

Associazione

Otolaringologi

Ospedalieri

Italiani

Presidente Pasquale Laudadio

## FATTORI PROGNOSTICI IN ONCOLOGIA CERVICO-FACCIALE

**a cura di**

**Fausto Chiesa – Massimo Squadrelli Saraceno**

**Pacini Editore**

**Medicina QUADERNI MONOGRAFICI DI AGGIORNAMENTO**

*Quaderni Monografici di Aggiornamento A.O.O.I.*

**FATTORI PROGNOSTICI IN ONCOLOGIA CERVICO-FACCIALE**

a cura di:

***Fausto Chiesa***

Direttore, Unità di Chirurgia Cervico-facciale – Istituto Europeo di Oncologia - Milano

***Massimo Squadrelli Saraceno***

Dirigente di I livello, Divisione ORL – Ospedali Riuniti – Bergamo

La riproduzione di questo volume o di parte di esso e la sua diffusione in qualsiasi forma o con qualsiasi mezzo, elettronico, per mezzo di fotocopie, microfilm, registrazioni o altro sono proibite senza il permesso scritto dell'A.O.O.I. (Associazione Otolaringologi Ospedalieri Italiani)

## **Realizzazione editoriale**

Pacini Editore

via A. Gherardesca – 56121 Ospedaletto (Pisa)

Finito di stampare nel mese di Settembre 1998 presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore

Via Gherardesca – 56121 Ospedaletto (Pisa) Tel. 050/313011 – Fax 050/3130300

Pacini.Editore@pacineditore.it <http://www.pacineditore.it>

## **PRESENTAZIONE**

Le neoplasie della testa e del collo sono in costante aumento in tutto il mondo, in particolare nei giovani. Nonostante la relativamente facile accessibilità alla esplorazione diretta della regione, la diagnosi è spesso tardiva e la prognosi non è migliorata negli ultimi decenni.

Le nostre conoscenze sulla cancerogenesi si fanno più precise; in particolare conosciamo sempre più dettagliatamente le modificazioni geniche e molecolari alla base della trasformazione neoplastica.

Tutto ciò stimola fortemente sia la ricerca cosiddetta di base che quella clinica; nelle neoplasie della testa e collo in particolare si stanno seguendo due direzioni: la prevenzione e la definizione dei fattori prognostici. Non a caso alcuni degli studi più significativi di chemioprevenzione riguardano le neoplasie delle vie aeree e digestive superiori. I due campi di ricerca sono strettamente correlati, poiché, teoricamente, monitorando le modificazioni dei fattori prognostici più significativi, in particolare genici e molecolari, si potrebbero testare e validare in tempi brevi agenti chemiopreventivi efficaci.

Alcune di queste conoscenze sono già saldamente consolidate e devono essere applicate nella clinica; altre richiedono studi più approfonditi per essere validate ed applicate routinariamente. La speranza di potere personalizzare la terapia delle neoplasie cervico-facciali, adattandola alla aggressività biologica della malattia, grazie a queste informazioni sta creando notevoli difficoltà. Infatti spesso vengono eseguiti routinariamente costosi test ancora sperimentali, il cui significato predittivo è tutto da valutare, mentre altri fattori ormai consolidati sono trascurati nella stadiazione e nella programmazione terapeutica.

Per questi motivi il terzo volume dei quaderni di aggiornamento AOOI è dedicato ai fattori prognostici delle neoplasie del distretto cervico-facciale. I vari fattori studiati e pubblicati nella più recente letteratura sono stati rivisti criticamente e classificati per offrire una panoramica aggiornata e puntuale su quanto è ormai consolidato e quindi clinicamente applicabile e quanto ancora oggetto di studio. Particolarmente significativa ed attuale è infine l'analisi dei costi, divenuta ormai anche nella sanità motivo quotidiano di confronto. Questo

impegno ha coinvolto numerosi studiosi e clinici italiani: ne è nato un volume maneggevole contenente le linee guida per ogni neoplasia del distretto, che ritengo indispensabile strumento di consultazione non solo per gli otorinolaringoiatri, ma anche per quanti, radioterapisti ed oncologi medici in particolare, si occupano della diagnosi e della terapia delle neoplasie del distretto cervico-facciale.

Sono lieto di presentare questo lavoro, frutto dell'impegno, dello studio e dell'esperienza del mio collaboratore dr. Fausto Chiesa e del dr. Massimo Squadrelli Saraceno, che hanno progettato, coordinato e realizzato l'opera.

*Umberto Veronesi*

## **autori**

### **Dott. Mario Airoidi**

Divisione di Oncologia Medica, Ospedale S. Giovanni Antica Sede, Torino

### **Dott. ssa Concetta Alaia**

Divisione di Chirurgia B, Istituto Nazionale Tumori, Fondazione Pascale, Napoli

### **Dott. Mohssen Ansarin**

Unità di Chirurgia Cervico-facciale, Istituto Europeo di Oncologia, Milano

### **Dott. Luigi Barzan,**

Unità Operativa ORL, Azienda Ospedaliera "S.Maria degli Angeli", Pordenone

### **Dott.ssa Gabriella Bimbi**

Divisione ORL, Ospedali Riuniti, Bergamo,

### **Dott. Nicola Bocci**

Unità Operativa ORL, AUSL 1, Massa e Carrara

### **Prof. Fabio Bramardi**

I Clinica ORL, Università di Torino

### **Dott. Luca Calabrese**

Unità di Chirurgia Cervico-facciale, Istituto Europeo di Oncologia, Milano

### **Dott. Gioacchino Cancemi**

Unità Operativa ORL, Ospedale di Viareggio

### **Dott. Giulio Cantù**

Divisione ORL e Chirurgia Maxillo-Facciale, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Milano

**Dott. Corrado Caracò**

Divisione di Chirurgia B, Istituto Nazionale Tumori, Fondazione Pascale, Napoli

**Dott. Angelo Caroggio**

Unità Operativa di ORL, Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia

**Dott. Fausto Chiesa**

Unità di Chirurgia Cervico-facciale, Istituto Europeo di Oncologia, Milano

**Dott. Stefano Dallari**

Clinica ORL, Università di Modena

**Prof. Wolfgang De Meester**

Unità Operativa ORL, AUSL I, Massa e Carrara

**Prof. Diego DiLisi**

I Clinica ORL, Università di Torino

**Dott. Roberto Fiorentini**

Unità Operativa ORL, AUSL 1, Massa e Carrara

**Dott. Valerio Fornasari**

Divisione ORL, Ospedali Riuniti, Bergamo

**Dott. Andrea Frasoldati**

Servizio di Endocrinologia, Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia

**Dott. Pietro Gabriele**

Divisione di Radioterapia Oncologica, Ospedale Mauriziano Umberto I, Torino

**Dott. Gioacchino Giugliano**

Unità di Chirurgia Cervico-facciale, Istituto Europeo di Oncologia, Milano

**Dott. Giuseppe Grando**

Unità Operativa ORL, Azienda Ospedaliera "S.Maria degli Angeli", Pordenone

**Dott. ssa Paola Graziani**

Unità Operativa ORL, AUSL 1, Massa e Carrara

**Dott. Franco Ionna**

Divisione di Chirurgia B, Istituto Nazionale Tumori, Fondazione Pascale, Napoli

**Dott. Franco Mattavelli**

Divisione ORL e Chirurgia Maxillo-Facciale, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori di Milano

**Prof. Nicola Mozzillo**

Divisione di Chirurgia B, Istituto Nazionale Tumori, Fondazione Pascale, Napoli

**Dott. Luciano Nardo**

Divisione ORL e Chirurgia Maxillo-Facciale, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori di Milano

**Dott. ssa Silvia Mauri**

Clinica ORL - Università di Pavia

**Dott. Renato Piantanida**

Divisione ORL - Ospedale di Circolo e Fondazione E. e S. Macchi Varese

**Dott. ssa Natalia Pizzi**

Divisione ORL e Chirurgia Maxillo-Facciale - Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori di Milano

**Dott Dorianò Politi**

Unità Operativa ORL, Azienda Ospedaliera "S.Maria degli Angeli", Pordenone

**Dott. Raffaele Roselli**

Divisione ORL - Ospedale di Circolo e Fondazione E. e S. Macchi Varese

**Dott. ssa Vanessa Rossi**

Clinica ORL – Università di Pavia

**Dott. Pietro Salvatori**

Divisione di ORL e Chirurgia Maxillo-Facciale - Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori di Milano

**Prof. Alberto Sartoris**

I Clinica ORL, Università di Torino

**Dott. ssa Maria Gabriella Savignano**

Unità Operativa ORL, Azienda Ospedaliera "S.Maria degli Angeli", Pordenone

**Dott. Giuseppe Spediacci**

Unità Operativa ORL, AUSL 1, Massa e Carrara

**Dott. Giuseppe Spriano**

Divisione ORL - Ospedale di Circolo e Fondazione E. e S. Macchi Varese

**Dott. Massimo Squadrelli Saraceno**

Divisione ORL, Ospedali Riuniti, Bergamo,

**Prof. Giovanni Succo**

I Clinica ORL, Università di Torino

**Dott. ssa Nicoletta Tradati**

Unità di Chirurgia Cervico-facciale - Istituto Europeo di Oncologia, Milano

**Dott. Roberto Valcavi**

Servizio di Endocrinologia - Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia

**Prof. Guido Valente**

Sezione di Anatomia Patologica, Università di Torino

## INDICE

### **Fattori prognostici in oncologia cervico-facciale: definizione e criteri di valutazione**

*F. Chiesa, S. Mauri, N. Tradati, L. Calabrese, G. Giugliano, C. Castellani, S. Ponzi*

### **Neoplasie del cavo orale**

*V. Fornasari*

### **Carcinomi naso-sinusali**

*G. Cantù, N. Pizzi, F. Mattavelli, P. Salvatori, L. Nardo*

### **Carcinoma rinofaringeo**

*L. Barzan, D. Politi, G. Grando, M.G. Savignano*

### **Neoplasie maligne dell'orofaringe**

*R. Roselli, R. Piantanida, G. Spriano*

### **Neoplasie dell'ipofaringe**

*W. De Meester, G. Cancemi, R. Fiorentini, N. Bocci, G. Spediacci, P. Graziani*

### **Neoplasie della laringe**

*G. Succo, G. Valente, M. Airoidi, P. Gabriele, F. Bramardi, D. DiLisi, A. Sartoris*

## Neoplasie maligne delle ghiandole salivari

*G. Bimbi, S. Dallari, M. Squadrelli Saraceno*

## Neoplasie tiroidee

*A. Frasoldati, R. Valcavi, A. Caroggio*

## Le metastasi linfonodali

*F. Ionna, C. Alaia, C. Caracò, N. Mozzillo*

## Analisi dei costi

*S. Mauri, N. Tradati, L. Calabrese, G. Giugliano, V. Rossi, M. Ansarin*

## Conclusioni

*F. Chiesa, M. Squadrelli Saraceno*

# FATTORI PROGNOSTICI IN ONCOLOGIA CERVICO-FACCIALE: DEFINIZIONE E CRITERI DI VALUTAZIONE

*F. Chiesa, S. Mauri, N. Tradati, L. Calabrese, G. Giugliano, C. Castellani e S. Ponzi*

Idealmente un fattore prognostico dovrebbe fornire, mediante test di facile esecuzione e poco costosi, informazioni affidabili sulla evolutività di ogni singola neoplasia e sulla sua possibile risposta alle varie opzioni terapeutiche allo scopo di programmare la strategia terapeutica ed il follow-up ottimali.

Attualmente questo elemento ideale non è disponibile: siamo in grado di ottenere informazioni prognostiche dall'esame di alcuni fattori clinici, patologici e molecolari, ma esiste una notevole confusione riguardo al loro significato ed alle possibili applicazioni nell'ambito clinico. Non è sempre chiaro quale test sia significativo, quando debba essere eseguito e come possa influire sulle scelte terapeutiche.

Il maggiore motivo di confusione è legato al fatto che i termini fattore di rischio, prognostico, predittivo, marker, biomarker, intermediate-end-point, riferiti ai singoli fattori esaminati, sono spesso utilizzati come sinonimi. In realtà essi hanno differenti significati, anche se uno stesso fattore può apparire in diverse categorie.

Il processo di cancerogenesi nei carcinomi spinocellulari delle vie aeree e digestive superiori è infatti multifasico e la presenza o la comparsa di uno o più fattori è indicativa della progressione della neoplasia dalla fase preclinica a quella clinica (Tabella I). Tali fattori possono essere **relativi al paziente** (età, sesso, performance status, familiarità); **insiti nella neoplasia** (sede e dimensioni della neoplasia, numero e livello dei linfonodi metastatici, istopatologia, biologia molecolare) e **legati alla terapia** (Tpot, Labelling Index, p53). Tra questi ultimi fattori si possono considerare, in senso lato, anche le scelte terapeutiche: infatti una terapia inadeguata o mal condotta condiziona inevitabilmente la prognosi ed in particolare l'evoluzione loco-regionale.

Gli elementi sopra segnalati non sono tutti necessariamente prognostici, anche se forniscono informazioni importanti sulla neoplasia. Nella presente trattazione verranno analizzati esclusivamente i fattori prognostici e

predittivi dei carcinomi spinocellulari del distretto cervico-facciale: quelli cioè che dovrebbero consentire di pianificare la strategia e la metodica terapeutica ottimale.

Per uniformare i criteri di valutazione gli autori dei singoli capitoli hanno analizzato i lavori concernenti questi fattori pubblicati tra il 1993 ed il 1997 selezionando, nei limiti del possibile, quelli con le seguenti caratteristiche: a) casistica superiore a 100 pazienti per gli studi retrospettivi, e superiore a 50 in quelli prospettici; b) almeno due anni di follow-up (medio) per il controllo loco-regionale della malattia, cinque anni per la sopravvivenza; c) analisi statistica multivariata dei risultati.

Sulla base di questa analisi in ogni capitolo verranno discussi i vari fattori analizzati in letteratura; allo scopo di fornire utili indicazioni riguardo alla loro utilizzazione routinaria in clinica essi saranno classificati in:

a) **Fattori sicuramente significativi.** Sono riconosciuti come affidabili e predittivi dell'evoluitività della neoplasia da tutti gli autori. Devono essere sempre valutati e segnalati nelle cartelle cliniche: allo stato attuale rappresentano lo standard clinico minimo richiesto.

b) **Fattori probabilmente significativi.** Non vi è unanimità sulla loro significatività. Anche se tecnicamente eseguibili di routine in ogni laboratorio, meritano ulteriori valutazioni mediante studi clinici.

c) **Fattori sperimentali.** Clinicamente promettenti, ma valutabili con test complessi, non ancora standardizzati. Non vanno usati nella pratica clinica, ma solo in studi di fase I o II in centri specialistici.

In ogni capitolo saranno riportate tabelle riassuntive dei singoli fattori con il valore statistico loro attribuito dai singoli autori, ed una tabella sintetica con le indicazioni pratiche, secondo la classificazione sopra proposta. I fattori prognostici che abbiamo definito legati in senso lato alla terapia verranno discussi in ogni capitolo, senza tuttavia essere inseriti nelle tabelle.

Tabella 1 - Classificazione dei marcatori tumorali

Fattore	Definizione	Esempi	Applicazioni cliniche
Rischio	Indicativi del rischio di comparsa di una neoplasia	Familiarità, sesso, abitudini voluttuarie (fumo, alcol), leucoplachia, displasia	Prevenzione
Diagnostici	Indicativi della presenza in fase subclinica di una neoplasia o di una recidiva	Fluorescenza naturale	Diagnosi precoce
Prognostici	Indicativi della aggressività biologica della neoplasia (probabilità di evoluzione loco-regionale)	Stadio clinico e patologico di T ed N, angiogenesi, fattori molecolari e genetici,...	Programmazione terapeutica (terapie singole o associazioni terapeutiche, linfadenectomia o attesa,...)
Predittivo	Indicativi della responsività della neoplasia ad una terapia	Stadio clinico e patologico, amgiogenesi, p53, Tpot, Labeling Index,...	Scelta di una terapia (chirurgia o radioterapia o chemioterapia,...)

## NEOPLASIE DEL CAVO ORALE

V. Fornasari

### Introduzione

Il carcinoma orale è uno dei dieci più comuni tumori del mondo, pur con differenze significative tra i vari continenti: 3-6% di incidenza in occidente, 30% nei paesi indo-orientali (1)

Nella cavità orale sono incluse sottosedie (mucosa buccale, alveoli e gengive, palato duro, lingua e pelvi orale) che, nonostante il monomorfismo istologico che caratterizza tali neoplasie (a parte il palato duro in cui sono prevalenti gli adenocarcinomi, nel 95% dei casi si tratta di epitelomi spinocellulari), presentano prognosi estremamente differenti per ragioni anatomiche (la vicinanza con la mandibola, presenza o assenza di denti, facilità di infiltrazione del tessuto muscolare, assenza di vere barriere anatomiche ecc.), ed eziologiche (tabacco, alcool, ecc.). La sottosede maggiormente colpita è il labbro, seguito dalla lingua e dalla pelvi orale, con una sopravvivenza bruta che va dall'85-95% a 5 anni per le neoplasie del labbro al 25-30% per i tumori del trigono retromolare. Tali dati fanno desumere che i fattori prognostici primari di tali neoplasie siano strettamente correlati alle sottosedie anatomiche di insorgenza.

### ***Fattori Prognostici***

#### **Fattori correlati al paziente**

##### *Età*

Questo tumore colpisce prevalentemente pazienti in età avanzata (età media 63 anni, 50% tra i 50 e 65 anni, 25% in età superiore a 65 anni), ma circa il 3% dei pazienti ha un'età inferiore ai 40 anni; nel sesso femminile l'età media è di 56 anni circa (2). Essa non sembra influenzare la prognosi e non è stata dimostrata significatività tra le varie classi, se non per il fatto che più frequentemente il paziente anziano si presenta alla prima osservazione con una malattia allo stadio IV e che l'età spesso può influenzare il trattamento successivo (3,4).

##### *Sesso*

Il sesso maschile è colpito circa 4 volte di più del sesso femminile, ma il rapporto diventa di 10/1 in età giovanile. Tali differenze non sono imputabili solo a fattori di rischio (alcool e fumo), in quanto non è stata dimostrata una differenza statisticamente significativa tra le donne affette da questa neoplasia ed esposte a fattori di rischio (65%) e quelle non esposte (45%). I dati della letteratura sono controversi: alcuni autori (3,4) segnalano una migliore sopravvivenza per il sesso femminile, altri non riscontrano differenze significative (5), altri invece (2) riportano una prognosi peggiore.

##### *Abitudini di vita*

L'effetto del consumo giornaliero di alcool e tabacco nella cancerogenesi dei tumori del cavo orale è noto da tempo (6). Browman (7) segnala una scarsa risposta alla radioterapia e una minor sopravvivenza nei fumatori affetti da neoplasie orali rispetto ai non fumatori, accentuata quando l'abitudine permane nel corso della terapia radiante. Bundgaard in uno studio prospettico su 161 pazienti (8) ha dimostrato una relazione diretta tra consumo di alcool e sopravvivenza a 5 anni all'analisi univariata (54% nei non bevitori contro 39% nei bevitori:  $p=0.03$ ). Analogo rapporto esiste fra consumo di tabacco e sopravvivenza a 5 anni: 55% nei non fumatori e 39% nei fumatori. L'analisi multivariata ha confermato la significatività statistica del fumo ( $p=0.046$ ), non quella del consumo di alcool.

##### *Stato nutrizionale e patrimonio immunitario*

E' stato da tempo ipotizzato, ma non dimostrato statisticamente, il valore prognostico di questi due fattori, che sono strettamente correlati. Infatti l'ipoalimentazione è spesso conseguenza dell'alcolismo, oppure insorge in stadi di malattia avanzata determinando un'immunodeficienza (9). Questa a sua volta si traduce in una diminuzione dell'attività dei linfociti, della reattività cutanea allo Skin Test (DNCB) ed in una inibizione della migrazione dei monociti.

#### **Fattori correlati alla neoplasia**

## *Sede*

L'importanza della sede è rilevante: la sopravvivenza a 5 anni nei pazienti senza metastasi linfonodali (tutti gli stadi) è 80% - 90% nei tumori del labbro, 50-70% in quelli della pelvi buccale e gengiva, circa 50% nelle neoplasie linguali, 40% - 65% nei tumori della guancia e 23% - 59% nei tumori del palato duro (10-15).

## *Invasione ossea*

L'interessamento mandibolare rappresenta un chiaro fattore di peggioramento prognostico con una sopravvivenza a 5 anni del 25% circa (10,12-15).

## *Stadio di malattia*

Hibbert (16) ha evidenziato che la sopravvivenza a 5 anni decresce dal 73% (stadio I), al 65% (stadio II), al 57% (stadio III), al 17% (stadio IV), ma la differenza è statisticamente significativa solo tra lo stadio IV e gli altri. Questa osservazione è molto importante nella pratica clinica in quanto solo un terzo dei tumori orali infatti è diagnosticato allo stadio I o II.

## *Categoria di N*

La categoria N è più importante in termini prognostici rispetto alla categoria T. Henk e Langdon (11) hanno osservato una sopravvivenza globale del 38% negli N0 contro il 21% degli N1. Hibbert (16) conferma questi dati e sottolinea l'importanza prognostica del numero dei linfonodi metastatici: la sopravvivenza a 5 anni negli N0 è 65%, nei pazienti N1 è 52%, per quelli con più di un linfonodo positivo è 17%, indipendentemente dalla categoria di T.

