IVB: T4b, Ogni N, M0

OgniT, N3, M0

Stadio IVC: OgniT, Ogni N, M1

La chirurgia rappresenta la via preferenziale di trattamento di questa patologia (con asportazione nella stragrande maggioranza dei casi della ghiandola interessata associata ad eventuale linfadenectomia latero-cervicale), mentre la radioterapia e la chemioterapia possono essere utilizzati come complemento o in alternativa nei casi inoperabili.

Carcinoma mucoepidermoide

Neoplasia maligna più frequente. Coinvolge con più frequenza la ghiandola parotide, mentre la seconda sede preferenziale è rappresentata dalle ghiandole salivari minori del palato.

Ha una prevalenza maggiore per il sesso femminile. Fattori di rischio probabili sono le radiazioni ionizzanti, l'esposizione a sostanze tossiche (come i composti del nichel), una alimentazione povera di vitamine e ricca di cibi ad alto tasso di colesterolo.

Apparentemente circoscritto, privo di capsula, spesso presenta margini infiltranti.

Spesso si manifesta come lesione dolorabile e paralisi del nervo facciale quando interessa la parotide.

E' considerato biologicamente un tumore aggressivo e, se di alto grado, tende a metastatizzare ai vasi linfatici regionali.

Carcinoma a cellule acinose

Rappresenta 3-5% dei tumori delle ghiandole salivari, nel 90% associato alla parotide (origina da acini sierosi e per questo è più frequente nelle parotidi). Può essere bilaterale o multicentrico.

Si manifesta come nodulo solido più raramente cistico.

Carcinoma adenoido-cistico

Rappresenta la più comune neoplasia maligna delle ghiandole salivari ad eccezione della parotide (lo si può ritrovare in altre sedi come alte vie respiratorie, esofago, mammella ecc..).

A livello istologico ritroviamo tre quadri principali: cribriforme (più comune), tubolare e solido a cui corrispondono i diversi gradi di differenziazione.

E' caratterizzato da una crescita lenta con precoce all'invasione neuronale e tendenza alla diffusione perineurale, con un'estensione che si può sviluppare potenzialmente a molti centimetri dalla massa tumorale principale. La diffusione linfatica non è una caratteristica frequente di questo tumore. Metastasi polmonari sono frequenti, ma la loro presenza non impedisce una sopravvivenza a lungo termine.

Tumori secondari

Interessano principalmente la ghiandola parotide.

A volte la sede primitiva viene identificata dopo l'asportazione della ghiandola all'esame istologico.

Spesso si tratta di metastasi ai linfonodi intraparotidei di:

- Carcinomi o melanomi della faccia (in special modo della regione pretragica).
- Tumori renali, gastrici, ecc.

Bibliografia

- Burke CJ, Thomas RH, Howlett D: Imaging the major salivary glands. Br J Oral Maxillofac Surg 2011; 49: 261-269.
- Takahashi N, Okamoto K, Ohkubo M, Kawana M. High-resolution magnetic resonance of the extracranial facial nerve and parotid duct: demonstration of the branches of the intraparotid facial nerve and its relation to parotid tumours by MRI with a surface coil. Clin Radiol 2005; 60: 349-354
- Vidiri A, Kajal R, Greco M, Crecco M. Diagnostica per immagini. In: G. Spriano I tumori delle ghiandole salivari maggiori Relazione Ufficiale XCV Congresso Nazionale SIO 2008: 137-159
- Uchida Y, Minoshima S, Kawata T, Motoori K, Nakano K, Kazama T et Al. Diagnostic value of FDG PET and salivary gland scintigraphy for parotid tumors. Clin Nucl Med 2005; 30:170-176
- Tsang JC, Yip WH, Lau CS, Li KM, Lee YY, Wong JK et Al. Visualization of normal intra-parotid facial nerve on MR: BTFE or GRASS? Clin Radiol 2009; 64: 1115-1118
- Bartels S, Talbot JM, Di Tomasso J et Al. The relative value of fine-needle aspiration and imaging in the preoperative evaluation of parotid masses. Head Neck 2000; 22: 781-786.
- Howlett D, Keese KW, Hughes DV et Al. The role of imaging in the evaluation of parotid disease. Clin Radiol 2002; 53: 692-701.
- Okahara M, Kiyosue H, Hori Y et Al. Parotid tumors: MR imaging with pathological correlation. Eur Radiol 2003; 13:25-33.
- Spriano G. I tumori delle ghiandole salivari maggiori Relazione Ufficiale XCV Congresso Nazionale SIO, 2008.
- Strick MJ et Al. Malignant tumours of the minor salivary glands – a 20 years review. Br J Plast Surg 2004; 57: 624-631.
- Caracchiolo JR, Shaha AR. Parotidectomy for parotid cancer. Otolaryngol Clin North Am. 2016;49(2):415-24.

Trattamento del collo nei tumori della parotide

F. Ferreli, G. Spriano

U.O. di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale, Istituto Clinico e di Ricerca Humanitas-IRCCS, Milano

Il trattamento del collo nei tumori maligni delle ghiandole salivari è da sempre dibattuto. Le possibili cause sono la loro bassa incidenza, l'ampia variabilità dei tipi istologici, la storia naturale nella maggior parte dei casi caratterizzata da crescita lenta e da comparsa di recidive loco-regionali e metastasi a distanza anche molti anni dopo l'esordio, l'eterogeneità dei trattamenti radio e/o chemioterapici integrati.

Stadiazione preoperatoria

Dal punto di vista clinico è bene ricordare che le metastasi linfonodali da primitività salivare possono interessare aree limitate del linfonodo non sovvertendone la struttura, risultando clinicamente non evidenti per lunghi periodi. Quando la struttura del linfonodo viene alterata questo avviene in modo piuttosto aspecifico con la comparsa di un modesto aumento di volume e di linfonodi ancora mobili. Tale comportamento spiega come metodiche strumentali non invasive quali ecografia, TC, RMN hanno una sensibilità e specificità nell'individuare le linfadenopatie che non superano l'80%; di poco superiore risulta l'esame citologico su agoaspirato^{1,2}. La FDG-PET offre alcuni vantaggi nell'identificazione pre operatoria delle metastasi linfonodali con un SUV maggiore di 4 ($\pm 1,7$) ed una sensibilità nella diagnosi iniziale del 92%³.

Fattori di rischio

Classicamente i fattori prognostici dei tumori maligni delle ghiandole salivari vengono divisi in 3 gruppi: legati al tumore, legati al paziente (sesso, età, razza), legati al trattamento (resezione radicale e non radicale). I fattori prognostici legati al tumore correlabili con un maggior rischio di metastatizzazione linfonodale regionale sono: dimensioni del tumore (classe di T), epifenomeni clinici relativi alla modalità di diffusione del tumore (la paralisi del nervo facciale e l'estensione extraghiandolare), criteri istologici (istotipo, grado, desmoplasia, necrosi tumorale, angioinvasività, neuroinvasività) e caratteristiche immunoistochimiche. Ognuno di questi parametri agisce come variabile indipendente, con diversi gradi di significatività, nella stratificazione di classi di rischio di metastatizzazione linfonodale, ma bisogna considerare che nella patologia oncologica delle ghiandole salivari raramente si dispone di una diagnosi istologica preoperatoria e spesso la diagnosi si basa sui rilievi clinici e citologici con gradi di accuratezza inversamente proporzionali al grado di sensibilità e specificità dell'esame che stiamo utilizzando. Tutti questi parametri hanno grande valenza ai fini di una valutazione prognostica e sull'eventuale necessità di utilizzare terapie integrate anche se per il momento nella pianificazione chirurgica non possono sempre essere utilizzati. Le dimensioni del tumore risultano ben correlate all'incidenza di metastasi linfonodali. Un significativo incremento di metastasi linfonodali si ha oltre i 3 cm di diametro massimo; al di sotto dei 3 cm l'incidenza varia tra il 4 ed il 9%⁴. Per i T1, considerando nel loro insieme tutti gli istotipi, l'incidenza media di metastasi confermata istologicamente è del 14,5%, per i T2 del 20,2%, per i T3 del 33% per i T4 del 42,6%. Nella casistica di Regis de Brito⁴ risultava significativa (p inferiore a 0,01) la correlazione tra classe di T ed incidenza di metastasi con cN+ nei T1 - T2 pari all'11,5% (3 su 26 casi), nei T3 - T4 al 52,2% (44 su 83 casi). Anche Bhattacharyya⁵ su 1268 pazienti riferisce che per tumori delle dimensioni di 5 cm raddoppia il rischio di metastasi linfonodali. Da Cruz Perez⁶ riporta percentuali di metastatizzazione linfonodale, rapportata alle dimensioni di T, essenzialmente concordi con gli autori precedenti con un'incidenza di metastasi linfonodali per i T1 di 10,5%, T2 18,5%, T3 24,2%, T4 46,8%. Queste valutazioni sono comunque condizionate dall'istologia, con l'osservazione di tumori più grossi nei casi ad alta malignità, come osservato da Fu⁷, che nel carcinoma indifferenziato riportava un'incidenza di metastasi in 3 su 4 pazienti osservati in classe T3. La reazione infiammatoria nello stroma immediatamente prossimo al tumore, come anche la reazione fibrosa peritumorale (desmoplasia) sono un rilievo frequente nei

tumori maligni dei vari distretti corporei anche se il significato prognostico è controverso. Nei tumori delle ghiandole salivari, in particolar modo riguardo l'incidenza di metastasi linfonodali, la presenza di desmoplasia è associata ad una maggiore metastatizzazione linfatica. Lewis⁸ evidenziò come la presenza o meno di desmoplasia era in 1/3 dei casi correlabile con una prognosi peggiore ($p < 0,01$). La metastatizzazione linfatica è correlata strettamente al grado di desmoplasia (reazione fibro-adesiva correlata alla produzione di abbondante stroma collagene) nel 66,7%. Altri fattori quali: la necrosi tumorale, l'estensione extraparietale e l'invasione perineurale e perivascolare sono correlabili sia ad una maggiore aggressività locale del tumore che alla sua tendenza alla metastatizzazione⁹. L'infiltrazione perineurale, la necrosi tumorale agiscono anch'esse come variabili indipendenti quando correlate ad una maggiore incidenza di metastasi linfonodali. Più controverso è il parametro dell'estensione extraparietale in quanto è frequentemente correlato con un maggiore grado di T e ha quindi un minor significato come variabile indipendente. Il riscontro di una paralisi del facciale è associabile nella quasi totalità dei casi ad un istotipo maligno e correlata in modo statisticamente significativo con il riscontro di metastasi linfonodali^{10,11}. In base all'esperienza condotta da Bhattacharyya⁵ tale dato risulta maggiormente predittivo rispetto ad esempio all'estensione extraghiandolare. L'incidenza di metastasi linfonodali, inoltre, è correlata con l'età più avanzata al contrario di quanto avviene nei carcinomi squamosi delle prime vie aeree dove l'età più giovane è gravata da un maggior tasso di metastatizzazione linfonodale loco regionale. Frankenthaler¹² ha riscontrato una differenza statisticamente significativa nell'incidenza di metastasi linfonodale nei pazienti di età superiore ai 54 anni, anche se non sono spiegabili le ragioni. Poulsen¹³ invece segnala un "cut-off" di 60 anni di età che secondo l'autore divide i pazienti in una classe a minor rischio ed una a maggiore rischio.

Linee guida nel trattamento chirurgico del collo

Alla luce delle considerazioni fatte fin ora in merito a tali neoplasie, in caso di metastasi linfonodale laterocervicale rilevabile clinicamente (cN+) o con l'ausilio di metodiche strumentali quali l'ecografia, la TAC o la RMN (livello di certezza C2) c'è un assoluto consenso in letteratura sulla necessità del trattamento del collo e le metodiche chirurgiche sono preferite a quelle radioterapiche.

Per quanto riguarda il tipo di procedura da adottare questa è in relazione al livello delle metastasi linfonodali, alle loro dimensioni e numero ed ai rapporti di vicinanza, adesione e infiltrazione, con le strutture anatomiche del collo. Il livello più interessato è il IIA e B seguito dal III e dal IV per i tumori parotidei, mentre per la ghiandola sottomascellare il livello I. Lo svuotamento selettivo I - IV può essere impiegato nei casi N1, anche se il classico svuotamento radicale modificato (livelli I - V) viene più utilizzato.

Le classiche indicazioni sono rappresentate dalla presenza di metastasi inferiori a 3 cm di diametro massimo o in meno di 3 linfonodi. Nei casi a maggior interessamento metastatico (N2a, N2b, e N3) è consigliato lo svuotamento radicale classico¹⁴.

Nella pratica clinica sono spesso possibili varianti a queste classiche raccomandazioni per il riscontro intraoperatorio di assenza o di presenza di fenomeni infiltrativi delle metastasi nei confronti delle strutture vascolari, muscolari o nervose, con preservazione della vena giugulare interna o del nervo accessorio spinale. La vicinanza del capo mastoideo dello SCM al polo inferiore della parotide e la pressoché costante presenza della metastasi clinica al II livello rendono ragione del fatto che molti AA consiglino la rimozione del muscolo stesso¹⁵.

Le linee guida del NCCN v.1.2017 (National Comprehensive Cancer Network (NCCN) NCCN v.1.2017) prevedono lo svuotamento del collo contemporaneamente al trattamento di T e successiva radioterapia su N in caso di pN+.

Il vantaggio della radioterapia nell'incrementare il controllo loco - regionale è stato ampiamente dimostrato nei tumori in stadio avanzato; infatti nello studio retrospettivo condotto allo Sloan Kettering Cancer Center di New York, su una casistica collezionata dal 1966 al 1982, confrontando due gruppi di pazienti di cui il primo sottoposto a chirurgia + radioterapia ed il secondo a chirurgia esclusiva la sopravvivenza a 5 anni è stata negli stadi I-II dell'81,9 vs 95,8% rispettivamente, ma negli stadi III-IV del 51,3 vs 16,8%

rispettivamente con differenza altamente significativa. Nei casi N+ l'aggiunta della radioterapia post-operatoria si è dimostrata significativamente utile nel migliorare la sopravvivenza 48,9% vs 18,7%¹⁶⁻¹⁷.

I dati presentati dal Dutch Head and Neck Oncology Cooperative Group (NWHHT) nel 2005, una delle più ampie serie sui tumori delle ghiandole salivari con 478 pazienti, confermano che la radioterapia post-operatoria nei tumori T3 - T4, con margini close e con metastasi linfonodali migliora significativamente il controllo di malattia rispetto alla sola chirurgia¹⁸.

Trattamento profilattico del collo

Per quanto riguarda, invece, il trattamento (profilattico) chirurgico del collo cN0 le opinioni dei diversi autori sono differenti e destano ancora oggi notevoli controversie.

Le ragioni a favore di uno svuotamento profilattico del collo possono sintetizzarsi in: identificazione delle metastasi linfonodali occulte (stadiazione patologica), confinamento della diffusione per via linfatica, come nelle neoplasie squamose delle VADS, indicazione guidata alla radioterapia post operatoria (campi e dosi) su N, morbidità aggiuntiva limitata. A sfavore del trattamento profilattico del collo sono: l'assenza di evidenza che lo svuotamento laterocervicale elettivo possa essere efficace nel ridurre le ricadute su N e su M in quanto la prognosi della malattia è condizionata più dalle recidive del tumore primitivo e dalle metastasi a distanza, l'indicazione al trattamento radioterapico post-operatorio su T, correlato alla dimensione, tipo istologico, grading, ecc. Inoltre l'indicazione alla radioterapia coincide con le indicazioni allo svuotamento elettivo del collo, con il vantaggio di poter disporre di tali parametri prognostici sull'esame istologico definitivo di T, pertanto è possibile allargare il campo di irradiazione a comprendere le stazioni linfonodali cervicali realizzando l'irradiazione profilattica del collo. Il pattern di diffusione loco regionale, specialmente nel Carcinoma Adenoide Cistico, è condizionato dalla neurofilia e non avviene per via linfatica ed infine lo svuotamento è correlato con una morbidità, anche se accettabile, comunque presente anche nei casi irradiati.

Globalmente, quindi, le opzioni terapeutiche sono:

- irradiazione del T e delle stazioni linfonodali limitrofe,
- trattamento curativo alla comparsa delle metastasi tardive,
- linfadenectomia al livello IIa o svuotamento limitato al II livello con esame estemporaneo, - svuotamento elettivo, - irradiazione elettiva.

In caso di metastasi laterocervicali clinicamente non evidenti in tumori di piccole dimensioni e con istologia a basso grado di malignità l'opinione prevalente è quella di non effettuare uno svuotamento laterocervicale profilattico di routine. La scelta della linfadenectomia del livello IIb con esame estemporaneo è molto utilizzata perché l'esposizione del campo operatorio permette questa dissezione senza ampliamenti dell'accesso chirurgico, perché tale livello è il più interessato dalle metastasi, la morbidità aggiuntiva è irrilevante, perché essendo eseguita prima della dissezione parotidea non allunga i tempi chirurgici. Tali motivi la rendono perseguibile soprattutto nei tumori in stadio iniziale o nei casi ad incerta diagnosi citologica pre-operatoria. Ovviamente in caso di positività è opinione condivisa la necessità di una dissezione completa. Valutando i dati in Letteratura emergono comunque alcune precise indicazioni al trattamento elettivo chirurgico o radioterapico. Infatti Frankenthaler¹² in caso di collo clinicamente negativo propone un trattamento radioterapico nei tumori ad alto rischio. Simili sono le indicazioni poste da Kelley e Spiro¹⁹, Byers¹⁴ e Van der Poorten²⁰ propongono di effettuare lo svuotamento selettivo del II livello con esame estemporaneo in tutti i casi e di procedere ad uno svuotamento radicale del collo solo in caso di positività. Medina²¹ ha revisionato la Letteratura sull'argomento notando un atteggiamento terapeutico nel collo cN0 piuttosto variegato (Tab. 1).

Si può concludere che sono indicazioni ad uno svuotamento elettivo del collo nel Carcinoma Adenoide Cistico i tumori classificati come T3-T4, superiori ai 3 cm, associati a paralisi del facciale o interessamento di altre strutture nervose, in pazienti di età superiore ai 54 anni,

con estensione extraparotidea, invasione perilinfatica. Sono indicazioni alla radioterapia post operatoria estesa a tutto il collo, la classe pT3-T4, l'estensione extraparotidea, l'invasione perilinfatica e/o del lobo profondo, il residuo microscopico o il tumore adiacente al VII nc. Secondo Medina, quindi, le indicazioni al trattamento elettivo di N si sovrappongono a quelle per la radioterapia adiuvante su T per cui la dissezione profilattica del collo può essere sostituita dall'irradiazione profilattica del collo stesso ampliando i campi d'irradiazione.

Lo studio UCSF del 2007 (1960-2004)²² valuta in modo retrospettivo 251 pazienti N0 con carcinoma delle ghiandole salivari (adenoidocistico 33%, mucoepidermoide 24%, adenocarcinoma 23%), resezione macroscopica radicale (R0 44%, R1 56%), non trattati con svuotamento laterocervicale radicale modificato, ma solo con linfadenectomia del II livello, contiguo alla sede di T e radioterapia con una dose media di irradiazione di 63 Gy solo nel 52% dei pazienti (monolaterale nel 69% e bilaterale nel 31%). La percentuale di recidive su N globale è stata a 10 anni: per i T1 il 7%, T2 5%, T3 12%, T4 16%. Nel gruppo trattato con radioterapia sul collo (52% dei casi) la percentuale di recidive su N è stata prossima allo 0. Gli Autori concludono che l'irradiazione profilattica riduce (o azzerà) il rischio di recidiva su N nei colli cN0 all'esordio clinico. In realtà quindi l'alternativa della radioterapia elettiva sul collo come estensione dei campi dell'irradiazione sul letto operatorio appare condivisibile. Per tali motivi, alla luce della necessità di un'accurata diagnosi istologica (ottenibile solo dopo l'intervento) il più attuale orientamento, in assenza dei fattori di rischio già identificati, è quello di trattare il collo cN0 con la radioterapia. Bisogna comunque tenere in considerazione che non esistono dati statistici che comparino l'efficacia dello svuotamento elettivo del collo verso la radioterapia elettiva nel controllo delle metastasi occulte cervicali. Mentre l'impatto della radioterapia post operatoria tanto sull'incidenza di recidive locoregionali che sulla sopravvivenza globale è marcato²³.

Personalmente riteniamo che in caso di tumori della ghiandola parotide, conosciuti anche gli altri fattori di rischio, lo svuotamento del collo sia indicato nelle forme ad alto grado, seguito da trattamento radioterapico.

Viceversa le forme a basso grado possono seguire semplicemente il follow up. Qualora gli altri fattori di rischio non siano ben chiari, anche le forme T1-2 con una citologia sospetta per malignità, dovrebbero eseguire uno svuotamento del collo e successivi eventuali trattamenti una volta avuta la conferma istologica. Lo svuotamento in linea di massima dovrebbe comprendere i livelli I-II-III in caso della ghiandola sottomandibolare e/o sottolinguale.

In caso che il tumore invece origini dalla ghiandola parotide, i livelli da trattare chirurgicamente dovrebbero essere: Ib, IIa, Ib, III, IV, Va. In caso, invece, di una neoplasia a partenza da una ghiandola salivare minore, il tipo di svuotamento dipenderà dal sito di origine, tenendo presente che esistono alcuni fattori che influenzano la probabilità di metastatizzazione linfatica di un tumore a partenza da una ghiandola salivare minore.

In conclusione in caso di N+ è sempre indicato lo svuotamento del collo (radicale e/o radicale modificato), come nei casi T3-4 N0 in cui lo svuotamento profilattico del collo deve essere eseguito.

Nei casi in cui l'esame pre-operatorio (citologico o core) consenta di conoscere l'istologia, nei casi T1-2 N0 in genere è consigliabile esame estemporaneo del livello II seguito da linfadenectomia radicale modificato in caso di risultato positivo piuttosto che uno svuotamento elettivo.

In ogni caso qualora all'esame istologico definitivo risultasse un tumore ad alto rischio con, in aggiunta, fattori di rischio importanti per metastasi linfonodali, la radioterapia sul T e sull'N deve essere presa in considerazione. Le opzioni terapeutico inoltre previste sono: in caso di T1-4 N+ svuotamento radicale modificato con sacrificio del muscolo sternocleidomastoideo e radioterapia sul T e sull'N.

In caso di T1-2 N0 di basso grado e senza altri fattori di rischio è previsto uno svuotamento selettivo o una asportazione dei linfonodi del II° livello con esame estemporaneo che se positivo pone indicazione a procedere ad uno svuotamento radicale modificato che a sua volta qualora all'esame istologico definitivo risultasse N+ porrebbe indicazione ad eseguire anche una radioterapia adiuvante.