## *Altri fattori correlati alla neoplasia*

Diversi autori hanno studiato il valore prognostico di alcuni parametri citologici (ploidia, labelling index, espressione di Ki 67,...) ma l'esiguità numerica dei pazienti reclutati e la contraddittorietà dei risultati non consentono di trarre indicazioni utili. Ad esempio alcuni ricercatori (17-19) hanno sottolineato come l'iperespressione di p53 in pazienti affetti da tumore del cavo orale non influenzi la prognosi. Al contrario Tsuji (20) evidenzia una relazione diretta tra iperespressione di PCNA e p53 e una prognosi severa in termini di sopravvivenza.

## **Fattori legati alla terapia**

Come in tutte le sedi del distretto cervico-facciale la corretta programmazione terapeutica rappresenta un importante fattore prognostico. In genere nelle forme iniziali (T1-T2) la chirurgia e la radioterapia, in genere curieterapia interstiziale, si equivalgono; va sottolineato comunque che nelle neoplasie in stretta vicinanza delle strutture ossee la chirurgia è sempre preferibile. Nelle forme avanzate invece sono indicate associazioni terapeutiche; tra queste la sequenza chirurgia-radioterapia è la più consolidata, mentre non esiste ad oggi sicura evidenza dell'efficacia di una associazione chemio-chirurgica. Tra i fattori legati alla chirurgia riveste particolare importanza prognostica la radicalità.

## *Margini di resezione*

La rimozione completa della neoplasia ha importanza rilevante ai fini della sopravvivenza: numerosi autori (21-24) segnalano che circa il 15% di tutti i tumori del cavo orale trattati chirurgicamente hanno margini in tessuto tumorale. Nel 50% - 80% di questi pazienti si sviluppa una recidiva locale; mentre nei pazienti con margini di resezione negativi si osservano recidive locali solo nel 15% - 30% dei casi.

## Conclusioni

Come sintesi conclusiva ci sembra opportuno citare in particolare lo studio retrospettivo di Jones (25) su 524 pazienti affetti da tumore del cavo orale. Dall'analisi multivariata non risulta alcuna relazione tra grading della neoplasia e sede di insorgenza ( $\chi^2_6 = 7.9$ ), mentre è dimostrata una differenza statisticamente significativa tra grading e stadio di N ( $p < 0.01$ ). Per quanto riguarda il rapporto tra sede e categoria di T il vantaggio prognostico può essere attribuito ad una prevalenza di casi iniziali in alcune sedi: i T1 sono più frequenti nella lingua mobile, mentre i tumori pelvi linguali sono più frequentemente avanzati ( $p < 0.0001$ ). Il rapporto tra la sede e la categoria di N si è dimostrato significativo ( $p < 0.01$ ). La relazione tra le categorie di T e di N, quali variabili indipendenti dalla sede, si è anch'essa rilevata significativa ( $p < 0.0001$ ) con un 23% di linfonodi positivi per le categorie T1-T2 e un 59% per le categorie T3-T4.

Pertanto sia la sede che le dimensioni della neoplasia sono fattori prognostici indipendenti per la probabilità di presentare metastasi linfonodali.

Per quanto riguarda la sopravvivenza globale solo le categorie di T e di N sono risultati fattori indipendenti e statisticamente significativi:  $\chi^2_3 = 35.31$ ,  $p < 0.001$  per la categoria clinica di T e la categoria patologica di T, e  $\chi^2_3 = 31.06$ ,  $p < 0.0001$  per la categoria clinica e patologica di N.

**TABELLA 1:** Principali fattori prognostici riportati in letteratura

Autore Nazione Anno	N. casi Analisi	Terapia	Mesi FU	Fattore	Significatività
Boffetta Italia 1994	143 retrosp	-	-	Sesso, età, fumo, alcol, occupazione, ritardo diagnostico, sede, caratteri macroscopici  classe di T  classe di N	NS  .001 OS  .001 OS
Budgaard Danimarca 1994	161 prosp	-	60	Alcol  tabacco	NS  .046 OS
Jones UK 1994	524 retrosp	Chir +/- Rt	60	Grading, sede  classe di T  classe di N  radicalità	NS  .0001 OS  .001 OS  .005 OS

Antoniades Grecia 1995	1510 retrosp	Chir-Rt	60	età classe di T grading	NS .001 OS .001 OS
Ramirez Messico 1995	170 retrosp	Chir +/- Rt	120	Sesso classe di T classe di N grading	NS .001 .0001 OS .023 OS
Tsuji Giappone 1995	75 retrosp	-	96	p53	.05 OS
Martin-Granizo Spagna 1996	294 retrosp	Chir +/- Rt	160	età <40, sesso, grading radicalità	NS .0046 OS

NS = non significativo;

OS = overall survival;

retrosp = studio retrospettivo

prosp = studio prospettico

**TABELLA 2:** Fattori prognostici secondo il livello di significatività

AFFIDABILI	PROBABILI	SPERIMENTALI
Sottosedi (10,12,14,25,)	Alcol e tabacco (6,8)	p53 + (21,24 ) - (22,23)
Classe di T (3,16,25,)	Età (9,26)	PCNA + (24)
Classe di N (3,11,16,25)	Sesso (2,3,4,5,)	
Uso di tabacco (7,8,)		
Radicalità (17,18,19,20)		

## Bibliografia

- 1 Antoniades DZ, Styanidis K, Papanayotou P, Trigonidis G. Squamous cell carcinoma of the lips in a northern greek population. Evaluation of prognostic factors on 5 years survival rate. Eur J Cancer B Oral Oncol 1995; 31: 333-9.
- 2 Gehanno P, Enaux M, Barry B et al. Cancer of the tongue in women. A propos of 40 cases. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac 1994; 111: 265-9.
- 3 Boffetta P, Merletti F, Magnani C, Terracini B. A population-based study of prognostic factors in oral and oropharyngeal cancer. Eur J Cancer B Oral Oncol 1994; 30: 369-73.
- 4 Martin-Granizo R, Rodriguez-Campo F, Naval L, Diaz Gonzalez FJ. Squamous cell carcinoma of the oral cavity in patients younger than 40 years. Otolaryngol Head Neck Surg 1997; 117: 268-75.

- 5 Urist MM, O'Brien CJ, Soong SJ et al. Squamous cell carcinoma of the buccal mucosa: analysis of prognostic factors. Am J Surg 1987; 154: 411-41.
- 6 Oliver AJ, Helfrick JF, Gard D. Primary oral squamous cell carcinoma: a review of 92 cases. J Oral Maxillofac Surg 1996; 54: 949-54.
- 7 Browman GP, Wong G, Hodson I et al. Influence of cigarette smoking on the efficacy of radiation therapy in head and neck cancer. New Engl J Med 1993; 328: 159-63.
- 8 Bundgaard T, Bentzen SM, Wildt J. The prognostic effect of tobacco and alcohol consumption in oral squamous cell carcinoma. Eur J Cancer B Oral Oncol 1994; 30: 323-8.
- 9 MacComb WS, Fletcher GH. Cancer of the head and neck. Baltimore, Williams and Wilkins, 1967.
- 10 Easson EC, Russell MH. The curability of cancer in various sites. Baltimore, Williams, Wilkins, 1978.
- 11 Henk and Langdon. Malignant Tumors of the Oral Cavity. London, Edward Arnold, 1985.
- 12 Langdon JD, Harvey PW, Rapidis AD et al. Oral cancer: the behaviour and response to treatment of 194 cases. J Maxillofac Surg 1977; 5: 221-37.
- 13 O'Brien PH, Catlin D. Cancer of the cheek mucosa. Cancer 1965; 18: 1392-8.
- 14 Waterhouse J.A.M. Cancer handbook of epidemiology and prognosis. Edimburg, Livingstone, 1974
- 15 Ramirez-Amador V, Ramirez-Amador V et al. Cancer of the mobile tongue in Mexico. A retrospective study of 170 patients. Eur J Cancer B Oral Oncol 1995; 31: 37-40.
- 16 Hibbert J, Marks NJ, Winter PJH, Shaheen OH. Prognostic factors in oral carcinoma and their relation to clinical staging. Clin Otolaryng 1983; 8: 197-203.
- 17 Atula S, Kurvinen K, Grenman R, Syrjanen S. SSCP pattern indicative for p53 mutation in related to advanced stage and high-grade of tongue cancer. Eur J Cancer B Oral Oncol 1996; 32: 222-9.
- 18 Gluckman JL, Pavelic ZP, Welkoborsky HJ et al. Prognostic indicators for squamous cell carcinoma of the oral cavity: a clinicopathologic correlation. Laryngoscope 1997; 107: 1239-44.
- 19 Ogden GR, Chisholm DM, Morris AM, Stevenson JH. Overexpression of p53 in normal oral mucosa of oral cancer patients does not necessarily predict further malignant disease. J Pathol 1997; 182: 180-4.
- 20 Tsuji T, Mimura Y, Wen S, Li X et al. The significance of PCNA and p53 protein in some oral tumors. J Oral Maxillofac Surg 1995; 24: 221-225.
- 21 Byers RM, Bland KI, Borlase B, Luna M. The prognostic and therapeutic value of frozen section determinations in the surgical treatment of squamous carcinoma of the head and neck. Am J Surg 1978; 136: 525-8.
- 22 Chen TY, Emrich LJ, Driscoll DL. The clinical significance of pathological findings in surgically resected margins of the primary tumor in head and neck carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987; 13: 833-7.
- 24 Looser KG, Shah JP, Strong EW. The significance of positive margins in surgically resected epidermoid carcinomas. Head Neck Surg 1978; 1: 107-11.
- 25 Jones AS. Prognosis in Mouth Cancer: Tumor Factors. Eur J Cancer B Oral Oncol 1994; 30B :8-15.

## NEOPLASIE NASO-SINUSALI

*G. Cantù, N. Pizzi, F. Mattavelli, P. Salvatori, L. Nardo*

### **Introduzione**

I carcinomi delle cavità nasali e dei seni paranasali sono una patologia rara; in tutte le revisioni sull'argomento esistenti in letteratura esse non raggiungono l'1% dei tumori maligni e sono circa il 3% dei carcinomi della testa e collo (1-4). La sede di insorgenza è talvolta impossibile da individuare (5-8) sia perché alcuni Autori usano i termini "Maxillary sinus" e "Paranasal Sinuses" come sinonimi; sia perché il paziente si presenta spesso con un tumore molto esteso. Quasi tutti gli Autori sono comunque concordi nell'indicare il seno mascellare come la più frequente sede di origine, almeno per quanto riguarda i carcinomi spinocellulari (5-9), con percentuali che variano fra il 51% e il 91%; seguono le cavità nasali e l'etmoide. Rare le localizzazioni primitive ai seni frontale e sfenoidale. Le stesse percentuali, pur se con numeri assoluti più bassi, valgono per

il carcinoma adenoide-cistico. Diverso, invece, il discorso per gli adenocarcinomi, che trovano origine soprattutto a livello etmoidale (10-12) e la cui correlazione con la lavorazione del legno e del cuoio è un dato acquisito.

Per questo motivo è difficile trovare in letteratura pubblicazioni che permettano di trarre conclusioni inequivocabili. Le casistiche esistenti, infatti, sono quasi sempre limitate quanto a numero di pazienti, eterogenee quanto a sede ed istologia della neoplasia e, spesso, raccolte in un lungo arco di tempo, che non è mai inferiore ai 15 anni (13-15). I risultati, espressi in sopravvivenza a 2, 3 o 5 anni, sono spesso contraddittori; raramente viene riportato il DFS (Disease Free Survival). Per quanto riguarda lo stadio di questi tumori ogni raffronto è pressoché impossibile. Per molti anni non è esistita una classificazione dei tumori dei seni paranasali universalmente riconosciuta. La dimostrazione sta nel fatto che ne sono state proposte moltissime (16-22). La AJCC (American Joint Committee on Cancer) ha proposto una classificazione, limitata al seno mascellare, fin dalla prima edizione del suo manuale (23), mentre la UICC (International Union Against Cancer) ha pubblicato una classificazione, uguale alla quarta della AJCC, solo nella sua quarta edizione (24). Finalmente nel 1997 la quinta edizione della UICC (25) e la quinta della AJCC (26) hanno stadiato anche i tumori dell'etmoide. Queste classificazioni sono limitate ai carcinomi.

Solo la letteratura giapponese ha riportato, fin dagli anni 70, casistiche numerose (27), data l'alta frequenza dei carcinomi del mascellare in quel Paese. Ma sia per l'impossibilità di verificare la stadiazione sia per la peculiarità della terapia effettuata (chemioterapia intraarteriosa+radioterapia+asportazione della parte necrotizzata del tumore), quei dati non erano confrontabili con la restante letteratura. Negli anni 80 gli Autori giapponesi hanno pubblicato altri lavori che riportavano le stesse modalità terapeutiche (28) o che le mettevano in discussione (29,30). L'unica segnalazione esistente nella letteratura occidentale di un trattamento analogo è quella di Knecht (31,32).

Nonostante queste limitazioni i chirurghi che si sono cimentati con la resezione dei tumori maligni del mascellare hanno individuato i fattori prognostici sfavorevoli legati alla sede ed estensione della malattia. Già Lizars di Edimburgo, che nell'agosto del 1829 eseguì una delle prime maxillectomie della storia (33), descrisse la sua impossibilità ad eseguire un intervento radicale in quanto il tumore era aderente alla pterigoide. L'estensione postero superiore della neoplasia nel seno mascellare è sempre stata considerata un fattore prognostico sfavorevole: Ohngren (17) ideò una linea immaginaria che divide il massiccio facciale in una parte antero-inferiore ed una postero-superiore, affermando che i tumori a carico della prima hanno una prognosi molto più favorevole di quelli che interessano o si estendono alla seconda. Tutte le classificazioni che si sono succedute negli anni, comprese quelle della AJCC e della UICC, riprendono questo concetto.

A tale fattore prognostico peculiare di queste neoplasie si aggiungono quelli comuni ai tumori della testa e collo in generale.

### ***Fattori prognostici***

Per quanto abbiamo detto nelle premesse, non è possibile, in questo capitolo, citare solo studi retrospettivi su almeno 100 pazienti o prospettici su almeno 50. Né è possibile limitarsi alle pubblicazioni comparse dopo il 1993. Molti dei lavori fondamentali su questo argomento sono, infatti, piuttosto datati.

### **Fattori correlati al paziente.**

#### *Ritardo diagnostico*

E' una costante in questi casi. In parte è imputabile al paziente, anche se non dobbiamo dimenticare le responsabilità del medico e la peculiarità di questa patologia. I modesti sintomi sono spesso sottovalutati da entrambi, anche perché si manifestano in soggetti talvolta affetti da rino-sinusiti croniche. Tutti gli studi

epidemiologici quantificano questo ritardo in 4-12 mesi (13,33). Tutto ciò si traduce in un'alta frequenza di neoplasie diagnosticate quando sono già ampiamente estrinsecate.

### *Età*

L'età avanzata è generalmente ritenuta un fattore prognostico sfavorevole (34) anche se non sempre risulta significativo nelle analisi multivariate (29). Entrambe le affermazioni hanno una spiegazione logica: è intuitivo che un paziente molto anziano spesso non possa essere sottoposto a trattamenti complessi e ad interventi pesanti e venga indirizzato a cure palliative e, proprio per questo motivo, escluso poi nelle analisi dei risultati.

### *Sesso*

E' un fattore prognostico molto controverso; la maggior parte degli Autori sottolinea solo la prevalenza dei carcinomi naso-paranasali nel sesso maschile. Solo per alcuni la prognosi sarebbe più favorevole nel sesso femminile (33). Questo dato non risultò statisticamente significativo nelle analisi multivariate (29).

## **Fattori correlati alla neoplasia**

### *Stadio di T*

E' riconosciuto in assoluto come il fattore prognostico più importante. L'estensione postero-superiore della neoplasia (che fa classificare T3-T4 il tumore) è un indice prognostico sfavorevole (13-15,29,35,36). È un dato intuitivo, legato al concetto stesso di maxillectomia effettuato con la tecnica tradizionale, che è rimasta pressoché invariata dalle storiche descrizioni ottocentesche del già citato Lizars e di Fergusson.

### *Sede*

L'importanza della sede di origine del tumore è legata alle vie di propagazione. Le neoplasie originate nella parete antero-inferiore del seno mascellare e nella parte bassa della cavità nasale (l'antica infrastruttura) potranno solo tardivamente estendersi verso le regioni critiche postero-superiori. I tumori dell'etmoide e dello sfenoide sono posti in vicinanza dell'orbita e della base cranica, con possibilità precocissima di interessamento di queste strutture.

### *Istologia*

E' un fattore prognostico controverso. Quasi tutti gli Autori sono concordi sulla prognosi pessima del carcinoma indifferenziato, soprattutto se insorto a livello etmoidale (37), così come sulla lunga sopravvivenza dei pazienti affetti da carcinoma adenoide-cistico. In quest'ultimo caso la sopravvivenza a 5 e persino a 10 anni non è assolutamente un indice di guarigione, stante la storia naturale di questo tumore e la lunga sopravvivenza dei pazienti con recidiva locale e/o con metastasi a distanza (37,39,40).

### *Grading*

Per quanto riguarda i carcinomi spinocellulari alcuni Autori riferiscono un peggioramento della prognosi proporzionale alla sdifferenziazione (33,41) mentre altri negano questo rapporto (8,37).

### *Stadio di N*

Tutti gli Autori sono concordi sulla relativa rarità delle metastasi linfonodali nei carcinomi naso-paranasali rispetto a quanto avviene nelle altre localizzazioni della testa e collo (con l'eccezione del labbro). Le percentuali riferite variano tra il 4% e il 22% (6,8,15,29,34,37,42,43). Le differenze si spiegano con la diversa composizione delle casistiche quanto a sede, stadio di T ed istologia. In particolare la percentuale di metastasi linfonodali aumenterebbe quando il carcinoma si estende alla mucosa geniena, al sottocute e alla cute premaxillare e, soprattutto, al palato molle e al rinofaringe (45,46). Le forme istologiche più indifferenziate

darebbero un maggior numero di metastasi. Quasi tutti gli Autori sono concordi nel ritenere che la percentuale di metastasi linfonodali aumenta proporzionalmente allo stadio di T.

Quanto al peso della metastatizzazione linfonodale sulla prognosi vi sono pareri difformi. In quasi tutte le casistiche i pazienti con linfonodi metastatici hanno una cattiva prognosi, ma questo dato non ha mai resistito alle analisi multivariate (29,47). Questo perchè le metastasi linfonodali sono presenti soprattutto nei tumori indifferenziati, più estesi e recidivanti ed il peso prognostico di questi fattori oscura quello della metastatizzazione.

## **Fattori correlati alla terapia**

### *Ritardo terapeutico*

Si correla, ovviamente, con il ritardo diagnostico. Frequentemente i pazienti con diagnosi di neoplasia naso-sinusale, anziché eseguire i pochi esami fondamentali per uno staging corretto (essenzialmente una TAC in proiezioni assiali e coronali ed una biopsia per la tipizzazione istologica) vengono sottoposti ad indagini complesse, costose e pressochè inutili (TAC total body, RMN, scintigrafie ossee, markers tumorali ecc.) con conseguente grave perdita di tempo.

### *Chirurgia radicale*

Nei tumori dei seni paranasali, se i principi di una chirurgia radicale, con adeguata via di accesso sia antero-inferiore che postero-superiore, vengono correttamente applicati, è possibile ottenere guarigioni nel 50% circa dei casi (36,51). Nei tumori dell'etmoide (o estesi all'etmoide) che arrivino a contatto della lamina cribra o che l'abbiano erosa, finendo in fossa cranica anteriore, solo le resezioni cranio-facciali anteriori ottengono una radicalità verso l'alto che permette di guarire fino al 70% dei portatori di adenocarcinomi non pretrattati e senza invasione durale (52). Molto più bassa è la guaribilità, pur con una resezione cranio-facciale, delle recidive ad una pregressa chirurgia non adeguata .

La conservazione del contenuto orbitario è un argomento molto discusso. Tutti concordano che una invasione massiva dei tessuti endoorbitari richiede una exenteratio. Ma molte volte la neoplasia ha eroso la parete inferiore e/o mediale dell'orbita, senza intaccare il periostio interno (la periorbita): sulla necessità di procedere, anche in questi casi, all'exenteratio (53,54,55) o di limitarsi alla resezione della periorbita stessa (52,56,57) i pareri sono discordanti. Occorre anche ricordare, a questo proposito, che in caso di radioterapia postoperatoria l'occhio preservato va spesso incontro a perdita della funzione (30).

### *Radioterapia*

I risultati della radioterapia esclusiva sono piuttosto deludenti (49,50), soprattutto quando si riferiscono a pazienti con tumori avanzati. Inoltre in tutti questi lavori alcuni pazienti furono sottoposti a chirurgia di recupero, rientrando quindi in una associazione radio-chirurgica. Tutti gli Autori sottolineano che la radioterapia deve essere erogata in modo corretto e a dosi adeguate, anche se a scapito di danni iatrogeni successivi (14,49).

### *Chemioterapia associata a radioterapia o chirurgia*

La chemio-radioterapia con chirurgia "di pulizia" (27,28,30,31) sembra ottenere risultati paragonabili a quelli delle migliori associazioni radio-chirurgiche.

Noi abbiamo utilizzato in passato una chemioterapia endoarteriosa con CDDP a basse dosi come radiosensibilizzante+radioterapia+chirurgia radicale (36) in 16 T4 del seno mascellare con una guarigione del 50%. Abbiamo abbandonato questa metodica per le difficoltà nel mantenere pervio il catetere endoarterioso

per un lungo intervallo di tempo. Stiamo ora sperimentando un trattamento chemioterapico neoadiuvante per via sistemica con CDDP+FU per 3-5 cicli preoperatori nei tumori maxillo-etmoidali estesi alla base cranica (48) con risultati per ora incoraggianti.

### *Corretta associazione e sequenza terapeutica*

E' il fattore più importante per ottenere le maggiori probabilità di guarigione. La chirurgia radicale è componente essenziale della terapia. La radioterapia viene quasi sempre unita, pre o postoperatoria, con risultati lievemente a favore della seconda associazione (14,47). Per quanto riguarda la chemioterapia come componente della sequenza terapeutica ricordiamo le citate favorevoli esperienze giapponesi ed olandesi (27,28,30,31) e la nostra (28,48). Non vi sono però altri riscontri in letteratura.

### *Conclusioni*

In conclusione i fattori prognostici affidabili dei carcinomi naso sinusali sono così riassumibili:

Ritardo diagnostico, età > 70 anni, stadio di T, sede di origine, ritardo terapeutico, corretta associazione e sequenza terapeutica, radioterapia a dosi adeguate, chirurgia radicale.

**TABELLA 1** Principali fattori prognostici riportati in letteratura

<b>Autore</b> <b>Nazione Anno</b>	<b>N° Casi</b> <b>Analisi</b>	<b>Terapia</b>	<b>Mesi FU</b>	<b>Fattore</b>	<b>Significatività.</b>
Weber USA 1984	200 retrosp	C+RT	--	Differ>Indif	--
Gadeberg Svezia 1984	-- retrosp	RT ± C	36	Sesso M < F	--
Kondo Giappone 1985	95 retrosp	C+RT	--	T2-T3>T4	<0.01 S
Cantù Italia 1988	181 retrosp	C+RT±CT	24	T1-T2>T3	--
Sisson USA 1989	60 retrosp	C+RT RT+C	60	Ritardo Diagn T1-T2>T3-T4	--
Giri USA 1991	41 retrosp	RT ± C	24	Età > 70	0.009 S
Cantù Italia 1996	91 retrosp	C(cf)±RT	24	Pretrat <Non i	--
Paulino USA 1997	42 retrosp	C+RT RT+C	--	T1-T2>T3-T4	0.021 S

FU=Follow-up RT=Radioterapia C=Chirurgia CT=Chemioterapia CTi=Chemioterapia intraarteriosa

Cp=Chirurgia di pulizia C(cf)=Chirurgia (Resezione cranio facciale) S=Sopravvivenza

Retrosp= studio retrospettivo

**TABELLA 2**

## Fattori prognostici secondo il livello di significatività

AFFIDABILI	CONTROVERSI
Ritardo diagnostico (13)	Sesso (33)
Età > 70 anni (34)	Differenziati>indifferenziati (8)
T1-T2>T3-T4 ( 13, 15, 29,35)	Conservazione contenuto orbitario (52, 56, 57)
Ritardo terapeutico (13)	Exenteratio orbitae (53,54, 55)

**Bibliografia**

- 1 Roush GC. Epidemiology of cancer of the nose and paranasal sinuses. *Head Neck* 1979; 2: 3-11.
- 2 Muir C, Waterhouse J, Mach T et al. Cancer incidence in five continents: IARC Scientific Publication 1987; 88: 864-5.
- 3 Osguthorpe JD. Sinus neoplasia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120: 19-25.
- 4 Moss WT. Carcinoma of the nasal fossa and paranasal sinuses. In Cox J.D. ed. *Moss radiation Oncology. Rationale, techniques, results.* Mosby-Year Book, Inc. St. Louis, MO; 1994: 132-148.
- 5 Tsujii H, Kamada T, Arimoto T et al. The role of radiotherapy in the management of maxillary sinus carcinoma. *Cancer* 1986; 57: 2261-6.
- 6 Batsakis JG. Tumors of the head and neck. Clinical and pathological considerations. 2nd Ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 1979, 177-187.
- 7 Ellingwood KE, Million RR. Cancer of the nasal cavity and ethmoid/sphenoid sinuses. *Cancer* 1979; 43: 1517-26.
- 8 Weber AL, Stanton AC. Malignant tumors of the paranasal sinuses: radiological, clinical, and histopathologic evaluation of 200 cases. *Head Neck Surg* 1984; 6: 761-76.
- 9 Harrison D. The management of malignant tumors of the nasal sinuses. *Otolaryngol Clin North Am* 1977; 4: 159-77.
- 10 Robin PE, Powell DJ, Stansbie JM. Carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses: Incidence and presentation of different histological types. *Clin Otolaryngol* 1979; 4: 431-56.
- 11 Klintonberg C, Olofsson J, Hellquist H, Sokjer H. Adenocarcinoma of the ethmoid sinuses. *Cancer* 1984; 54: 482-8.
- 12 Facchetti F, Antonelli AR, Nicolai P. Correlazioni clinico-patologiche. In Antonelli A.R. Ed. *I tumori maligni dei seni paranasali.* Relazione Ufficiale del LXXXII Congresso della Società Italiana di Otorinolaringologia e Chirurgia Cervico-Facciale. 116-21. Pacini Editore, Pisa, 1995.
- 13 Sisson GA, Toriumi DM, Atiyah RA. Paranasal sinus malignancy: a comprehensive update. *Laryngoscope* 1989; 99: 143-50.
- 14 Stern SJ, Goepfert H, Clayman G et al. Squamous cell carcinoma of the maxillary sinus. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 119: 964-9.
- 15 Paulino AC, Fisher SG, Marks JE. Is prophylactic neck irradiation indicated in patients with squamous cell carcinoma of the maxillary sinus? *Int J Radiat Biol Phys* 1997; 39: 283-9.
- 16 Sebileau P. Les formes cliniques du Cancer du sinus maxillaire. *Annales maladies d'oreille, du larynx, nez et pharynx* 1906; 32: 430-50.
- 17 Ohngren LG. Malignant tumors of the maxillo-ethmoidal region. *Acta Otolaryngologica* 1933; 19: 1-476.
- 18 Sisson GA, Johnson NE, Amir CS. Cancer of the maxillary sinus: Clinical classification and management. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1963; 72: 1050-9.
- 19 Lederman M. Cancer of the upper jaw and nasal chambers. *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 1969; 62: 65-72.
- 20 Rubin P. Cancer of the head and neck: nose and paranasal sinuses. *J Am Med Ass* 1972; 219: 336-8.
- 21 Chandler JR, Guillaumoudegui OM, Sisson GA. Clinical staging of cancer of the head and neck: a new system. *Am J Surg* 1976; 132: 532-8.
- 22 Harrison D. A critical look at the classification of maxillary sinus carcinomata. *Ann Otol Rhinol Laryngo* 1978; 1 87: 3-9.
- 23 American Joint Committee for Cancer Staging and End-Results Reporting (AJC). *Manual for Staging of Cancer 27-52.* Chicago, AJC, 1978.
- 24 UICC. *TNM Classification of Malignant Tumours. Fourth Edition.* Springer-Verlag, Berlin, 1987.

- 25 UICC. TNM Classification of Malignant Tumors. Fifth Edition. Wiley-Liss, New York, 1997.
- 26 AJCC Cancer Staging Manual. Fifth Edition. Lippincott-Raven, Philadelphia 1997.
- 27 Sato Y, Morita M, Takahashi H et al. Combined surgery, radiotherapy and regional chemotherapy in carcinoma of the paranasal sinuses. *Cancer* 1970; 25: 571-9.
- 28 Sakai S, Hohki A, Fuchihata H, Tanaka Y. Multidisciplinary treatment of maxillary sinus carcinoma. *Cancer* 1983, 52: 1360-4.
- 29 Kondo M, Ogawa K, Inuyama Y et al. Prognostic factors influencing relapse of squamous cell carcinoma of the maxillary sinus. *Cancer* 1985, 55: 190-6.
- 30 Knecht PP, de Jong PC, van Andel JG et al. Carcinoma of the paranasal sinuses. Results of a prospective pilot study. *Cancer* 1985; 56: 57-62.
- 31 Knecht PP. Carcinoma of the paranasal sinuses. Treatment with tumor debulking and local chemotherapy. Proceedings of the Fourth International Conference on Head and Neck Cancer, Toronto 1996, Volume IV: 1028-32.
- 32 Stell PM. History of surgery of the upper jaw. In: Harrison D, Lund VJ eds. Tumors of the upper jaw. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1993, 1-15.
- 33 Gadeberg CC, Hjeltn-Hansen M, Sogaard H, Elbrond O. Malignant tumors of the paranasal sinuses and nasal cavity. *Acta Radiol Oncol* 1984; 23: 181-7.
- 34 Giri SPG, Reddy EK, Gemer LS et al. Management of advanced squamous cell carcinomas of the maxillary sinus. *Cancer* 1992; 69: 657-61.
- 35 Cantù G, Gardani G, Bimbi G et al. Trattamento integrato delle neoplasie dei seni paranasali. In Banfi A, Lattuada A, Santoro A, Zucali R (eds.) Radioterapia e trattamenti integrati. Casa Editrice Ambrosiana, Milano 1988, 141-153.
- 36 Cantù G, Mattavelli F, Salvatori P et al. Maxillectomia per via combinata transfacciale ed infratemporale per i tumori maligni T3-T4 del massiccio facciale. *Acta Otorhinol Ital* 1995; 15: 345-54.
- 37 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: 497-508.
- 38 Conley J, Dingman D. Adenoid cystic carcinoma in the head and neck (cilindroma). *Arch Otolaryngol* 1974; 100: 81-90.
- 39 Horee W. Adenoid cystic carcinoma of the maxilla. *Arch Otolaryngol* 1974, 100: 469-472
- 40 Mattavelli F, Salvatori P, Grandi C et al. Carcinoma adenoide-cistico: storia naturale ed implicazioni terapeutiche. In Veronesi U, Molinari R, Banfi A, Santoro A (eds.) I Tumori della testa e del collo. Casa Editrice Ambrosiana, Milano 1990; 201-3.
- 41 Badib AO, Kurohara SS, Webster JH, Shed DP. Treatment of cancer of the paranasal sinuses. *Cancer* 1969; 23: 533-7.
- 42 Jiang GL, Ang KK, Peters LG et al. Maxillary sinus carcinomas: natural history and results of postoperative radiotherapy. *Radiother Oncol* 1991; 21: 193-200.
- 43 Robin PE, Powell DJ. Regional node involvement and distant metastases in carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *J Laryngol Otol* 1980; 94: 301-9.
- 44 Lee F, Ogura JH. Maxillary sinus carcinoma. *Laryngoscope* 1981; 91: 131-9.
- 45 Watarai J, Seino Y, Kobayashi M et al. CT of retropharyngeal lymph node metastasis from maxillary carcinoma. *Acta Radiologica* 1993; 34: 492-5.
- 46 Shibuya H, Hoshina M, Shagdarsuren M. Squamous cell carcinoma of the maxillary sinus and the oral part of the upper jaw. Comparison of treatment results. *Acta Oncol* 1994; 33: 43-7.
- 47 Flores AD, Anderson DW, Doyle PJ et al. Paranasal sinus malignancy: a retrospective analysis of treatment methods. *J Otolaryngol* 1984; 13: 141-6.
- 48 Cantù G, Licitra L, Mattavelli F et al. Preoperative chemotherapy for ethmoid malignant tumors. *Skull Base Surgery* 1997; 7 Suppl 2: 33.
- 49 Olmi P, Cellai E, Chiavacci A, Fallai C. Paranasal sinuses and nasal cavity Cancer: different radiotherapeutic options, results and late damages. *Tumori* 1986; 72: 589-95.
- 50 Antonello M, Polico R, Botner F et al. Il trattamento radiante nelle neoplasie dei seni paranasali e delle cavità nasali. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 1996; 16: 347-54.
- 51 Nicolai P, Antonelli AR, Piccioni LO, Redaelli de Zinis LO. Analisi dei risultati del trattamento e dei fattori prognostici. In Antonelli AR (ed.) I tumori maligni dei seni paranasali. Relazione Ufficiale del LXXXII Congresso Nazionale della Società Italiana di Otorinolaringologia e Chirurgia Cervico-Facciale. Pacini Editore, Pisa, 1995; 385-408.
- 52 Cantù G, Solero CL, Mattavelli F et al. Resezione cranio-facciale anteriore per tumori maligni: esperienza di 91 casi. *Acta Otorhinol Ital* 1996; 16: 16-24.
- 53 Ketcham AS, Van Buren JM. Tumors of the paranasal sinuses: a therapeutic challenge. *Am J Surg* 1985; 150: 406-13.
- 54 Van Tuyl R, Gussack GS. Prognostic factors in craniofacial surgery. *Laryngoscope* 1991; 101: 240-4.

- 55 Gullane PJ, Conley J. Carcinoma of the maxillary sinus. A correlation of the clinical course with orbital involvement, pterygoid erosion or pterygopalatine invasion and cervical metastases. *J Otolaryngol* 1983; 12: 141-5.
- 56 Cheesman AD, Lund VJ, Howard DJ. Craniofacial resection for tumors of the nose and paranasal sinuses. *Head Neck Surg* 1986; 8: 429-35.
- 57 Lund VJ, Howard DJ, Wei WI, Cheesman AD. Craniofacial resection for tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses. A 17-year experience. *Head Neck* 1998; 20: 97-105.

## NEOPLASIE DEL RINOFARINGE

*L. Barzan, D. Politi, G. Grando, M.G. Savignano*

### **Introduzione**

Il carcinoma rinofaringeo è una neoplasia di origine epiteliale che, secondo i criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO), può essere suddivisa in tipo I (carcinoma squamocellulare cheratinizzante), tipo II (carcinoma non cheratinizzante) e tipo III (carcinoma indifferenziato). Mentre appartengono al tipo I il 30-50% dei carcinomi rinofaringei osservati nelle aree geografiche a basso rischio, nelle aree a rischio elevato (sud est asiatico) il tipo I è pressoché inesistente. La frequenza in determinati gruppi etnici, l'implicazione del virus di Epstein-Barr, l'assenza dei fattori di rischio tipici degli altri carcinomi delle prime vie (fumo, alcool), la rapida crescita con tendenza alle metastasi a distanza, la radiosensibilità, fanno di questo tumore un'entità particolare nell'ambito della testa e collo.

L'impiego sempre più diffuso della chemioterapia in varie modalità di associazione con la radioterapia, l'utilizzo di markers di incerto significato clinico ed il desiderio di fare il punto sul reale peso dei vari fattori prognostici nell'era in cui l'imaging radiologico (TAC, RMN) e l'endoscopia con fibre ottiche hanno modificato l'approccio alla diagnosi ed al follow-up di questo tumore, motivano la breve revisione qui riportata.

### **Fattori prognostici**

Oltre a differenti end points e diversi metodi di analisi impiegati, i lavori identificati sono non sempre facilmente raffrontabili per il differente modo di classificare il tumore primitivo e le adenopatie cervicali: gli Autori occidentali impiegano il TNM UICC o AJCC, mentre quelli di Hong Kong, che riportano le serie più numerose, adottano la classificazione di Ho.

### **Fattori correlati al paziente**

Non sono stati trovati fattori condivisi da più Autori e non confutati da altri.

#### *Età, sesso, sintomi*

L'età (variamente valutata con cut-off a 40, 50, o per decennio) più avanzata è ritenuta da alcuni (1-8) prognosticamente sfavorevole, ma il dato non è condiviso da altri (9-12). Egualmente il significato sfavorevole del sesso maschile (5,6,8,13,14) non è accettato da tutti (1,3,9-11). Alla sintomaticità, pur non sempre registrabile in maniera obiettiva e replicabile, è stato attribuito (5-7) significato sfavorevole, probabilmente perché legata a stato subclinico di malattia più avanzato.

### **Fattori correlati alla neoplasia**

#### *Stadio di T*

La presenza di metastasi a distanza alla prima osservazione è sicuramente da interpretare come segno sfavorevole (5-8,13,14), come pure la classe avanzata del tumore primitivo rispetto alle classi iniziali

(1,3-5,8,11,14-19).

Altre caratteristiche di T con significato prognostico controverso sono l'erosione ossea della base cranica ed il deficit di nervi cranici (3,5,6,8,10,12,13,14,20), giudicati affidabili senza eccezioni solo per il controllo locale. L'estensione pararinofaringea è ritenuta affidabile solo per le metastasi a distanza (13,14,16), discordemente valutata per altri endpoints (8,12-14,16). L'estrinsecazione orofaringea è valutata solo da Teo (13,14) per il controllo locale.

### *Istologia*

Il tipo istologico è variamente considerato (1-8,13,14,18) e propensi a negarne il significato prognostico sono prevalentemente gli Autori di Hong Kong, nelle cui serie il tipo I WHO è rappresentato in maniera trascurabile.

### *Stadio di N*

Tra i più importanti fattori per tutti gli endpoints, la classe di N non è riconosciuta come tale solo da Perez (3) per la sopravvivenza ed il controllo locoregionale e da Sanguineti (12) e Teo (8,14) per il controllo locale. La fissità di N, dato pur soggettivo, è giudicata affidabile per la sopravvivenza (5,6,13,14), e solo da Teo (13,14) per la DFS e le metastasi a distanza. Il livello cervicale basso di N è prognosticamente sfavorevole per la diffusione metastatica (8,10,13,14,19), discordemente interpretato per altri endpoints (1,5-8,12-14,18). Il volume e la bilateralità, controlateralità di N non sono uniformemente valutati, anche se già impliciti nella classe di N (5,6,8,13,14,21).

### *Angiogenesi e fattori molecolari*

Angiogenesi (22), C-erbB2 (22), sCD23 (23) e ploidia (24) sono stati studiati da singoli Autori e, pur promettenti, richiedono di essere validati su altre serie.

### *Sierologia*

La sierologia EBV, per anni considerata un marker del carcinoma rinofaringeo, non è stata confermata in tale ruolo nell'ultimo lustro. Nel 1990 (25) nega che dosaggi sequenziali di IgG/EA, IgA/EA-VCA, ADCC abbiano valore predittivo ed il significato prognostico della determinazione iniziale dell'ADCC, suggerito dallo stesso Autore un anno prima, non è stato successivamente più confermato nè da lui nè da altri.

## **Fattori correlati alla terapia**

Mancano fattori classificati come affidabili.

### *Radioterapia*

Le caratteristiche della radioterapia, in particolare la dose ed il boost, sono state discordemente interpretate (2-4,7-9,12-14); va comunque segnalato che molte casistiche comprendono periodi lunghi di tempo e modalità di terapia probabilmente non sempre correttamente confrontabili. L'impiego dei blocchi sagomati per la radioterapia (4), la metastatizzazione a distanza, la regressione completa con la terapia e la biopsia sul primitivo rinofaringeo o su T ed N (7), il frazionamento non convenzionale (15), il controllo locoregionale (11), sono stati studiati da un solo Autore.

### *Chemioterapia*

Il peso della chemioterapia in varie modalità di associazione con la radioterapia è discordemente valutato (7,8,10,13,14,17,26-28). Negli unici 3 studi randomizzati di chemio-radioterapia versus radioterapia da sola: Chan (27) non riporta vantaggi con cisplatino-fluorouracile in neoadiuvante più adiuvante (anche se lo studio è

stato criticato per l'inserimento di una quota considerevole di pazienti in stadio III, giudicati a basso rischio di metastasi/recidiva e pertanto poco in grado di beneficiare dall'aggiunta chemioterapica); Al-Sarraf (26) dimostra un miglioramento della sopravvivenza e della DFS con cisplatino concomitante a RT seguiti da cisplatino-fluorouracile in adiuvante; l'International Nasopharynx Study Group (28) descrive un vantaggio solo nella DFS con bleomicina-epirubicina-cisplatino come neoadiuvante (pur con 8% di morti da tossicità). Studi non randomizzati (7,8,10,14,17) valutano discordemente l'efficacia della chemioterapia neoadiuvante con cisplatino-fluorouracile.

### *Necrosi linfonodale*

La necrosi dei linfonodi cervicali documentata dalla TAC (21) non è stata confermata fattore prognostico per la risposta alla chemioterapia nè per la sopravvivenza, ma sono richiesti studi su un più ampio numero di pazienti: la risposta di N ai trattamenti è comunque molto elevata ed un miglioramento del 10-15% richiede numerosa casistica per essere significativo.

### **Conclusioni**

La nuova classificazione TNM dell'UICC (1997) è differente dalla precedente per le classi di T, di N, e per il raggruppamento in stadi; pertanto molte delle casistiche analizzate potrebbero esprimere risultati diversi impiegando la nuova classificazione. Anche le serie di Hong Kong, stadiate secondo Ho, pur con considerazione per lo spazio parafaringeo e per il livello cervicale di N, non sono sovrapponibili come stadiazione alla più recente classificazione UICC. Le valutazioni qui riportate hanno dunque ormai, in parte, valore storico, ma possono essere comunque utili nel fare il punto sulla situazione attuale. I fattori collegati all'estensione del tumore primitivo ed allo stato linfonodale cervicale sono i più determinanti per tutti gli endpoints considerati e pertanto andrebbero sempre riportati in ogni cartella clinica ed in ogni sintesi diagnostica che si riferisca ad un paziente con tumore rinofaringeo. Sono auspicabili nuovi markers (sia per l'andamento clinico che per la risposta alle terapie) ed una validazione di quelli qui segnalati: nell'attesa non pare giustificato l'impiego routinario di tali marcatori al di fuori di protocolli ben definiti di ricerca clinica. È verosimile che non tanto la dose erogata, quanto le moderne tecniche radioterapiche, l'imaging ottimizzato, il planning dosimetrico abbiano un impatto prognostico: sono auspicabili studi che tengano conto di simili fattori.