Bardwil, 1967	No svuotamento profilattico del collo Svuotamento selettivo del II livello in tutti i casi
Johns, 1980	T1 -T2 No svuotamento profilattico (T ad alto grado: radioterapia post-operatoria) T3 -T4 svuotamento profilattico del collo e radioterapia post - operatoria
Byers, 1982	Svuotamento del II livello in tutti i casi
Spiro, 1989	Svuotamento profilattico nei tumori ad alto rischio (anaplastico, carcinoma squamoso, alto grado)
Armstrong, 1992	Svuotamento profilattico o radioterapia postoperatoria per i tumori ad alto rischio
Califano, 1993	Svuotamento profilattico nei tumori ad alto rischio (mucoepidermoide, anaplastico, carcinoma squamoso)
Ball, 1995	Svuotamento del collo in caso di tumori ad alto grado con positività confermata estemporaneamente al II livello
Frankenthaler, 1991	No svuotamento profilattico. Radioterapia nei tumori ad alto rischio
Kelley et Spiro, 1996	Svuotamento profilattico nei tumori maggiori di 4 cm o ad alto grado
Zbaren, 2003	Svuotamento profilattico in tutti i casi
Stennart, 2003	Svuotamento profilattico in tutti i casi
Kormaz, 2002	Biopsia estemporanea sui livelli I-II, se positiva dissezione del collo (T ad alto grado: radioterapia post-operatoria)
Herman, 2012	Svuotamento profilattico per tumori < 4 cm e nei tumori ad alto rischio
Stenner, 2012	Svuotamento profilattico in tutti i casi (70 T1-2)
Nobis, 2014	Svuotamento profilattico fortemente suggerito (pN+39%)
Lau, 2014	Svuotamento profilattico (pN+ 21%)

Tab. 1: Il trattamento del collo nei casi N0 secondo diversi Autori²¹.

In caso di T1-2 N0 di alto grado senza altri fattori di rischio, invece, l'indicazione è uno svuotamento elettivo del collo seguito da radioterapia su N, se positivo all'esame istologico definitivo. Infine, in caso di T3-4 N0 di qualunque grado o con qualsivoglia ulteriore fattore di rischio l'indicazione è uno svuotamento elettivo seguito da radioterapia sul N qualora fosse positivo all'esame istologico definitivo.

In definitiva sarebbe opportuno, anche in assenza di una evidenza definitiva in letteratura, che nei tumori voluminosi (T3 e T4) e/o a istologia sfavorevole, per i quali è ragionevole il trattamento elettivo, l'aggiunta dello svuotamento profilattico poco peggiori la morbilità, in una bilancia di costo-benefici drammaticamente segnata dalla bassa probabilità di sopravvivenza, consentendo viceversa di conoscere il reale stato linfonodale, con più del 30% di probabilità di pN+, per meglio guidare la pianificazione del trattamento adiuvante in termini di dose e campi di irradiazione. Nel caso di tumori piccoli la biopsia linfonodale al II livello con esame estemporaneo appare semplice e perseguibile. Dopo la conferma di negatività anche all'esame definitivo ed in assenza di fattori prognostici negativi il caso può essere inserito in follow-up.

Conclusioni

Il trattamento dei linfonodi cervicali nei tumori maligni delle ghiandole salivari, il comportamento da adottare può essere così sintetizzato:

1.T1-T2 N0 a basso grado di malignità è consigliabile lo svuotamento selettivo del II livello esame istologico estemporaneo, se positivo svuotamento e radioterapia, se negativo follow-up. Tenendo presente che in caso di up - grading post-operatorio definitivo per fattori di rischio, si dovrebbe procedere con la radioterapia post- operatoria su T e su N.

2.In caso di T1-T2 N0 a alto grado di malignità e T3-T4 N0 è consigliabile lo svuotamento e radioterapia anche su N se pN+.

3. Mentre ogni T N+ deve eseguire svuotamento e radioterapia.

In assenza di sufficiente evidenza, considerato il peggioramento prognostico della presenza di metastatizzazione linfonodale regionale, questo comportamento appare prudente e cautelativo anche nei casi senza evidenza clinica di metastasi linfonodali considerando che la comparsa di una recidiva su N spesso è preludio ad una prognosi infausta.

Bibliografia

1. Alphas HH, Eiseleb DW, Westra WH. The role of fine needle aspiration in the evaluation of parotid. Masses Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 14:62-66. 2006.
2. Layfield LJ, Gopez E, Hirschowitz S. Cost Efficiency Analysis for Fine-Needle Aspiration in the Workup of Parotid and Submandibular Gland Nodules. Diagn Cytopathol. 2006;34:734-8.
3. Cermik TF, Mavi A, Acikgoz G, Houseni M, Dadparvar S, Alavi A, FDG PET in Detecting Primary and Recurrent Malignant Salivary Gland Tumors Clin Nucl Med 2007;32: 286-291.
4. Regis de Brito I Santos, Kowalski LP, Cavalcante de Araujo V, Flavia Logullo A, Magrin J. Multivariate analysis of risk factors for neck metastases in surgically treated parotid carcinomas. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2001;127:56-60.
5. Bhattacharyya N, Fried MP. Nodal metastasis in major salivary gland cancer: predictive factors and effects on survival. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2002;128:904-8.
6. Da Cruz Perez DE, de AbreuAlves F, Nishimoto IN, de Almeida OP, Kowalski LP. Prognostic factors in head and neck adenoid cystic carcinoma Oral Oncology 2006 42 139146.
7. Fu KK, Leibel SA, Levine ML. Carcinoma of the major and minor salivary glands: analysis of treatment results and sites and causes of failures Cancer 1977 40 2882-2890.
8. Lewis JE, Olsen KD, Sebo TJ. Carcinoma ex pleomorphic adenoma: pathologic analysis of 73 cases Hum Pathol 2001 32: 596-604.
9. Terhaard CH et al. Salivary gland carcinoma: independent prognostic factors for locoregional control, distant metastases, and overall survival: results of the Dutch head and neck oncology cooperative group. Head Neck. 2004 Aug;26(8):681-92; discussion 692-3.
10. Eneroth CM. Facial nerve paralysis: a criterion of malignancy in parotid tumors Arch otolaryngol 1972; 95:300-4.
11. Koide C, Imai A, Nagaba A, Takahashi T. Pathological findings of the facial nerve in a case of facial nerve palsy associated with benign parotid tumor. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1994;120:410-2.
12. Frankenthaler RA, Luna MA, Lee SS, Ang KK, Byers RM, Guillaumondegui OM, Wolf P, Goepfert H. Prognostic variables in parotid gland cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1991;117:1251-6.
13. Poulsen MG, Pratt GR, Kynaston B. Prognostic variables in malignant epithelial tumors of the parotid Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992;23:327-332.
14. Byers RM. The use of postoperative irradiation its goals and 1978 attainments. Laryngoscope 1979 Apr;89(4):567-72.
15. Molinari R, G.L.O.C.C. (Gruppo di Lavoro per l'Oncologia Cervico Cefalica) fattori prognostici e programmazione nei tumori epiteliali maligni della parotide. 1998; Thawley SE, Panje WR. Comprehensive management of head and neck tumors: tumors of the salivary gland. WB Saunders Company, 1987.
16. Harrison L. Postoperative radiation therapy for major salivary gland malignancies. J Surg Oncol. 1990 Sep;45(1):52-5.
17. Kelley DJ, Spiro RH. Management of the neck in parotid carcinoma. Am J Surg 1996;172:695-7.
18. Lloyd S, Yu JB, Ross DA, Wilson LD, Decker RH. A prognostic index for predicting lymph node metastasis in minor salivary gland cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76:169-175.
19. Kelley DJ, Spiro RH. Management of the neck in parotid carcinoma. Am J Surg 1996;172: 695-7.
20. Vander Poorten VLM, Balm AJM, Hilgers FJM. Management of cancer of parotid gland. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2002;10:134-144.
21. Medina JE. Neck dissection in the treatment of cancer of major salivary glands, Otolaryngol Clin North Am 31 (1998), pp. 815-822.
22. Chen AM. Patterns of nodal relapse after surgery and postoperative radiation therapy for carcinomas of the major and minor salivary glands: what is the role of elective neck irradiation? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 Mar 15;67(4):988-94.
23. Zbiiren P, Nuyens M, Caversaccio M, Greiner R, Stauffer E. Postoperative radiation therapy for T1 and T2 primary parotid carcinoma: Is it useful? Otolaryngology-Head and Neck Surgery (2006) 135, 140-143.

Riabilitazione polmonare e fonatoria dopo laringectomia totale

Ylenia Longobardi

Policlinico Universitario A. Gemelli –Università Cattolica del Sacro Cuore, Istituto di ORL– UOS Foniatria

Riabilitazione Polmonare

In seguito ad intervento di laringectomia totale (LT) la completa disconnessione tra alte e basse vie aeree determina la netta interruzione di tutte le attività di condizionamento (riscaldamento, umidificazione, filtraggio) dell'aria inspirata. Tale condizione comporta inevitabili conseguenze per la fisiologia polmonare, la funzionalità respiratoria e le condizioni fisiche e psicologiche dei pazienti laringectomizzati. Nei soggetti sani l'aria entra a contatto con le vie aeree inferiori, dopo essere transitata completamente attraverso le vie aeree superiori, ottenendo così una temperatura e umidità media di circa 36-38 °C e 98%-100% rispettivamente. In seguito a laringectomia totale, le caratteristiche di temperatura ed umidità dell'aria esterna non subiscono variazioni e si mantengono pressoché costanti nel passaggio attraverso lo stoma.¹⁻² L'aria, pertanto, raggiunge un massimo di 27° C e un grado di umidità pari al 50% con conseguenti alterazioni a carico della musoca dell'albero tracheo-bronchiale.

Uno studio condotto tramite biopsie a carico della mucosa bronchiale di pazienti laringectomizzati, ha mostrato che solo nel 13% dei casi è possibile osservare una mucosa respiratoria con un fenotipo “normale”, mentre nei restanti casi si riscontrano importanti alterazioni di vario tipo dell'epitelio respiratorio (iperplasia delle cellule basali, metaplasia squamosa e vari gradi di displasia).³

Tali variazioni comportano un aumento delle affezioni a carico dell'albero tracheo-bronco-polmonare di varia entità (*tracheiti catarrali/purulente/crostose; polmoniti acute; riacutizzazioni di BPCO*) con necessità di trattamenti farmacologici più o meno prolungati e una durata che può variare dai 10 giorni alle 3 settimane.⁴

L'incidenza e la gravità dei sintomi respiratori dopo laringectomia totale, nonché la loro influenza sulla vita quotidiana dei pazienti sono stati oggetto di numerosi studi. L'espettorazione frequente, la tosse, la frequente necessità di pulizia del tracheostoma sono i sintomi maggiormente riferiti dai pazienti e spesso correlati con diversi aspetti della vita quotidiana, tra cui la stanchezza, l'insonnia, la perdita dei contatti sociali e il disagio psicologico.

La riabilitazione polmonare ha come principali obiettivi la significativa riduzione della sintomatologia polmonare, l'aumento dell'attività muco-ciliare, la riduzione del rischio di infezioni virali e batteriche, la riduzione di broncopatie respiratorie.

Numerosi autori hanno studiato gli effetti secondari di una riabilitazione polmonare effettuata attraverso l'uso di scambiatori di calore e umidità (HME) riscontrando un netto miglioramento della qualità della vita dei pazienti ed una netta diminuzione dei loro disturbi polmonari già dalla seconda settimana di trattamento.⁵⁻⁶

I presidi utilizzati per tale riabilitazione sono:

- dischi adesivi di materiale idrocolloide
- filtri stomali HME ad alta resistenza per la notte o i momenti di ridotto sforzo fisico
- filtri stomali HME a bassa resistenza per il giorno o i momenti di aumentato sforzo fisico
- cannula in silicone morbido nel caso in cui il tracheostoma del paziente non sia ancora stabile

Secondo il protocollo adottato presso la Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli la riabilitazione polmonare può essere intrapresa in X-XII giornata post-operatoria, in seguito al decannulamento del paziente e alla rimozione del sondino naso-gastrico. Tale riabilitazione dovrebbe essere proposta a tutti i pazienti laringectomizzati siano essi portatori di protesi tracheo-esofagea o meno. Dischi adesivi (o cannule tracheali morbide in silicone) e filtri stomali devono essere indossati giorno e notte e sostituiti quotidianamente. Lo scambiatore HME è mono-uso e deve essere sostituito ogni mattina.

Riabilitazione fonatoria

Una delle conseguenze più invalidanti della laringectomia totale è la perdita della voce; il ripristino della funzione comunicativa verbale pertanto rappresenta uno degli obiettivi più importanti della riabilitazione post-intervento. A tal fine possono essere utilizzate tre opzioni riabilitative: il *laringofono*, che sfrutta una sorgente di suono esterna; la *voce esofagea* e la *voce tracheo-esofagea*, che sfruttano due diverse sorgenti di energia e la stessa sorgente interna di suono.

La possibilità di fonare a breve distanza di tempo dall'intervento chirurgico, la più rapida acquisizione di un parlato fluente, la più alta percentuale di successo (80%-100%) e, soprattutto, la miglior qualità vocale in termini di intelligibilità, parametri acustici, frequenza fondamentale, intensità e durata fonatoria rendono la protesi tracheo-esofagea (PTE) il “*gold standard*” della riabilitazione del paziente laringectomizzato⁷.

Le procedure di gestione ed utilizzo della PTE rientrano, pertanto, nell'ambito della pratica quotidiana di logopedisti con esperienza e formazione specialistica in tale settore.

Per produrre la voce tracheo-esofagea è innanzitutto necessario realizzare, simultaneamente o sequenzialmente all'intervento di laringectomia totale, una fistola tra trachea ed esofago ed inserire in quest'ultima una protesi provvista di meccanismo a valvola unidirezionale.

La voce tracheo-esofagea è prodotta sfruttando la stessa struttura vibrante utilizzata per l'emissione della voce esofagea, ovvero il segmento faringo-esofageo. La sorgente di energia delle due voci, invece, è differente. Infatti, a differenza della voce erigmo fonica che si serve del serbatoio di aria esofageo, la voce tracheo-esofagea utilizza il flusso aereo espiratorio polmonare.

Al posizionamento della protesi tracheo-esofagea deve sempre seguire la terapia logopedica.

Il percorso riabilitativo prevede in un primo momento l'approfondimento del meccanismo di produzione della voce e delle corrette manovre di pulizia e gestione del tracheostoma e della protesi. I pazienti, inoltre, devono essere istruiti al corretto utilizzo dei dispositivi di fissaggio (dischi adesivi, cannule tracheali in silicone) e di occlusione stomale (scambiatori di calore e umidità HME).

La riabilitazione fonatoria ha come obiettivo un precoce ripristino della funzionalità comunicativa e prevede esercizi di coordinazione tra il respiro e l'occlusione digitale dello stoma, produzione di vocalizzi e di serie automatiche.

La prima occlusione è effettuata dal logopedista mentre il paziente produce un sospiro sonoro. Successivamente il paziente sarà istruito circa la corretta postura e posizione del dito sul filtro stomale e l'adeguata pressione digitale necessaria alla fonazione⁸.

È fondamentale sottolineare al paziente che la nuova modalità di emissione vocale, così come nella voce laringea, è strettamente legata all'uso dell'aria espiratoria proveniente dai polmoni; se il paziente produce sonorità esofagea in modo automatizzato, dovrà necessariamente essere inibito il meccanismo di rifornimento d'aria precedentemente acquisito.

La riabilitazione logopedica del paziente protesizzato è indispensabile al fine di poter sfruttare al meglio le potenzialità della protesi e di consentire al paziente stesso di ottenere un'emissione vocale fluida, di buon volume, esente da rumori parassiti e caratterizzata da una buona prosodia.

Inoltre, un obiettivo importante della riabilitazione è l'utilizzo precoce della valvola automatica che consente la fonazione a mani libere. L'impossibilità di parlare durante lo svolgimento di un'attività manuale, infatti, è spesso annoverata come svantaggio della riabilitazione protesica post laringectomia totale.

Bibliografia

1. Keck T, Leiacker R, Heinrich A, et al. *Humidity and temperature profile in the nasal cavity*. Rhinology 2000; 38: 167-171
2. McRae D, Young P, Hamilton J, et al. *Raising airway resistance in laryngectomees increases tissue oxygen saturation*. Clin Otolaryngol Allied Sci. 1996 Aug;21(4):366-8

3. Rosso M, Prgomet D, Marjanović K, et al. *Pathohistological changes of tracheal epithelium in laryngectomized patients*. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2014 Nov 16
4. Bartlett GJ, Dowell SF, Mandell LA, et al. *Practice Guidelines for the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults*. Clinical Infectious Diseases, Volume 31, Issue 2, 1 August 2000, Pages 347–382
5. Parrilla C, Minni A, Bogaardt H, et al. *Pulmonary Rehabilitation After Total Laryngectomy: A Multicenter Time-Series Clinical Trial Evaluating the Provox XtraHME in HME-Naïve Patients*. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2015 Mar 26
6. Hilgers FJM, Ackerstaff AH, Aaronson NK, et al. *Physical and psychosocial consequences of total laryngectomy*. Clin Otolaryngol 1990;15:421–5
7. Van Sluis KE, Van Der Molen L, Van Son JJH, et al. *Objective and subjective voice outcomes after total laryngectomy: a systematic review*. Eur Arch Otorhinolaryngol 2018; 275: 11-26
8. De Maddalena H. *The influence of early speech rehabilitation with voice prostheses on the psychological state of laryngectomized patients*. Eur Arch Otorhinolaryngol 2002; 259: 48-52

Radioterapia nel paziente oncologico dei distretti cervico-cefalici

M. Alessandro

S.C. Radioterapia Oncologica -Città di Castello, USL Umbria 1

La radioterapia è comunemente impiegata nel trattamento multidisciplinare dei tumori del distretto cervico-cefalico. Il trattamento radioterapico può essere utilizzato negli stadi precoci di malattia, in combinazione alla chemioterapia negli stadi più avanzati o per garantire la preservazione d'organo e dopo la chirurgia, come terapia adiuvante, per aumentare OS (overall survival) e LCR (controllo locoregionale). [1]

Mentre l'obiettivo di un trattamento curativo rimane una priorità, ottimizzare la qualità della vita minimizzando la tossicità per ogni paziente rappresenta una sfida a causa degli effetti avversi dovuti alle radiazioni.

Nel distretto testa-collo la complessa anatomia e l'irregolarità delle forme del bersaglio richiedono tecniche radianti evolute, lo sviluppo della radioterapia ad intensità modulata (IMRT) ha avuto un forte impatto su questo distretto corporeo sia per il potenziale miglioramento dei risultati oncologici sia riducendo la tossicità, favorendo il risparmio degli organi critici. [2]

In generale, gli stadi iniziali (cT1 e cT2 selezionati, cN0) dei tumori cervico-facciali possono essere trattati con chirurgia o in alternativa con radioterapia, ottenendo risultati sovrapponibili per alcune sottosedi, come ad esempio la laringe glottica.

Non esistono studi comparativi fra le due metodiche per i carcinomi dell'orofaringe e dell'ipofaringe, dove l'impiego dell'uno o dell'altro approccio è spesso condizionato dall'esperienza del Centro, dalla tecnologia presente e dalla sede di origine della lesione. Fa eccezione il carcinoma rinofaringeo, il cui approccio è principalmente non chirurgico (radioterapico o chemio-radioterapico).

La dose totale nei trattamenti radioterapici con intento radicale è 66-72 Gy con frazionamento convenzionale (1.8-2 Gy al giorno per 5 giorni a settimana), oppure per indicazioni molto selezionate può essere proposto un trattamento brachiterapico.

Per gli stadi III e IV l'opzione chirurgica è prevalente soprattutto nelle forme del cavo orale; negli ultimi anni, allo scopo di aumentare l'efficacia della radioterapia in termini di controllo locale e di sopravvivenza nelle forme localmente avanzate, l'integrazione di radioterapia (RT) e chemioterapia (CT) è stata testata, nei confronti della sola RT, in numerosi studi clinici randomizzati, utilizzando schemi di chemioterapia a base di platino con integrazioni sequenziali (CT seguita da RT o CT seguita dall'associazione CT+RT) o concomitanti (CT in concomitanza o alternata a RT). I migliori risultati, come evidenziato dalla meta-analisi del MACH-NC e dal successivo aggiornamento[3] sono stati ottenuti con il trattamento chemioradioterapico concomitante, indipendentemente dal tipo di frazionamento utilizzato, con un significativo vantaggio in termini di controllo loco-regionale e di sopravvivenza (+ 6.5% a 5 anni). Quando l'analisi viene limitata ai regimi contenenti platino, il vantaggio di sopravvivenza globale risulta superiore (+9.5% a 5 anni). Tale vantaggio si conferma in tutte le localizzazioni di tumore del distretto testa-collo e si raggiunge anche nell'integrazione postoperatoria.

Ovviamente, l'uso concomitante delle due metodiche è gravato da una maggiore tossicità acuta e cronica.

L'associazione concomitante di chemioterapia a base di cisplatino e radioterapia (anche a frazionamenti non convenzionali) dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione per il trattamento dei carcinomi squamosi cervico-cefalici in stadio localmente

avanzato (III e IVA-B), per pazienti con buon performance status e selezionando attentamente i pazienti con più di 70 anni.

La radioterapia postoperatoria, dopo intervento chirurgico radicale, ha dimostrato, rispetto a confronti storici, di ridurre significativamente il rischio di recidiva locale. I fattori di rischio maggiormente riconosciuti per recidiva locale sono i margini di resezioni positivi o "close" (definiti come inferiori a 5 mm), l'estensione extracapsulare delle localizzazioni linfonodali e l'interessamento linfonodale multiplo (rischio maggiore). Nella sottosede laringea il margine "close" può essere considerato quello

inferiore al mm, mentre per i tumori del cavo orale il margine “close” non sembra influenzare la prognosi in caso di malattia locale limitata e in assenza di localizzazioni linfonodi [4] Uno studio retrospettivo su un’ampia casistica di carcinomi del cavo orale ha proposto di porre a 3 mm il limite per la definizione di “close” [5].

Altri fattori di rischio meno rilevanti ma potenzialmente importanti sono lo stadio pT3-pT4 (escluso il pT3N0 della laringe glottica), l’infiltrazione perineurale, l’invasione linfo vascolare, il coinvolgimento del IV e V livello linfonodale per cavo orale ed orofaringe (rischio minore). Nei carcinomi del cavo orale fin dal 1993 alcuni autori avevano dimostrato che la profondità di infiltrazione della lingua peggiorava la prognosi [6]. Il concetto è stato successivamente ribadito [7-8] ed ora anche ufficialmente inserito nell’VIII edizione del TNM con modifica dello stadio di malattia sulla base della profondità di infiltrazione. Il peggioramento della prognosi sembrerebbe più legato ad un aumento della percentuale di ricadute linfonodali che di recidive locali. In presenza di fattori di rischio maggiori e minori è sempre indicata la RT postoperatoria [9].