L'impiego della chemioterapia in casi avanzati sembra migliorare i risultati della radioterapia da sola; vanno ben definiti i pazienti a rischio maggiore di metastasi a distanza o di recidiva locoregionale e va valutata, solo all'interno di studi clinici controllati, la combinazione ottimale di trattamento.

**TABELLA 1:** Principali fattori prognostici riportati in letteratura

Autore Nazione Anno	N. casi Analisi	Terapia	Mesi FU	Fattore	Significatività
Kaasa USA 1993	122 retrosp	RT	60	età istologia WHO classe di N	1.38 RR S 3.38 RR 2.06 RR S
Rousselet Francia 1993	65 prosp	CT + RT	50	sCD23	.02 S .01 DFS
Kwong Cina (HK) 1994	1301 retrosp	RT	60	controllo locoregionale. classe di T [Ho] classe di N [Ho]	.0001 M .0006 M .0001 M

Fattori prognostici in oncologia cervico-facciale: linee guida per l'uso nella pratica clinica

Santos Spagna 1995	228 retrosp	RT +/- CT	60	età >= 40 istologia WHO classe di T classe di N	.001 S .034 LRC .006 S .025 LRC .000 S .014 M
Chua Cina (HK) 1996	364 retrosp	RT	45	invasione parafaringea classe di T [Ho] classe di N [Ho]	.0177 LC .0003 M .0025 LC .0001 M
Garden USA 1996	122 retrosp	RT +/- CT	57	stadio AJCC classe di T	<.01 LRC,M <.001 LC
Koukourakis Grecia 1996	78 prosp	RT	36	istologia WHO classe di N classe di T	.007 M .0003 M .04 M
Roychowdhury USA 1996	30 retrosp	RT +/- CT	48	microangiogenesi c-erbB2	.03 M .02 S .02 DFS .02 S
Teo USA 1996	903 prosp	RT +/- CT	60	età >= 40 sesso m. invasione parafaringea estensione orofaringea classe di N [Ho] erosione base cranica paralisi n.cranici N controlat/bilat. N fisso	.0002 S .0087 LC .0044 DFS 0166 M .0499 S .0482 LC .0001 S, M, RC, .0001 S, M, LC .003 RC .0021 M .0001 S, LC .0382 RC .0309 S .0098 M,S .0235 DFS .0032 M

Chua Cina (HK) 1997	161 retrosp	RT +/- CT	53	classe di T [Ho] volume di N classe di N [Ho]	<.001 S, M .004 LC .016 RC, M
Geara USA 1997	378 retrosp	RT	120	classe di T classe N, livello inferiore istologia WHO	<=.05 S <=.05 S,M <=.05 S
Sanguineti USA 1997	378 retrosp	RT	120	classe di T istologia WHO deficit nervi.cranici classe di N	2.6 RR LC .29 RR LC .04 RR RC 2.0 RR LC 5.9 RR RC

FU = follow up(in mesi) RT = radioterapia CT = chemioterapia S = sopravvivenza DFS = disease free survival

LC = controllo locale LRC = controllo locoregionale RC = controllo regionale M = metastasi a distanza

HK = Hong Kong RR = rischio relativo

retrosp= studio retrospettivo; prosp= studio prospettico

## TABELLA 2: fattori prognostici, secondo il livello di significatività

AFFIDABILI	PROBABILI	SPERIMENTALI
Classe di T , compresi paralisi dei nervi cranici ed invasione spazio pararinofaringeo (1,3,4,10,11,12,13,15,16,17,19,20)	Età >=50 +(1,3) - (25) >=40 +(2,4,7,13,20) +/- ( 9) -(10,12)	Angiogenesi + (22)
Classe di N , compresi fissità e livello inferiore (4,6,11,12,13,15,18,19,21 )	Sesso maschile +(13,20) +/- (3,9,11) - (1,12,18)	sCD23 >0.6 + (23)
M+ iniziale (6,7,13)	Sintomaticità compresi sintomi auricolari +(5,7,20)	C-erbB2 + (22)
	Istologia WHO + (1,2,4,12,15,18,19) +/- (13) - (3,7,20)	Ploidia + (24)
	Classe di T + ( 28,22, 19, 8, 23, 17, 7, 20) - (2,10)	
	Classe di N compresi livello, volume , bilateralità/controlateralità + (1,2,4,5,6,7,8,10,13,15,19,21) +/- (8) -(3,7,8,12)	

## Bibliografia

- Grandi C, Boracchi P, Mezzanotte G et al. Analysis of prognostic factors and proposal of a new classification for nasopharyngeal cancer. Head Neck 1990; 12: 31-40.
- Kaasa S, Kragh-Jensen E, Bjordal K et al. Prognostic factors in patients with nasopharyngeal carcinoma. Acta Oncologica 1993; 32: 531-6.

- 3 Perez CA, Devineni V, Marcial - Vega V et al. Carcinoma of the nasopharynx: factors affecting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 271-80.
- 4 Santos JA Gonzalez C, Cuesta P et al. Impact of changes in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an experience of 30 years. *Radiother Oncol* 1995; 36: 121-7.
- 5 Sham JST, Choy D. Prognostic factors of nasopharyngeal carcinoma: a review of 759 patients. *Br J Radiol* 1990; 63: 51-8.
- 6 Sham JST, Choy D, Choi PNK. Nasopharyngeal carcinoma: the significance of neck node involvement in relation to the pattern of distant failure. *Br J Radiol* 1990; 63: 108-13.
- 7 Tang SGJ, Lin FJ, Chen MS et al. Prognostic factors of nasopharyngeal carcinoma: a multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 1143-9.
- 8 Teo P, Leung SF, Lee WY. Prognostic factors in nasopharyngeal carcinoma investigated by computer tomography. An analysis of 659 patients. *Radiother Oncol* 1992; 23: 79-93.
- 9 Chang JT, See LC, Tang SG et al. The role of brachytherapy in early-stage nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 1019-24.
- 10 Geara FB, Glisson BS, Sanguineti G et al. Induction chemotherapy followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. Results of a matched cohort study. *Cancer* 1997; 79: 1279-86.
- 11 Kwong D, Sham J, Choy D. The effect of loco-regional control on distant metastatic dissemination in carcinoma of the nasopharynx: an analysis of 1301 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 1029-36.
- 12 Sanguineti G, Geara FB, Garden AS et al. Carcinoma of the nasopharynx treated by radiotherapy alone: determinants of local and regional control. *Int. J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 985-96.
- 13 Teo P, Lee WM, Yu P. The prognostic significance of parapharyngeal tumor involvement in nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 1996; 39: 209-21.
- 14 Teo P, Yu P, Lee WY et al. Significant prognosticators after primary radiotherapy in 903 non disseminated nasopharyngeal carcinoma evaluated by computer tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 291-304.
- 15 Cellai E, Olmi P, Chiavacci A et al. Computed tomography in nasopharyngeal carcinoma: part II<sup>o</sup>: impact on survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 1177-82.
- 16 Chua DTT, Sham JST, Kwong DLW et al. Prognostic value of paranasopharyngeal extension of nasopharyngeal carcinoma. A significant factor in local control and distant metastasis. *Cancer* 1996; 78: 202-10.
- 17 Garden AS, Lippman SM, Morrison WH et al. Does induction chemotherapy have a role in the management of nasopharyngeal carcinoma? Results of treatment in the era of computerized tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 1005-12.
- 18 Geara FB, Sanguineti G, Tucker SL et al. Carcinoma of the nasopharynx treated by radiotherapy alone: determinants of distant metastasis and survival. *Radiother Oncol* 1997; 43: 53-61.
- 19 Koukourakis MI, Whitehouse RM, Giatromanolaki A, Saunders M, Kaklamanis L. Predicting distant failure in nasopharyngeal cancer. *Laryngoscope* 1996; 106: 765-71.
- 20 Sham JST, Cheung YK, Choy D, Chan FL, Leong L. Cranial nerve involvement and base of the skull erosion in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1991; 68: 422-6.
- 21 Chua DTT, Sham JST, Kwong DLW et al. Evaluation of cervical nodal necrosis in nasopharyngeal carcinoma by computed tomography: incidence and prognostic significance. *Head & Neck* 1997; 19: 266-75.
- 22 Roychowdhury DF, Tseng A, Fu KK et al. New prognostic factors in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1996; 77: 1419-26.
- 23 Rousselet G, Bachouchi M, Busson P et al. Clinical implications of the serum level of CD23 in patients with undifferentiated nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2143-9.
- 24 Cheng DS, Campbell BH, Clowry LS et al. DNA content in nasopharyngeal carcinoma. *Am J Otolaryngol* 1990; 11: 393-7.
- 25 Neel HB, Taylor WF. Epstein-Barr Virus-related antibody. *Arch Otolaryngol* 1990; 116: 1287-90.
- 26 Al-Sarraf M, Le Blanc M, Giri PGS. Superiority of chemo - radiotherapy vs radiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal cancer: preliminary results of Intergroup (0099) (SWOG 8892, RTOG 8817, ECOG 2388) randomized study (abstract) - *Prog Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: 313.
- 27 Chan AT, Teo PM, Leung TV et al. A prospective, randomized study of chemotherapy adjunctive to definitive radiotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 569-77.
- 28 International Nasopharynx Cancer Study Group: Preliminary results of a randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy (cisplatin, epirubicin, bleomycin) plus radiotherapy vs. radiotherapy alone in stage IV (>N2, Mo) undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: a positive effect on progression - free survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35: 463-9.

## NEOPLASIE DELL'OROFARINGE

*R. Roselli, R. Piantanida, G. Spriano*

### **Introduzione**

Lo studio prognostico delle neoplasie epiteliali dell'orofaringe presenta elementi comuni alle neoplasie originate da altre sedi delle Vie Aero-Digestive Superiori (VADS) ed elementi specifici legati alla posizione anatomica particolare che rende l'orofaringe un distretto cruciale nell'ambito della sfera cervico-cefalica.

Secondo il Danish Cancer Registry in Danimarca il cancro dell'orofaringe è in aumento (1); negli Stati Uniti ha un'incidenza intorno al 20% dei tumori della testa e del collo ed è ancora responsabile di 1/3 dei decessi (2); in Italia, i dati desunti dai Registri Tumori e dall'ISTAT identificano circa 12.000 nuovi casi all'anno, con un'incidenza compresa tra l'1,5 ed il 3% di tutti i tumori (3).

Una delle maggiori difficoltà che si incontrano nella disamina dei dati è legata al fatto che alcuni Autori considerano l'orofaringe quale unica sede anatomica mentre altri distinguono le sottosedì più rappresentative, ad esempio tonsilla o base lingua (4,5). Noi considereremo sempre l'orofaringe nel suo insieme, salvo la precisazione delle pubblicazioni specifiche su una o più sottosedì.

### **Fattori Prognostici**

#### **Fattori legati al paziente**

##### *Età*

Il significato prognostico dell'età è contraddittorio, in quanto si tratta di una patologia prevalente nel quinquennio tra i 60 ed i 65 anni (3); i pazienti di età inferiore a 40 anni rappresentano solo il 4 % del totale.

Ildstad (6) analizzando una serie di 542 casi di carcinoma spinocellulare (CS) del cavo orale e orofaringe segnala che all'analisi multivariata (AM) l'avanzare dell'età dei pazienti è statisticamente legato al peggioramento prognostico ( $p < 0.001$ ). Nei casi di sola pertinenza della regione tonsillare, trattati con radioterapia esclusiva (RT) il dato non trova conferma in letteratura (7-9). Chin (10), riferendosi all'intera sede anatomica e scegliendo i 70 anni come cut-off point, non ha riscontrato alcuna significatività tra le classi di età sia in relazione alla sopravvivenza che al controllo loco-regionale.

##### *Sesso*

Come per tutta la patologia neoplastica delle VADS esiste una netta prevalenza dei maschi (rapporto 5,5:1); ma nella fascia di età sino a 40 anni tale rapporto è 1,5:1 (3). Secondo Chin (10) l'appartenenza al sesso maschile influisce negativamente sulla sopravvivenza ( $p = 0.021$ ). Anche per Bentzen (11) e Johansen (12) il sesso maschile è correlato ad una prognosi sfavorevole rispetto al femminile, in un gruppo di pazienti trattati con radioterapia esclusiva. Sempre per un trattamento radioterapico esclusivo, ma relativo solo a neoplasie tonsillari, Mak-Kregar (13) rileva una sopravvivenza a 5 anni del 33% nel maschio e del 56% nella femmina. Una mancanza di significatività in pazienti radiotrattati è segnalata da Batani (8) e da Wong (14) per CS tonsillari e da Calais (7) e Lindelov (1) per tutte le sedi dell'orofaringe.

### *Performance status*

Per molti Autori lo stato generale del paziente (PS) è un fattore clinico significativo per la sopravvivenza nel paziente affetto da CS orofaringeo (10,15-17). Chin (10) ha rilevato che il performance status influisce in modo statisticamente significativo sul rischio di ricaduta locale ( $p=0.019$ ) e, come variabile indipendente, sull'esito del trattamento ( $p=0,007$ ), sul rischio di ricaduta locale ( $p=0.011$ ) e sulla sopravvivenza ( $p=0.004$ ). La perdita di peso corporeo è ritenuta la variabile più specifica e misurabile; un calo ponderale pre-operatorio superiore al 10% rappresenta il FP più sfavorevole in pazienti affetti da neoplasie della testa e del collo (18). Il PS influisce sulla sopravvivenza anche in caso di forme tumorali diverse dal CS (19).

### *Stile di vita*

Secondo Mak-Kregar ed Harari, (13,20) l'abitudine tabagica influenza pesantemente la sopravvivenza a 5 anni (68% vs. 32%,  $p=0.0019$ ). Nelle neoplasie orofaringee l'alcool agirebbe come solvente chimico dei prodotti di combustione del tabacco determinando un insidioso sinergismo. Una mancanza di significatività per entrambi i fattori è invece segnalata da Chin (10) su pazienti anziani e da Bundgaard.(21) nelle neoplasie orali. Nella serie di Pradier (22), su 798 casi di CS dell'orofaringe, i fumatori e bevitori hanno una sopravvivenza migliore rispetto agli altri pazienti. Calhoun (23) su 727 casi di CS delle VADS evidenzia un aumentato rischio di metastasi, soprattutto polmonari, in proporzione al consumo di tabacco e alcool ( $p<.014$ ).

### *Concentrazione di emoglobina (Hb)*

Una certa attenzione al problema dello stato anemico dei pazienti con CS delle VADS traspare dalla Letteratura degli anni 80-90 (11,24-26), spesso con risultati contrastanti. Bentzen (11) rileva che i pazienti con valori di Hb ai limiti superiori della norma hanno più del 20% di probabilità di successo nel controllo della malattia mediante RT ( $p=0,004$ ); lo stato anemico non si è però dimostrato FP indipendente per la sopravvivenza. Dubray (25), considerando in uno studio prospettico una serie esclusivamente radioterapica per tutti i CS delle VADS, segnala che lo stato anemico è in correlazione significativa, quale variabile indipendente con il controllo loco-regionale di malattia e la sopravvivenza. Barra. (24) segnala una prognosi significativamente peggiore per i pazienti trasfusi rispetto ai non trasfusi (76% vs. 57% con  $p=.03$ ).

### *Patrimonio immunitario*

Schantz. (27) valutando l'attività delle cellule Natural Killer (NK) in 100 casi di neoplasie orofaringee rileva che essa è ridotta significativamente nei pazienti neoplastici rispetto ai 137 sani di controllo ( $p<0.0001$ ). L'attività NK è ulteriormente ridotta nei pazienti con metastasi linfonodali e sistemiche e tale riduzione è correlata con la sopravvivenza ( $p<0.01$ ); anche gli immunocomplessi circolanti inibiscono l'attività NK e peggiorano la prognosi.

### *Altri fattori*

La coesistenza di broncopneumopatie croniche è correlata significativamente con una sopravvivenza più breve ( $p=0.073$ ); analoga correlazione ( $p=0.085$ ) esiste per l'*analgesia* nei confronti del tumore (10). Goldstein (28), segnala un rischio familiare significativo nelle neoplasie orali ed orofaringee. Tale dato tuttavia viene riferito solo all'incidenza e la coesistenza di abitudini voluttuarie rende difficile distinguere i fattori genetici dai quelli comportamentali.

## **Fattori legati alla neoplasia**

### *Caratteri clinici*

Non esistono studi recenti sull'aspetto macroscopico quale FP nei CS dell'orofaringe, fatta eccezione per

quello di Boffetta (29), dove tuttavia la casistica strettamente orofaringea è ridotta a 14 unità. Vale comunque la pena di ricordare i numerosi lavori di Bataini (8,30,31), su serie radioterapiche, riguardanti prevalentemente la tonsilla, con riscontri più favorevoli per le neoplasie a sviluppo esofitico e superficiale, rispetto alle infiltranti.

### *Sottosede*

Pradier (22) riporta i risultati migliori per i CS della parete laterale (sopravvivenza cumulativa a 5 anni del 33.3% vs. 15.4%, con  $p=0.06$ ). Anche Marandas (32) e Wang (33) hanno avuto risultati migliori nel trattamento dei tumori della parete laterale rispetto a quelli della parete anteriore. Nello studio prospettico di Lefebvre (34), all'AU la sede d'origine assume un significato prognostico per la sopravvivenza, con prognosi peggiore per il solco amigdaloglossale e migliore per l'area di giunzione dei pilastri ( $p<0.0001$ ); anche l'AM, sebbene in maniera meno rilevante, conferma tali dati.

### *Estensione della malattia*

Per Gehanno (35) il coinvolgimento della base linguale in caso di neoplasia orofaringea è un FP negativo: la sopravvivenza si riduce da 54% a 45% a 5 anni per l'estensione ad 1/4 della base e al 18% con l'invasione della metà della base lingua. Lefebvre (34) non segnala alcuna significatività in funzione dell'estensione ad altre sottosedi nelle neoplasie tonsillari; nella stessa monografia, illustrando la casistica di Varese su 351 pazienti, Spriano (36), per le categorie T2-T3, segnala un andamento peggiore per le neoplasie ad evoluzione in senso craniale rispetto a quelle estese caudalmente, senza tuttavia raggiungere i limiti della significatività statistica.

### *Categoria di T*

Il volume tumorale sembra rivestire un notevole peso prognostico, soprattutto nei carcinomi tonsillari trattati con radioterapia. Per Chin (10) si tratta di un FP significativo per la ricaduta locale: la maggior classe di T influisce negativamente sulla sopravvivenza ( $p=0.008$ ). Secondo Pradier (22) l'estensione del tumore primitivo influenza negativamente la sopravvivenza in 361 pazienti (T1 vs. T4 = 55% vs. 25%:  $p=0.009$ ) trattati con intento curativo. Tale correlazione fra categoria di T e sopravvivenza è confermata anche da Gardani (37), Mak-Kregar (13) e Wang (33). Baredes (38) ha dimostrato una significatività prognostica dello spessore tumorale, limitatamente ai casi di neoplasie del palato molle: 79% di sopravvivenza a 3 anni per i tumori con spessore al di sotto di 1.62 mm. rispetto al 37% con spessore compreso tra 4.27 e 6.40 mm. Aspestrand (39) su 45 neoplasie del cavo orale e dell'orofaringe valutate con TAC con mezzo di contrasto ha trovato una correlazione statisticamente significativa con la probabilità di ricaduta locale ( $p=0.043$ ), ma non con la sopravvivenza.

### *Categoria di N*

Quasi tutti gli Autori hanno confermato che, come per le altre sedi delle VADS, la presenza di una adenopatia metastatica rappresenta il FP più sfavorevole. Secondo Chin (10) la presenza di N elevato ( $p=0.009$ ) rappresenta un fattore di rischio per la ricaduta locale ( $p=0.005$ ). Pradier (22) su una serie 433 pazienti ha dimostrato che il coinvolgimento progressivo dei linfonodi cervicali è FP significativo per la sopravvivenza, particolarmente per N0 vs. N3 ( $p=0.00001$ ); tuttavia nei 361 pazienti trattati con intento curativo la sopravvivenza a 5 anni negli N0 era del 30,6% vs. 21,7% negli N+, anche se il confronto non era significativo. Lindelov (1) nel già citato studio su 427 pazienti danesi trattati con RT in prima istanza a scopo curativo, segnala che lo stato linfonodale è un FP significativo sia per il controllo locale che per la sopravvivenza.

### *Caratteri clinici delle adenopatie*

Per quanto riguarda i caratteri clinici delle adenopatie, intesi come sede, livello, numero o rapporti con le

strutture vicine, il sistema TNM, particolarmente nella sua ultima edizione (40), ne riassume in maniera efficace gli aspetti clinici sostanziali.

### *Metastasi a distanza*

La loro presenza rappresenta un criterio decisivo. Nel già citato studio Calhoun (23) segnala che il tempo fra la diagnosi di MD e la morte non è influenzato da alcun FP.

### *Stadio*

Considerando tutta l'orofaringe, Pradier (22) rileva che la sopravvivenza è influenzata in modo significativo dallo stadio della malattia (stadio I vs. IV = 50,9% vs. 11% con  $p=0,00039$ ). Lo stesso riscontro, ma relativo alle sole neoplasie tonsillari è riportato da diversi Autori (13,41,42): la suddivisione in stadi risulta significativa quale FP per la sopravvivenza, con  $p<0.0001$ . Mak Kregar (41) propone un adattamento del sistema di stadiazione dell'UICC; i risultati, in termini di significatività, sono sovrapponibili ma risulta meglio distinta la divisione percentuale. Facendo riferimento alle neoplasie tonsillari trattate con RT esclusiva (243 pazienti) ed alla classificazione AJCC, Lee (43) conferma la validità della classificazione in stadi, segnalando addirittura un 100% di sopravvivenza specifica a 5 anni nel I Stadio (23 pazienti), ma senza presentare test di significatività. Foote (44), in uno studio retrospettivo su 134 pazienti trattati con chirurgia esclusiva riscontra una significatività della suddivisione in stadi (AJCC) nei confronti del controllo locale a 5 anni, ma non della sopravvivenza.

### *Caratteristiche istopatologiche e molecolari*

Secondo diversi Autori (22,37,45) nelle neoplasie orofaringee il grado di differenziazione del tumore non ha impatto sulla sopravvivenza.

Ambrosch (45) sottolinea il più elevato rischio di metastatizzazione nei tumori orali ed orofaringei con maggior invasione in profondità ( $<4$  mm vs.  $>4$  mm)  $p=.0001$ , mentre la categoria di T non dimostra significatività.

Caminero (46) studiando 106 casi di neoplasie orofaringee, ha rilevato una correlazione significativa fra iper-espressione della p53 nel nucleo cellulare e peggioramento della sopravvivenza ( $p<.001$ ) indipendentemente da ogni altro FP.

Bourhis (47) in uno studio prospettico, ha rilevato la mancata significatività prognostica per la DFS di alcuni parametri: ploidia, durata della fase S (TS) labelling index (LI) e tempo di raddoppiamento potenziale (Tpot), in 70 pazienti trattati con RT per neoplasie orofaringee. Lo stesso Autore in un'altro studio prospettico (48) su 97 CS orofaringei, ha rilevato una correlazione fra aneuploidia tumorale e maggior durata della fase S, LI più elevato e Tpot più breve.

## **Fattori legati alla terapia**

### *Chirurgia*

La terapia chirurgica del CS della base linguale con estensione oltre la fossa tonsillare prevede l'accesso trans-mandibolare con resezione segmentaria o marginale dell'osso. Dubner (49) in uno studio su 130 casi di neoplasie del cavo orale e orofaringe ha rilevato il maggior rischio di ricaduta locale nei pazienti sottoposti a resezione marginale rispetto alla segmentaria (19% vs 6%) senza però eseguire una verifica della significatività statistica. Foote (44) nelle neoplasie della base lingua ha osservato che l'incidenza delle MD è significativamente influenzata dalla qualità dei margini di resezione del tumore primitivo ( $p=.0003$ ) e dallo stadio ( $p<.0001$ ). Gehanno (35) ha rilevato che l'incidenza di recidiva é significativamente inferiore nei

pazienti non pre-trattati rispetto a quelli già irradiati e ricaduti. Lartigau (50) e Pradier (22) non hanno trovato differenza significativa nella sopravvivenza fra trattamento radioterapico (RT) e chirurgico; la chemioterapia (CHT) neoadiuvante non ha migliorato la sopravvivenza a lungo termine. Magnano (51) segnala una minore incidenza di recidive nel trattamento chirurgico rispetto alla RT e RT-CHT ( $p < 0.05$ ) ed una sopravvivenza globale migliore per i pazienti operati rispetto a quelli radiotrattati ( $p < 0.05$ ).

### *Radioterapia*

La RT può essere applicata secondo uno schema convenzionale o accelerato. I pazienti affetti da CS delle VADS con caratteristiche di proliferazione rapida possono beneficiare di un trattamento RT accelerato (21,44). Lee(43) rileva che i pazienti con tumori tonsillari trattati con dosi bi-giornaliere hanno un migliore controllo locale rispetto a quelli trattati con frazioni monogiornaliere ( $p = .04$ ). Questo miglioramento è particolarmente evidente nei casi T2-T4 (15,33) ed anche in altre sottosedi dell'orofaringe (52). Per molti Autori la scomparsa completa del tumore al termine della radioterapia è associata ad un aumento delle probabilità di controllo locale (31,43,51,53,54). In uno studio prospettico Jaulerry (53) segnala un migliore controllo locale nei pazienti che dopo 2 settimane di trattamento mostrano già una risposta del 25-50% ( $p < 0.025$ ) rispetto ai non responsivi. Lo stadio del tumore nell'orofaringe si è dimostrato un FP significativo indipendente particolarmente negli stadi avanzati T3 e T4 ( $p = 0.0005$ ). Sempre secondo Jaulerry (53) una completa scomparsa di T alla quinta settimana di trattamento, dopo la dose di 55 Gy, diventa un fattore predittivo indipendente di controllo locale a lungo termine ( $p < 0,0001$ ). Lee (43) ha notato un peggioramento del controllo locale nelle neoplasie tonsillari con estensione anteriore ( $p = .0001$ ); Hinerman (52) in 137 casi di carcinomi della base lingua trattati con RT, ha notato un miglior controllo locale mediante frazionamento bi-giornaliero soprattutto negli stadi avanzati (T3-T4), anche se non significativo statisticamente ( $p < 0.5$ ). L'aumento della dose radioterapica non influenza la sopravvivenza e il controllo locale (10,22,54,55). Bataini (30) ha rilevato peraltro che a parità di dosi il controllo della malattia è significativamente migliore se la durata del trattamento è ridotta ( $p = 0.002$ ).

### *Chemioterapia*

I dati disponibili in letteratura sull'uso della chemioterapia (CHT) nella cura delle neoplasie dell'orofaringe riguardano prevalentemente studi condotti su pazienti in stadi avanzati di malattia (II-IV) e casistiche comprensive di tutte le sedi delle VADS (33,56-63); solo alcuni sono specifici dell'orofaringe (48,50).

La CHT-neo-adiuvante (N-A) (48,50,62,64) può determinare una risposta terapeutica nel 70-90% dei casi; la remissione completa (RC) del tumore si ottiene nel 15-50% dei pazienti e nel 30-70% di questi l'assenza di neoplasia viene confermata anche sul pezzo operatorio o sulla sola biopsia nella sede del tumore (58,62,65).

I FP più importanti per predire la RC dopo CHT-N-A sono lo stadio del tumore (58,62), lo stadio linfonodale (58,66) ed il performance status (58,62,65,66); il raggiungimento della RC è il FP più importante per la sopravvivenza (56,59,61-63,67). Altri autori infine hanno rilevato la efficacia della CHT-N-A nel determinare la regressione o remissione della neoplasia, senza tuttavia influire sulla sopravvivenza (50,62). Perciò la CHT seguita dalla RT attualmente dovrebbe essere proposta ai pazienti che per la sede della neoplasia, sono candidati ad un intervento chirurgico ad elevato rischio funzionale (60,67-69).

### *Conclusioni*

Come per altre sedi delle VADS non è facile nelle neoplasie orofaringee definire un insieme di informazioni prognostiche che possano guidare le scelte terapeutiche attraverso algoritmi più o meno rigidi.

Le informazioni clinico-strumentali ottenibili preoperatoriamente quali una corretta stadiazione, la definizione dei caratteri macroscopici ed il PS, corredati dalle informazioni sulla radicalità sono gli unici elementi

affidabili su cui basare le nostre indicazioni prognostiche.

I dati inerenti la caratterizzazione biologica di queste neoplasie sono promettenti ma ancora insufficienti per un uso nella pratica clinica.

**TABELLA 1:** Principali fattori prognostici riportati in letteratura

<b>Autore</b> <b>Nazione Anno</b>	<b>N. casi</b> <b>Analisi</b>	<b>Terapia</b>	<b>Mesi FU</b>	<b>Fattore</b>	<b>Significatività</b>
Peters USA 1993	302 prosp	CH+RT	24	N+R+	=.02 LRC
Fontana Francia 1993	189 retrosp	CH	22	stadio sede TK<> 7	<.0002 S <.02 S <.0005 S
Mamelle Francia 1994	914 retrosp	CH+RT	60	No N+ sede N+	<.001 S <.001 S
Jones UK 1994	3419 retrosp	CH+RT	60	livello N	<.001 S
Barra Italia 1994	80/207 retrosp	CH+RT	60	trasfusione	=.03 S
Lefebvre Francia 1994	583 retrosp	RT+CH+CHT	60	sede	=.0001 S
Spriano Italia 1994	351 retrosp	CH+RT	60	N+	<.005 S
Hinerman USA 1994	137 retrosp	RT+CH	60	RT 2/d F	NS
Calhoun USA 1994	727 retrosp	CH+RT	60	fumo-alcol	<.014 DFS
Chin Australia 1995	104 retrosp	CH+RT+CHT	60	età, malattie respir maschi PS T N	NS =.021 S =.004 S =.008 S =.005 LRC

Fattori prognostici in oncologia cervico-facciale: linee guida per l'uso nella pratica clinica

McLaughlin USA 1995	794 prosp	CH+RT	60	N retrofaringei	=.0001 RC, S =.0004 DFS
Lindelov Danimarca 1995	427 retrosp	RT	60	N+	=.0001 S
Ambrosch Germania 1995	6/128 retrosp	CH	60	T-grading	NS
Dubray Francia 1996	217 prosp	RT	29	anemia	1.7 LRC
Bourhis Francia 1996	70 prosp	RT		TS, LI, DNA.Tpot, stadioT  stadio N	NS  <.005 DFS  <.02 DFS
Caminero Spagna 1996	106 retrosp	CH	60	p53	<.001 S
Dubray Francia 1996	53/217 prosp	RT	29	anemia	=.04 S
Pradier Argentina 1996	767 retrosp	RT+CH	60	T  N  stadio  grading	=.009 S  =.00001 S  =.00039 S  NS
Pinsolle Francia 1997	337 retrosp	CH+RT	60	N0 N+	<.001 S
De Stefani Italia 1997	380 retrosp	CH+RT	22	età >61  infiltrati linfocitari  stadio N  N+R+  patologie associate  infiltrati plasmacel  vascolari  margini +  infezioni	<.05 DFS  =.06 "  <.005 DFS  <.05  <.01  =.06  =.07  =.06  <.05

**TABELLA 2** : Fattori prognostici secondo il livello di significatività

AFFIDABILI	PROBABILI	SPERIMENTALI
PS (10,18)	Stile di vita + (22,23)  - (10)	p53 + (46,70)

Aspetto macro (14, 30)	Età + (6) - (7,8,9,10)	
Sottosedi (22,32,34,37,43)	Sesso + (8,10,11,12) - (1,7,14)	
Categoria di T (10,22,33,37,41,43,44)	Concentrazione di Emoglobina + (11,24,25)	
Categoria di N (1,10,22,41,43,44,71)	Patrimonio immunitario + (27)	
Radicalità (35,44,49)	Invasione profonda >4mm. + (45)	

## Bibliografia

- 1 Lindelov B, Hansen HS. The impact of lymphnode metastases on the results of treatment by primary radiotherapy and secondary surgery in oropharyngeal cancer. Acta Oncologica 1995; 34: 965-8.
- 2 Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics. Cancer 1993; 43: 7-26.
- 3 De Campora E, Radici M. Epidemiologia in: "I tumori epiteliali maligni dell'orofaringe". Relaz. Ufficiale del 77° Congresso Nazionale SIO e ChCF. Pacini Editore Pisa, 1990; 33-9.
- 4 Antonelli AR, Nicolai P, Puxeddu R et al. I fattori prognostici, in Caroggio A, Barberi V e Pedroni Ed. "Fattori prognostici e programmazione terapeutica nel carcinoma della regione tonsillare". Edizioni Technograf – Reggio Emilia, 1994; 41-55.
- 5 Caroggio A, Barberi V, Pedroni M. "Fattori prognostici e programmazione terapeutica nel carcinoma della regione tonsillare", Edizioni Technograf – Reggio Emilia, 1994.
- 6 Ildstad ST, Tollerud DJ, Bigelow ME et al. A multivariate analysis of determinants of survival for patients with squamous cell carcinoma of oropharynx without clinically positive nodes. Ann Surg 1989; 209: 237-41.
- 7 Calais G, Goga D, Garand G et Al. Radiotherapie des carcinomes de l'oropharynx. Resultats de 10 ans d'experience au CHU de Tours. Rev Stomatol Chr Maxillofac 1989; 90: 24-9.
- 8 Bataini JP, Asselain B, Jaulerry C et al. A multivariate primary tumor control analysis in 465 patients treated by radical radiotehrapy for cancer of the tonsillar region: clinical and treatment parameters as prognostic factors. Radiother Oncol 1989; 14: 265-77.
- 9 O'Brien CJ, Castle GK, Stevens GN et al. Limitations of radiotherapy in the definitive treatment of squamous cells carcinoma of the anterior tonsillar fossa. Aust NZ J Surg 1992; 62: 709-13.
- 10 Chin R, Fisher RJ, Smee RI, Barton MB. Oropharyngeal cancer in elderly. Int.J.Radiat Oncology Biol.Phys 1995; 32: 1007-16.
- 11 Bentzen SM, Johansen LV, Overgaard J, Thames HD. Clinical radiobiology of squamous carcinoma of the oropharynx . Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 20: 1197-206.
- 12 Johannsen LV, Overgaard J, Overgaard M et al. Squamous cells carcinoma of the oropharynx: an analysis of 213 consecutive patients scheduled for primary radiotherapy. Laryngoscope 1990; 100: 985-90.
- 13 Mak Kregar S, Hilgers FJ, Baris G et al. Carcinoma of the tonsillar region: comparison of two staging systems and analysis of prognostic factors. Laryngoscope 1990; 100: 634-8.
- 14 Wong CC, Ang KK, Fletcher GH et al. Definitive radiotherapy for squamous cells carcinoma of the tonsillar fossa. Int J Radiol Oncol Biol Phys 1989; 16: 657-62.
- 15 Horiot JC, Le Fur R, N'Guyen T, et al. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. Radiother.Oncol 1992; 25: 231-41.
- 16 Kajanti MJ, Holsti LR, Mantyla MM. Postoperative radiotherapy of squamous cell carcinoma of the tonsil. Factors influencing survival and time to recurrence. Acta Oncol 1992; 31: 49-52.
- 17 Maran AGD, Wilson JA, Gaze MN. The nature of head and neck cancer. Eur Arch Otorhinolar 1993; 250: 127-32.
- 18 Mick R, Vokes EE, Weichselbaum RR, Panje WR. Prognostic factors in advanced head and neck cancer patients undergoing multimodality therapy. Otolaryngol Head Neck Surg 1991; 105: 62-73.

- 19 Cameron DA, Leonard RC, Mao JH, Prescott RJ. Identification of prognostic groups in follicular lymphoma. The Scotland and Newcastle Lymphoma Goup Therapy Working Party. *Leuk.Lymphoma* 1993; 10: 89-99.
- 20 Harari P, Kinsella J. Advances in radiation therapy for head and neck cancer. *Current opinion in Oncology* 1995; 7: 248-54.
- 21 Bundgaard T, Bentzen SM, Wildt J et al. Histopatologic, Stereologic, epidemiologic and clinical parameters in the prognostic evaluation of squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head Neck* 1996; 16: 142-52.
- 22 Pradier RN, Califano L, Saco P, Gonzalez A, Adan R: Cancer of the oropharynx. *Proceedings 4th International Conference on Head and Neck Cancer* 1996; 866-72.
- 23 Calhoun KH, Fulmer P, Weiss R, Hokanson JA. Distant metastases from head neck squamous cell carcinomas. *Laryngoscope* 1994; 104: 1199-205.
- 24 Barra S, Barzan L, Maione A et al. Blood transfusion and other prognostic variables in the survival of patients with cancer of the head and neck. *Laryngoscope* 1994; 104: 95-8.
- 25 Dubray B, Mosseri V, Brunin F et al. Anemia is associated with lower local-regional control and survival after radiation therapy for head and neck cancer: a prospective study. *Radiology* 1996; 201: 553-8.
- 26 Eveson JW. Oral premalignancy. *Cancer Surveys* 1989; 3: 403-24.
- 27 Schantz SP, Savage HE, Racz T et al. Natural Killer cells and metastases from pharyngeal carcinoma. *Am J Surg* 1989; 158: 361-6.
- 28 Goldstein AM, Blot WJ, Greenberg RS et al. Familial risk in oral and pharyngeal cancer. *Eur J Cancer Oral Oncol* 1994; 30: 319-22.
- 29 Boffetta P, Merletti F, Magnani C, Terracini B. A population-based study of prognostic factors in oral and oropharyngeal cancer. *Eur J Cancer Oral Oncol* 1994, 30: 369-73.
- 30 Bataini JP, Bernier J, Asselain B et al. Primary radiotherapy of squamous cell carcinoma of the oropharynx and pharyngolarynx: tentative multivariate modelling system to predict the radiocurability of neck nodes. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1988; 14: 635-42.
- 31 Bataini JP, Jaulerry C, Brunin F et al. Significance and therapeutic implications of tumor regression following radiotherapy in patients treated for squamous cell carcinoma of the oropharynx and pharyngolarynx. *Head Neck* 1990; 12: 41-9.
- 32 Marandas P, Marandas N. Tumeurs malignes de l'oropharynx: epidemiologie, diagnostic, traitement. *Revue du Practicien* 1995; 45: 623-8.
- 33 Wang C, Montgomery W, Efid J. Local control of oropharyngeal carcinoma by irradiation alone. *Laryngoscope* 1995; 105: 529-33.
- 34 Lefebvre JL. Etude prospective et pronostique des carcinomes epidermoides de la region amygdalienne (Etude EPERA). In Caroggio A, Barberi V e Pedroni Ed. "Fattori prognostici e programmazione terapeutica nel carcinoma della regione tonsillare". Edizioni Technograf - Reggio Emilia, 1994; 165-170.
- 35 Gehanno P, Depondt J, Guedon C et al. Primary and salvage surgery for cancer of the tonsillar region: a retrospective study of 120 patients. *Head Neck* 1993; 15: 185-9.
- 36 Spriano G, Piantanida R, Boschini P. Il carcinoma della regione tonsillare: esperienza dell'Ospedale Multizonale di Varese. in Caroggio A, Barberi V e Pedroni Ed. "Fattori prognostici e programmazione terapeutica nel carcinoma della regione tonsillare". Edizioni Technograf - Reggio Emilia, 1994; 247-58.
- 37 Gardani G, Valvo F, Kenda R. Risultati della radioterapia transcutanea esclusiva nel trattamento delle neoplasie dell'orofaringe. *Radiol Med* 1992; 84: 114-22.
- 38 Baredes S, Leeman DJ, Chen TS, Mohit-Tabatabai MA. Significance of tumor thickness in soft palate carcinoma. *Laryngoscope* 1993; 103: 389-93.
- 39 Aspestrand F, Boysen M, Engh V. Prognostic significance of contrast enhancement and tumor demarcation at CT of squamous cells carcinomas of the oral cavity and oropharynx. *Acta Radiologica* 1994; 35: 217-21.
- 40 U.I.C.C. TNM Classification of malignant tumors, 5th Ed., Wiley-Riss, New York. 1997; 17-49.
- 41 Mak-Kregar S, Hilgers FJ, Levendag PC et al. Disease-specific survival and locoregional control in tonsillar carcinoma. *Clin Otolaryngol* 1996; 21: 550-56.
- 42 Mak-Kregar S, Schouwenburg PF, Baris G et al. Staging and prognostic factors in carcinoma of the base of the tongue. *Clin Otolaryngol* 1992; 17: 107-12.
- 43 Lee WR, Mendenhall WM, Parsons JT et al. Carcinoma of the tonsillar region: a multivariate analysis of 243 patients treated with radical radiotherapy. *Head Neck* 1993; 15: 283-8.
- 44 Foote RL, Olsen KD, Davis DL et al. Base of the tongue carcinoma: patterns of failure and recurrence after surgery alone. *Head Neck* 1993; 15: 300-7.
- 45 Ambrosch P, Kron M, Fischer G, Brink U. Micrometastases in carcinoma of the upper aerodigestive tract: detection , risk of metastasizing, and prognostic value of depth of invasion. *Head Neck* 1995; 17: 473-9.
- 46 Caminero MJ, Nunez F, Suarez C et al. Detection of p53 protein in oropharyngeal cancer. Prognostic implication. *Arch Otolaryn Head Neck Surg* 1996; 122: 769-72.
- 47 Bourhis J, Dendale R, Hill C et al. Potential doubling time and clinical outcome in head and neck squamous cell carcinoma treated with 70 Gy in 7 weeks. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1996; 35: 471-6.
- 48 Bourhis J, Wilson G, Wibault P et al. Rapid tumor cell proliferation after induction chemotherapy in oropharyngeal cancer. *Laryngoscope* 1994; 104: 468-72.
- 49 Dubner S, Heller KS. Local control of squamous cell carcinoma following marginal and segmental mandibulectomy. *Head Neck* 1993; 15: 29-32.