Il trattamento chemioradioterapico concomitante è oggi considerato il trattamento post-operatorio standard in pazienti con margini positivi e/o estensione linfonodale extracapsulare, e con buon performance status.

Il cisplatino in monoterapia (giorni 1,22,43 della radioterapia) e l’associazione tra cisplatino (20 mg/mq giorni 1-5 e 29-33) e 5-fluorouracile (600 mg/mq giorni 1-5 e 29-33) sono due opzioni ugualmente valide, anche se l’uso del solo platino, al momento, è più consolidato. La dose totale di radioterapia varia a seconda delle aree considerate: 54-60 Gy sulle aree a basso rischio e 60-66 Gy sulle aree ad alto rischio e sul residuo tumorale microscopico (R1), 66-70 Gy in caso di residuo macroscopico (R2).

L’intervallo tra chirurgia ed inizio della RT dovrebbe essere inferiore o pari a 6 settimane. Il tempo fra chirurgia e completamento della RT adiuvante influisce sul controllo locoregionale e sulla sopravvivenza. I pazienti dovrebbero completare il trattamento RT entro le 12 settimane salvo complicanze postoperatorie che possono significativamente dilazionare l’avvio del trattamento con evidenti conseguenze sui risultati oncologici globali.

L’implementazione di terapie più aggressive per i tumori del distretto testa collo ha portato ad un sensibile miglioramento della prognosi di queste malattie così come ad una maggiore attenzione verso le conseguenze che le terapie hanno sulla qualità di vita di questi pazienti, particolarmente nel lungo termine.

Nonostante un significativo numero di pazienti continui a presentarsi alla diagnosi con malattia localmente avanzata (LA-SCCHN, Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck), tale da richiedere un approccio multimodale e aggressivo, la prognosi delle neoplasie squamose del distretto testa collo è sensibilmente migliorata rispetto ad un recente passato (secondo il database del SEER: Surveillance, Epidemiology and End-Results, si è registrato un aumento del tasso di OS dal 54,7% degli anni ’90 al 65,9% dei primi anni 2000, in parte anche per l’aumento dei casi di malattie HPV positive, a prognosi favorevole).

Risparmiare gli organi a rischio con strategie di preservazione basate sulla sempre più precisa e dettagliata definizione delle strutture anatomiche e fisiologiche sta diventando indispensabile nella pianificazione del trattamento radiante.

L’introduzione della **Radioterapia ad Intensità Modulata (IMRT)** ha contribuito ad una generale riduzione delle tossicità rispetto alle tecniche precedenti. La IMRT permette di ottenere piani di trattamento più conformati con una più ripida caduta del gradiente di dose e la possibilità di dare una dose tumoricida più elevata, pur non superando la dose soglia degli organi a rischio che possono trovarsi in stretta vicinanza del volume bersaglio, come per esempio la parotide, con conseguente ridotta tossicità (xerostomia) e miglioramento della qualità di vita [10-11]. L’ottimizzazione del planning radioterapico nelle tecniche volumetriche richiede una perfetta identificazione del target e degli OARs. La sola TC non sempre consente un imaging adeguato per cui è necessario ricorrere ad altre metodiche quali TC con mezzo di contrasto, o di imaging multimodale e funzionale (es. RM, PET/TC) eseguite, preferibilmente, nella stessa posizione di trattamento.

Un ulteriore contributo alla ottimizzazione dei trattamenti radioterapici è dato dall'implementazione della Radioterapia Guidata dalle immagini, definita dall'acronimo **IGRT (Image Guided Radiotherapy)**. Nel capitolo dell'IGRT sono comprese soluzioni tecniche differenti che, attraverso la visualizzazione diretta o indiretta del tumore, tramite l'acquisizione di immagini di verifica prima della seduta di trattamento, permettono di identificare, quantificare ed eventualmente correggere gli errori correlati al set-up e all'organ-tumor motion con una migliore ed accurata localizzazione del target, prerequisito essenziale per l'applicazione di tecniche radioterapiche conformazionali ad alto gradiente di dose. Attraverso la conoscenza delle incertezze geometriche l'obiettivo della IGRT è ottenere una maggiore conformità della dose erogata: la migliore accuratezza riduce il rischio del "geographic miss", limita la tossicità ai tessuti sani, permette la riduzione dei margini da CTV a PTV e consente l'attuazione di protocolli di "dose escalation".

Un'altra possibile modalità di intensificazione dei trattamenti radioterapici è quella di considerare i cosiddetti frazionamenti non convenzionali quali iperfrazionamento (maggior dose totale somministrata nello stesso tempo erogando due o anche tre frazioni più piccole al giorno), frazionamento accelerato (stessa dose, o leggermente minore, suddivisa in un maggior numero di frazioni settimanali, di solito 6 anziché 5) o una varia combinazione dei due, come ad esempio concomitant Boost o Simultaneous Integrated Boost.

L'Adaptive Radiotherapy (ART), cioè la rielaborazione del piano radioterapico in corso di trattamento a causa dei cambiamenti anatomici che si realizzano durante e a causa del trattamento stesso potrebbe contribuire a migliorare la qualità di vita del paziente riducendo gli effetti collaterali. Al momento i lavori a disposizione non permettono di trarre conclusioni certe sul preciso ruolo dell'ART nel migliorare la qualità di vita del paziente riducendo gli effetti collaterali, anche se sono in corso studi randomizzati a riguardo.

In virtù del miglior controllo locale di malattia, i regimi di trattamento sono diventati più aggressivi e una percentuale sostanziale di pazienti riporta tossicità tardiva grave: in particolare xerostomia e disfagia continuano ad essere importanti fonti di morbidità.

Pur rispettando i constraints di dose per le parotidi suggeriti dal QUANTEC, una percentuale non trascurabile di pazienti sviluppa xerostomia, che non è solo un effetto negativo fine a se stesso ma si ripercuote anche, e in senso negativo, su altre funzioni vitali come la deglutizione.

Probabilmente, la persistenza di una significativa xerostomia anche a seguito di trattamenti IMRT parotid sparing può essere dovuta anche a danno radio indotto delle ghiandole sottomandibolari (SMG) e delle ghiandole salivari minori disseminate nel cavo orale. Esistono diversi studi che documenterebbero l'efficacia di tecniche IMRT finalizzate a risparmiare le ghiandole sottomandibolari (SMG sparing), ma al momento non sarebbe prudente usarle in pazienti con rischio di recidiva di malattia nelle immediate adiacenze di tali ghiandole.

Alcuni lavori recenti, sia preclinici che clinici, consiglierebbero di prestare attenzione alle cellule salivari staminali, che sono localizzate, per quanto riguarda la parotide, a ridosso dei dotti principali. Un'irradiazione di quest'area specifica sarebbe responsabile di significativa riduzione dell'output salivare nel lungo termine (più che l'irradiazione di un determinato volume di ghiandola), per cui trattamenti che risparmino la sede delle cellule salivari staminali potrebbero ridurre significativamente il sintomo xerostomia.

La disfagia oltre a inficiare la qualità di vita rappresenta un importante e concreto rischio per il paziente potendo portare a inalazione (peraltro non sempre avvertita, per la concomitante alterazione dell'innervazione sensitiva locale) e a conseguente possibile polmonite ab ingestis. Tra i principali fattori implicati nella disfagia a lungo termine si annoverano la sede del tumore primitivo, l'età avanzata, e l'uso di chemioterapia.

Considerando la rilevanza clinica e sociale dei problemi legati alla deglutizione, molti radioterapisti hanno introdotto strategie di risparmio delle strutture deputate alla deglutizione, con tecniche di radioterapia ad intensità modulata (IMRT) o con trattamenti ad archi, come la Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT).

Bibliografia

1. Thariat J, Bruchon Y, Bonnetain F, Barillot I, Truc G, 5. Peignaux K, et al. Conservative treatment of early glottic carcinomas with exclusive radiotherapy. *Cancer Radiother.* 2004;8(5):288–96.
2. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, 6. • Morrison W, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(22):2091–8.
3. Pignon et al, *Radiother Oncol* 2009
4. Barry et al, *Head Neck* 2015
5. Nason et al, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009
6. Howaldt et al, *J Craniomaxillofac Surg* 1993
7. Hubert Low et al, *Head Neck* 2015
8. Ebrahimi et al, *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014
9. Rosenthal et al, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017
10. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(2):127–36
11. Kuang WL, Zhou Q, Shen LF. Outcomes and prognostic factors of conformal radiotherapy versus intensity- modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Clin Transl Oncol.* 2012;14(10):783–90.

Update sul Carcinoma del rinofaringe

A. Rocchi

Dipartimento di Oncologia, Ospedale di Foligno-USL Umbria 2

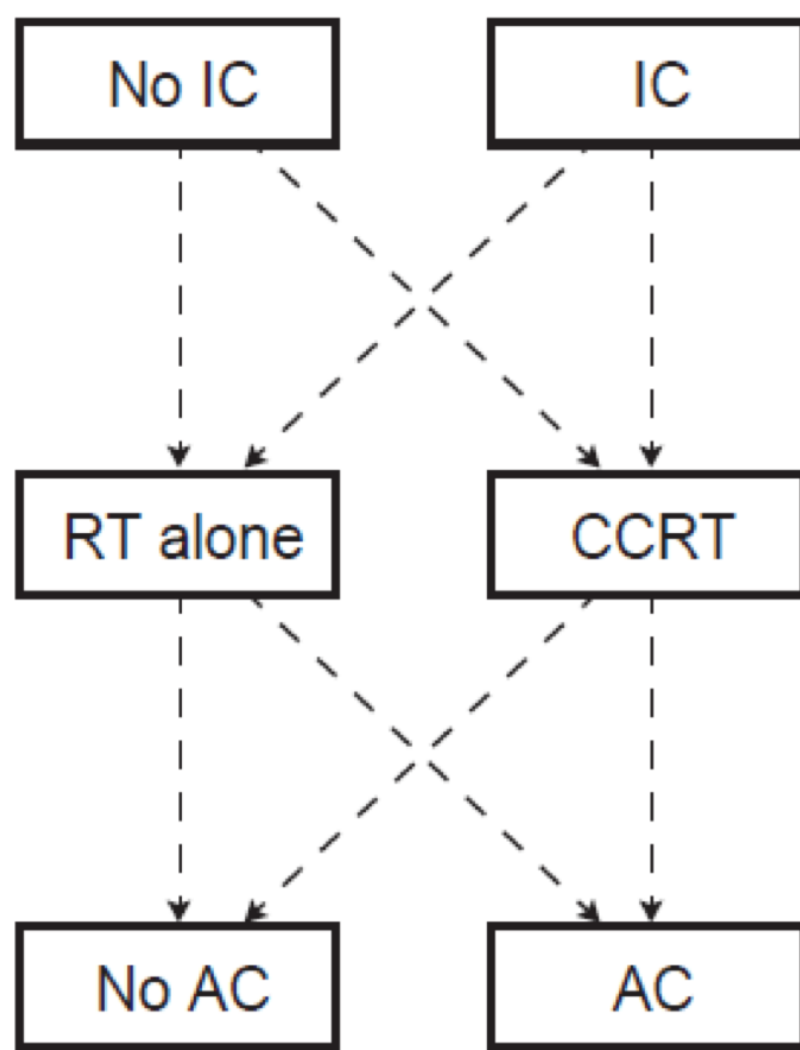
La radioterapia (RT) ha svolto il ruolo più importante e centrale nella terapia definitiva per i pazienti con carcinoma nasofaringeo allo stadio localizzato e localmente avanzato non metastatico. Tranne che nella fase iniziale (stadio I T1N0), l'aggiunta della chemioterapia sistemica alla RT è in genere raccomandata con comprovati benefici del miglioramento degli esiti clinici (incremento del 20% di sopravvivenza globale).

Esistono tre modi principali per combinare la chemioterapia sistemica e la RT rispetto alle sequenze temporali di ciascuna modalità. I modi di combinazione classici includono la chemioterapia di induzione (IC) (o neoadiuvante) prima della RT definitiva e la chemioterapia adiuvante (AC) dopo la RT definitiva. La terza modalità di combinazione, che è più recente e più popolare al giorno d'oggi, è la somministrazione simultanea di chemioterapia durante il corso RT (chemioradioterapia definitiva o CCRT). La logica teorica più importante dell'aggiunta di IC o AC alla RT locale definitiva è quella di aiutare a controllare le probabili micrometastasi a distanza, che spesso sono già presenti alla diagnosi anche se le più comuni metodiche di imaging non riescono a visualizzare, e sono al di fuori del controllo della sola RT locale. D'altra parte, la sinergia è la logica più importante e potente della CCRT, che di solito può migliorare il controllo locale del tumore con o senza migliorare il controllo delle micrometastasi a distanza. Oltre a questi tre modi classici, tuttavia, ci sono in totale otto varianti di combinazione di RT e chemioterapia, alcune delle quali sono state impiegate nel contesto della pratica clinica del mondo reale (Fig. 1).

Ci sono stati molti studi comparativi randomizzati di fase 3 (RCT) per indagare l'efficacia della IC o AC a RT da soli o CCRT. E, sulla base di questi studi, recentemente sono stati pubblicati numerosi importanti report di meta-analisi [1-11]. Le linee guida più recenti della National Comprehensive Cancer Network (NCCN) sul trattamento del carcinoma del rinofaringe di stadio II – IVb raccomandano vivamente gli studi clinici e elencano due opzioni di IC + CCRT e CCRT + AC come categoria 2a, mentre CCRT da solo come categoria 2b, rispettivamente. [13].

Numerose recenti e importanti relazioni di meta-analisi sul ruolo della chemioterapia aggiuntiva alla CCRT sono state brevemente riviste, nonostante la mole di dati, non è stato possibile trarre conclusioni solide e concrete. Ciò può essere dovuto all'eterogeneità della qualità delle prove incluse, ai metodi statistici impropri.

Oltre alla logica del miglioramento del controllo locale e a distanza, l'IC è stata applicata principalmente per ridurre il carico tumorale iniziale prima dell'applicazione della terapia locale definitiva. In altre parole, si potrebbe prendere in considerazione una terapia locale meno aggressiva se si ottiene una risposta favorevole all' IC.



Tuttavia, IC ha alcune insidie pratiche in questo aspetto.

In primo luogo, sebbene il tasso di risposta globale della chemioterapia sistemica aggiornata dovrebbe essere del 75% o addirittura superiore, una percentuale ancora significativa dei pazienti non ottiene una risposta favorevole dopo IC, che successivamente potrebbero avere minori possibilità di guarigione rispetto al CCRT iniziale. In secondo luogo, l'IC può frequentemente compromettere le condizioni generali dei pazienti, che spesso richiedono la modifica dei successivi schemi di trattamento: CCRT con dose di chemioterapia più bassa, omissione dei cicli di chemioterapia durante RT, o dose di RT inferiore rispetto a quanto inizialmente previsto, rispettivamente. Sebbene non tutte le pubblicazioni abbiano menzionato i dati sul rischio di effetti collaterali, i benefici clinici di IC (e AC) potrebbero essere raggiunti con il costo di effetti collaterali acuti e cronici più frequenti e più gravi. Terzo, che sembra il più importante per i radioterapisti, l'interpretazione dell'imaging post-IC diventa di volta in volta molto difficile. La delineazione target per la pianificazione RT non di rado viene confusa dai cambiamenti non previsti, esagerati e straordinari sugli studi di imaging post-IC. Se le lesioni tumorali grossolane iniziali non si riducono in modo concentrico, è ragionevole delineare il volume target con riferimento allo studio di imaging iniziale, al fine di non compromettere la probabilità locale di controllo del tumore. Ciò può portare a una delineazione del volume target non riuscita e indesiderata, attraverso la quale non è possibile prevedere a sua volta la riduzione delle morbidità correlate alla RT.

Sulla base dell'attuale revisione, il principale beneficio clinico che ci si può aspettare dall'aggiunta di IC sembra un miglior controllo di malattia (DC) senza un reale miglioramento della sopravvivenza globale (OS) [14]. Il ruolo di AC sembra più difficile da interpretare sulla base delle conclusioni incoerenti attraverso la metanalisi non di studi randomizzati ma studi multiistituzionali, sulla base della quale la CA ha contribuito al miglioramento del DC senza migliorare OS o il controllo locoregionale di malattia (LRC) [15].

Viceversa, la CCRT definitiva, a lungo considerata il gold standard del trattamento dei pazienti con carcinoma nasofaringeo localmente avanzato sulla base di uno studio clinico osservazionale condotto dal 2006 al 2013, dove sono stati analizzati gli esiti clinici di 159 pazienti affetti da carcinoma del rinofaringe e si è raggiunto un tasso di OS a 5 anni dell'89,6% [16]. Tra tutti i pazienti, l'85% ha ricevuto CCRT, nessuno ha ricevuto IC e circa un terzo ha ricevuto AC in aggiunta a CCRT, tuttavia l'aggiunta di AC non ha esercitato un contributo favorevole a nessun esito clinico. Vorrei speculare, sulla base di questi dati, che questi risultati non avrebbe potuto essere ulteriormente migliorato anche se IC o AC fossero stati aggiunti regolarmente al CCRT. Invece, la chemioterapia aggiuntiva, tuttavia, avrebbe potuto aumentare il rischio di effetti collaterali acuti e cronici. Nonostante i pro e i contro dell'IC, prenderei in considerazione l'aggiunta di IC prima di RT o CCRT in contesti clinici particolari occasionali, quando il tumore è molto voluminoso e si trova proprio adiacente alle strutture normali critiche, come il cervello, il tronco cerebrale o l'apparato ottico. Se si ottiene una risposta favorevole a seguito di IC, la successiva riduzione del volume target di RT diventerebbe fattibile, e quindi ci si potrebbero attendere effetti avversi meno gravi correlati alla RT.

Per natura, tutte le pratiche mediche hanno i potenziali benefici clinici e, allo stesso tempo, i potenziali effetti dannosi. Sia l'aggiunta di IC che / o AC devono essere naturalmente associate all'aumento del rischio di effetti avversi e al conseguente peggioramento della qualità della vita dei pazienti. E, allo stesso tempo, il costo e la durata del trattamento aumentati devono essere inevitabilmente sostenuti. Nella pratica medica, le questioni di costo, efficacia e valore dovrebbero essere attentamente valutate [17,18]. Il valore dovrebbe essere posto più dalla parte dei pazienti che dalla parte degli operatori sanitari. Il valore dovrebbe sempre includere gli esiti clinici, che solitamente includono esiti di sopravvivenza e problemi di qualità della vita.. È naturale che l'aggiunta di IC o AC a CCRT possa comportare non solo un aumento del rischio di tossicità sistemica, ma anche un aumento dei costi e della durata complessivi del trattamento. Anche se i risultati clinici immediati, che in genere includono LRC, DC e OS, sembrano apparentemente migliori in seguito all'aggiunta di IC o AC, una volta riscontrata la grave tossicità indesiderata, i pazienti dovrebbero soffrire della qualità della vita peggiorata per tutta la vita che necessita di sforzo e costi per il recupero e la riabilitazione. Pertanto, il loro uso deve essere attentamente determinato in base ai potenziali benefici nei principali risultati clinici (OS, PFS, LRC e DC) e ai potenziali effetti dannosi per i pazienti (effetti avversi, qualità della vita, durata e costi del trattamento) .Oltre al comprovato vantaggio della CCRT rispetto alla sola RT, non

sembrano esserci prove concrete a favore dell'aggiunta di routine di IC o AC a CCRT nella gestione dei pazienti con carcinoma nasofaringeo localmente avanzato, sulla base delle conclusioni eterogenee riportate da 11 meta-analisi pubblicazioni. Le questioni di rapporto costo-efficacia e valore devono essere attentamente valutate nel determinare la sequenza di trattamento effettiva. "Meno è di più" e il solo CCRT dovrebbe essere lo standard attuale per i pazienti con carcinoma del rinofaringe localmente avanzato.

Bibliografia

1. Blanchard P, Lee A, Marguet S, et al. Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2015;16:645–55.
2. Song Y, Wang W, Tao G, Zhou X. Survival benefit of induction chemotherapy in treatment for locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a time-to-event meta-analysis. *Oral Oncol.* 2015;51:764–9.
3. Tan TH, Soon YY, Cheo T, et al. Induction chemotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma treated with concurrent chemoradiation: a systematic review and metaanalysis. *Radiother Oncol.* 2018;129:10–7.
4. Wang M, Tian H, Li G, et al. Significant benefits of adding neoadjuvant chemotherapy before concurrent chemoradiotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget.* 2016;7:48375–90.
5. Chen YP, Guo R, Liu N, et al. Efficacy of the additional neoadjuvant chemotherapy to concurrent chemoradiotherapy for patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cancer.* 2015;6:883–92.
6. Chen YP, Tang LL, Yang Q, et al. Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy in endemic nasopharyngeal carcinoma: individual patient data pooled analysis of four randomized trials. *Clin Cancer Res.* 2018;24:1824–33.
7. Chen YP, Wang ZX, Chen L, et al. A Bayesian network metaanalysis comparing concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy, concurrent chemoradiotherapy alone and radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol.* 2015;26:205–11.
8. OuYang PY, Xie C, Mao YP, et al. Significant efficacies of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma by meta-analysis of published literature-based randomized, controlled trials. *Ann Oncol.* 2013;24:2136–46.
9. Yu H, Gu D, He X, Gao X, Bian X. The role of induction and adjuvant chemotherapy in combination with concurrent chemoradiotherapy for nasopharyngeal cancer: a Bayesian network meta-analysis of published randomized controlled trials. *Onco Targets Ther.* 2016;9:159–70.
10. Liu M, You W, Song YB, et al. The changing role of chemotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a updated systemic review and network metaanalysis. *Front Oncol.* 2018;8:597.
11. Ribassin-Majed L, Marguet S, Lee AWM, et al. What is the best treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma? An individual patient data network meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2017;35:498–505.
12. National Comprehensive Cancer Network . Plymouth Meeting, PA: National Comprehensive Cancer Network; c2019. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: head and neck cancers (Version 1.2019)
13. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#head-and-neck.
14. Song JH, Wu HG, Keam BS, et al. The role of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: a multi-institutional retrospective study (KROG 11-06) using propensity score matching analysis. *Cancer Res Treat.* 2016;48:917–27.
15. Ahn YC, Kim YS. Korean perspectives of nasopharynx cancer management. *Chin Clin Oncol.* 2016;5:28.
16. Lee H, Ahn YC, Oh D, Nam H, Noh JM, Park SY. Tumor volume reduction rate during adaptive radiation therapy as a prognosticator for nasopharyngeal cancer. *Cancer Res Treat.* 2016;48:537–45.
17. Porter ME. What is value in health care? *N Engl J Med.* 2010;363:2477–81.
18. Rawlins MD. Cost, effectiveness, and value: how to judge? *JAMA.* 2016;316:1447–8.