- 50 Lartigau E, Eschwege F, Lusinchi A et al. Chemiotherapie d'induction dans les tumeurs T1 et T2 de la region amigdalienne. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac 1993; 110: 42-5.
- 51 Magnano M, Gervasio CF, Cravero L et al. I carcinomi della base della lingua: contributo casistico. Acta Otorhinolaryngol Ital 1995; 15: 416-23.
- 52 Hinerman RW, Parsons JT, Mendenhall WM et al. External beam irradiation alone or combined with neck dissection for base of tongue carcinoma: an alternative to primary surgery. Laryngoscope 1994; 104: 1466-70.
- 53 Jaulerry C, Dubray B, Brunin F et al. Prognostic value of tumor regression during radiotherapy for head and neck cancer: a prospective study. Int J Rad Oncol Biol Phys 1995; 33: 271-9.
- 54 Moose BD, Kelly MD, Levine PA et al. Definitive radiotherapy for T1 and T2 squamous cell carcinoma of the tonsil. Head Neck 1995; 17: 334-8.
- 55 Peters LJ, Goepfert H, Ang KK et al. Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of head and neck cancer: first report of prospective randomized trial. Int J Rad Oncol Biol Phys 1993; 26: 3-11.
- 56 Al-Sarraf M. Factors that affect response to chemotherapy. Cancer 1979; 43: 2202-6.
- 57 Cognetti F, Pinnaro P, Ruggeri EM et al. Prognostic factors for chemotherapy response and survival using combination chemotherapy as initial treatment of advanced head and neck squamous cell cancer. J Clin Oncol 1989; 7: 829-37.
- 58 Crispino S, Ghezzi P, Ponticelli P, Licitra L. Carcinoma della regione tonsillare: il contributo della chemioterapia, in Caroggio A, Barberi V e Pedroni M Ed. "Fattori prognostici e programmazione terapeutica nel carcinoma della regione tonsillare". Edizioni Technograf - Reggio Emilia, 1994; 115-9.
- 59 Dimery IW, Hong WK. Overview of combined modality therapies for head and neck cancer. Journal NCI 1993; 85: 95-111.
- 60 Fu K. Integration of chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in head and neck cancer, in: Johnson JT, Didokolar MS (eds) Head and Neck cancers, volume III. Amsterdam: excerpta medica. 1993: 17-25.
- 61 Lind MG. The role of chemotherapy in the treatment of metastatic squamous cell carcinoma of the neck, in: Johnson JT, Didokolar MS (eds) Head and Neck cancers, volume III. Amsterdam: excerpta medica. 1993; 497-504.
- 62 Percodani J, Woisard V, Serrano E, Pessey JJ. La chimiotherapie d'induction dans le carcinomes epidermoides des VADS. A propos d'un etude retrospective sur 293 patients. Rev Laryngol Otol Rhinol 1996; 117: 27-34.
- 63 Recondo G, Armand JP, Tellez-Bernal E et al. Recurrent and or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a clinical, univariate and multivariate analysis of response and survival with cisplatin-base chemotherapy. Laryngoscope 1991; 101: 494-501.
- 64 Tennvall J, Wennerberg J, Anderson H et al. DNA analysis as predictor of the outcome of induction chemotherapy in advanced head and neck carcinomas. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1993; 119: 867-70.
- 65 Bachaud JM, David JM, Shubinski RE et al. Predictive factors of a complete response to and adverse effects of a CDDP-5FU combination as primary therapy for head and neck squamous carcinomas. J Laryngol Otol 1993; 107: 924-30.
- 66 LaudoyerYM. Chimiotherapie premiere et conservation laryngee dans les cancers hypopharingés et laryngés. These Medecine Nice 1992.
- 67 Jacobs C, Goffinet DR, Goffinet L et al. Chemotherapy as a substitute for surgery in the treatment of advanced resectable head and neck cancer. A report from the Northern California Oncology Group. Cancer 1987; 60: 1178-83.
- 68 Karp DD, Vaughan CW, Carter R et al. Larynx preservation using induction chemotherapy plus radiation therapy as an alternative to laryngectomy in advanced head and neck cancer. A long term follow-up report. Am J Clin Oncol 1991; 14: 273-9.
- 69 Pfister DG, Strong E, Harrison L et al. Sessions R, Spiro R, Shah J, Gerold F, McLure T. Larynx preservation with combined chemotherapy and radiation therapy in advanced but resectable head and neck cancer. J Clin Oncol 1991; 9: 850-9.
- 70 Awwad S, Jaros E, Somes J, Lunec J. p53 overexpression in head and neck carcinoma and radiotherapy results. Int J Radiat Oncol Biol Phys Jan 1996; 15: 323-32.
- 71 Machtay M, Perch S, Markiewicz D et al. Combined surgery and postoperative radiotherapy for carcinoma of the base of the tongue: analysis of treatment outcome and prognostic value of margin status. Head Neck 1997; 19: 494-9.

## NEOPLASIE DELL'IPOFARINGE

*W. De Meester, G. Cancemi, R. Fiorentini, N. Bocci, G. Spediacci, P. Graziani*

### **Introduzione**

Le neoplasie dell'ipofaringe costituiscono una patologia insidiosa perchè sono spesso paucisintomatiche e/o misconosciute. L'incidenza di questi tumori è circa del 7% di tutti i tumori delle vie aerodigestive superiori (VADS) (1) con una incidenza di 1,1 casi per 100.000 abitanti. (2) ed hanno una prognosi a cinque anni deprimente, infatti è riportata (3) una percentuale di guarigione che varia dall' 11% al 47% a seconda dei protocolli utilizzati e dei vari stadi di malattia e comunque non soddisfacente soprattutto se confrontata con

quella della vicina laringe. Le ragioni di questo sono da ricercare nella particolare ubicazione anatomica di questa struttura posta al confine fra vie aeree e vie digestive con una rete linfatica particolarmente ricca sì da favorirne velocemente la diffusione ampia, anche sottomucosa (4), e dalle scadenti condizioni dei pazienti.

La maggioranza di questi tumori è costituita da carcinomi a cellule squamose con vario grado di differenziazione (95%), seguono i carcinomi non epidermoidi (2,4%), gli adenocarcinomi (0,8%) ed i sarcomi (0,2%)(1).

Analizzando l'incidenza del cancro dell'ipofarige nelle varie regioni del mondo appare evidente la presenza di alcuni tipici fattori di rischio: l'influenza non solo dell'associazione fumo-alcool (3) ma anche di fattori razziali e delle varie abitudini o condizioni di vita, infatti lo stato con la maggiore incidenza di questo cancro è l'India, seguita dalla Francia (Calvados) e sono state segnalate differenze di incidenza di sede in Egitto (5) e in Inghilterra con una prevalenza di carcinomi retrocricoidi, e di frequenza tra la popolazione bianca e nera negli Stati Uniti. A questo proposito è stato anche rilevato (6) che una dieta ricca di frutta, verdura, oli vegetali e pesce, conseguentemente ricca di vitamina C ed E, e con una prevalenza di acidi grassi poliinsaturi rispetto a quelli saturi riduce l'incidenza di questi tumori, mentre diete ricche di burro e di carni conservate la aumentano. Altri autori (7) hanno segnalato come la presenza di reflusso esofageo sia la causa di carcinoma faringolaringeo in pazienti non fumatori né bevitori. Infine altri studi (8) hanno messo in luce una precisa relazione fra tipo di occupazione e rischio carcinogenetico.

### ***Fattori Prognostici***

#### **Fattori correlati al paziente**

Non sono emersi studi recenti che indichino, in maniera affidabile, la presenza di fattori prognostici legati al paziente.

#### **Fattori correlati alla neoplasia**

##### *Categoria di T*

L'estensione di malattia definita dal sistema TNM della UICC (9) rappresenta anche in questa sede uno degli elementi migliori per la definizione della prognosi. Il TNM divide l'ipofaringe in tre sottosedie: seno piriforme, parete posteriore, area retrocricoida. La nuova edizione aggiunge un criterio dimensionale per la definizione delle diverse categorie. Per la posizione anatomica difficile all'esplorazione clinica risulta più affidabile una stadiazione che si avvalga almeno di un livello C2 di certezza (rilevazione con mezzi diagnostici speciali quali TC, RM ecc.) , oppure l'utilizzo del pTNM, che come classificazione post-chirurgica si arricchisce delle informazioni di istotipo e di radicalità. Altre caratteristiche di T che influenzano la prognosi sono: la morfologia vegetante o ulcero-infiltrante; la presenza di permeazione vascolare; la presenza di infiltrazione perineurale.

##### *Categoria di N*

La presenza di metastasi linfonodale rappresenta l'elemento prognostico più importante. Non è stato possibile identificare un singolo aspetto maggiormente significativo, ma ogni elemento che partecipa alla definizione della categoria di N (presenza o assenza di linfonodi: N- N+, presenza di uno o più linfonodi interessati, omolateralità, bi- o contro-lateralità, presenza di rottura capsulare: R-R+, livello, ecc.) concorre alla definizione complessiva della prognosi.

##### *Grading*

Il grading istologico con la conta dei NOR (regioni di organizzazione nucleolare) (10) ha un senso

peggiorativo per la prognosi.

### *Marcatori biologici*

Sono presenti in letteratura dati non univoci sul possibile impiego dell'indice proliferativo (11). Il grado di ploidia sembra essere un fattore prognostico sfavorevole nei riguardi di un trattamento radioterapico (11 - 12). La presenza di DNA di Papilloma virus umano nelle cellule tumorali peggiora la prognosi (13). Dati iniziali sembrano indicare che il rilevamento della presenza di oncogeni quali la ciclina D1 e la p53, le cui overexpression hanno un significato prognostico sfavorevole, possano essere utili per impostare la terapia più adeguata (per es. Radioterapia iperfrazionata, associazione con Chemioterapia) (14). La presenza di due tipi di IV collagenasi cioè le matrici metalloproteinasi 2 e 9 sembrano rappresentare un' altra indicazione prognostica sfavorevole in quanto indice di alto potenziale di invasività e di metastatizzazione (15). L'espressione di SCC-Ag pare essere un eccellente indice di presenza o di persistenza di malattia o di recidiva anche precoce (16).

### **Fattori legati alla terapia**

Dire che per la prognosi è importante la scelta terapeutica sembra ovvio ma nel caso delle neoplasie dell'ipofaringe non esiste ancora un protocollo universalmente accettato. Se da un lato l'atteggiamento conservativo funzionale ha portato a numerosi insuccessi e gode di pochi sostenitori, l'approccio demolitivo sistematico porta inevitabilmente con sé un pesante deficit funzionale quale la perdita della laringe. Inoltre la radioterapia ha ormai consolidato un ruolo importante nel trattamento di queste neoplasie (3,17-21). Se consideriamo la terapia da un punto di vista globale, cioè l'insieme dell'aspetto oncologico e funzionale, potremmo dire che i nuovi protocolli di preservazione d'organo sviluppati per la laringe ed estesi a sedi limitrofe, identificano nella CT di induzione un fattore prognostico di trattamento: la buona risposta ai chemioterapici indica una categoria che si può avvantaggiare della sola radioterapia a dosi curative allo scopo di preservare la laringe (22-24).

### **Conclusioni**

Come per altre sedi la possibilità di definire categorie prognostiche certe non è facile, pochi e disomogenei sono gli studi in letteratura che esaminino in maniera statisticamente adeguata i fattori clinico- patologici, inoltre la maggioranza dei risultati riguarda dati retrospettivi mentre sarebbe auspicabile poter realizzare degli studi prospettici randomizzati possibilmente multicentrici.

Lo stadio di T e di N sono i fattori certamente più affidabili anche se, a riprova dell'incertezza sopra esposta Wolfensberger ha proposto di calcolare i rischi relativi di 19 fattori prognostici, considerati più significativi, per poter ottenere una valutazione completa delle prospettive di successo (25).

I dati emersi dagli studi sui marcatori biologici sono ancora insufficienti per un impiego clinico sistematico.

**TABELLA 1** Fattori prognostici secondo il livello di significatività

<b>AFFIDABILI</b>	<b>PROBABILI</b>	<b>SPERIMENTALI</b>
Stadio di T	Grading + ( 19)	p53 + (9)
Stadio di N	Indice proliferativo + ( 15)	Ciclina D1 + ( 9)
Sede di insorgenza	DNA Papilloma virus + ( 3)	Collagenasi + ( 17)
Morfologia		SCC-AG + ( 13)

## Bibliografia

- 1 Muir C, Weiland L. Upper aerodigestive tract cancers. *Cancer* 1995; 75 (suppl 1): 147-53.
- 2 Ries LAG, Miller BA. Eds SEER Cancer Statistic Review, 1973-1991: Tables and Graphs, National Cancer Institute. NHI Pub. No. 94-2789, Bethesda, MD: NIH, 1994.
- 3 Hoffman HT, Karnell LH, Shah JP et al. Hypopharyngeal cancer patient care evaluation. *Laryngoscope* 1997; 107: 1005-17.
- 4 Ho CM, Ng WF, Lam KH et al. Submucosal tumor extension in hypopharyngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 1997; 123: 959-65.
- 5 Saleh EM, Abdullwahab AA, Kammal MM. Age and sex incidence of hypopharyngeal tumors in upper Egypt. *J Laryngol Otol* 10995; 109: 737-40.
- 6 Esteve J, Riboli E, Pequinot G et al. Diet and cancer of the larynx and hypopharynx: the IARC multi-center study in southwestern Europe. *Cancer-Cause Control* 1996; 7: 240-52.
- 7 Ward PH, Hanson DG. Reflux as an etiological factor of carcinoma of the laryngofarynx. *Laryngoscope* 1988; 98: 1195-9.
- 8 Goldberg P, Leclerc A, Luce D et al. Laryngeal and hypopharyngeal cancer and occupation: results of a case control-study. *Occup Environ Med* 1997; 54: 477-82.
- 9 TNM Classification of Malignant tumours, 5<sup>th</sup> Edition. Wiley-Liss, Inc., New York, 1997.
- 10 Esser D, Meyer W, Willgeroth C et Motsch C. Die Feststellung prognoserelevanter Faktoren bei Patienten mit einem Hypo- oder Oropharynxkarzinom. *HNO* 1994; 42: 413-17.
- 11 Struikmans H, Rutgers DH, Hordijk GJ et al. Prognostic significance of cell proliferation markers and DNA-ploidy in head and neck tumors. *Int.J.Radiation Oncology Biol.Phys* 1998; 40: 27-34.
- 12 Monasebian DM, Ruskin JD. The relation of radiosensitivity of hypopharyngeal squamous cell carcinoma to DNA ploidy. *J.Oral-Maxillofac-Surg* 1996; 54: 167-70.
- 13 Clayman GL, Stewart MG, Weber RS et al. Human papilloma virus in laryngeal and hypopharyngeal carcinomas. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg* 1994; 120: 743-8.
- 14 Masuda M, Hirakawa N, Nakashima T et al. Cyclin D1 overexpression in primary hypopharyngeal carcinomas. *Cancer* 1996; 78: 390-5.
- 15 Miyajima Y, Nakano R, Morimatsu M. Analysis of expression of matrix metalloproteinase -2 and -9 in hypopharyngeal squamous cell carcinoma by in situ hybridization. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104: 678-84.
- 16 Lara PC, Cuyas JM. The role of squamous cell carcinoma antigen in the management of laryngeal and hypofaryngeal cancer. *Cancer* 1995; 76: 758-64.
- 17 Kraus DH, Zelefsky MJ, Bock HA et al. Combined surgery and radiation therapy for squamous cell carcinoma of the hypopharynx. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 116: 637-41.
- 18 Baillet F, Simon JM, Rozec C et al. Interet de l'association chirurgie partielle-radiotherapie postoperative pour le traitement des tumeurs de l'hypopharynx. Etude à propos de 142 T1-T2 traités par chirurgie partielle, chirurgie radicale ou radiotherapie exclusive. *Bull-Cancer-Radiother* 1996; 83: 65-9.
- 19 Wennerberg J. Pre versus post-operative radiotherapy of resectable squamous cell carcinoma of the head and neck. *Acta otolaryngol. (Stockh)* 1995; 115: 465-74.
- 20 Garden AS, Morrison WH, Clayman GL et al. Early squamous cell carcinoma of the hypopharynx: outcomes of treatment with radiation alone to the primary disease. *Head Neck* 1996; 18: 317-22.
- 21 Pingree TF, Davis RK, Reichman O. Treatment of hypopharyngeal carcinoma: a 10 year review of 1,362 cases. *Laryngoscope* 1987; 97: 901-4.
- 22 Beauvillain C, Mahe M, Bourdin S et al. Final results of a randomized trial comparing chemotherapy plus radiotherapy with chemotherapy plus surgery plus radiotherapy in locally advanced resectable hypopharyngeal carcinomas. *Laryngoscope* 1997; 107: 648-53.
- 23 Mamelle G, Domenge C, Eschwege F et al. Chimiotherapie perioperative des carcinomes epidermoides de l' hypopharynx. *Bull-Cancer-Radiother* 1996; 83:115-7.
- 24 Gedouin D, Desprez P, Perron JJ et al. Cancers de la base de la langue et de l'hypopharynx: resultats d'un essai multicentrique randomisé de chimiotherapie avant traitement locoregional. *Bull-Cancer-Radiother* 1996; 83: 104-7.
- 25 Wolfensberger M. Using Cox's proportional hazard model for prognostication in carcinoma of the upper aero-digestive tract. *Acta Otolaryngol. (Stockh)* 1992; 112: 376-82.

## NEOPLASIE DELLA LARINGE

*G. Succo, G. Valente, M. Airoidi, P. Gabriele, F. Bramardi, D. DiLisi, A. Sartoris*

### **PRECANCEROSI LARINGEE**

La precancerosi laringea della laringe è affezione di discreta complessità, comprendente lesioni molto diverse fra loro sotto il profilo clinico, istologico e prognostico (1).

#### **Fattori correlati al paziente**

##### *Sesso*

Si riscontra un'assoluta prevalenza del sesso maschile (M/F = 10/1), anche se tale fattore non sembra rappresentare un parametro statisticamente indipendente di esposizione al fumo di tabacco e consumo di alcool (2,3).

##### *Fumo ed alcool*

Il nostro gruppo su un campione di 216 fumatori maschi portatori di precancerosi laringea, mediante analisi multivariata, ha rilevato una correlazione statisticamente significativa fra esposizione al fumo di tabacco - consumo di alcool e classe di displasia ( $p < .01$ ), una associazione diretta fra classe di displasia e rischio di recidiva e/o progressione in carcinoma invasivo ( $p < .01$ ) ed infine un rischio maggiore di recidiva della displasia e di progressione in carcinoma invasivo per la continuazione dell'esposizione ai fattori di rischio sopra citati dopo la prima decorticazione (4).

#### **Fattori correlati al tumore**

##### *Istologia*

I criteri morfologici di distribuzione dei vari gradi di displasia sono stati ampiamente codificati e si basano sulla presenza di alterazioni di stratificazione e di atipie cellulari (6,8,9). Nel carcinoma in situ le alterazioni epiteliali sono simili a quelle che si riscontrano nella displasia grave, con in più l'assenza di qualsiasi maturazione superficiale. Poiché la distinzione fra le due lesioni è piuttosto ardua si è convenuto, così come da molti anni avviene per le analoghe lesioni della cervice uterina, di accorparle sotto l'unica dizione LIN-3 (9). Blackwell ha individuato differenze statisticamente significative in 5 parametri (figure mitotiche anormali, attività mitotica nel terzo medio superficiale dell'epitelio, moderata - severa infiammazione stromale, livello di maturazione, moderato - severo pleomorfismo cellulare), comparando lesioni che erano progredite in carcinoma rispetto a lesioni rimaste stabili o regredite (2).

##### *Marcatori di proliferazione*

Rappresentano un nutrito gruppo in cui rientrano anticorpi monoclonali contro antigeni espressi dalle cellule non in G0 (Ki67, PCNA, MIB-1) o contro sostanze incorporate dalle cellule neoplastiche in vitro (Bromodeossiuridina), sostanze radioattive come la Timidina Triziata, colorazioni stechiometriche per il DNA (ad esempio la reazione di Feulgen) e fluorocromi, come lo ioduro di propilio, che viene utilizzato in citofluorimetria per colorare cellule in sospensione.

##### *Proteine regolatrici ed oncogeni*

Molto interessante, per quanto in fase ancora abbastanza preliminare, è l'indagine sull'espressione di proteine

regolatrici e di oncogeni; fra le prime la più studiata è la p53, un fosfolipide nucleare regolatore della proliferazione cellulare; in molti tumori tale sostanza è espressa come prodotto di mutazione in vari esoni. L'evidenziazione di mutazioni in cellule displastiche, intesa sia come accumulo di proteina mutata sia come presenza dell'RNA ( con tecniche molecolari quali la polymerase chain reaction e l'ibridizzazione in situ) potrebbero costituire una prova certa che quel tessuto è, in tempi non prevedibili, esposto all'insorgenza del carcinoma (9,10,11,12). Appare anche interessante lo studio del prodotto del bcl-2, riconosciuto come il gene che regola l'apoptosi o morte programmata cellulare; l'espressione immunohistochimica di questa proteina è stata recentemente collegata con una più facile progressione clinica nei carcinomi del polmone; l'applicazione sulle displasie laringee potrebbe rivelarsi utile nell'individuare un ulteriore fattore di rischio nella tumorigenesi (10-13).

### Fattori correlati alla terapia

Anche la correttezza dell'atto diagnostico-terapeutico è una variabile essenziale nella storia evolutiva delle precancerosi laringee (16). Di fronte a lesioni senza displasia o con displasia lieve (LIN-1) il trattamento medico dopo una biopsia exeretica in margini indenni risulta proporzionale alla sostanziale benignità del quadro patologico, mentre di fronte a lesioni LIN 2-3 si dovrebbe procedere ad un trattamento più aggressivo con stripping della mucosa cordale in microlaringoscopia ed asportazione dell'intera lesione in tessuto sano, ideale sia sotto il profilo diagnostico che terapeutico, o, in casi più aggressivi, con un atto chirurgico più esteso (cordectomia laser o tradizionale) (16,17). Blackwell (3) ritiene che, con uno stretto follow-up di lunga durata, i pazienti sottoposti a trattamento endoscopico hanno un esito finale simile a quelli trattati subito con terapia aggressiva e che quindi sia questo il golden standard terapeutico delle precancerosi laringee.

La radioterapia non è il trattamento elettivo della precancerosi laringea (19-21).

Infine ancora di significato sperimentale, seppur incoraggianti, devono essere considerati i dati relativi all'impatto prognostico dei trial di chemioprevenzione con retinoidi (22).

Tabella 1: Precancerosi laringee: analisi dei fattori secondo la significatività

AFFIDABILI	PROBABILI	SPERIMENTALI
Grado di displasia LIN [sfav.]	Marcatori di proliferazione (Ki67, PCNA, MIB-1, AgNORs, Timidina Triziata, Bromodesossipuridina,) [sfav.]	Bcl-2 [sfav.]
Aspetti morfologici [sfav.]	p53 [-]	Chemioprevenzione [pos.]
Esposizione a fattori di rischio [sfav.]	Sesso, ER-Ds [sfav.]	HPV [sfav.]
	EGRF [sfav.]	Ploidia [sfav.]
	Trattamento aggressivo [pos.]	Citometria a flusso [sfav.]
		Papillomatosi laringea [sfav.]
		c-erb b-2 [sfav.]

### Bibliografia

- 1 Friedmann I, Ferlito A. Precursors of squamous cell carcinoma. In Ferlito A. Neoplasms of the larynx 1993; 97-112.
- 2 Blackwell KE, Fu YS, Calcaterra TC. Laryngeal dysplasia. Cancer 1995; 75: 457-63.
- 3 Blackwell KE, Calcaterra TC, Fu YS. Laryngeal dysplasia: epidemiology and treatment outcome. Ann Otol Rhinol Laryngol 1995; 104: 596-602.

- 4 Sartoris A, Giordano C, Succo G, Segnan N. Perspective on secondary prevention of laryngeal cancer, International Workshop, Lecture book, 1993.
- 5 Frangez I, Gale N, Luzar B. The interpretation of leukoplakia in laryngeal pathology. Acta Otolaryngol 1997, Suppl 527: 142-44.
- 6 Sugar J, Vereczkey I, Toth J et al. New aspects in the pathology of the preneoplastic lesions of the larynx. Acta Otolaryngol 1997, Suppl 527: 52-6.
- 7 Poljak M, Gale N, Kambic V. Human papillomavirus: a study of their prevalence in the epithelial hyperplastic lesions of the larynx. Acta Otolaryngol 1997, Suppl 527: 66-9.
- 8 Vodovnik A, Gala N, Kambic V, Luzar B. Correlation of histomorphological criteria used in different classification of epithelial hyperplastic lesions of the larynx. Acta Otolaryngol 1997, Suppl. 527: 116-9.
- 9 Valente G, Airoidi M, Gabriele P, Succo G. Anatomia patologica delle precancerosi laringee. In: Sartoris A.: Le precancerosi laringee. 1994; 1: 15-21.
- 10 Gallo O, Franchi A, Chiarelli I et al. Potential biomarkers in predicting progression of epithelial hyperplastic lesions of the larynx. Acta Otolaryngol 1997, Suppl 527: 30-8.
- 11 Munk-Wikland E, Edstrom S, Jungmark E et al. Nuclear DNA content, proliferating-cell nuclear antigen (PCNA) and p53 immunostaining in predicting progression of laryngeal cancer in situ lesions. Int J Cancer 1994; 56: 95-9.
- 12 Fouret P, Dabit D, Sibony M et al. Expression of p53 protein related to the presence of human papillomavirus infection in precancer lesions of the larynx. Am J Pathol 1995; 146: 599-604.
- 13 Crissman J, Zarbo R. Quantification of DNA ploidy in squamous intraepithelial neoplasia of the laryngeal glottis. Arch Otolaryngol Head and Neck 1991; 117: 182-8.
- 14 Maiorano E, Botticella MA, Marzullo A, Resta L. Expression of ER-D5 and EGFr in laryngeal carcinoma and pre-malignant epithelium. Acta Otolaryngol 1997; Suppl 527: 95-9.
- 15 Bracko M. Evaluation of DNA content in epithelial hyperplastic lesions of the larynx. Acta Otolaryngol 1997; Suppl 527: 62-5.
- 16 Sartoris A, Succo G. Le opzioni terapeutiche delle precancerosi laringee. In: Sartoris A.: Le precancerosi laringee. 1994; 1: 59-64.
- 17 Hirano M. Laser surgery for epithelial hyperplasia of the vocal fold. Ann Otol Laryngol 1993; 102: 107-10.
- 18 Pia F, Pisani P, Succo G et al. Il trattamento Laser CO2 delle precancerosi laringee. In: Sartoris A: Le precancerosi laringee 1994; 1: 73-81.
- 19 Gabriele P. Il ruolo della radioterapia nel trattamento delle precancerosi LIN-3 della laringe. In: Sartoris A: Le precancerosi laringee. 1994; 1: 83-93.
- 20 Calcaterra TW, Blackwell KE, Fu YS. Laryngeal dysplasia: natural history and treatment outcome. 2nd World Congress on Laryngeal Cancer. O312, Sydney, 1994.
- 21 Murty GE, Diver JP, Bradley PJ. Carcinoma in situ of the glottis: radiotherapy or excision biopsy? Ann Otol Rhinol Laryngol 1993, 102: 592-5.
- 22 Hong WK, Lippman SM, Itri LM et al. Prevention of second primary tumours with isotretinoid in squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 1990; 323: 795-801.

## NEOPLASIE LARINGEE

### Introduzione

Il carcinoma della laringe è patologia frequente in Italia, particolarmente nelle regioni settentrionali come si desume dai dati raccolti nei Registri Tumori attivi nella nostra Nazione. Dati ricavati da lavori presenti in letteratura sul cancro laringeo dimostrano che molte variabili prognostiche sono correlate, es. status di N strettamente legato al grading, all'età, allo staging, alla dimensione del T ed alla sede anatomica (sopraglottica versus glottica). Per tale ragione sono stati revisionati criticamente diversi fattori prognostici aventi come requisito il ricorso all'analisi multivariata, al fine di discernere il significato indipendente di ogni variabile.

### Fattori Prognostici

#### Fattori correlati al paziente

##### Sesso

Questo fattore è stato preso in considerazione da alcuni autori; solo nell'esperienza italiana (1) si è osservata una ridotta sopravvivenza nei maschi. Il parametro è da considerarsi sperimentale.

### *Età*

E' fattore prognostico affidabile dal momento che pressochè tutti i lavori, condotti su ampie casistiche, segnalano l'età > 60-65 anni come fattore prognostico sfavorevole per la sopravvivenza, sia libera da malattia che globale.

### *Consumo di tabacco*

L'aumentato consumo di tabacco è un probabile fattore prognostico sfavorevole: alcuni autori (1), su casistiche numericamente rilevanti, riportano una ripercussione negativa sulla sopravvivenza. L'alto consumo di tabacco (>26 sigarette/die), associato ad abuso di alcool (>121 gr alcool/die) provocherebbe un aumento del rischio di mortalità pari a 2-3 volte (2).

### *Consumo di alcoolici*

Anche l'elevato consumo di alcoolici è un probabile fattore prognostico sfavorevole per quanto concerne la sopravvivenza (1,4).

### *Patologie concomitanti*

I pazienti con tumori della laringe sono spesso affetti da malattie concomitanti, in alcuni casi correlate all'elevato consumo di tabacco e/o alcoolici. Pur con i limiti della valutazione di tale parametro la comorbidità rappresenta un probabile fattore prognostico sfavorevole che può incidere sia sul tasso di recidive che sulla sopravvivenza.

### *Status socio-economico*

Analizzato su larga scala solo da Boffetta (1) è un fattore prognostico sperimentale; una miglior prognosi, anche se statisticamente non significativa, si è avuta nei pazienti con maggior scolarità, negli operai specializzati e nei professionisti.

### *Complicanze post-operatorie*

Le complicanze post-operatorie, soprattutto se di natura infettiva, sono un probabile fattore prognostico sfavorevole (3).

### *Tassi di Hb*

L'anemia è un probabile fattore prognostico sfavorevole: ciò è in parte da far risalire ad una malattia più aggressiva ma, a parità di estensione e grading, anche ad una maggiore radioresistenza correlata all'ipossia (2).

### *Markers tumorali plasmatici e dell'assetto immunitario*

Il ruolo prognostico dei vari markers tumorali plasmatici studiati in questo tumore è nullo e gravato da alti costi; analoghe considerazioni possono essere fatte per lo status immunitario del paziente.

### *Performance status*

In molte analisi multivariate sui carcinomi squamosi della testa e del collo, il Performance status si è dimostrato uno dei più significativi fattori prognostici correlati al paziente.

## **Fattori correlati alla neoplasia**

## *Sede*

L'impatto sull' OS e sulla DFS delle sedi e sottosedie laringee coinvolte dal tumore primitivo deve essere considerato, al momento, un fattore solo probabile, in quanto non emerge concordanza nei lavori di diversi Autori (8,1). Più importante e netta è la correlazione fra sede sopraglottica/glottica ed il rischio di metastatizzazione linfonodale latero-cervicale, notevolmente più accentuato per la sede sopraglottica anche in stadio iniziale di T. Tale dato, unitamente alla localizzazione sopraglottica inferiore (vestibolare puro rispetto all'epilaringe) influenzerebbe in modo significativo la prognosi in pazienti trattati con Radioterapia Esclusiva (6).

### *c TNM*

Verranno brevemente discussi i più importanti elementi con valore prognostico considerati nella classificazione TNM.

#### *a) stadio pre-trattamento di T*

L'estensione clinica di T ha uno speciale significato nei pazienti affetti da carcinoma laringeo. L'impatto prognostico sull'OS, sulla DFS e sul rischio di metastatizzazione latero-cervicale dell'estensione di T è significativamente peggiore in termini di OS per gli stadi avanzati (T3-T4) rispetto agli stadi iniziali (T1-T2) quando N sia pari a 0. (6,8,9). In contrasto con N>0 le differenze di DFS e di OS per categorie di T non sono statisticamente significative.

#### *b) motilità cordale*

Il dato della motilità cordale, peraltro compreso in alcune categorie di T della classificazione TNM, è da considerarsi fattore prognostico probabile (4,2).

#### *c) stadio clinico di N*

L'evidenza clinica di metastasi linfonodali latero cervicali rappresenta il più importante fattore prognostico per il cancro della laringe, con impatto sulla concordanza con il pN, sulla DFS e sulla OS (8,4,3,6,1). E' generalmente accertato infatti, che la presenza di linfonodi clinicamente metastatici riduca la sopravvivenza approssimativamente della metà, con correlazione fra numero e livello di linfonodi positivi ed incidenza di ricaduta su N e T (10). Secondo Gregor il 90% dei pazienti veri N0 rimarrebbe, dopo terapia radicale, senza malattia ricorrente regionale e nessuno svilupperebbe metastasi a distanza (6). Se il paziente presenta linfonodi clinicamente positivi, quest'ultimo parametro diventa il fattore maggiormente determinante la prognosi, indipendentemente dallo status di T.

## *Parametri istologici tradizionali*

Fra i parametri prognostici tradizionali possiamo annoverare sia quelli di cui è storicamente accertata l'importanza, sia quelli comunque riscontrabili con l'esame routinario dei pezzi chirurgici.

#### *a) pTNM*

E' quello che presenta tuttora il maggiore impatto sulla prognosi. Questo sistema di stadiazione presenta peraltro alcune limitazioni, legate soprattutto all'individuazione del pT status.

#### *b) rottura capsulare*

Un elemento molto rilevante sul piano prognostico, è il superamento o rottura capsulare delle metastasi linfonodali, con invasione del tessuto fibro-adiposo circostante. Un altro elemento istologico considerato fra i

parametri con alto significato prognostico è il grading, inteso come grado di differenziazione e riferito sostanzialmente al carcinoma squamoso. Benchè il grading continui ad essere accettato fra i parametri prognostici (11), è tuttavia discutibile il suo utilizzo in tal senso, perché possono coesistere differenze morfologiche importanti nello stesso tumore campionato in aree diverse. In ogni caso, in un'analisi multivariata da noi eseguita su una serie di 267 casi di carcinomi squamosi della laringe e dell'ipofaringe, il grading istologico non è risultato fra i parametri significativi sulla sopravvivenza (3). Diversa è la valutazione del grading come parametro predittivo della risposta alla radio-chemioterapia: è da ritenere che proprio i tumori meno differenziati, in cui l'indice mitotico è maggiormente elevato, presentino in prima istanza una più elevata risposta.

#### *c) infiltrazione tumorale*

Il grado di infiltrazione profonda del tumore ha riscosso negli ultimi anni un certo credito (12). Anche in questo caso, tuttavia, l'applicabilità è limitata ai pezzi operatori, che devono essere accuratamente campionati, poiché nelle biopsie è difficile valutare in maniera completa il fronte di invasione.

#### *d) margini di resezione*

E' un altro elemento di primaria importanza nella valutazione della prognosi (13), in quanto condiziona il trattamento post-operatorio, implicando l'opzione per la radioterapia anche in presenza di un basso stadio. I margini di resezione possono essere valutati con tecniche diverse da quelle tradizionali: esaminando infatti frammenti corrispondenti a quelli prelevati per l'esame istologico con la tecnica della Polymerase chain reaction (PCR) per le mutazioni della p53 è stato dimostrato che pazienti con margini istologicamente negativi, ma con PCR positiva, presentavano una tendenza alle recidive neoplastiche simile a quella dei pazienti con margini istologicamente positivi.

#### *e) varietà istologiche*

Il carcinoma verrucoso ed il carcinoma pseudosarcomatoso presentano un decorso poco aggressivo; viceversa, il carcinoma pseudo-basaloide-squamoso ed in generale i carcinomi con differenziazione neuroendocrina sono prognosticamente meno favorevoli.

#### *f) permeazione vascolare*

Per essere nettamente discriminante, dovrebbe prendere in considerazione unicamente la permeazione dei vasi ematici, mentre l'interessamento dei vasi linfatici, secondo noi, appare meno significativo, perché molto più frequente.

#### *g) invasione perineurale*

Nettamente significativa sul piano prognostico è l'invasione sia del tronco nervoso, sia dello spazio linfatico perineurale.

#### *h) infiltrazione peritumorale*

Una influenza significativamente positiva sulla prognosi è stata riscontrata nei carcinomi della laringe con spiccata infiltrazione peritumorale da parte di granulociti eosinofili (14).

#### *Marcatori di proliferazione*

Il sistema classico di valutazione dell'attività proliferativa tumorale è rappresentato dalla conta delle mitosi. I marcatori più utilizzati in tal senso sono il Ki67, il MIB-1 e la PCNA. Questi anticorpi presentano positività nucleare e interessano le cellule (sia normali che neoplastiche) in ciclo. Nei carcinomi della laringe il numero

di dati è, attualmente, insufficiente per includere ufficialmente i marcatori di proliferazione fra i parametri significativi sulla sopravvivenza, anche perché dall'esame della letteratura si osserva qualche discordanza. Secondo Welkoborsky (15) il Ki67 è risultato strettamente correlato con la prognosi in una serie di 40 casi; il nostro gruppo, su 76 casi trattati omogeneamente nello stesso centro, ha riscontrato che sia il Ki67 che il MIB-1 sono parametri altamente e indipendentemente significativi nei confronti della sopravvivenza libera da malattia. Peraltro altri autori non sembrano confermare questo risultato, sia utilizzando il Ki67 (16) che il PCNA (11).

Altra tecnica di indagine legata alla proliferazione cellulare è quella degli organizzatori nucleolari (AgNORs), proteine legate all'RNA ribosomiale che vengono individuate con una impregnazione argentea modificata (17). Sia pure su un non elevatissimo numero di casi, è stato dimostrato che il carcinoma della laringe è fra i tumori che presentano una correlazione AgNORs-sopravvivenza (18). La loro applicazione pratica ha finora avuto minor fortuna che non quella degli anticorpi contro marcatori della proliferazione per le difficoltà tecniche di valutazione.

### *Ploidia*

La ploidia corrisponde alla quantità di DNA delle cellule e può essere valutata con la citometria a flusso e l'analisi di immagine statica. Nel complesso anche con queste tecniche non sono stati raggiunti sinora, per il carcinoma della laringe, risultati così univoci da consigliarne l'utilizzo routinario nella determinazione della prognosi (11,15,19,20). La buona standardizzazione della citometria a flusso per la valutazione della fase S ha in qualche modo soppiantato le tecniche di incorporazione di sostanze marcate con isotopi radioattivi (principalmente H<sup>3</sup> timidina e bromodesossitimidina) il cui significato biologico è sostanzialmente simile, anche se qualche risultato recente (labeling index con timidina come parametro indipendente nei confronti della sopravvivenza) (22) dimostra la possibilità di un ruolo aggiuntivo per questo tipo di metodiche.

### *Prodotti di geni*

Il prodotto dell'espressione del gene p53 è stato certamente la proteina più studiata dal punto di vista prognostico. Le mutazioni del gene p53, che sarebbero fra l'altro correlate al fumo e ad altri fattori notoriamente cancerogeni, avrebbero un ruolo fortemente attivo nella trasformazione neoplastica, e tale ruolo è stato dimostrato anche nell'epitelio laringeo (24). Tutt'altro che chiaro è, viceversa, il ruolo prognostico dell'accumulo di p53 e, su questo punto, anche per il carcinoma della laringe i risultati sono abbastanza discordanti. La sovraespressione nucleare della p53 è risultata in alcuni studi associata a una prognosi peggiore (16), in altri a una prognosi migliore (24), ma nella maggior parte degli studi non è stato riscontrato un significativo impatto sulla sopravvivenza totale o libera da malattia (25,26).

Tra gli altri geni deputati al controllo dell'apoptosi il più studiato è il bcl-2, un gene anti-apoptotico il quale codifica per una proteina, la cui sovraespressione nei tumori dovrebbe essere legata a una loro aumentata crescita; nel carcinoma della laringe la sovraespressione della proteina bcl-2 non è legata a un particolare andamento prognostico (16).

### *Angiogenesi*

La capacità di una neoplasia di indurre, da parte dell'ospite, la formazione di nuovi vasi è un evento particolarmente importante nella diffusione dei tumori (28). In molti tumori la densità vascolare nel microambiente tumorale è stata associata a una peggiore prognosi. Questo aspetto sembra essere confermato nel carcinoma della laringe, in tutti gli stadi compresi quelli avanzati (29) e potrebbe determinare spiragli promettenti nella terapia. Occorre peraltro ricordare che un'alta densità vascolare è stata associata a una minor risposta alla radioterapia, soprattutto in quei tumori glottici di piccole dimensioni in cui si opta per la radioterapia esclusiva (30).

## *Molecole di adesione*

Si conoscono almeno quattro grandi famiglie di molecole di adesione, dotate di funzioni diverse: 1) le integrine, glicoproteine di membrana con due subunità (alfa e beta), 2) la superfamiglia delle immunoglobuline, comprendente fra le altre il PECAM-1 e il VCAM-1, 3) le caderine e 4) le selectine (31). Nel carcinoma della laringe i risultati più significativi sinora ottenuti riguardano la E-caderina, la cui espressione è risultata correlata a una prognosi più favorevole rispetto ai casi negativi o scarsamente positivi (32); un risultato simile è stato ottenuto testando anticorpi contro il sindecàn-1 (32). Risultati interessanti, ma ancora da confermare, sono stati ottenuti con anticorpi contro subunità delle integrine; nei tumori con prognosi peggiore sembra aversi una redistribuzione di alcune subunità (ad esempio a2b1 e a3b1), rispetto all'epitelio normale, mentre altre (ad esempio la a5b1) sono espresse nelle lamine neoplastiche, ma del tutto assenti nell'epitelio normale.

## *Citogenetica*

Nei tumori della testa e collo sono soprattutto rilevanti le anomalie del cromosoma 8. Recentemente, su 59 carcinomi sovraglottici studiati con la tecnica molecolare dei microsatelliti, si è riscontrato che perdite alleliche nella regione p23 sono predittori indipendenti di una maggior progressione della neoplasia (34). Questi studi sono ancora ad un livello piuttosto preliminare perché si possa ipotizzare in tempi brevi un loro utilizzo su larga scala.

## *Altri parametri*

Fra le altre sostanze il cui ruolo è ipoteticamente legato, in via diretta o indiretta, alla prognosi del carcinoma della laringe, occorre ricordare il gruppo delle catepsine e il gruppo delle steffine. La concentrazione delle steffine A e B è risultata più bassa nei carcinomi a basso stadio che non in quelli in stadio avanzato (35), e simili risultati sono stati ottenuti analizzando la catepsina D (36). Pure correlato con la progressione e con una peggior sopravvivenza è la concentrazione intratumorale di EGFr. L'involucrina, una proteina strutturale espressa in condizioni normali dai cheratinociti maturi, è risultata, quando espressa in cellule tumorali, correlata ad una miglior sopravvivenza rispetto ai casi negativi. Infine, merita di essere ricordato lo studio di Clayman che ha riscontrato, in una serie di 65 casi, una prognosi peggiore per i pazienti i cui tumori presentavano sequenze di DNA dell'HPV. Questo risultato dà nuovo vigore alle ipotesi di trasformazione neoplastica legata al ruolo dell'HPV o di altri virus, ma attende di essere ulteriormente confermata.