Sinonasal carcinomas (SNUC,SNAC,SNEC, ACC)

M. Scheibel

Dipartimento di Anatomia Patologica, Ospedale di Gubbio-Gualdo tadino,USL Umbria 1

Sinonasal carcinomas are an uncommon group of tumors responsible for less than 1% of cancer deaths in the United States.(1) A marked left-sided preponderance has been noted for ethmoid tumors, suggestive of an exogenous pathogenesis.(2) An occupational group known to be at an increased risk is nickel refiners. Studies from Europe, Australia, and North America have shown that another profession at risk is that of woodworkers, with most of the tumors in this group being adenocarcinomas.(3–6) In contrast to sinonasal papilloma, only a small minority of the carcinomas of this region that have been investigated for evidence of HPV infection have yielded positive results; most of these positive cases are of the cylindrical cell carcinoma type.(7) They lack evidence of EBV infection, regardless of their histologic subtype.(8)

Location and Spread

Intranasal carcinomas occur more commonly in the vestibule and lateral wall and only rarely in the septum.(9–11) In one series of paranasal sinus tumors, 76% occurred in the ethmoid sinus, 16% in the sphenoid sinus, and 2% in the frontal sinus.(2) Sinonasal carcinomas often are diagnosed late in their course, when extensive bone destruction is already present. Intranasal tumors may extend into the medial wall of the antrum, ethmoid sinuses, orbit, anterior skull bone, and upper lip. Tumors of the infrastructure of the maxillary sinus spread inferiorly into the alveolar process or gingivobuccal sulcus, anteriorly into the soft tissues of the cheek beneath the zygoma, or medially into the nasal cavity and hard palate. Those of the suprastructure may extend superiorly and medially into the orbit, ethmoid sinus, and cribriform plate; posterolaterally into the pterygoid space, sphenoid sinus, or base of the skull; anterolaterally into the zygoma; or posterolaterally into the infratemporal fossa.

Microscopic Features

Conventional squamous cell carcinoma (the term often preceded by the qualifier *keratinizing*) is the most common microscopic type of sinonasal carcinoma, as already shown in the monumental study by Ringertz in 1938.(3) Most of the cases are high-grade lesions, with varying degrees of keratinization .(4)

Nonkeratinizing squamous cell carcinoma (transitional; cylindrical; schneiderian) carcinoma is closely related to conventional squamous cell carcinoma. The cells have scant cytoplasm imparting a basaloid appearance of typically have occasional keratin pearl formation. The differential diagnosis of keratinizing and nonkeratinizing squamous cell carcinoma also includes the sometimes bizarre atypical epithelial changes that can develop following chemotherapy. (6)

Verrucous carcinoma, basaloid squamous cell carcinoma, and sarcomatoid carcinoma (spindle cell carcinoma, carcinosarcoma) are three types of malignant tumor that have been rarely observed in the sinonasal region. They are similar in all regards to their more common counterparts in the upper digestive tract and larynx.

Adenocarcinomas (SNAC) of the sinonasal tract can be of salivary gland type or of non-salivary gland type. The latter are divided into intestinal type and nonintestinal type. Adenocarcinoma without a specific salivary gland pattern usually arises on the middle turbinate or in the ethmoid sinus and from there extends laterally into the orbit and upward into the anterior cranial fossa. These tumors may arise from the surface epithelium (the majority) or from the subjacent seromucous glands.(7,8) Microscopically, nonintestinal-type adenocarcinomas show a wide range of differentiation and patterns, most of them having a well-differentiated seromucinous composition and tubulopapillary architecture.(8,9) These low grade adenocarcinomas can be distinguished from benign mimics by the lack of a myoepithelial layer, presence of infiltrative growth, and complex growth pattern. High-grade nonintestinal-type adenocarcinomas more often have a solid growth pattern with marked nuclear atypia, necrosis, and high mitotic activity. Intestinal-type sinonasal adenocarcinomas have an appearance strongly reminiscent of colorectal carcinoma or adenoma, including the presence of goblet cells. (10–13) Others resemble small intestinal mucosa, with the formation of resorptive, goblet, Paneth, and neuroendocrine cells.(14) In rare

cases the latter component is present in the form of atypical carcinoid, resulting in the formation of a composite neoplasm. Tumors that resemble colonic adenomas are considered well differentiated and those that resemble typical colorectal adenocarcinoma are considered moderately differentiated. Those with a solid growth pattern are considered poorly differentiated. Finally, some tumors are considered mucinous if they resemble mucinous colorectal adenocarcinoma or if they have a signet ring cell morphology. The morphologic similarities between colorectal adenocarcinoma and sinonasal intestinal-type adenocarcinomas are matched immunophenotypically (with positivity for CK20, CDX2, villin, and MUC2)(15) but usually not at the molecular level in terms of *KRAS* and *TP53* abnormalities. Sinonasal adenocarcinomas are locally aggressive tumors, with a propensity for local recurrence. Lymph node metastases are rare. Low-grade (well-differentiated) tumors typically have an indolent course, whereas high-grade tumors have a very poor outcome.

Small cell neuroendocrine carcinoma (SNEC) has a morphologic, immunohistochemical, and ultrastructural appearance similar to that of its pulmonary homolog.(17) The substances detected immunohistochemically in the tumor include synaptophysin, chromogranin, CD56, neuron-specific enolase, neurofilaments, and cytokeratin. Main differential diagnosis is with undifferentiated (anaplastic) carcinoma and with olfactory neuroblastoma.

Sinonasal undifferentiated (anaplastic) carcinoma (SNUC) of the nasal cavity or paranasal sinuses is characterized microscopically by nests, trabeculae, and sheets of medium-sized cells having a high mitotic rate, extensive necrosis, and prominent vascular invasion. (18) SNUC does not show evidence of neuroendocrine, squamous, or glandular differentiation. SNUC express simple keratins (CK7, CK8, and CK19) but are negative for complex keratins (CK14 and CK5/6) and neuroendocrine markers. They present in adults as locally advanced sinonasal or skull-based tumors and are associated with a median survival of under 2 years.

NUT midline carcinoma accounts for a proportion of cases conventionally diagnosed as SNUC; the diagnosis has to be confirmed by immunostaining with a NUT-specific antibody or by molecular techniques.

Treatment and Prognosis

The recommended treatment for most sinonasal carcinomas is a combination of surgery and radiation therapy with or without chemotherapy. The 5-year survival rates with this modality have been in the neighborhood of 60%. Relapse occurs almost always within 2 years after the initial treatment. As usual, the most important prognostic factor is tumor stage. In a multivariate analysis of a large retrospective cohort, extension to the pterygomaxillary fossa and invasion of the dura remained independent prognostic factors.

Histology-wise, it would seem that adenocarcinoma carries a slightly better prognosis than squamous cell carcinoma. As mentioned, among the adenocarcinomas, there is a relationship between degree of differentiation and prognosis. Tubulopapillary tumors showing minimal atypia run an indolent clinical course. (11)

The prognosis of high-grade adenocarcinoma, SNUC, and NUT midline carcinoma are extremely poor.(18)

Salivary Gland Tumors

Tumors of minor salivary gland origin occur in the nasal cavity as well as in the sinuses but much less commonly in the nasopharynx. Their relative frequency conforms to the density and distribution of the seromucous (salivary gland type) glands of the region—hence their predilection for the nasal (septum and turbinates) or ostial regions.(19) Of the paranasal tumors, the majority are found in the maxillary sinus antrum. Of 37 cases reviewed by Rafla, 21 were in the antrum, 9 in the ethmoid, 5 in the nasal fossa, and 2 in the sphenoid. Most tumors of the paranasal sinuses are malignant; **adenoid cystic carcinoma (ACC)** is the most common variety. Like its more common counterpart in the major salivary glands, this tumor may undergo dedifferentiation. Grossly, it usually has a solid appearance and an infiltrative pattern of growth, although some examples can be well circumscribed.

Microscopically, the typical adenoid cystic carcinoma has a pattern described as *cribriform*: nests and columns of cells of rather bland appearance are arranged concentrically around glandlike spaces (“pseudocysts”) filled with homogeneous eosinophilic PAS-positive material or granular myxoid material. Most of these are not true glandular spaces; they represent instead extracellular cavities containing

reduplicated basal lamina material and mucin produced by the tumor cells. Small true glandular lumina are also formed. Indeed, identification of *both* pseudocysts and true glandular lumina is required to make a diagnosis of adenoid cystic carcinoma. The rare small glandular lumina are lined by a monolayer of eosinophilic epithelial cells. These are surrounded by varying amounts of small myoepithelial cells with scant cytoplasm and hyperchromatic, angulated nuclei. This tumor has a remarkable tendency for invasion of perineurial spaces, to the degree that the diagnosis of adenoid cystic carcinoma should be questioned if an adequate sample taken from the periphery of the tumor does not exhibit this feature.

Some adenoid cystic carcinomas have a predominantly *tubular* pattern of growth, whereas others are mainly *solid* and yet others (exceptionally rare) are *sclerosing*. The solid pattern is characterized by overgrowth of the epithelial (glandular) component and frequently displays more mitotic activity with increased cytologic atypia with or without small foci of necrosis. Combined patterns of growth are common, whether in the original tumor or in the recurrences.(20)

Immunohistochemically, the tumor cells located in recognizable duct structures express a phenotype similar to that of the intercalated duct (positive for keratin, CEA, lysozyme, lactoferrin, α 1-antichymotrypsin, S-100 protein, and CD117 [c-KIT]), and those around pseudocysts have a phenotype suggestive of myoepithelial cell differentiation (positive for S 100 protein, p63, and actin and variably positive for keratin).

In contrast, diffuse S-100 protein staining would support a diagnosis of polymorphous low-grade adenocarcinoma over adenoid cystic carcinoma, whereas strong p63 staining would support the latter.

Because the prognosis of adenoid cystic carcinoma is greatly influenced by its pattern of growth, this feature has been used as a grading system.(21) In one series, the recurrence rate was 59% for the tubular tumors, 89% for the classic cribriform lesions, and 100% for the solid variety. In another series in which a somewhat similar grading system was used, the cumulative survival rates at 15 years were 39%, 26%, and 5%, respectively. The solid or anaplastic type of adenoid cystic carcinoma is associated with a higher incidence of metastases and a rapid clinical course. Based on these findings, adenoid cystic carcinomas can be graded as follows:

grade 1—tubular or mixed cribriform and tubular;

grade 2—pure cribriform or those with a solid component less than 30%;

grade 3—tumors with 30% or more solid component.

A behavior just as aggressive (if not more so) is to be expected in the rare instances in which a conventional adenoid cystic carcinoma undergoes dedifferentiation or high-grade transformation, an event that is accompanied by *TP53* gene mutation. Other factors that influence the prognosis of adenoid cystic carcinoma are stage (very important), presence of tumor at the margins, anatomic site, size of the primary lesion, degree of atypia, and lymph node metastases.

Adenoid cystic carcinomas frequently metastasize to the lungs. These metastases are usually silent, and it is not unusual to find multiple nodules in the chest x-ray film of a totally asymptomatic individual. Lymph node metastases are rare, at least at the time of the initial presentation; many of them seem to represent direct extension from the perinodal soft tissues rather than true embolic deposits.

In the treatment of adenoid cystic carcinoma, a radical surgical approach should be used, no matter how well differentiated the tumor appears under the microscope. Cures after tumor

recurrence are very difficult to achieve. Radiation therapy is rarely curative, but it may improve results when combined with surgery, and it may produce excellent temporary regression of inoperable recurrences.(22)

Several other types of salivary gland tumor have been reported in the sinonasal region, including **mucoepidermoid carcinoma**, **acinic cell carcinoma**, and **epithelial–myoepithelial carcinoma**, and **myoepithelioma**. Most are low-grade lesions, but local recurrence is a common event given the difficulty in obtaining tumor-free margins in this location. In contrast to the oral cavity, polymorphous low-grade adenocarcinomas are very uncommon in the sinonasal region.

References

1. Taxy JB. Squamous carcinoma of the nasal vestibule: an analysis of five cases and literature review. *Am J Clin Pathol.* 1997;107(6):698-703.
2. Cheng VS, Wang CC. Carcinomas of the paranasal sinuses: a study of sixty-six cases. *Cancer.* 1977;40(6):3038-3041.
3. Ringertz N. Pathology of malignant tumors arising in the nasal and paranasal cavities and maxilla. *Acta Otolaryngol.* 1938;27(suppl):1-405.
4. Batsakis JG, Rice DH, Solomon AR. The pathology of head and neck tumors: squamous and mucous-gland carcinomas of the nasal cavity, paranasal sinuses, and larynx, part 6. *Head Neck Surg.* 1980;2(6):497-508.
5. Osborn DA. Nature and behavior of transitional tumors in the upper respiratory tract. *Cancer.* 1970;25(1):50-60.
6. Westra WH, Holmes GF, Eisele DW. Bizarre epithelial atypia of the sinonasal tract after chemotherapy. *Am J Surg Pathol.* 2001;25(5):652-656.
7. Gnepp DR, Heffner DK. Mucosal origin of sinonasal tract adenomatous neoplasms. *Mod Pathol.* 1989;2(4):365-371.
8. Neto AG, Pineda-Daboin K, Luna MA. Sinonasal tract seromucous adenocarcinomas: a report of 12 cases. *Ann Diagn Pathol.* 2003;7(3):154-159.
9. Heffner DK, Hyams VJ, Hauck KW, Lingeman C. Low-grade adenocarcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Cancer.* 1982;50(2):312-322.
10. Barnes L. Intestinal-type adenocarcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Am J Surg Pathol.* 1986;10(3):192-202.
11. Franquemont DW, Fechner RE, Mills SE. Histologic classification of sinonasal intestinal-type adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1991;15(4):368-375.
12. McKinney CD, Mills SE, Franquemont DW. Sinonasal intestinal-type adenocarcinoma: immunohistochemical profile and comparison with colonic adenocarcinoma. *Mod Pathol.* 1995;8(4):421-426.
13. Sanchez-Casis G, Devine KD, Weiland LH. Nasal adenocarcinomas that closely simulate colonic carcinomas. *Cancer.* 1971;28(3):714-720.
14. Batsakis JG, Mackay B, Ordonez NG. Enteric-type adenocarcinoma of the nasal cavity. An electron microscopic and immunocytochemical study. *Cancer.* 1984;54(5):855-860.
15. Cathro HP, Mills SE. Immunophenotypic differences between intestinal-type and low-grade papillary sinonasal adenocarcinomas: an immunohistochemical study of 22 cases utilizing CDX2 and MUC2. *Am J Surg Pathol.* 2004;28(8):1026-1032.
16. Ortiz-Rey JA, Alvarez C, San Miguel P, et al. Expression of CDX2, cytokeratins 7 and 20 in sinonasal intestinal-type adenocarcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2005;13(2):142-146.
17. Perez-Ordóñez B, Caruana SM, Huvos AG, Shah JP. Small cell neuroendocrine carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Hum Pathol.* 1998;29(8):826-832.
18. Houston GD, Gillies E. Sinonasal undifferentiated carcinoma: a distinctive clinicopathologic entity. *Adv Anat Pathol.* 1999;6(6):317-323.
19. Matsuba HM, Spector GJ, Thawley SE, et al. Adenoid cystic salivary gland carcinoma. A histopathologic review of treatment failure patterns. *Cancer.* 1986;57(3):519-524.
20. Nascimento AG, Amaral AL, Prado LA, et al. Adenoid cystic carcinoma of salivary glands. A study of 61 cases with clinicopathologic correlation. *Cancer.* 1986;57(2):312-319.
21. Szanto PA, Luna MA, Tortoledo ME, White RA. Histologic grading of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. *Cancer.* 1984;54(6):1062-1069.
22. Cheuk W, Chan JK, Ngan RK. Dedifferentiation in adenoid cystic carcinoma of salivary gland: an uncommon complication associated with an accelerated clinical course. *Am J Surg Pathol.* 1999;23(4):465-472.

Indicazioni e limiti della chirurgia endoscopica nelle neoplasie naso-sinusalì

Mario Rigante

Università di Perugia – Istituto di Clinica Otorinolaringoiatrica

INTRODUZIONE

I tumori del naso e dei seni paranasali rappresentano una importante sfida a causa della estrema eterogeneità degli istotipi ed il conseguente trattamento. Il trattamento delle neoplasie nasosinusalì ha avuto una significativa evoluzione durante le ultime decadi grazie anche alla costituzione di team multidisciplinari. In tal senso la discussione collegiale di ciascun caso in un “tumor board” composto da otorinolaringoiatri, radiologi, oncologi, radioterapisti, neurochirurghi e oftalmologi consente di gestire il paziente in modo completo seguendolo in tutto il suo percorso diagnostico, terapeutico e di follow-up.

La chirurgia tradizionale è andata incontro negli anni a un miglioramento dei risultati in termini prognostici, impattando positivamente sulla sopravvivenza. Molto di questo miglioramento è da ricollegarsi alla introduzione di chirurgie ricostruttive e dalla maggiore esperienza acquisita e comprensione dei tumori maligni nel corso degli anni, grazie alle quali si è ottenuto un ottimo controllo della malattia e della qualità di vita anche in pazienti molto anziani.

I progressi tecnici e tecnologici hanno permesso di superare negli ultimi anni molti degli ostacoli associati all'applicazione della chirurgia endonasale alla base cranica rendendo gli approcci endoscopici endonasali parte integrante delle opzioni di trattamento delle patologie maligne del basicranio.

La tecnica endoscopica mininvasiva, nata negli anni '70 per il trattamento della patologia flogistica nasosinusalì (1-2), è oggi sempre più frequentemente utilizzata nel trattamento di patologie complesse che riguardano il distretto sinusale e le sedi adiacenti (basicranio e orbita) quali riparazione di fistole rinoliquorali, decompressione orbitaria, trattamento di adenomi ipofisari e di patologia nasosinusalì tumorale benigna (1,3,4).

Le prime esperienze pionieristiche nel trattamento endoscopico delle neoformazioni maligne nasosinusalì estese al basicranio sono relativamente recenti e risalgono alla fine degli anni '90 (5).

Nell'ultimo decennio poi, grazie al miglioramento della tecnica chirurgica ed all'evoluzione tecnologica sia in ambito chirurgico che radiologico, è stato possibile estendere le indicazioni all'utilizzo di questo approccio previa accurata selezione dei candidati a questa chirurgia con un approfondito studio dell'estensione del tumore nel pre-operatorio.

Le possibili applicazioni della tecnica endoscopica endonasale in ambito oncologico sono differenti:

- ✂ scopo curativo, in associazione o meno al trattamento chemioradioterapico, in pazienti con malattia completamente eradicabile
- ✂ chirurgia di salvataggio nelle recidive di neoplasie (anche nei tumori del rinofaringe)
- ✂ trattamento palliativo nei casi in cui il fine ultimo sia quello di migliorare la qualità di vita residua del paziente
- ✂ in associazione al trattamento esterno craniotomico, realizzando così un approccio combinato cranioendoscopico (1,5)

I **vantaggi** della tecnica endoscopica comprendono (6):

- ✂ la possibilità di evitare incisioni cutanee ed osteotomie
- ✂ una più breve durata dell'ospedalizzazione
- ✂ una minore morbidità
- ✂ la possibilità di evitare le retrazioni del parenchima encefalico che conseguono ad craniotomia esterna
- ✂ una migliore visualizzazione del campo operatorio e della neoplasia nella sua estensione grazie all'uso di endoscopi angolati che permettono di dominare al meglio la complessa anatomia nasosinusalì.

Le **controindicazioni** all'uso di questa tecnica chirurgica sono:

- ✖l'estensione laterale della lesione oltre il tetto dell'orbita
- ✖una massiva invasione dell'encefalo
- ✖una massiva infiltrazione delle vie lacrimali
- ✖l'interessamento della parete anteriore e della porzione laterale del seno frontale
- ✖l'infiltrazione delle pareti ossee del seno mascellare ad eccezione della parete mediale
- ✖l'infiltrazione del palato duro
- ✖l'erosione delle ossa nasali

I **limiti relativi** della chirurgia endoscopica che si prefigge intenti curativi sono (1,6,7):

- ✖Invasione vascolare (ICA, seno cavernoso)
- ✖invasione del chiasma ottico
- ✖Invasione fossa cranica posteriore
- ✖Tumore al di sotto di C2

I **limiti assoluti** della chirurgia endoscopica che si prefigge intenti curativi sono (6,7):

- ✖exenteratio orbitae
- ✖asportazione del palato duro
- ✖invasione cutanea
- ✖coinvolgimento anteriore e/o laterale del seno frontale
- ✖invasione del parenchima cerebrale
- ✖coinvolgimento della dura madre lateralmente al nervo ottico

Le **possibili complicanze** della chirurgia endoscopica comprendono (7):

- ✖complicanze sistemiche: sepsi
- ✖complicanze interessanti il sistema nervoso centrale: meningiti, ascesso cerebrale, pneumoencefalo, meningocele, meningoencefalocele, lesione dei nervi cranici
- ✖complicanze oftalmiche: ematoma retrorbitario, enfisema periorbitario, epifora, lesione del nervo ottico e dei muscoli extraoculari
- ✖sanguinamento: emorragie dei rami dell'arteria carotide interna, epistassi dopo rimozione dei tamponi nasali
- ✖sinechie turbinosettali e rinite crostosa
- ✖fistola rinoliquorale.

Tecniche chirurgiche

TECNICA ENDOSCOPICA CENTRIPETA MULTILAYER

Con questa tecnica codificata e standardizzata partendo dall'esperienza nella patologia neoplastica benigna delle Scuole di Varese e Brescia (2,7) le neoformazioni nasosinusalì possono essere asportate completamente nel rispetto dei criteri classici di radicalità oncologica (margini indenni).

Inizialmente utilizzata per l'asportazione in monoblocco per via nasale o trans-orale di tumori etmoidali in stadio iniziale T1, T2 nell'ultimo decennio le indicazioni si sono allargate consentendo il trattamento di casi selezionati anche in stadio T3, T4a e T4b.

A fare la differenza in tal senso sono stati fattori fondamentali tra cui:

- ✖l'utilizzo di uno strumentario endoscopico innovativo: trapani intranasali a stelo lungo, sistemi innovativi di lavaggio delle ottiche, strumenti motorizzati curvi e ferri a doppia curvatura
- ✖cavitazione della lesione con controllo dei margini di inserzione tumorale

- ✖rimozione con tecnica a “piecemeal”: cioè scomposizione della lesione e delle strutture anatomiche circostanti in frammenti asportabili dalle fosse nasali
- ✖esecuzione di biopsie multiple perilesionali analizzate al criostato che consentono di asportare un box chirurgico con margini indenni da malattia
- ✖acquisizione di una sempre maggiore manualità nell’uso dello strumentario endoscopico e standardizzazione della “tecnica a quattro mani” che attraverso un miglior controllo del sanguinamento intraoperatorio ha consentito al contempo una più precisa resezione tumorale con conseguente minor rischio di complicanze intraoperatorie ed una notevole riduzione dei tempi chirurgici (6).

L’esecuzione di questa tecnica può essere didatticamente divisa in cinque steps successivi:

STEP 1: asportazione della porzione vegetante della neoformazione

Il primo step consiste nel ridurre il volume della neoplasia asportandone la sua porzione intranasale (resezione piecemeal) fino ad individuare, quando è possibile, il sito di origine. Talora questa riduzione volumetrica viene realizzata con strumenti motorizzati come il microdebrider o gli aspiratori ad ultrasuoni. La scelta di questi strumenti è condizionata dalla minore consistenza del tessuto tumorale rispetto alla mucosa nasale normale. Infine si reperta e si cauterizza l’arteria sfeno-palatina nell’intento di rendere il campo chirurgico il più esangue possibile.

STEP 2: asportazione centripeta del box osseo etmoidale

Nel secondo step si procede ad uno scollamento sottoperiosteo del complesso setto-etmoidosfenoidale con al suo interno la neoformazione. I limiti di questo scollamento sono anteriormente la linea mascellare (proiezione endonasale del dotto naso-lacrimale) che si prolunga nella porzione parallela del setto nasale, superiormente la spina nasale anteriore, la lamina cribrosa ed il tetto etmoido-sfenoidale, posteriormente il bordo coanale superiore e le pareti sfenoidali, lateralmente la lamina papiracea e medialmente la porzione osteocartilaginea del setto nasale. Successivamente si eseguono biopsie multiple perimarginali con eventuale ulteriore allargamento dei margini di resezione qualora risultino interessate dalla neoplasia all’esame istologico estemporaneo. Una volta ultimato lo scollamento il monoblocco ottenuto viene estratto per via transnasale o transorale.

STEP 3: asportazioni delle limitanti ossee: setto, lamina papiracea e tetto etmoidale

Il terzo step è fondamentale perchè il piano che garantisce la radicalità chirurgica nel trattamento dei tumori maligni nasosinusalì è quello esterno a quello osseo. Si procede quindi all’asportazione completa della lamina papiracea, del setto nasale nei suoi due terzi posteriori e del tetto etmoidale medialmente alla lamina cribrosa ed a seconda del tipo istologico e dell’estensione della lesione all’etmoide controlaterale con conseguente esposizione della dura madre della fossa cranica anteriore e la periorbita.

STEP 4: asportazione di periorbita, bulbo olfattorio e dura madre

Il quarto step consiste nell’esecuzione di biopsie multiple a livello della dura madre e della periorbita ed in particolare a livello della sede di contatto della neoplasia si procede ad un’ampia resezione della struttura durale o della periorbita. In assenza di coinvolgimento di tali strutture il tempo demolitivo può considerarsi ultimato e si procede quindi a quello di rinforzo/ricostruzione del basicranio anteriore. Qualora invece sia presente un microfocolaio di infiltrazione neoplastica si procede all’ampliamento dell’asportazione della periorbita o della dura madre fino radicalizzazione completa della malattia.

Infine in presenza all’atto della resezione durale di una franca invasione intradurale e’ necessario cambiare il tipo di approccio chirurgico propendendo per la classica tecnica chirurgica di resezione craniofacciale.

STEP 5: plastica del basicranio

Il quinto step è quello ricostruttivo e consiste nella plastica a 3 strati del basicranio con materiale autologo: fascia lata per lo strato intradurale ed extradurale intracranico, mucoperiostio nasale per il terzo strato extracranico.

TECNICA CRANIOENDOSCOPICA

La tecnica cranioendoscopica associa la via transcranica a quella endonasale endoscopica. Permette l'asportazione per via transcranica del box osseo etmoidale contenente la neoplasia evitando di interrompere con osteotomie lo scheletro del massiccio facciale.

È indicata per tumori nasosinusal con estensione intracranica intramurale (stadio T4a e T4b).

Si distinguono quattro steps consecutivi:

STEP 1: osteotomie settali e medializzazione della lamina papiracea bilateralmente

Il primo step è quello puramente endoscopico e consiste in: asportazione della porzione intranasale della neoplasia, cauterizzazione delle arterie sfeno-palatine (ramo nasale e ramo settale), osteotomia settale verticale anteriore e posteriore (a livello della spina nasale anteriore e della giunzione sfeno-vomeriana) e orizzontale inferiore in modo da mobilizzare completamente il setto nasale; segue la medializzazione della lamina papiracea bilateralmente. Segue la resezione del pavimento sfenoidale, della parete sfenoidale anteriore e del setto intersfenoidale. Successivamente si eseguono biopsie perilesionali che vengono inviate per esame estemporaneo al criostato ed una loro positività determinerà la necessità di un allargamento dei margini di resezione.

STEP 2: osteotomie superiori del box osseo fronto-etmoido-sfenoidale

Il secondo step è quello transcranico che viene realizzato attraverso uno sportello craniotomico frontale. Dopo il suo confezionamento, la dura madre viene scollata da esso e si procede a legare il seno sagittale e la falce alla loro base, poi si prosegue per via intradurale retraendo i lobi frontali. Si asporta la porzione intracranica della neoplasia e con fresa aggressiva si delimita il profilo superiore del box osseo fronto-etmoido-sfenoidale prestando attenzione a elettrocoagulare attentamente le arterie etmoidali onde evitare una loro retrazione a livello intraorbitario.

STEP 3: asportazione transcranica del box osseo etmoidale

Il terzo step è il momento cardine della tecnica cranioendoscopica poiché in questo tempo chirurgico le due équipes, otorinolaringoiatrica e neurochirurgica, lavorano simultaneamente nell'asportare il box osseo etmoidale per via transcranica ottenendo un controllo a 360° dei margini chirurgici attraverso il monitor del microscopio e quello dell'endoscopio.

STEP 4: plastica del basicranio

Il quarto step è quello della plastica sia del difetto durale con materiale autologo (fascia temporale, addominale, lata etc.) sia del basicranio anteriore con il lembo periosteo a cerniera anteriore precedentemente confezionato che viene poi ribaltato e fissato al planum etmoido-sfenoidale residuo ed al processo orbitario dell'osso frontale. Attraverso l'approccio endoscopico si verifica che la plastica non abbia deiscenze e solitamente si posiziona un innesto di fascia lata a rinforzo per via trans-nasale.

CHIRURGIA ENDOSCOPICA A QUATTRO MANI

Nella tecnica classica il chirurgo mantiene l'endoscopio con una mano e con l'altra esegue l'intervento. Tuttavia talvolta può risultare difficile gestire con una mano sola la rimozione dei tessuti ed il controllo del sanguinamento intraoperatorio (10-11). Nel 1990 pertanto May et al. descrivono per la prima volta la tecnica bimanuale.

Tale tecnica nata prevalentemente per la patologia del basicranio e delle regioni sellare e parasellare viene ormai comunemente adottata nel trattamento della patologia neoplastica maligna ed in particolar modo nelle resezioni cranioendoscopiche (8).

In questa tecnica un aiuto mantiene l'endoscopio collegato ad una videocamera permettendo così al primo operatore di utilizzare entrambe le mani per manipolare lo strumentario chirurgico avendo un ottimale controllo del campo operatorio. Presenta inoltre particolare versatilità grazie alla possibilità di utilizzare entrambe le narici come via d'accesso alle cavità nasali: una per l'endoscopio collegato alla videocamera e l'altra per il chirurgo. Il secondo operatore mantiene l'endoscopio ed il primo operatore può usare entrambe le mani. È stato dimostrato che l'utilizzo della tecnica a quattro mani video assistita riduce approssimativamente il tempo operatorio del 20% (13,14).

CHIRURGIA COMPUTER ASSISTITA: SISTEMI DI NAVIGAZIONE

Con questa nuova tecnologia è possibile, attraverso l'elaborazione delle immagini TC ed RM pre-operatorie del paziente, stabilire in tempo reale su di un monitor la posizione degli strumenti del chirurgo durante l'intervento in modo da poter accedere alle porzioni più profonde del tumore ed evitare lesioni delle complesse strutture vascolo nervose presenti. I sistemi di navigazione chirurgica possono essere inoltre fondamentali anche nella diagnostica consentendo l'esecuzione di biopsie mirate nel contesto di lesioni neoplastiche sospette e mediante nuovi strumenti di fusione delle immagini il mappaggio delle zone asportate per verificare al termine della procedura la radicalità del trattamento chirurgico.

Sul monitor vengono contemporaneamente riportate le varie scansioni TC e RM con un puntatore che segnala in tempo reale la posizione dello strumento chirurgico e le immagini dell'endoscopio per localizzare una lesione estesa a livello della fossa pterigomascellare.

Diventa così possibile far fronte a difficoltà quali varianti anatomiche e sanguinamento che possono ridurre la visibilità, assenza di punti di repere per precedenti interventi chirurgici o malattie invasive, perdita della percezione della profondità che si ha con l'endoscopia.

I sistemi di navigazione attualmente più diffusi possono essere divisi in due categorie: quelli che usano un segnale elettromagnetico e quelli basati su un segnale ottico. Recentemente sono stati sviluppati dei sistemi ibridi che consentono di utilizzare entrambe le tecnologie secondo il tipo di intervento. L'utilizzo di un sistema di navigazione in un intervento richiede un iter procedurale che consta di tre fasi: la TC/RM pre-operatoria, il modelling, la registrazione e verifica. Questa nuova tecnologia è in continua evoluzione ed anche il suo utilizzo si apre ad un numero sempre maggiore di patologie nasosinusalì.

Attualmente è utilizzata non soltanto per le patologie neoplastiche, ma anche per poliposi severe, sinusiti micotiche invasive, traumi, decompressione orbitaria, drenaggio degli ascessi orbitari, chiusura di fistole rinoliquorali, accesso trans-sfenoidale all'ipofisi, atresia coanale, mucoceli patologie del basicranio (cordomi, condrosarcomi...).

Infine va sottolineato come il progresso tecnologico consenta di presentare sempre nuovi strumenti chirurgici che si aggiungono al tradizionale strumentario operatorio: di recentissima introduzione infatti è il sistema endoscopico 3D in aggiunta al neuronavigatore (15).

RICOSTRUZIONE DI DIFETTI DEL BASICRANIO

Uno dei limiti maggiore all'ampliamento dell'uso della tecnica endoscopica nel trattamento delle neoplasie nasosinusalì è rappresentato dal tempo ricostruttivo in caso di difetti del basicranio conseguenti all'intervento di asportazione di neoplasie che lambiscono o invadono la dura madre.

L'obiettivo è quello di separare l'endocranio dalle cavità nasosinusalì (evitando così pericolose fistole liquorali, pneumocefalo, infezioni ascendenti con conseguenti meningiti e ascessi), di proteggere le strutture neurovascolari e preservare il più possibile gli aspetti funzionali ed estetici. 5

Negli anni sono state descritte molteplici tecniche che proponevano l'uso di innesti autologhi (confezionati utilizzando la fascia lata o la fascia temporale) posizionati con tecnica "under-lay" –interponendo l'innesto libero tra la dura madre ed il basicranio- o "over-lay" –interponendo il lembo tra osso e mucosa nasosinusalì- in doppio o triplo strato o di innesti allogenici (tra cui la spugna di collagene assorbibile o il cemento di idrossiapatite) (7, 17-26).

Di profondo impatto su questo problema è stata l'introduzione nel 1999 del lembo vascolarizzato di Hadad-Bassagasteguy che ha consentito di abbattere l'incidenza delle fistole rinoliquorali post-intervento per via endoscopica a meno del 5% (27-32).

Trattandosi di un lembo vascolarizzato si è presto rivelato affidabile e robusto, di facile confezionamento, in grado di chiudere efficacemente brecce del basicranio di estensione ragguardevole sia in senso antero-posteriore dalla lamina cribrosa alla giunzione cranio-cervicale che orizzontale da un'orbita all'altra (33).

Più recentemente altri lembi vascolarizzati, tra cui il lembo muco-periostale del turbinato medio o inferiore, sono stati proposti in aggiunta o in sostituzione del lembo di Hadad-Bassagasteguy, qualora non effettuabile per la presenza di tumori che interessano il setto, la fossa pterigopalatina e/o il rostro sfenoidale.

Il lembo di Hadad-Bassagasteguy è costituito dal muco-pericondrio e muco-periostio del setto nasale ed è irrorato dalle arterie nasosettali, branche dell'arteria nasale posteriore a sua volta ramo terminale dell'arteria mascellare interna.

Terminata la resezione del tumore si può così eseguire la ricostruzione del difetto del basicranio con tecnica multilayer: una matrice di collagene viene posizionata come strato subdurale, segue uno strato aggiuntivo di grasso addominale o un innesto di fascia lata ed infine si posiziona il lembo di Hadad-Bassagasteguy con eventuale applicazione di colla di fibrina. Da ultimo si esegue il tamponamento delle fosse nasali e a riguardo, in letteratura, si registrano varie possibilità, da tamponi nasali (Merocel) al catetere di Fooley lasciati in sede per almeno 2 o 3 giorni dopo l'intervento (34).

Uno dei lembi disponibili per sostituire il lembo di Hadad-Bassagasteguy è il lembo muco-periostale di turbinato medio o inferiore noto anche come lembo endonasale laterale anteriore o posteriore (a seconda della localizzazione del peduncolo vascolare).

La scelta di confezionare ed utilizzare questi lembi dipenderà dalla sede del difetto (ad esempio per la parete posteriore del seno frontale oppure per il basicranio anteriore sarà preferibile il lembo endonasale laterale anteriore) e dalla tipologia di chirurgia effettuata (necessità di un lembo a cerniera anteriore in casi di legatura dell'arteria sfenopalatina che preclude l'utilizzo del lembo nasosettale o di quello di turbinato medio basato sul peduncolo vascolare posteriore).

OUTCOMES ONCOLOGICI

In letteratura è riportata l'esperienza di vari centri ospedalieri (36-38) riguardo al trattamento delle neoplasie maligne nasosinusalì con approccio chirurgico endoscopico ma sicuramente è opportuno citare due articoli che presentano la più ampia casistica del settore: Nicolai et al. con 184 pazienti trattati nei centri ospedalieri di Brescia e Varese negli ultimi 10 anni e Hanna et al. con 120 pazienti trattati presso il M.D. Anderson Cancer Center di Houston in 16 anni.

Nella serie di Nicolai et al. dei 184 pazienti, 134 (72,8%) sono stati trattati con resezione endoscopica esclusiva e 50 (27,2%) con resezione cranioendoscopica. Il 37% delle lesioni erano adenocarcinomi seguiti da carcinoma squamocellulare (14%), neuroblastoma olfattorio (12%), melanoma (9%), sarcoma (5%) ed altri (23%). Il follow up medio è stato di 34 mesi e la sopravvivenza a 5 anni globale è stata dell'81,9% ed in particolare del 91,4% nei pazienti trattati con la sola chirurgia endoscopica rispetto al 58,8% in quelli sottoposti a resezione cranioendoscopica.

Nella serie di Hanna et al. (38) dei 120 pazienti, 93 (77,5%) sono stati trattati con resezione endoscopica esclusiva e 27 (22,5%) con resezione cranio endoscopica. Le istologie riscontrate sono state: neuroblastoma olfattorio (17%), sarcoma (15%), adenocarcinoma (14%), melanoma (14%), carcinoma squamocellulare (13%), altri (27%). Il follow up medio è stato di 37 mesi e la sopravvivenza a 5 anni dell'87%. In entrambi gli studi il tasso di complicanze post-operatorie è stato rispettivamente dell'8,7% e dell'11%. Nella serie di Nicolai et al. sono stati registrati due decessi in pazienti con neoplasia in stadio T4b e con estensiva infiltrazione della dura madre, entrambi trattati con resezione cranioendoscopica. La più frequente complicanza è stata in entrambi gli studi la fistola rinoliquorale, con una prevalenza del 4,3% e del 3% rispettivamente.

Un recente studio di Villaret et al.(39) condotto su di un gruppo di 62 pazienti trattati con chirurgia endoscopica e con resezione della dura madre ha evidenziato che l'incidenza delle fistole rinoliquorali è particolarmente correlata sia all'esperienza che il team chirurgico ha acquisito con la tecnica endoscopica sia al tipo di tecnica utilizzata.

Altri Autori hanno inoltre sottolineato l'efficacia della chirurgia endoscopica nel trattamento di specifici istotipi tumorali tra cui il neuroblastoma olfattorio, con la sua propensione a dare recidive tardivamente, e l'adenocarcinoma.

Folbe et al.(40) riporta una casistica di 23 pazienti affetti da neuroblastoma olfattorio trattati con chirurgia endoscopica di cui il 10,5% di stadio A, il 58,9% di stadio B, il 26,3% di stadio C ed il 5,3% di stadio D secondo Kadish. Solo in un paziente è stato poi necessario intervenire con approccio trans-cranico per margini positivi a livello della dura madre sopraorbitaria. La radioterapia adiuvante è stata eseguita in 16 pazienti. Dopo un follow up medio di 45,2 mesi tutti i pazienti sono risultati liberi da malattia nel sito primario di malattia.

Bogaerts et al.(41) ha riportato una serie di 44 pazienti affetti adenocarcinoma (1 T1, 26 T2, 5 T3, 9 T4a, 3 T4b) trattati con chirurgia endoscopica seguita da radioterapia. Il follow up medio è stato di 36 mesi. Sebbene 12 pazienti (27%) abbiano presentato recidive locali

che hanno richiesto un secondo intervento (9 resezioni endoscopiche e 3 resezioni craniofacciali), la sopravvivenza a 5 anni non ne è stata influenzata e si è attestata all'83%. Uno studio (42) di 12 pazienti con adenocarcinoma (6 T2, 5 T3, 1 T4) è stato associato ad una sopravvivenza a 5 anni del 91,6% dopo un follow up medio di 30 mesi. Alcuni autori hanno infine provato a confrontare la loro esperienza nel trattamento delle neoplasie nasosinusali con chirurgia endoscopica e resezione craniofacciale.

In particolare Eloy et al. (43) in 18 pazienti sottoposti a trattamento endoscopico rispetto a 48 pazienti sottoposti a resezione craniofacciale ha notato una differenza statisticamente significativa in termini di tempo medio di ospedalizzazione (3,5 vs 7 giorni) e durata dell'intervento chirurgico (261,5 vs 625,5 minuti) a favore della resezione endoscopica con una prevalenza di complicanze perioperatorie simile nei due gruppi (27,8 vs 25%).

Infine in un recente lavoro di revisione delle scuole di Brescia e Varese (Lepera D et al.44) che valuta i risultati oncologici di oltre 600 pazienti trattati con chirurgia endoscopica di confronto della popolazione anziana verso i giovani sono emersi i seguenti risultati con un follow up mediano di 57 mesi (range 6-224). A 5 anni OS di 66.3% +/- 4.03% vs 81.9% +/- 2.24%, e a 10 anni OS era 52.8% +/- 5.75% vs 71.8% +/- 3.27%; P 5 .0003. A 5 anni la DSS era 75.2% +/- 3.79% vs 85.0% +/- 2.09%, e la DSS a 10 anni era 69.3% +/- 5.13% vs 78.3% +/- 2.25%; P 5 .0454. RFS a 5 anni era di 66.2% +/- 4.07% vs 75.4% +/- 2.49%, e la RFS a 10 anni era 58.4% +/- 4.97% vs 68.8% +/- 3.08%; P 5 .0369.

CONCLUSIONI

L'enorme esperienza tecnica accumulata negli ultimi 20 anni nel trattamento della patologia infiammatoria e benigna naso sinusale, delle fistole rinoliquorali e degli adenomi ipofisari, sempre più appannaggio della tecnica endoscopica endonasale, tranne in rare eccezioni nelle quali i limiti anatomici e lo strumentario non consentono di raggiungere aree troppo laterali in maniera sicura ed efficace per rimuovere la patologia e per gli esiti del paziente ed i miglioramenti tecnologici rappresentati dalle telecamere ad alta definizione e dagli endoscopi 3D, dai sistemi di navigazione chirurgica, e di controllo dell'emostasi (quali bipolari ed agenti emostatici) e dai microdoppler, hanno permesso di estendere con sempre maggior convinzione le indicazioni chirurgiche alla resezione endoscopica di neoplasie maligne del naso, dei seni paranasali anche con iniziale coinvolgimento del basicranio e dell'orbita.

L'evoluzione della chirurgia endoscopica endonasale del basicranio ha consentito di definirne indicazioni e limiti in modo sempre più preciso. I fattori limitanti di tale tipo di approccio puramente endoscopico sono di carattere anatomico, istopatologico, tecnico e tecnologico e di comportamento clinico-biologico dei vari tipi di patologie, e sono inoltre correlati alla selezione di particolari popolazioni di pazienti (pediatrici o grandi anziani), alle abilità del team chirurgico ed alla disponibilità di risorse tecnologiche ed umane.

I miglioramenti in ambito tecnologico non debbono però in ultima analisi prescindere dalla conoscenza anatomica e delle tecniche chirurgiche finalizzate al conseguimento della radicalità oncologica, così come non si può dimenticare la necessità della discussione collegiale e della gestione multidisciplinare dei pazienti con patologia neoplastica nasosinusale.

In generale si può ritenere che ormai i dati della letteratura siano sufficienti per conferire all'approccio endoscopico una sua dignità anche nel trattamento delle neoplasie maligne nasosinusali. Sono necessari follow up di maggior durata per ottenere informazioni significative riguardo all'outcome di questi tumori che possono recidivare ben oltre l'usuale periodo di cinque anni. Inoltre è necessario stratificare i dati di sopravvivenza per istologia e stadio per avere una migliore comprensione dell'impatto che queste variabili hanno sull'outcome. Il ruolo delle terapie adiuvanti (radioterapia, chemioterapia, terapia biologica) necessita di essere esplorato con l'intento di identificare magari anche grazie all'ausilio di markers biologici pazienti che possano realmente trarre beneficio da queste terapie, evitando così un overtreatment in quei pazienti con malattie meno aggressive.

In finale la gestione di questi tumori rari resta complessa. Nel caso in cui lo si ritenga appropriato pertanto i pazienti dovrebbero riferirsi a centri con la necessaria esperienza nell'offrire un trattamento più personalizzato che possa offrire tutte le possibilità di tipo chirurgico (tradizionale ed endoscopico) con possibilità di ricostruzione con lembi microvascolari e con trattamento multimodale integrato oncologico e radioterapico.

Bibliografia

1. Lund VJ, Stammberger H, Nicolai P, et al: European position paper on endoscopic management of tumours of the nose, paranasal sinuses and skull base. *Rhinol Suppl* 2010; 1:1-143.
2. Castelnovo P, Pistocchi A, Locatelli D. Rhinology. Different surgical approaches to the sellar region: focusing on the "two nostrils four hands technique". 2006 Mar;44(1):2-7.
3. Tomenzoli D, Castelnovo, Pagella P. Different Endoscopic Surgical Strategies in the Management of Inerted Papilloma of the Sinonasal Tract: Experience with 47 Patients. *Laryngoscope* 2003; 113:1-8.
4. Stammberger H, Anderhuber W, Walch C et al. Possibilities and limitations of endoscopic management of nasal and paranasal sinus malignancies. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1999;53:199-205.
5. Castelnovo P, Battaglia P, Locatelli D et al. Endonasal micro-endoscopic treatment of the malignant tumors of paranasal sinuses and anterior skull base. *Operative Techniques in Otolaryngology*. 2006;17(3):152-167.
6. Nicolai et al. Endoscopic resection of sinonasal malignancies. *Curr Oncol Rep* (2011) 13:138-144. Springer 2011
7. Livio Presutti. La chirurgia endoscopica dei seni paranasali e della base cranica. Quaderni monografici di aggiornamento. Associazione Otorinolaringologi Ospedalieri Italiani. 2007
8. Stamm et al. Transnasal Endoscopic Skull base and Brain Surgery-Tips and Pearls. Cap. 10: Endoscopically assisted bimanual operating technique. Thieme. 2011.
9. He N, Chen X, Zhang L, Chen X, Huang Z, Zhong Q, Ma H, Feng L, Hou L, Fang J. Minimally invasive endoscopic resection for the treatment of sinonasal malignancy: the outcomes and risk factors for recurrence. *Ther Clin Risk Manag*. 2017 May 3;13:593-602. eCollection 2017.
10. May M, Hoffmann DF, Sobol SM. Video endoscopic sinus surgery: a two-handed technique. *Laryngoscope* 1990;100:430-432
11. Briner HR, Simmen D, Jones N. Endoscopic sinus surgery: advantages of the bimanual technique. *Am J Rhinol* 2005;19:269-273
12. Cumberworth VL, Sudderick RM, MacKay IS: Major complications of functional endoscopic sinus surgery. *Clin Otolaryngol* 19: 248-253, 1994
13. May M, Levine HL, Mester SJ: Complications of endoscopic sinus surgery: analysis of 2108 patients: incidence and prevention. *Laryngoscope* 104: 1080-1083, 1994
14. Smith LF, Brindley PC: Indications, evaluation, complication and results of functional endoscopic sinus surgery in 200 patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 108: 688-696, 1993
15. Castelnovo et al. Endoscopic transnasal resection of anterior skull base malignancy with a novel 3D endoscope and neuronavigation. *Acta Otorhinolaryngologica Italica* 2012;32:189-191
16. Stamm et al. Transnasal Endoscopic Skull base and Brain Surgery-Tips and Pearls. Cap.44: Management of Skull Base Defects After Extended Endoscopic Skull Base Surgery: From Free Grafts to Vascularized Flaps. Thieme. 2011.
17. McMains KC, Gross CW, Kountakis SE. Endoscopic management of cerebrospinal fluid rhinorrhea. *Laryngoscope* 2004;114:1833-1837
18. Kirtane MV, Gautham K, Upadhyaya SR. Endoscopic CSF rhinorrhea closure: our experience in 267 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132:208-212
19. Locatelli D, Rampa F, Acchiardi I, Bignami M, Pistochini A, Castelnovo P. Endoscopic endonasal approaches to anterior skull base defects in pediatric patients. *Childs Nerv Syst* 2006;22:1411-1418
20. Shah AR, Pearlman AN, O'Grady KM, Bhattacharyya TK, Toriumi DM. Combined use of fibrin tissue adhesive and acellular dermis in dural repair. *Am J Rhinol* 2007;21:619-621
21. Locatelli D, Rampa F, Acchiardi I, Bignami M, De Bernardi F, Castelnovo P. Endoscopic endonasal approaches for repair of cerebrospinal fluid leaks: nine-year experience. *Neurosurgery* 2006;58(4 Suppl 2):ONS246-ONS257.
22. Kassam A, Carrau RL, Snyderman CH, Gardner P, Mintz A. Evolution of reconstructive techniques following endoscopic expanded endonasal approaches. *Neurosurgical Focus* 2005;19(1):E8.
23. Folbe A, Herzallah I, Duvvuri U, Bublik M, Sargi Z, Snyderman CH, et al. Endoscopic endonasal resection of esthesioneuroblastoma: a multicenter study. [Erratum appears in *Am J Rhinol Allergy*. 2009 Mar-Apr;23(2):238]. *American Journal of Rhinology & Allergy* 2009;23(1):91-4.
24. Leong JL, Citardi MJ, Batra PS. Reconstruction of skull base defects after minimally invasive endoscopic resection of anterior skull base neoplasms. *American Journal of Rhinology* 2006;20(5):476-82.
25. Castelnovo P, Dallan I, Bignami M, Pistochini A, Battaglia P, Tschabitscher M. Endoscopic endonasal management of petroclival cerebrospinal fluid leaks: anatomical study and preliminary clinical experience. *Minimally Invasive Neurosurgery* 2008;51(6):336-9.
26. Castelnovo PG, Delu G, Locatelli D, Padoan G, Bernardi FD, Pistochini A, et al. Endonasal endoscopic duraplasty: our experience. *Skull Base: An Interdisciplinary Approach* 2006;16(1):19-24.
27. Hadad G, Bassagasteguy L, Carrau RL, Mataza JC, Kassam A, Snyderman CH, et al. A novel reconstructive technique after endoscopic expanded endonasal approaches: vascular pedicle nasoseptal flap. *Laryngoscope* 2006;116(10):1882-6.
28. Kassam AB, Thomas A, Carrau RL, Snyderman CH, Vescan A, Prevedello D, et al. Endoscopic reconstruction of the cranial base using a pedicled nasoseptal flap. *Neurosurgery* 2008;63(1 Suppl 1):ONS 44-ONS 53.
29. Zanation AM, Carrau RL, Snyderman CH, Germanwala AV, Gardner PA, Prevedello DM, et al. Nasoseptal flap reconstruction of high flow intraoperative cerebral spinal fluid leaks during endoscopic skull base surgery. *American Journal of Rhinology & Allergy* 2009;23(5):518-21.
30. Shah RN, Surowitz JB, Patel MR, Huang BY, Snyderman CH, Carrau RL, et al. Endoscopic pedicled nasoseptal flap reconstruction for paediatric skull base defects. *Laryngoscope* 2009;119(6):1067-75.
31. El Sayed IH, Roediger FC, Goldberg AN, Parsa AT, McDermott MW. Endoscopic reconstruction of skull base defects with the nasal septal flap. *Skull Base: An Interdisciplinary Approach* 2008;18(6):385-94.
32. Harvey RJ, Nogueira JF, Schlosser RJ, Patel SJ, Vellutini E, Stamm AC. Closure of large skull base defects after endoscopic transnasal craniotomy. *Clinical article. Journal of Neurosurgery* 2009;111(2):371-9.
33. Hadad G, Bassagaisteguy L, Carrau RL, et al. A novel reconstructive technique after endoscopic expanded endonasal approaches: vascular pedicle nasoseptal flap. *Laryngoscope* 2006;116:1882-1886
34. Fortes FS, Carrau RL, Snyderman CH, Prevedello D, Vescan A, Mintz A, et al. The posterior pedicle inferior turbinate flap: a new vascularized flap for skull base reconstruction. *Laryngoscope* 2007;117(8):1329-32.
35. Stamm et al. Transnasal Endoscopic Skull base and Brain Surgery-Tips and Pearls. Cap. 41: External Versus Endoscopic Approaches for Skull Base Malignancies. Thieme. 2011.
36. Lund V, Clarke P, Swift A, McGarry, Kerauwa C, Carnell D. Nose and paranasal sinus tumors.
37. Nicolai P, Battaglia P, Bignami M, et al: Endoscopic surgery for malignant tumors of the sinonasal tract and adjacent skull base: A 10-year experience. *Am J Rhinol* 2008, 22:308-316.
38. Hanna E, DeMonte F, Ibrahim S, et al: Endoscopic resection of sinonasal cancers with and without craniotomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009, 135:1219-1224.
39. Villaret AB, Yakirevitch A, Bizzoni A, et al: Endoscopic transnasal craniectomy in the management of selected sinonasal malignancies. *Am J Rhinol Allergy* 2010, 24:60-65.
40. Folbe A, Herzallah I, Duvvuri U, et al: Endoscopic endonasal resection of esthesioneuroblastoma: a multicenter study. *Am J Rhinol Allergy* 2009, 23:91-94.
41. Bogaerts S, Vander Poorten V, Nuyts S, et al: Results of endoscopic resection followed by radiotherapy for primarily diagnosed adenocarcinomas of the paranasal sinuses. *Head & Neck* 2008, 30:728-736.
42. Jardeleza C, Seiberling K, Floreani S, Wormald PJ. Surgical outcomes of endoscopic management of adenocarcinoma of the sinonasal cavity. *Rhinology* 2009, 47:354-361.
43. Eloy JA, Vivero RJ, Hoang K, Civantos FJ, Weed DT, Morcos JJ, Casiano RR. Comparison of transnasal endoscopic and open craniofacial resection for malignant tumors of the anterior skull base. *Laryngoscope*. 2009 May;119(5):834-40.
44. Lepera D, Leone F, Volpi L, et al. Endoscopic endonasal approach for sinonasal and anterior skull base malignancies in the elderly. *Head & Neck*.

L’ agoaspirato ecoguidato della tiroide

Enzo Passeri

U.O. Complessa Chirurgia generale, Ospedale Gubbio - Gualdo Tadino, Usl Umbria 1

Il frequente riscontro di un nodulo tiroideo, spesso come reperto incidentale ed asintomatico, pone il problema diagnostico di distinguere le lesioni benigne da quelle potenzialmente maligne, che ovviamente richiedono trattamenti ulteriori. L'agoaspirato tiroideo (FNA: Fine Needle Aspiration) ricopre un ruolo centrale in questo processo, ma tale procedura, comunque invasiva, deve necessariamente essere regolata per evitare di effettuare l'agoaspirato su tutti i noduli tiroidei, anche in relazione al fatto che la patologia nodulare tiroidea è certamente molto frequente, ma nella maggior parte dei casi benigna. In effetti un nodulo della tiroide è presente in più del 60% della popolazione generale sana, ma il tumore della tiroide è una patologia relativamente rara, rappresentando il 1-2% di tutte le neoplasie con un’incidenza di circa 4 casi ogni 100.000 uomini e 12 ogni 100.000 donne. L'ecografia rimane l'indagine fondamentale per la gestione del nodulo tiroideo e le caratteristiche ecografiche sono determinanti nel porre indicazione alla procedura FNA. Secondo le linee guida AACE/ACE/AME 2016 (American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, Associazione Medici Endocrinologi), i noduli tiroidei possono essere suddivisi in base alle caratteristiche ecografiche in tre classi principali di sospetto per malignità:

1. Nodulo a basso rischio (rischio atteso di malignità 1%)

- noduli prevalentemente cistici (> 50 %) non associati a segni ecografici di sospetto
- noduli spongiformi, isoecogeni, confluenti o con alone regolare

2. Nodulo a rischio intermedio (rischio atteso di malignità 5-15%)

- noduli modicamente ipoecogeni o isoecogeni, con forma ovalare o rotonda, margini lisci o mal definiti.
- vascolarizzazione intranodulare, elevata rigidità elastosonografica, macrocalcificazioni o calcificazioni ad anello completo (egg shell), spots iperecogeni di incerto significato.

2.

3. Nodulo ad alto rischio (rischio atteso di malignità 50-90%)

Noduli con almeno uno dei seguenti caratteri:

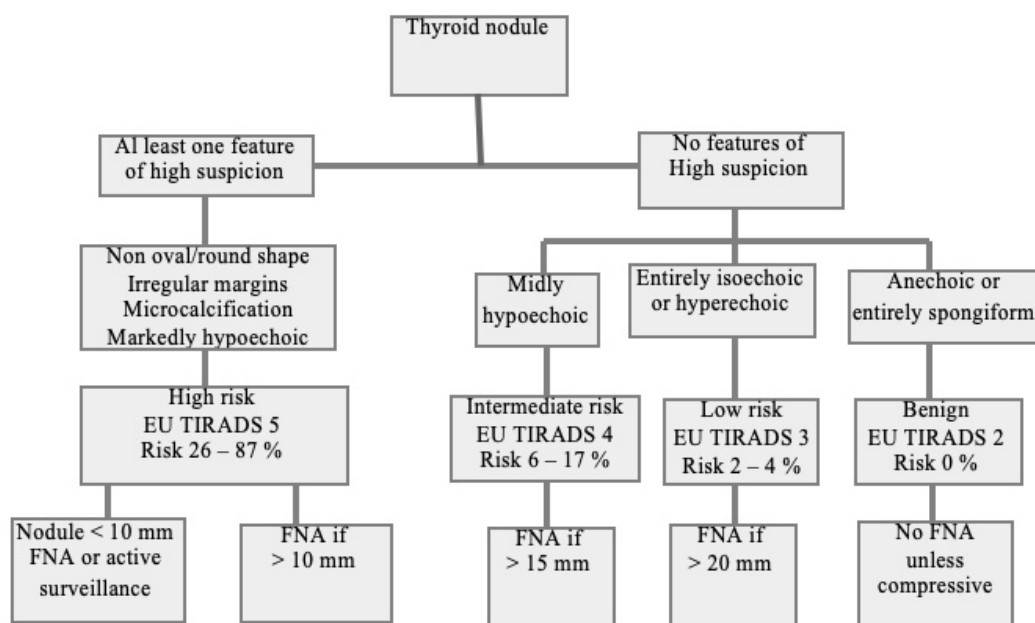
- marcata ipoecogenicità.
- margini spiculati o microlobulati
- microcalcificazioni
- evidenza di estensione extratiroidea o metastasi linfonodali.

Individuare un rischio atteso di malignità in relazione alle caratteristiche ecografiche è il concetto che ispira anche la classificazione del nodulo tiroideo in 5 categorie proposta da EU TIRADS, European Thyroid Imaging Reporting and Data System (Tabella I):

Tabella 1.

Category	US features	Malignancy risk, %
EU-TIRADS 1: normal	No nodules	None
EU-TIRADS 2: benign	Pure cyst Entirely spongiform	≅0
EU-TIRADS 3: low risk	Ovoid, smooth isoechoic/hyperechoic No features of high suspicion	2–4
EU-TIRADS 4: intermediate risk	Ovoid, smooth, mildly hypoechoic No features of high suspicion	6–17
EU-TIRADS 5: high risk	At least 1 of the following features of high suspicion: – Irregular shape – Irregular margins – Microcalcifications – Marked hypoechogenicity (and solid)	26–87
EU-TIRADS, European Thyroid Imaging Reporting and Data System; US, ultrasound.		

Considerando tutte le caratteristiche del nodulo tiroideo in associazione con le sue dimensioni è stato elaborato un algoritmo per individuare quali pazienti sottoporre a FNA (Tabella II).



TIRADS 3 (rischio atteso 2 - 4 %) : FNA se > 20 mm.

- Noduli moderatamente ipoecogeni EU-TIRADS 4 (rischio atteso 6 - 17 %) : FNA se > 15 mm.

* Non si consiglia di eseguire l'agoaspirato in tutti i casi di noduli con diametro inferiore a 5 mm per il loro rischio clinico basso. Nel caso di noduli dai 5 ai 10 mm la presenza di ulteriori caratteristiche di aggressività, come ad esempio linfonodi sospetti o storia familiare o personale di precedente cancro tiroideo rafforza l'indicazione alla FNA

I reperti ottenuti dalla FNA vengono esaminati dall'anatomopatologo e attualmente catalogati secondo la nuova classificazione italiana della citologia tiroidea che è stata pubblicata nel 2014 sul Journal of Endocrinological Investigation. Il documento, elaborato da un gruppo di esperti su mandato delle Società Italiane di Endocrinologia (AIT, AME e SIE) e di Anatomia Patologica e Citologia (SIAPEC-IAP), rappresenta un aggiornamento della precedente classificazione anche con lo scopo di rendere possibile un confronto con le classificazioni più utilizzate, in particolare quella americana "Bethesda" e quella inglese, del Royal College of Pathologists of United Kingdom (Tabella III).

In questa classificazione vengono indicate cinque categorie diagnostiche principali, che indirizzano ovviamente verso gestioni complessive ed azioni cliniche diverse.

1.TIR 1 (Non diagnostica). Comprende prelievi 'inadeguati' (contaminazione ematica o artefatti) e 'non rappresentativi' (assenza di almeno 6 gruppi di 10 tireociti). Se sono presenti atipie citologiche significative il campione viene incluso in una categoria di sospetto indipendentemente dal numero di cellule. Nei prelievi da lesioni cistiche, quando sono presenti solo eritrociti, detriti e macrofagi con emosiderina, in assenza di colloide, la lesione è sottoclassificata come TIR 1C (cistica). Sono escluse le cisti colloidee, che sono incluse nella categoria TIR2. **Azioni cliniche:** TIR 1: Non consente una diagnosi ed è quindi raccomandata la ripetizione di una FNA ecoguidata, di regola dopo almeno un mese. In caso di FNA ripetutamente non diagnostiche può essere eseguita una core-needle biopsy per esame microistologico. TIR 1C: In assenza di reperti clinici e ecografici di sospetto queste lesioni sono in genere benigne. In caso di sospetto clinico, ripetere la FNA per escludere un carcinoma papillifero cistico.

2.TIR 2 (Non maligna/Benigna). Comprende la citologia da noduli colloidali o iperplastici, da tiroiditi autoimmuni o granulomatoze e da altre, meno frequenti, condizioni non neoplastiche. **Azioni cliniche:** Follow-up clinico ed ecografico. Ripetere la FNA in caso di crescita o modificazioni ecografiche del nodulo e nei pazienti avviati a trattamenti ablativi non chirurgici.

La prima distinzione viene fatta tra i noduli che non presentano caratteristiche di forte sospetto e noduli che presentano almeno una caratteristica di forte sospetto, individuando poi altri sottogruppi:

1.Noduli che presentano almeno una caratteristica di forte sospetto (rischio atteso di malignità tra il 26-87%)

•Nodulo > 10 mm. : FNA

•Nodulo < 10 mm. : FNA o sorveglianza attiva*

2.Noduli che non presentano caratteristiche di forte sospetto:

•Noduli anecogeni o interamente spongiformi EU-TIRADS 2 (rischio atteso 0 %): FNA solo se sintomi compressivi

•Noduli interamente isoecogeni o iperecogeni EU-

Tabella 3.

Codice	Categoria diagnostica	Rischio di malignità atteso (%)	Azione clinica suggerita
TIR1	Non diagnostico	Non definito	Ripetere FNA con guida ecografica
TIR1C	Non diagnostico cistico	Basso, variabile in base al quadro clinico	Valutare nel contesto clinico eventualmente ripetere FNA
TIR2	Non maligno/benigno	< 3	Follow up
TIR3A	Lesione indeterminata a basso rischio	< 10	Ripetere FNA/follow up
TIR3B	Lesione indeterminata ad alto rischio	15-30	Exeresi chirurgica
TIR4	Sospetto di malignità	60-80	Exeresi chirurgica con eventuale esame intraoperatorio
TIR5	Maligno	95	Exeresi chirurgica Approfondimento diagnostico in casi selezionati

3.TIR 3 (Citologia Indeterminata). La maggioranza di questi casi è rappresentata da lesioni microfollicolari che corrispondono, sul piano istologico, ad adenomi o carcinomi follicolari o a varianti follicolari del carcinoma papillifero. La categoria TIR 3 (“indeterminato/proliferazione follicolare”) prevedeva, nella classificazione 2007, l’intervento chirurgico come suggerimento terapeutico. E’ stata ora suddivisa in due sottoclassi a diverso rischio di malignità, per una migliore definizione della probabilità di malignità: TIR 3 A (Lesione indeterminata a basso rischio di malignità). Caratterizzata da accentuata cellularità, colloide scarsa e strutture microfollicolari numerose ma non sufficienti a far porre diagnosi di “neoplasia follicolare”. TIR 3 B (Lesione indeterminata a elevato rischio di malignità). Elevata cellularità a disposizione monotona in strutture microfollicolari/trabecolari, con colloide scarsa/assente (quadro suggestivo di “neoplasia follicolare”). Questa categoria include anche campioni con alterazioni nucleari lievemente sospette per carcinoma papillifero. **Azioni cliniche:** TIR 3 A. Stretto follow-up clinico ed ecografico. Raccomandata la ripetizione di una FNA nel corso dei controlli successivi. TIR 3 B. L’opzione prioritaria è l’intervento chirurgico.

4.TIR 4 (Sospetta per malignità). Comprende campioni in cui la malignità è fortemente sospetta ma non certa. Comprende inoltre campioni con caratteri fortemente indiziari di malignità ma con cellularità insufficiente. La maggioranza di questi casi corrisponde a un carcinoma papillifero. **Azioni cliniche:** Exeresi chirurgica con eventuale esame intraoperatorio.

5.TIR 5 (Maligna). Comprende campioni con diagnosi citologica conclusiva di neoplasia maligna (papillifera, midollare, scarsamente differenziata, anaplastica, linfoma, tumore non epiteliale o metastatico). Ove possibile, deve essere formulata la diagnosi del tipo di tumore. **Azioni cliniche:** Exeresi chirurgica con estensione basata sul reperto citologico e il quadro clinico. In caso di carcinoma anaplastico, linfoma o tumore metastatico sono necessarie ulteriori procedure diagnostiche per definire la condotta terapeutica più appropriata

Bibliografia

1. Ali SZ, Cibas ES: The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: definitions, criteria and explanatory notes. 2010 Springer New York

2. Baloch ZW, Li Volsi VA, Asa SL, et al: Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol* 2008; 36: 425-437
3. Baloch ZW, Li Volsi VA, Asa SL, et al: Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol* 2008; 36: 425-437
4. Brito JP, Ito Y, Miyauchi A, Tuttle RM: A clinical framework to facilitate risk stratification when considering an active surveillance alternative to immediate biopsy and surgery in papillary microcarcinoma. *Thyroid* 2016; 26: 144–149.
5. Campanella P, Ianni F, Rota CA, Corsello SM, Pontecorvi A: Quantification of cancer risk of each clinical and ultrasonographic suspicious feature of thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2014; 170:R203–R211
6. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, Paschke R, Valcavi R, Vitti P; AACE/ACE/AME Task Force on Thyroid Nodules: American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules – 2016 update. *Endocr Pract* 2016; 22:622–639
7. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L: 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26:1–133
8. Hegedus L. Clinical practice: the thyroid nodule. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1764-1771
9. Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H: The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. *Cancer* 2005; 103:2269–2273.
10. Mandel SJ. Diagnostic use of ultrasonography in patients with nodular thyroid disease. *Endocr Pract*. 2004; 10:246-252
11. Nardi F, Basolo F, Crescenzi A, Fadda G, Frasoldati A, Palombini L, Orlandi F, Papini E, Zini M, Pontecorvi A, Vitti P: Italian Consensus for the classification and reporting of thyroid cytology. *J Endocrinol Invest* 2014; DOI 10.1007/s40618-014-0062-0
12. Remonti LR, Kramer CK, Leitão CB, Pinto LC, Gross JL: Thyroid ultrasound features and risk of carcinoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Thyroid* 2015; 25:538–550
13. Russ G, Leboulleux S, Leenhardt L, Hegedüs L: Thyroid incidentalomas: epidemiology, risk stratification with ultrasound and workup. *Eur Thyroid J* 2014; 3:154–163

Management del carcinoma tiroideo

F. Ferreli, G. Spriano

U.O. di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale, Istituto Clinico e di Ricerca Humanitas-IRCCS, Milano

Introduzione

Il carcinoma differenziato della tiroide ha una prognosi solitamente favorevole, ma estremamente variabile in base alla presentazione clinica alla diagnosi iniziale e alle caratteristiche del paziente. La sopravvivenza globale è stimata oltre il 95% a 20 anni, tuttavia un numero non trascurabile di casi, dal 5% al 20%, presenta persistenza di malattia o sviluppa recidive locali o regionali, circa il 10% di essi manifesta nel tempo metastasi a distanza e circa il 5% dei pazienti decede a causa della malattia^{1,2}. Appare pertanto fondamentale riuscire ad identificare la minoranza dei soggetti ad alto rischio di recidiva o di mortalità tumore-specifica al fine di intensificare la terapia per migliorare il risultato oncologico. Mediante analisi univariata e multivariata sono stati identificati alcuni fattori legati al paziente, come l'età e il sesso, o al tumore, come dimensione, tipo istologico, estensione extratiroidea, presenza di metastasi a distanza, che influenzano significativamente la prognosi dei pazienti^{1,2}.

Negli ultimi venti anni sulla base dei diversi fattori prognostici individuati retrospettivamente, sono state proposte numerose classificazioni clinico-prognostiche utili al riconoscimento precoce dei pazienti 'a maggior rischio': gli acronimi come TNM, AMES, MACIS, AGES, EORTC, APES, DAMES^{3,4,5,6} sintetizzano le iniziali dei fattori considerati. L'Unione Internazionale Contro il Cancro (UICC) e l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) hanno adottato ufficialmente la stadiazione del carcinoma tiroideo basata sul sistema TNM⁵, in analogia con quanto consigliato per le neoplasie di altri organi ed apparati. A differenza degli altri distretti corporei la classificazione TNM per il carcinoma tiroideo tiene in gran conto l'età dei pazienti. I soggetti con età inferiore ai 45 considerati a basso rischio di recidiva e mortalità tumore-specifica sono sempre classificati come stadio I e II anche se presentano metastasi linfonodali o a distanza. I fattori di rischio ai fini prognostici si possono suddividere fondamentalmente in tre gruppi:

fattori relativi al paziente

fattori relativi al tumore

fattori relativi al trattamento primario.

Fattori relativi al paziente

1) Età

L'età alla diagnosi è il principale fattore prognostico del carcinoma ben differenziato della tiroide.

La sopravvivenza riportata in letteratura nei pazienti con età inferiore ai 45 anni è superiore al 98%-99% a 20 anni^{1,2,3,4}. La mortalità nei pazienti con età inferiore ai 45 anni è legata agli stadi avanzati di malattia e ad istologie particolarmente aggressive¹.

Il rischio di mortalità aumenta con l'aumentare dell'età particolarmente dopo i 45 anni e presenta un forte incremento nelle decadi più avanzate di vita. In una serie di 2.500 pazienti con carcinoma differenziato della tiroide della Mayo Clinic viene riportata una mortalità inferiore all'1% in pazienti con età < 50 anni, del 7% tra i 50 e i 59 anni, del 30% tra i 60 e i 69 anni e del 46% per i pazienti con età superiore ai 70 anni⁶.

I bambini e gli adolescenti presentano tipicamente una malattia più avanzata degli adulti: hanno una maggiore incidenza di recidive (nelle prime due decadi di vita circa il 40%) anche se la prognosi per la sopravvivenza è eccellente. Frankenthaler RA et al. dell'M.D. Anderson Cancer Centre riportano, in un gruppo di 117 pazienti di età inferiore ai 20 anni con carcinoma follicolare o papillare della tiroide, una sopravvivenza globale del 100% a 20 anni, ed una incidenza di recidive linfonodali del 24%⁷. Una ampia revisione delle maggiori casistiche riportate in letteratura da Witt et al.⁸ mostrano che la mortalità in pazienti con età inferiore ai 45 anni sia con carcinoma follicolare che papillifero, indipendentemente dalla grandezza del tumore, è statisticamente inferiore a quella dei pazienti con età superiore ai 45 anni di (1.3% vs 15.6% $p < 0.0001$). Mentre la differenza di ricorrenza di malattia osservata nei due gruppi di età

risulta non significativa. Recentemente Shah¹ ha definito il carcinoma differenziato della tiroide come “a unique human neoplasm”, infatti è l’unico tumore per il quale il sistema di stadiazione dell’AJCC e dell’UICC tiene conto dell’età del paziente: non ci sono pazienti di età inferiore ai 45 anni con stadio III e IV di malattia ed anche in caso di metastasi a distanza i pazienti con età inferiore ai 45 anni vengono classificati come stadio I-II. I motivi della prognosi migliore nei soggetti più giovani non sono completamente chiariti: l’evoluzione istologica della neoplasia negli anni, che si manifesta con una progressiva “sdifferenziazione”, rende il tumore progressivamente più aggressivo e refrattario al trattamento.

2) Sesso

L’identificazione del sesso maschile come fattore prognostico peggiorativo risale ad alcuni articoli degli anni ’80, ma la maggior parte degli studi più recenti tende a limitarne il valore prognostico. Witt et al.⁸ riportano nelle donne affette da carcinoma differenziato della tiroide una percentuale di mortalità statisticamente inferiore rispetto agli uomini (5.6% vs 8.4% $p<0.01$), viceversa non vi è correlazione statistica tra il sesso e la percentuale di recidiva. Comunque, va sottolineato che solitamente il cancro della tiroide ha una aggressività maggiore nei soggetti di sesso maschile con età superiore ai 45 anni. Inoltre i noduli tiroidei singoli hanno una probabilità maggiore di essere maligni nei soggetti maschi con età superiore ai 45 anni¹.

3) Familiarità

Il carcinoma papillare della tiroide si presenta solitamente in forma sporadica, raramente può presentarsi in più membri della stessa famiglia con una prevalenza variabile tra il 3.5% ed il 6.5%. Sono state descritte due diverse forme di carcinoma papillifero familiare: una associata ad altre forme familiari di malattie tumorali come la poliposi familiare del colon, la Sindrome di Gardner (poliposi intestinale associata a tumori multipli dei tessuti molli e dell’osso) e la malattia di Cowden (amartomi multipli, fibrosi cistica polmonare, e carcinoma mammario), l’altra non associata all’insorgenza di tumori in altri distretti corporei. I pazienti con forma familiare di carcinoma papillifero presentano una maggiore espressione degli antigeni HLA B7 e DR1. Le rare forme familiari di carcinoma papillifero hanno un andamento peggiore rispetto alle forme sporadiche con una maggiore incidenza di multifocalità e una maggiore tendenza all’aggressività locale e pertanto necessitano di un trattamento più aggressivo e di un follow-up stretto⁹.

Fattori correlati alla neoplasia 1) Istologia

Gli aspetti istopatologici risultano determinanti per stabilire la prognosi della malattia. L’istotipo costituisce un elemento fondamentale ai fini della pianificazione della terapia e del follow-up^{1,2,3,4}. Il carcinoma della tiroide istologicamente viene definito come uno “spettro” di malattie con diverso impatto prognostico. Ad un estremo la forma papillare ben differenziata con la prognosi migliore, all’altro la forma anaplastica indifferenziata con la peggior prognosi tra i tumori umani.

2) Dimensioni

Le dimensioni della neoplasia costituiscono un significativo fattore prognostico. Il rischio di recidiva e di mortalità correla con la grandezza del tumore e questa, a sua volta, con la multifocalità, con l’invasione extratiroidea, con le metastasi linfonodali e con le metastasi a distanza. Il cut-off dimensionale varia nelle diverse casistiche, ma la maggior parte degli Autori è concorde nel considerare i 4 cm come limite per definire i pazienti a basso ($T1-T2 < 4\text{cm}$) o ad alto rischio ($T3-T4 > 4\text{cm}$)^{1,2,3,4}. In particolare come descritto da Witt et al⁸. in un’ampia revisione delle maggiori casistiche riportate in letteratura, tra i pazienti con tumore inferiore ai 4 cm, indipendentemente dall’età, le percentuali di mortalità e di recidiva di malattia erano del 3% e del 11.1% rispettivamente. Mentre in pazienti con tumore tiroideo $\geq 4\text{ cm}$ erano di 16.8 % e 33.3% ($p=0.0001$). Anche nell’esperienza del Memorial Sloan Kettering Cancer Center¹, le dimensioni della neoplasia risultano inversamente correlate alla sopravvivenza. Gli 846 pazienti con tumore $< 4\text{ cm}$ mostrano una sopravvivenza del 97% a 5 anni e del 91% a 20 anni; viceversa i 192 pazienti con tumore $> 4\text{ cm}$ hanno una sopravvivenza a 5 anni del 72% e a 20 anni del 57% ($p<0.001$). Nello stesso studio l’incidenza di metastasi linfonodali aumenta nei pazienti con tumore di

maggiori dimensioni: 57% per T1 (<2cm), 61% per i T2 (2-4 cm). Inoltre nei pazienti con tumore di dimensione maggiore di 4 cm è descritta una maggiore incidenza di estensione extratiroidea².

Pertanto la chirurgia del T è strettamente correlata alle dimensioni. Le raccomandazioni secondo le ultime linee guida prevedono¹⁰:

1. A) Per i pazienti con cancro alla tiroide > 4 cm, o con estesa estensione extra-tiroidea (T4 clinica), o malattia metastatica su linfonodi clinicamente evidente (N1 clinica) o in siti distanti (M1 clinica), la procedura chirurgica iniziale dovrebbe includere una tiroidectomia (Tx) totale o quasi-totale e la rimozione estesa di tutto il tumore primitivo, a meno di contro-indicazioni (raccomandazione forte, evidenze di moderata qualità).
2. B) Per i pazienti con cancro alla tiroide tra 1 e 4 cm, senza estensione extra-tiroidea e senza evidenza clinica di eventuali metastasi (MTS) linfonodali (cN0 = clinically negative node), la procedura chirurgica iniziale può essere bilaterale (Tx quasi-totale o totale) o unilaterale (lobectomia). La sola emi-tiroidectomia può essere sufficiente per il trattamento iniziale dei carcinomi papillari (PTC) o follicolari (FTC) a basso rischio; tuttavia, il team può scegliere di sottoporre il paziente a tiroidectomia totale (TxT) per consentire la terapia con radio-iodio (RAI), per migliorarne, sulla base delle caratteristiche della malattia, il follow-up e/o per le preferenze del paziente (raccomandazione forte, evidenze di moderata qualità).
3. C) Se per i pazienti con cancro alla tiroide < 1 cm senza estensione extra-tiroidea e senza MTS linfonodali (cN0) viene scelto l'approccio chirurgico, questo dovrebbe consistere in una lobectomia tiroidea, a meno che non vi siano chiare indicazioni per rimuovere anche il lobo contro-laterale. La sola lobectomia è sufficiente per il trattamento di carcinomi (Ca) intra-tiroidei di piccole dimensioni, uni-focali e in assenza di precedente irradiazione di testa e collo, di familiarità per Ca tiroideo o di MTS linfonodali cervicali clinicamente rilevabili (raccomandazione forte, evidenze di moderata qualità).

3) Invasività extracapsulare

La presenza di invasione extraghiandolare è associata ad una maggiore incidenza di recidiva locali, metastasi linfonodali e metastasi a distanza¹¹. L'estensione extratiroidea è più comune nelle forme scarsamente differenziate (cellule alte, variante sclerosante, scarsamente differenziato) e nei pazienti anziani¹¹. Le strutture extratiroidee più comunemente interessate sono i muscoli prelaringei seguono i nervi ricorrenti, la trachea, l'esofago. I criteri utilizzati per designare l'invasività locale non sono uniformi nei diversi studi. Viene talora contrapposto uno stadio "regionale" di malattia (sconfinamento capsulare e/o metastasi linfonodali) ad uno stadio "locale" (intracapsulare) o sistemico (= metastasi a distanza). In altri studi, si fa riferimento al concetto di "invasione di strutture adiacenti", e quindi ad un criterio più restrittivo rispetto al semplice superamento capsulare. Nel caso del carcinoma follicolare e del carcinoma di Hurtle, è tradizionale la distinzione tra forme micro e macro-invasive sulla base dell'entità del superamento capsulare.

Invariabilmente l'invasione extratiroidea condiziona la radicalità dell'exeresi e di conseguenza influenza negativamente la prognosi con una mortalità che può raggiungere anche il 50%¹. Nella classificazione MACIS proposta dal MSKCC viene attribuito un valore prognostico determinate alla radicalità dell'exeresi "completeness of resection". Anderson et al. in una analisi di 79 pazienti arruolati al MSKCC in merito all'impatto dell'invasione extratiroidea sulla prognosi conclude che nei pazienti con età inferiore ai 45 anni, se il tumore viene completamente esciso anche nella sua componente extratiroidea, la sopravvivenza globale è del 99%. Nei pazienti giovani anche con estensione extratiroidea ogni sforzo deve essere fatto per preservare i nervi ricorrenti, poiché i residui tumorali sono molto responsivi alla terapia radioablativa. La prognosi peggiora nei pazienti con età superiore ai 45 anni nei quali la radicalità chirurgica macroscopica non può essere ottenuta e che solitamente hanno un tumore meno differenziato.

4) Multifocalità

Pur costituendo un dato di frequente riscontro nel caso del carcinoma papillare (il 50% degli individui con carcinoma di un lobo tiroideo presenta un "microcarcinoma" nel lobo controlaterale), la plurifocalità è stata valutata come possibile fattore prognostico in un numero

assai limitato di studi, con risultati non univoci. Shaha parla di “cancro di laboratorio” e riporta una incidenza di recidive nel lobo controlaterale in caso di loboistmectomia per nodulo maligno singolo pari al 5-10%¹, ritenendo la tiroidectomia totale in caso di nodulo tiroideo singolo un overtreatment.

5) Metastasi linfatiche

A differenza di quanto avviene per ogni altra neoplasia epiteliale, la presenza o la comparsa differita di metastasi linfatiche loco-regionali non costituisce, in termini di mortalità, un sicuro fattore prognostico negativo¹. Una conferma indiretta di questo può essere identificato nella scarsa considerazione rivestita dalle metastasi linfonodali come fattore prognostico dei carcinomi tiroidei ben differenziati: tre dei quattro più diffusi sistemi prognostici, e cioè gli indici AMES (Age, Metastases, Extent, Size), AGES (Age, Grading, Extent, Size) e EORTC (parametri multipli a punteggio) non considerano affatto N come fattore prognostico. Solo il sistema TNM attribuisce un certo rilievo alla presenza di metastasi linfonodali ma solo per i pazienti di età superiore a 55 anni, attribuendo lo stadio III ai tumori N1. Per motivi verosimilmente solo descrittivi divide gli N1 in N1a e N1b.

La letteratura più recente ha rivisto questa prospettiva, individuando nei pazienti con metastasi linfonodali un aumento del rischio di recidiva di malattia ed una aumentata mortalità in particolar modo nei soggetti con età superiore ai 45 anni¹. Secondo altri Autori, la metastasi linfonodale cervicale, quando clinicamente rilevante (>4 cm, bilaterale, fissa), costituisce il fattore prognostico di maggiore impatto^{49,51-54}. In particolare, la presenza di metastasi linfonodali da carcinoma papillifero alla diagnosi (40% negli adulti e fino al 70% nei giovani) non aumenta il rischio di morte ma aumenta il rischio di recidive. Invece nel carcinoma follicolare le metastasi linfonodali sono presenti solo nel 10% dei casi (25% nel caso di carcinoma di Hurtle), ma comportano una prognosi “quoad vitam” peggiore. Inoltre anche la tipologia della metastasi linfonodale (numero, sede, estensione della metastasi e invasione della capsula linfonodale) influenzano ulteriormente la prognosi¹².

La difficoltà di identificare correttamente il significato prognostico dei linfonodi cervicali nei pazienti con carcinomi tiroidei ben differenziati è legato a molteplici fattori tra i quali, in particolare, la elevata risposta terapeutica delle micrometastasi linfonodali ad un adeguato trattamento post-operatorio con radioiodio. Risulta quindi molto difficile, anche in analisi statistiche multivariate, stabilire con certezza la reale incidenza e rilevanza clinica delle metastasi, che secondo alcuni Autori sarebbero presenti addirittura in più del 50% dei casi di carcinoma papillare¹.

In conseguenza di queste perplessità, si sono sviluppati ed affermati nel tempo diversi atteggiamenti chirurgici nei confronti dei linfonodi cervicali in pazienti affetti da carcinoma tiroideo ben differenziato:

- Astensione dal trattamento chirurgico dei linfonodi nel collo N0¹ (“follow-up”);

- Svuotamento profilattico selettivo del compartimento centrale del collo; Svuotamento laterocervicale (mono o bilaterale) profilattico;

Essendo evidente la stretta correlazione tra significato prognostico delle metastasi linfonodali loco-regionali e opportunità (o meno) di trattamento profilattico delle medesime stazioni linfonodali, le più recenti esperienze presentano una indiscussa tendenza ad atteggiamenti terapeutici prudentziali o modicamente aggressivi su N, almeno con riferimento al compartimento centrale del collo. Questa opzione terapeutica viene talora riservata solo ai carcinomi con estensione extratiroidea o di diametro superiore a 2 cm, perché comunque la dissezione del 6° livello è gravata da maggiore morbidità (ipoparatiroidismo). Shaha¹ ha recentemente affermato che la valutazione intraoperatoria del compartimento centrale va effettuata in tutti i casi di carcinoma tiroideo, ma solo in caso di presenza di malattia clinicamente evidente va eseguito lo svuotamento. Viceversa, lo svuotamento del compartimento centrale di routine, in assenza di metastasi clinicamente evidenti, va evitato in quanto gravato da una elevata incidenza di ipoparatiroidismo permanente. Lo svuotamento elettivo delle stazioni linfonodali laterocervicali non è indicato. Non sussiste invece alcun dubbio sulla necessità di attuare lo svuotamento dei linfonodi laterocervicali di tipo radicale modificato dei livelli II-V, con conservazione del muscolo

sternocleidomastoideo, del nervo spinale e della vena giugulare interna in caso di linfonodi N+ all'esame clinico-strumentale preoperatorio o intraoperatorio. La dissezione così detta "berry picking" in caso di presenza di N+ è gravata da un alta percentuale di recidive locali.

6) Metastasi a distanza

Il polmone rappresenta la più comune localizzazione metastatica del carcinoma papillare della tiroide. Occasionalmente il cervello e l'osso possono essere sede di metastasi. Le metastasi ossee sono più comuni nella forma follicolare. Come è prevedibile, la comparsa di metastasi a distanza costituisce nella totalità degli studi il fattore prognostico più importante in termini di mortalità con un severo peggioramento della prognosi^{1,2,3,4}. Nella casistica della Mayo Clinic, la presenza di metastasi a distanza alla diagnosi si associa ad una diminuzione della sopravvivenza a 10 anni sia nel carcinoma papillare (81% vs 97%) che nel carcinoma follicolare (45% vs. 87%). Shaha¹ riporta un alta percentuale di micrometastasi polmonari, non riconoscibili all'RX o alla TC, nei pazienti con età inferiore ai 45 anni con grandi linfadenopatie metastatiche che condizionano parzialmente la prognosi essendo ben responsive alla terapia con radioiodio. Viceversa in caso di metastasi ossee o encefaliche la prognosi peggiora a causa della scarsa responsività alla terapia radioablativa. Le metastasi ossee da carcinoma follicolare conducono spesso a fratture patologiche. In tali casi la radioterapia alla dose di 4000 cGy può essere impiegata per ottenere un effetto antalgico. Per i pazienti con metastasi encefaliche la prognosi peggiora notevolmente con una sopravvivenza media di 1-2 anni.

Fattori legati al trattamento

La radicalità della chirurgia e la terapia radiometabolica con 131-I hanno effetti indipendenti sul rateo di recidive e sulla mortalità: i pazienti trattati con tiroidectomia totale o near-total più ablazione con 131-I e terapia ormonale soppressiva hanno un rateo di recidive loco-regionali e di metastasi a distanza significativamente più basso rispetto a quelli trattati in modo diverso.⁵ Non sono disponibili studi prospettici randomizzati in grado di dimostrare inequivocabilmente l'efficacia protettiva della terapia radiometabolica, né ne potranno essere fatti. La dimostrazione di una riduzione del 10% del tasso di mortalità a distanza di 25 anni dalla diagnosi in un soggetto femminile di 45 anni richiederebbe un trial clinico su almeno 4000 soggetti/braccio. Comunque, studi Retrospektivi indicano che i pazienti trattati con 131-I mostrano una riduzione significativa del tasso di recidiva (16% vs. 38%) e di mortalità (3% vs, 9%)¹³.

Conclusioni

Il carcinoma differenziato della tiroide ha un comportamento biologico peculiare rispetto alle altre neoplasie umane con una tendenza alla progressiva sdifferenziazione (minore capacità di captare lo iodio, maggiore instabilità genetica) che aumenta con l'età del paziente. Variabili quali l'età del paziente, il sesso, il grado di differenziazione e l'estensione della neoplasia sono state indicate come elementi prognostici di riferimento. In ogni caso il peso di ciascuna variabile va valutato in relazione alle caratteristiche del singolo paziente e del suo tumore. L'evoluzione nel tempo comporta il passaggio, con l'aumentare dell'età, da tumori piccoli, intracapsulari, ben differenziati, che captano lo iodio, a forme neoplastiche meno differenziate con maggiore tendenza all'aggressività locale, con sempre più numerose alterazioni genomiche, con minore capacità ad assimilare lo iodio, minore specificità della scintigrafia, per un più ragionevole impiego della PET, che si traduce in una progressiva riduzione della sopravvivenza, aumento delle recidive locali, e comparsa di metastasi a distanza. Per tali motivi negli anni più recenti l'attenzione si è focalizzata su marcatori genetico-molecolari ed immunoistochimici, al fine di identificare più precisamente le forme a maggior rischio in cui intensificare gli sforzi terapeutici, con risultati promettenti che attendono conferma in studi clinici su larga scala.

Bibliografia

1. Shaha AR. Treatment of thyroid cancer based on risk group. *J.Surg.Oncol.* 2006; 94:683-691
2. Shah JP et al. Prognostic factors in differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Am J Surg* 1992;164:658- 661
3. Hay ID, Grant CS, Taylor WF, Mc Conahey WM. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery*, 1987; 102: 1088-1095.
4. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988;104:947–953.
5. AJCC Cancer Staging Manual, 8th edition. New York: Springer-Verlag, 2017.
6. Sherman SI, Brierley JD, Sperling M, et al. Prospective multicenter study of thyroid carcinoma treatment: Initial analysis of staging and outcome. National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry Group. *Cancer* 1998;8:1012-1021
7. Frankenthaler RA, Sellin RV, Cangir A et al. Lymph node metastasis from papillary-follicular thyroid carcinoma in young patients. *Am J Surg* 1990; 160:341-343.
8. Witt et al. Prognostic factors in mortality and morbidity in patients with differentiated thyroid cancer. *Ear Nose & Throat Journal*, 2002;81:856-863.
9. R. F. Grossman; S. H. Tu; Q. Y. Duh; A. E. Siperstein; F. Novosolov; O. H. Clark. Familial nonmedullary thyroid cancer. An emerging entity that warrants aggressive treatment. *Arch Surg*, 1995;130:892-897.
10. The American Thyroid Association (ATA) guidelines taskforce on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016, 26: 1 133.
11. Anderson PE, Kinsella J, Loree TR et al. Differentiated carcinoma of thyroid with extrathyroidal extension. *Am J Surg* 1995; 170:467-470
12. Yamashita H, Noguchi S, Murakami N, Kawamoto H, Watanabe S. Extracapsular invasion of lymph node metastasis is an indicator of distant metastasis and poor prognosis in patients with thyroid papillary carcinoma. *Cancer* 1997;80(12):2268-72
13. Mazzaferri EL. Thyroid remnant ¹³¹I ablation for papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 1997; 7: 265-71.

Ricostruzioni mandibolari e lembi liberi nella chirurgia post-oncologica testa collo

A. Tullio, F. Giovacchini, V. Mitro, M. Gilli, G. Monarchi

U. O. Chirurgia Maxillo-Facciale, Università degli Studi ed Azienda Ospedaliera di Perugia

Il trasferimento di tessuti da una regione del corpo ad un'altra, non vincolate da contiguità anatomica, è definito come "Lembo Libero" ed ha rappresentato una forza innovatrice nella chirurgia ricostruttiva del distretto testa-collo, acquisendo sempre maggior popolarità e versatilità dalla metà degli anni '70 ad oggi.

Negli ultimi trent'anni si è assistito ad un radicale cambiamento del paradigma ricostruttivo degli ampi difetti della regione cervico-facciale. Ciò non è solamente da attribuire alla diffusione delle tecniche di microchirurgia vascolare, ma anche agli evidenti vantaggi che i lembi liberi rivascolarizzati comportano se paragonati alle tradizionali tecniche ricostruttive, riferendosi a outcome funzionali, durata del ricovero, facilità di recupero ed infine costi generali.

Tale successo dipende anche dalla grande versatilità di queste tecniche, potendo infatti ricostruire deficit con tessuti molli, tessuti duri, ed infine ricostruzioni composite.

La percentuale di successo raggiunge oggi il 95-97%, con possibilità di ricostruire deficit tissutali non gestibili mediante lembi standard loco-regionali peduncolati.

Tuttavia tali procedure non sono esenti da rischi. Molteplici fattori possono compromettere la sopravvivenza e l'integrazione del tessuto trapiantato, costituendo una quotidiana sfida per l'equipe ricostruttiva.

In chirurgia maxillo-facciale i campi di applicazione della tecnica ricostruttiva mediante lembi liberi rivascolarizzati sono molteplici, anche se la ricostruzione post-oncologica ancora oggi rappresenta la principale causa di allestimento di tali lembi.

Nella gestione del paziente affetto da patologia neoplastica del distretto "head and neck" la pratica ricostruttiva rappresenta una vera e propria sfida per il chirurgo, poiché si trova comunemente di fronte alla necessità di resecare la neoplasia con sufficienti margini liberi da malattia, ma allo stesso tempo di colmare gap tissutali di notevoli dimensioni che rendono difficile l'impiego dei tradizionali lembi peduncolati locali.

La ricostruzione post-oncologica può essere effettuata per piccoli o medi gap mediante lembi locali di avanzamento, rotazione o trasposizione oppure mediante lembi peduncolati assiali (il lembo di m. pettorale o il lembo di m. temporale ancora oggi diffusamente impiegati); mentre per ampi difetti, e soprattutto quando vi è necessità di sostituire tessuto osseo, vi è maggiore indicazione all'utilizzo di lembi liberi. In chirurgia maxillo-facciale ci si trova ad eseguire ampie resezioni comprendenti talvolta sia tessuti duri (mandibulectomie più o meno estese), sia i tessuti molli del cavo orale, sia tessuti cutanei esterni perciò la scelta del lembo libero rivascolarizzato è in questo caso vincolata dalla natura del tessuto deficitario da ricostruire e dalla localizzazione anatomica.

La microchirurgia vascolare in questo ambito ha preso sempre più piede perché ci permette di prelevare tessuti che sono per loro natura a notevole distanza dalla sede colpita dalla malattia e che, dal punto di vista anatomico e funzionale, sono più fedeli alla struttura fisiologica che deve essere ricostruita.

Questi tipi di interventi non possono essere standardizzati, ma devono essere calibrati sulle condizioni di partenza del paziente.

Basi Anatomiche e funzionali

Il distretto cervico-facciale può essere suddiviso in 4 principali sottodistretti: neck, lower, mid ed upper face; i quali richiedono la messa in atto di algoritmi ricostruttivi ben differenziati data la variabilità tissutale, la causa del deficit tissutale e non meno importante lo status generale del paziente.

La regione anatomica definita lower face comprende prevalentemente la mandibola e i tessuti molli del cavo orale. In questo distretto la sfida ricostruttiva è garantire il più fisiologico e rapido recupero funzionale e un risultato estetico soddisfacente.

Ponendo l'attenzione sul piano funzionale è opportuno ricordare che la mandibola sostiene la lingua e il labbro inferiore di cui veicola la sensibilità e da tale sostegno linguale dipendono funzioni come il linguaggio, la deglutizione e la protezione delle vie aeree, da quello del labbro inferiore la competenza della rima orale. La sospensione dell'osso ioide e della laringe attraverso la mandibola è importante per la protezione della via respiratoria prevenendo l'inalazione, e per la fase involontaria della deglutizione. La masticazione funzionale necessita di un'occlusione corretta con rapporti tridimensionali fisiologici tra mascellare superiore e mandibola. La mandibola inoltre definisce la forma del terzo inferiore del volto e perciò ha un importante ruolo nell'estetica della persona. La ricollocazione corretta della sua porzione anteriore determina pertanto le normali altezza e proiezione facciali. Il corpo e l'angolo della mandibola forniscono la larghezza facciale.

Localizzazione del difetto osseo

L'entità della disfunzione mandibolare dopo resezioni segmentali è determinata dalla dimensione e dalla locazione del difetto osseo così come dal deficit associato dei tessuti molli.

I difetti che coinvolgono la porzione anteriore della mandibola sono associati al maggior grado di disabilità tale che i pazienti hanno scarsa proprietà di linguaggio, deglutizione, masticazione e perdita della competenza orale. La possibile inalazione di saliva e cibo può richiedere una permanente tracheotomia e alimentazione mediante sonda.

I difetti laterali della mandibola sono meglio tollerati: l'occlusione corretta sarà perduta per la deviazione della mandibola dovuta alla mancata opposizione all'azione dei muscoli inseriti sul segmento osseo rimanente. Durante il movimento, la mandibola si muove obliquamente piuttosto che verticalmente quando essa ruota facendo perno sul singolo condilo rimanente.

I difetti posteriori che coinvolgono solo il ramo mandibolare e l'articolazione temporo-mandibolare sono solitamente mascherati adeguatamente anche da ricostruzioni con soli tessuti molli.

Modalità ricostruttive

Ai fini della pianificazione ricostruttiva è utile la classificazione proposta da Wei e Schrag nel 2006, poichè semplice e pratica, la quale divide i difetti mandibolari in: isolati, se interessano unicamente il tessuto osseo; composti, quando riguardano il tessuto osseo e la mucosa orale o la cute del volto; complessi, quando riguardano il tessuto osseo, la mucosa orale e la cute del volto; estesi, quando riguardano il tessuto osseo, la mucosa orale, la cute del volto e strutture endorali complesse quali lingua, labbra, mascella superiore, orofaringe e guancia a tutto spessore.

Per quanto riguarda la ricostruzione di difetti prettamente ossei conseguenti ad exeresi neoplastica della regione lower face sono da preferire i lembi liberi ossei, osteo-cutanei o osteo-mio-cutanei; bisogna però distinguere e scegliere l'opzione ricostruttiva adeguata all'estensione e alla porzione di mandibola interessata. Per esempio per le resezioni mandibolari, il lembo libero che viene selezionato con maggior frequenza è il lembo di fibula; il quale trova la sua massima indicazione per ampi difetti ossei come esiti di emimandibulactomia, resezioni comprendenti il corpo mandibolare od asportazione totale di mandibola; non dimenticando la necessità di una componente setto-cutanea o mio-cutanea posta a ricostruire il lining intra/extraorale.

Il lembo libero di cresta iliaca trova indicazione per difetti segmentali del corpo, del ramo o della sinfisi mandibolare con i limiti derivanti dalla ridotta lunghezza del peduncolo vascolare. Si conferma una valida opzione ricostruttiva integrandolo con l'applicazione di un placca in titanio secondo principio "Load bearing" ricoperta da un lembo di tessuto mio cutaneo (latissimus dorsi, o antero-laterale di coscia). Questi ultimi lembi di tessuto molle, considerata la grande versatilità e lunghezza del peduncolo, permettono di ottenere il massimo risultato, rinunciando però al trapianto di tessuto osseo, con il beneficio di rischi considerevolmente inferiori. Riserviamo quest'ultima opzione ricostruttiva, meno ambiziosa ed articolata, a pazienti con scarso performance status, età avanzata o bassa aspettativa di vita.

Altro lembo spesso utilizzato è il lembo libero di angolo scapolare il quale è caratterizzato da una forma ad “L” che risulta essere la soluzione ideale per la ricostruzione di difetti comprendenti l’angolo mandibolare.

Data la frequente e notevole variabilità di tessuti deficitari conseguenti alla exeresi di neoplasie del terzo inferiore facciale, l’obiettivo ricostruttivo non si ferma soltanto alla ricostruzione dell’osso mandibolare ma deve interessare a ragione i tessuti molli contigui, qualora coinvolti.

Per quanto riguarda lingua e pelvi orale, regioni interessate da estese neoplasie di natura epiteliale (Ca squamocelulare ed adenocarcinoma), riserviamo il lembo radiale di avambraccio (forearm flap); generalmente usato per difetti estesi all’emilingua comprensivi di porzioni più o meno ampie della pelvi orale; oppure lembo libero antero-laterale di coscia (ALT flap) per pazienti che necessitano ricostruzione post-glossectomia totale o sub totale.

Per quanto riguarda le patologie oncologiche non HPV-relate dell’orofaringe -per le quali sempre di più si sfrutta il trattamento radio-chemioterapico- l’intervento ricostruttivo prevede prevalentemente l’utilizzo del lembo libero di avambraccio “forearm”, poiché si adatta perfettamente alla ricostruzione dei difetti intra-orali e garantisce una notevole lunghezza del peduncolo vascolare.

Impianti osteo-integrati

Alla luce di quanto fin qui esposto, due significative innovazioni chirurgiche e tecnologiche hanno rivoluzionato la ricostruzione funzionale dei pazienti sottoposti a resezione oncologica dei mascellari: i lembi liberi rivascolarizzati e gli impianti osteointegrati.

Questi ultimi forniscono un efficace ed affidabile mezzo di ritenzione, stabilizzazione e supporto dell’apparato masticatorio ricostruito. L’utilizzo di impianti osteointegrati in pazienti con difetti maxillo-mandibolari è un tipo di trattamento ormai comune ed affidabile e che ha trovato consenso

negli ultimi 20 anni.

Quando si parla di impianti osteointegrati in pazienti oncologici bisogna tenere conto di una riabilitazione dentaria complessa che richiede tempi chirurgici protratti nel tempo. Per una sopravvivenza duratura degli impianti, infatti, dobbiamo creare le condizioni ottimali dell’osso ricevente e dei tessuti molli peri-implantari e questo molte volte si raggiunge solo con molteplici interventi chirurgici, spesso non accettati dal paziente.

Bisogna inoltre aggiungere come la riabilitazione dentaria non produce solo effetti positivi nell’ambito della masticazione e della nutrizione, ma favorisce anche il mantenimento o ripristino della fonazione e contribuisce ad un miglioramento dell’estetica facciale.

Per quanto riguarda gli impianti inseriti in osso rivascolarizzato, è stato statisticamente dimostrato che i lembi liberi, grazie alla loro straordinaria vascolarizzazione, accettano gli impianti in maniera molto migliore rispetto al normale osso alveolare, riducendo così al minimo gli effetti avversi della radioterapia.

In ambito di chirurgia pre-protetica il lembo libero rivascolarizzato maggiormente utilizzato è il lembo libero di fibula; il quale, grazie allo spessore del tessuto osseo prelevabile, rappresenta una opzione sicura nel posizionamento di impianti osteointegrati.

Il lembo di cresta iliaca, invece, viene considerato di seconda scelta, data la maggiore complessità di allestimento di tale trapianto.

Virtual Surgical Planning

Nel XXI secolo la tecnologia si è imposta sempre di più nell’ambito oncologico-chirurgico sia nella diagnosi, tramite strumenti sempre più sensibili, sia nella programmazione di interventi di ricostruzione tissutale.

Il “virtual planning”, con la stampa e l’impiego di dime di taglio preformate, permette al team chirurgico di “customizzare” la chirurgia e renderla paziente-specifica con un accuratezza di 2-4 mm.

Il notevole vantaggio di questa tecnologia consiste nel poter stampare modelli stereolitografici tridimensionali dello scheletro facciale del paziente alcuni giorni prima dell’intervento, con la possibilità di adattare le placche e viti in titanio (sia miniplacche che placcone ricostruttivo dei sistemi Midface o Mandible fracture) così da renderle anatomicamente ideali ed avere dei risultati ricostruttivi

eccellenti; una volta modellate, basta riposizionare le placche nei medesimi punti in vivo. Questo processo agevola il chirurgo permettendo una riduzione dei tempi operatori, evitando la fase di modellamento intra-operatorio sul paziente.

La prototipizzazione rapida quindi è una tecnica che consente la produzione di oggetti di geometria complessa in tempi molto ridotti a partire dalla definizione matematica dell'oggetto stesso realizzata su un modello CAD (Computer Aided Design) bidimensionale progettato al computer e il conseguente Modelling tridimensionale.

Si può affermare che le sempre più aggiornate tecnologie e tecniche applicabili nella chirurgia maxillo-facciale in generale, e soprattutto nell'ambito ricostruttivo post-oncologico, hanno permesso di fare un grande salto di qualità con una curva di crescita esponenziale negli ultimi 20 anni grazie all'avvento delle tecniche computerizzate. Bisogna però affermare che tali devices non possono completamente sostituire l'opera di scienza e coscienza del chirurgo nelle decisioni pre- ed intra-operatorie, ma servono ad aiutarlo a colmare soprattutto quel gap (seppur oggi minimo) che lascia spazio ad errori di progettazioni e conseguenti complicanze o failure.

Conclusioni

Il distretto testa-collo rappresenta da sempre una sfida ricostruttiva in quanto, a differenza di altri distretti del corpo, ha una fondamentale valenza estetica e un ampio ventaglio di proprietà funzionali quali la fonazione, la deglutizione, la masticazione e la respirazione che devono essere necessariamente mantenute o ripristinate.

Il risultato estetico può avere importanti ripercussioni sul piano emotivo e della personalità del paziente; infatti a causa dei possibili esiti di malattia, talvolta purtroppo deturpanti, potrebbe essere compromessa irrimediabilmente la capacità di interazione sociale e la qualità di vita.

In conclusione si quindi affermare che la necessità di dover ricostruire grossi deficit tissutali rispettando il principio del "simile con il simile" ha permesso di sviluppare e possedere un'ampia gamma di soluzioni ricostruttive in modo da poter ovviare a deficit ossei, di sostegno, di volume (bulking) e di lining (cutanei e/o mucosi).

La tecnica ricostruttiva mediante lembi liberi rivascularizzati permette di ottenere un recupero funzionale para-fisiologico, un miglior risultato estetico rispetto all'impiego di lembi locali, un rapido accesso a trattamento adiuvante chemio-radio, un'accettabile qualità di vita e minori esiti sul sito donatore.

Bibliografia

1. Urken, M. L. Reconstruction of the mandible following resection for head and neck cancer. Adv.Otolaryngol. Head Neck Surg. 1994.
2. Schrag C, Chang YM, Tsai CY, Wei FC. Complete Rehabilitation of the Mandible Following. Journal of Surgical Oncology. 2006
3. Shpitzer T, Neligan PC, Gullane PJ, Boyd BJ, Gur E, Rotstein LE, Brown DH, Irish JC, Freeman JE. The Free Iliac Crest and Fibula Flap in Vascularized Oromandibular Reconstruction: Comparison and Long Term Evaluation. Head and Neck. 1999.
4. Shpitzer T, Neligan PC, Gullane PJ, Boyd JB, Rotstein LE, Brown DH, Irish JC, Gur E. Oromandibular reconstruction with the fibular free flap. Analysis of 50 consecutive flaps. Arch Otolaryngol Head Neck surg. 1997.
5. Urken ML, Vickery C, Weinberg H, Buchbinder D, Lawson W, Biller HF. The Internal Oblique-iliac crest Osseomyocutaneous Free Flap in Oromandibular Reconstruction. Arch Otolaryngol Head Neck surg. 1989.
6. Yoo J, Dowthwaite SA, Fung K, Franklin J, Nichols A. A new angle to mandibular reconstruction: the scapular tip free flap. Head Neck. 2013.
7. Chang EI, Yu P, Skoracki RJ, et al. Comprehensive analysis of functional outcomes and survival after microvascular reconstruction of glossectomy defects. Ann Surg Oncol. 22(9):3061–9., 2015.
8. Kramer FJ, Dempf R, Bremer B. Efficacy of dental implants placed into fibula-free flaps for orofacial reconstruction. Clin Oral Impl Res. 2005.
9. Albrektsson T, Zarb GA, Worthington P et Al. The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. Int J. Oral Maxillofac Impl. 1986.

10. M., Cuesta Gil. Implantes osteointegrados inmediatos en reconstrucción mandibular microvascular. Rev Esp Cirug Oral y Maxillofac. 1996.
 11. Meloni SM, Tallarico M, De Riu G, Pisano M, Deledda A, Lolli FM, Massarelli O, Tullio A. Guided implant surgery after free-flap reconstruction: Four-year results from a prospective clinical trial. J Craniomaxillofac Surg. 2015.
 12. Frodel JL Jr, Funk GF, Capper DT, Fridrich KL, Blumer JR, Haller JR,. Osseointegrated implants: a comparative study of bonethickness in four vascularized bone flaps. . Plast Reconstr Surg. 1993.
 13. Husso A, Mäkitie A, Vuola J, Suominen S. Evolution of Head and Neck Microvascular Reconstructive Strategy at an Academic Centre: An 18-Year Review.. Reconstr Microsurg. 2016.
 14. vDiaz-Carandell A, Agut-Busquet E, Molina-Montes J, Escuder-LaTorre O. Intraoral Approach and Stereolithographic-guided Large Mandibular Reconstruction with Fibula Free Flap. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2014.
 15. Kroll, S. S., Reece, G. R. Aesthetically successful mandibular reconstruction with single reconstruction plate. Clin Plast Surg. 2001.
 16. Cannady SB, Rosenthal EL, Knott PD, Fritz M, Wax MK. Free tissue transfer for head and neck reconstruction: a contemporary review. JAMA Facial Plast Surg. Vols. Sep-Oct;16(5):367-73., 2014,.
 17. Morris L, Sokoya M, Cunningham L, Gal TJ. Utility of stereolithographic models in osteocutaneous free flap reconstruction of the head and neck. Craniomaxillofac Trauma Reconstr. 2013.
-

Indice

- 1. Informativa Associazione Naso Sano: Attività e Grants di Ricerca*
- 2. Novità 8° Edizione AJCC Tumori Testa e Collo*
- 3. AIOCC & Make Sense Campaign*
- 4. HPV e Tumori Testa e Collo*
- 5. Chemioradioterapia concomitante vs chemioterapia di induzione*
- 6. Trattamento dei tumori della laringe*
- 7. Il Trattamento del collo nei tumori della laringe cN0*
- 8. Tumori delle ghiandole salivari*
- 9. Trattamento del collo nei tumori della parotide*
- 10. Riabilitazione polmonare e fonatoria dopo laringectomia totale*
- 11. Radioterapia nel paziente oncologico dei distretti cervico cefalici*
- 12. Update sul carcinoma del rinofaringe*
- 13. Sinonasal carcinomas: SNUC, SNAC, SNEC, ACC*
- 14. Indicazioni e limiti della chirurgia endoscopica nelle neoplasie naso-sinusali*
- 15. L'agoaspirato ecoguidato tiroideo*
- 16. Management del carcinoma tiroideo*
- 17. Ricostruzioni mandibolari e lembi liberi nella chirurgia post-oncologica*

Il Presente Volume è stato redatto grazie ai contributi scientifici dei singoli autori.

Le citazioni e riferimenti presenti all'interno del presente volume sono da intendersi a scopo scientifico.

Copia gratuita ad uso informativo.

NASOSANO

EDUCATION & RESEARCH

Instagram

@associazione_naso_sano

Facebook

@nasosanoonlus

YouTube

Associazione Naso Sano

Published by: Giant Leap

ISBN: 978-1-951489-02-1