## **Fattori correlati alla terapia**

### *Chemioterapia neo-adiuvante*

La risposta alla chemioterapia è sicuramente influenzata "in primis" dal performance status e poi dallo status di N e T, ma soprattutto dallo stadio; tra i parametri biologici ha prognosi favorevole, per la risposta alla chemioterapia, lo stato di anaploidia della lesione. Da rilevare l'importanza della scelta degli schemi di chemioterapia essendo quelli con cisplatino ed in particolare la combinazione cisplatino+fluorouracile, più efficaci degli altri. Un fattore prognostico sperimentale, per la risposta alla chemioterapia, è rappresentato dalla concentrazione plasmatica di 5-FU (38) e dal tasso di folati ridotti intratumorali.

### *Radioterapia*

I fattori prognostici correlati al trattamento con radioterapia possono essere suddivisi in due gruppi.

#### *a) fattori biologici*

Numerosi fattori prognostici di tipo biologico (13,24,25,26,27,42,43) sono stati studiati in funzione di un loro

impatto sulla probabilità di risposta alla radioterapia o sulla sopravvivenza (labelling index, p53, Ki 67, bcl-2, CD44v6, c-erb-82, HSP27 e GST e concentrazione di emoglobina). Su 10 studi sulla p53, solo in 5 vi è correlazione tra espressione del p53 e sopravvivenza oppure controllo locale; nel recente studio di Raybaud Diogène, che purtroppo raggruppa tutti i carcinomi della testa e del collo, è interessante notare come la contemporanea espressione del p53 associata ad una bassa frazione di crescita (Ki67<20%) dimostrino una resistenza alla radioterapia in analisi multivariata ( $p=0.000004$ ) (43). La concentrazione dell'emoglobina si è dimostrata fortemente correlata al controllo locale del tumore ottenibile mediante radioterapia, ma non si è dimostrata un fattore indipendente per la sopravvivenza.

#### *b) fattori relativi alla conduzione della radioterapia*

I principali fattori prognostici relativi alla conduzione della radioterapia con ricaduta su controllo locale e/o sopravvivenza sono:

*b1) dose totale di radioterapia:* è noto che la dose minima per il controllo locale dei T1 glottici è di 55-60 Gy, per i T2 sale a 65 Gy, mentre per i T3-T4 è di 70 Gy; una analoga progressione di dose è descritta per la malattia a livello linfonodale: 45-50 Gy per gli N0, 60-65 Gy per gli N1, mentre per gli N2-3 sono necessarie dosi di circa 70 Gy.

*b2) dose per frazione:* con dosi per frazione di 250 cGy o più il rischio di danno aumenta in maniera significativa. In alcuni centri americani la dose per frazione impiegata è ancor oggi di 225 cGy. Per ciò che concerne il controllo locale la dose ideale è quella di 200 cGy per seduta; vi è ormai un consenso sul fatto che la dose di 180 cGy riduce le probabilità di controllo, almeno per quanto riguarda i casi iniziali.

*b3) tempo di trattamento:* il rischio di fallimento loco-regionale aumenta se la radioterapia si protrae oltre le sei settimane (2,45). Le interruzioni significative non programmate del trattamento hanno un impatto negativo sulle probabilità di controllo locale. (46,47).

#### *b4) frazionamento*

La radioterapia con frazionamento tradizionale è superiore a quella split-course, in quanto quest'ultimo aumenta il tasso di sequele e complicanze del trattamento (48). Vi è oggi un grande interesse sul frazionamento della radioterapia in modo da ottenere il miglior risultato terapeutico con una accettabile morbilità. Fowler ha concluso che né l'iperfrazionamento né il frazionamento accelerato rappresentano la soluzione: l'utilizzazione di parametri di cinetica cellulare potrebbe essere di aiuto nell'indicare il frazionamento più efficace, ma il fatto che il tempo di raddoppio tumorale prima del trattamento ( $T_{pot}$ ) possa essere diverso dal tempo reale di raddoppio durante il trattamento ( $T_{eff}$ ) diminuisce il suo valore. Parsons (49), nel tentativo di sfruttare la differenziale effetto sul tumore-danno ai tessuti sani propone il bifrazionamento classico con dosi per frazione di 110-120 cGy sino ad una dose di 7440 cGy; Wang, nel tentativo di ridurre il tempo totale di trattamento, propone il multifrazionamento accelerato con frazioni di 160 cGy x 2 sino ad una dose di 7000-7200 cGy.

#### *b5) tecnica di esecuzione*

Anche la estensione dei campi di trattamento, potrebbe avere un impatto sulle probabilità di controllo, quantunque molti lavori dimostrino che il suo impatto vale piuttosto per ciò che concerne la probabilità di complicanze, in primis quella di edema delle aritenoidi nel caso della irradiazione dei tumori in stadio iniziale della glottide. La radioterapia postoperatoria deve iniziare entro sei settimane dalla chirurgia, in quanto un intervallo maggiore è prognosticamente sfavorevole, come dimostrato da Vikram.

### **Conclusioni**

Dall'analisi dei lavori scientifici pubblicati nell'ultimo quinquennio sono stati identificati numerosi fattori prognostici indipendenti, suddivisi in affidabili, probabili e sperimentali a seconda dei risultati ottenuti da vari autori e con diverse metodologie.

Abbiamo individuato 9 fattori, classificati come affidabili:

- **Età:** superiore ai 60-65 anni rappresenta un fattore prognostico negativo indipendente, qualsiasi sia il trattamento terapeutico.
- **Performance status:** è un fattore prognostico significativo sia per la DFS che per la OS, indipendentemente dal regime di trattamento. Estremamente importante e preciso risulta essere il parametro relativo alla perdita di peso.
- **T status clinico:** l'impatto prognostico sulla OS e sulla DFS e sul rischio di metastatizzazione latero-cervicale è estremamente affidabile. Deve sempre essere almeno la risultante di un livello diagnostico C3 secondo le raccomandazioni del TNM. Importante inoltre il ricorso al restaging quando l'intervallo diagnosi-trattamento sia notevolmente dilatato.
- **N status clinico:** è senza dubbio il fattore prognostico negativo più importante con impatto sulla OS, DFS e sulla concordanza con il pN. Se il paziente presenta linfonodi clinicamente positivi quest'ultimo parametro diventa il fattore maggiormente determinante la prognosi, indipendentemente dallo status di T. Gli sforzi di raggiungere un livello di accuratezza diagnostica nei casi N0 clinici vicino al 100 % sono particolarmente significativi quando l'orientamento terapeutico volga verso la Radioterapia esclusiva. In tali casi appare anche giustificato il ricorso a metodiche più invasive, come la FNAB ecoguidata, in quanto, in caso di positività per mts la combinazione chirurgia + radioterapia dimostra percentuali di successo significativamente maggiori.
- **Staging TNM:** direttamente influenzato dallo status di N e pertanto fattore prognostico affidabile.
- **pTNM:** fra i parametri istologici è quello che tutt'ora presenta il maggiore impatto sulla prognosi e come tale va ottenuto mediante un campionamento attento e minuzioso, in particolare per quanto riguarda numero, livelli e caratteristiche di estensione extracapsulare delle adenopatie metastatiche.
- **Risposta completa alla chemioterapia neoadiuvante:** specie quando istologicamente accertata, è fattore prognostico positivo di grande sensibilità per quanto riguarda la DFS e la OS ottenibile con RT; su tale dato si basano gli approcci terapeutici di organ sparing per la laringe.
- **Dose totale di radioterapia:** esiste un consenso generale sul livello di dose minima per il controllo locale dei diversi tumori laringei in funzione dello stadio e sede della malattia.
- **Dose di Radioterapia per frazione:** l'importanza della dose per frazione è chiara per ciò che concerne il danno; la dose ideale è quella di 200 cGy per seduta.

Ulteriori 20 fattori sono stati classificati come probabili, in quanto le esperienze sin'ora pubblicate non sono in grado di attribuire loro un significato prognostico chiaro ed indipendente tale da renderli adottabili nella pratica clinica.

Pertanto tenendo anche in debito conto l'aspetto dei costi legati a pratiche ed esami le cui informazioni risultino ancora di non univoca interpretazione, la nostra raccomandazione è di continuare a testarne la significatività mediante l'utilizzo nel corso di trial prospettici ampi, ove tra l'altro l'applicazione dei test su materiale fresco rende le procedure meno a rischio per quanto riguarda l'aspetto sensibilità degli stessi.

Infine i 9 fattori classificati come sperimentali non dovrebbero essere utilizzati nella pratica clinica, bensì il loro reale valore dovrebbe scaturire da studi più approfonditi condotti in centri altamente specializzati.

In conclusione l'attenzione che deve essere rivolta nel quotidiano al significato prognostico dei dati clinici ed istologici tradizionali è indubbiamente notevole. A nostro avviso un trattamento modulato in funzione delle caratteristiche di ospite, tumore e della qualità di trattamento erogabile, che tenga in debito conto le legittime aspettative del paziente circa la sua futura qualità di vita rappresenta un obiettivo-sfida che si può raggiungere, anche grazie alla rigida applicazione dei dati che questa monografia ha messo in luce. Tipo ed estensione del trattamento andrebbero pertanto decisi solo dopo una valutazione clinica completa alla luce dei fattori prognostici al momento giudicati affidabili.

**Tabella 2:** Analisi dei fattori prognostici riportati in letteratura

Autore Nazione Anno	Terapia	N. casi Analisi	Mesi FU	Significatività	Sede
Pradier Argentina 1993	RT e/o CH	296 retrosp	5-23aa	NS	Laringe
Nieto Spagna 1993	RT e/o CH	211 retrosp	----	è OS ad è età NS	Laringe glottica
Diaz Spagna 1993	RT e/o CH	306 retrosp	---	è OS ad è consumo	Laringe sovraglot
Inoue Giappone 1993	CH - RT	121 retrosp	5 aa	< .05 DFS	Epilaringe vs sopraglottica inferiore
Zamara USA 1993	CH - RT	520 retrosp	5	< .05 DFS	Laringe sopraglottica
Lacourreye Francia 1993	CH - RT	733 retrosp	5 aa	<.004 DFS	Laringe
Sakata Giappone 1994	RT	210 retrosp	70m*	NS	Laringe
Ghuri USA 1994	CH - RT	736 retrosp	5	< .001 M	Laringe
Magnano Italia 1995	CH e/o RT	267 retrosp	1-5 aa	è DFS <.05 > 61aa	Laringe
Valente Italia 1995	CH + RT	88 retrosp	----	è DFS =.02 con è età	Laringe
Van den Bogaert Belgio 1995	RT	492 prosp	5 aa	.003 DFS	Laringe
Reswick USA 1995	CH - RT	98 retrosp	36m	< .016DFS	Sede glottica vs sopraglottica
Fein USA 1996	RT	109 retrosp	82m*	NS	T 1-2 glottico

Kowalski Brasile 1996	CH o RT	221 retrosp	38,1m*	NS	T3N0-1 Glott
Nguyen Francia 1996	CH + RT	116 retrosp	60 m*	NS	Laringe
Gregor Olanda 1996	CH e/o RT	89 retrosp	6-15 aa	ê OS =.0005 > 65aa	Laringe sovra-glottica
Fonseca Spagna 1996	CT - RT - CH	149 prosp	5 aa	.03 OS	Laringe
Kowalsky Brasile 1996	CH - RT	221 retrosp	5 aa	= .03 OS < .05 DFS	Coinvolto seno piriforme
Boffetta Italia 1997	CH e/o RT	355 retrosp	12 - 22aa	OS ê nei maschi	Laringe
Piccirillo USA 1997	CH e/o RT	246 retrosp	6-16aa	OS ê adé comorbidità	Laringe
Rube Germania 1997	RT	283 retrosp	5 aa	< .001DFS	Sede glottica vs sopraglottica

**Tabella 3** Fattori prognostici secondo il livello di significatività

<b>AFFIDABILI</b>	<b>PROBABILI</b>	<b>SPERIMENTALI</b>
Età	Consumo tabacco	Infiltrazione peri-tumorale
Performance status	Consumo alcoolici	Molecole di adesione (Integrine, PECAM-1, VCAM-1, Caderine, Selectine)
Classe di T	Patologie concomitanti	Citogenetica
Classe di N	Complicanze post-operatorie	Catepsine
Stadio	Anemia	Steffine
pTNM	Sede T	EGRF

	Motilità cordale	Involucrine
	Grading	
	Grado di infiltrazione	
	Radicalità	
	Permeazione vascolare ed invasione perineurale	
	Rottura capsulare	
	Marcatori di proliferazione (Ki67, MIB-1, PCNA, AgNORs)	
	Ploidia, LI	
	T-Pot	
	Angiogenesi	
	p53	

## Bibliografia

- 1 Boffetta P, Merletti F, Faggiano F et al. Prognostic factors and survival of laryngeal cancer patients from Turin, Italy. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 1100-5.
- 2 Sakata K, Aoki Y, Karasawa K et al. Radiation therapy in early glottic carcinoma: uni- and multivariate analysis of prognostic factors affecting local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 1059-64.
- 3 Magnano M, Bussi M, De Stefani A et al. Prognostic factors for head and neck tumor recurrence. *Acta Otolaryngol.(Stockh)* 1995; 115: 833-8.
- 4 Pradier R, Gonzales A, Matos E et al. Prognostic factors in laryngeal carcinoma. Experience in 296 male patients. *Cancer* 1993; 71: 2472-6.
- 5 Nguyen TD, Malissard L, Theobald S et al. Advanced carcinoma of the larynx: results of surgery and radiotherapy (1980-1985): a multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 1013-8.
- 6 Gregor TR, Oei SS, Hilgers FJ.M et al. Management of cervical metastases in supraglottic cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996; 105: 845-50.
- 7 Van den Bogaert W, Van der Schueren E, Horiot JC et al. The EORTC randomized trial on three fractions per day and misonidazole in advanced head and neck cancer: prognostic factors. *Radiother Oncol* 1995; 35: 100-6.
- 8 Resnick MJ.M, Uhlman D, Niehans GA et al.. Cervical lymph node and survival in laryngeal carcinoma: prognostic factors. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104: 685-94.
- 9 Rube C, Micke O, Grevers G et al. Primary radiotherapy of laryngeal carcinoma. An analysis of the therapeutic results and of the relapse behavior in 283 patients. *Strahlentherapie und Onkologie* 1997; 173: 83-90.
- 10 Leemans CR, Tiwari R, Nauta JJ et al. Recurrence at the primary site in head and neck cancer and the significance of neck lymph node metastases as a prognostic factor. *Cancer* 1994; 73: 187-90.
- 11 Tomasino RM, Daniele E, Bazan V, Morello V, Tralongo V, Nuara R, Nagar C, Salvato M, Ingria F, Restivo S. Prognostic significance of cell kinetics in laryngeal squamous cell carcinoma: clinicopathological associations. *Cancer Res* 1995; 55: 6103-8.
- 12 Welkoborsky HJ, Hinni M, Dienes HP, Mann WJ. Predicting recurrence and survival in patients with laryngeal cancer by means of DNA cytometry, tumor front grading, and proliferation markers. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104: 503-10.
- 13 Bradford CR, Wolf GT, Fisher SG, McClatchey KD. Prognostic importance of surgical margins in advanced laryngeal squamous carcinoma. *Head Neck* 1996; 18: 11-6.
- 14 Thompson AC, Bradley PJ, Griffin NR. Tumor-associated tissue eosinophilia and long-term prognosis for carcinoma of the larynx. *Am J Surg* 1994; 168: 469-71.
- 15 Welkoborsky HJ, Hinni M, Dienes HP, Mann WJ. Predicting recurrence and survival in patients with laryngeal cancer by means of DNA cytometry, tumor front grading, and proliferation markers. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104: 503-10.

- 16 Spafford MF, Koeppe J, Pan Z et al. Correlation of tumor markers p53, bcl-2, CD34, CD44H, CD44v6, and Ki67 with survival and metastasis in laryngeal squamous cell carcinoma. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg* 1996; 122: 627-32..
- 17 Ofner D, Riedmann B, Maier H et al. Standardized staining and analysis of argyrophilic nucleolar organizer region associated proteins (AgNORs) in radically resected colorectal adenocarcinoma. Correlation with tumour stage and long-term survival. *J Pathol* 1995; 175: 441-8.
- 18 Yamamoto Y, Itoh T, Saka T et al. Prognostic value of nucleolar organizer regions in supraglottic carcinoma. *Auris Nasus Larynx* 1997; 24: 85-90.
- 19 Gandour-Edwards RF, Donald PJ et al. DNA content of head and neck squamous carcinoma by flow and image cytometry. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg* 1994; 120: 294-7.
- 20 Russo A, Bazan V, Gebbia N et al. Flow cytometric DNA analysis and lysosomal cathepsin B and L in locally advanced laryngeal cancer. Relationship with clinicopathologic parameters and prognostic significance. *Cancer* 1995; 76: 1757-64.
- 21 Goldsmith MM, Cresson DS, Postma DS et al. Significance of ploidy in laryngeal cancer. *Am J Surg* 1986; 152: 396-402.
- 22 Matturri L, Biondo B, Tamplenizza P et al. DNA content and thymidine labeling index correlate with prognosis in squamous cell carcinoma of the larynx. *Cancer Detect Prev* 1997; 21: 319-25.
- 23 1. Lavieille JP, Brambilla E, Riva-Lavieille C et al. Immunohistochemical detection of p53 protein in preneoplastic lesions and squamous cell carcinoma of the head and neck. *Acta Otolaryngol. (Stockh)* 1995; 115: 334-9.
- 24 1. Hirvikoski P, Kumpulainen E, Virtaniemi J et al: p53 expression and cell proliferation as prognostic factors in laryngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3111-20.
- 25 Kokoska MS, Piccirillo JF, el-Mofty SK et al. Prognostic significance of clinical factors and p53 expression in patients with glottic carcinoma treated with radiation therapy. *Cancer* 1996; 78: 1693-1700.
- 26 Awwad S, Jaros E, Simes J, Lunec J. P53 overexpression in head and neck carcinoma and radiotherapy results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34: 323-32.
- 27 Tan LH, Ogden GR: p53 over-expression in laryngeal carcinoma is not predictive of response to radiotherapy. *Oral Oncol* 1997; 33: 177-81.
- 28 Alessandri G, Cornaglia-Ferraris P, Gullino PM. Angiogenic and angiostatic microenvironment in tumors. Role of gangliosides. *Acta Oncol* 1997; 36: 383-7.
- 29 Murray JD, Carlson GW, McLaughlin K et al. Tumor angiogenesis as a prognostic factor in laryngeal cancer. *Am J Surg* 1997; 174: 523-6.
- 30 Jenssen N, Boysen M, Kjaerheim A, Bryne M. Low vascular density indicates poor response to radiotherapy in small glottic carcinomas. *Pathol Res Pract* 1996; 192: 1090-4.
- 31 Frenette PS, Wagner DD. Adhesion molecules-Part I. *N Engl J Med* 1996; 334: 1526-9.
- 32 Mattijssen V, Peters HM, Schalkwijk L. E-cadherin expression in head and neck squamous-cell carcinoma is associated with clinical outcome. *Int J Cancer* 1993; 55: 580-5.
- 33 Pulkkinen JO, Penttinen M, Jalkanen M et al. Syndecan-1: a new prognostic marker in laryngeal cancer. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1997; 117: 312-5.
- 34 Scholnick SB, Haughey BH, Sunwoo JB et al. Chromosome 8 allelic loss and the outcome of patients with squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1676-82.
- 35 Smid L, Strojjan P, Budihna M et al. Prognostic value of cathepsin B, D and steffins A and B in laryngeal carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol Suppl* 1997; 1: 150-3.
- 36 Maurizi M, Almadori G, Cadoni G et al. Cathepsin D concentration in primary laryngeal cancer: correlation with clinico-pathological parameters, EGFR status and prognosis. *Int J Cancer* 1996; 69: 105-9.
- 37 Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group: Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *New Engl J Med* 1991; 324: 1685-90.
- 38 Vokes EE, Mick R, Kies MS et al. Pharmacodynamics of fluorouracil-based induction chemotherapy in advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1663-71.
- 39 Eisbruch A, Thorton AF, Urba S et al. Chemotherapy followed by accelerated fractionated radiation for larynx preservation in patients with advanced laryngeal cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2322-30.
- 40 Browman GP, Cronin L. Standard chemotherapy in squamous cell head and neck cancer: what we have learned from randomized trials. *Sem Oncol* 1994; 21: 311-9.
- 41 Airoidi M, Bumma C, Cortesina G et al. Caratteristiche dei lungo sopravvissuti dopo chemioterapia nelle recidive dei carcinomi della testa e del collo. *Acta Otorhinol Ital* 1994; 14: 603-9.
- 42 Wilson OD, Richman PI, Dishe S et al. p53 status of head and neck cancer: relation to biological characteristics and outcome of radiotherapy. *Br J Cancer* 1995; 71: 1248-52.

- 43 Raybaud-Diogenè H, Fortin A, Morency R et al. Markers of radioresistance in squamous cell carcinomas of the head and neck: a clinicopathologic and immunohistochemical study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1030-8.
- 44 Ricciardelli EJ, Weimuller EA, Koh WJ et al. Effect of radiation fraction size on local control rates for early glottic carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120: 737-42.
- 45 Burke LS, Greven KM, McGuirt WT et al. Definitive radiotherapy for early glottic carcinoma: prognostic factors and implications for treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 37-42.
- 46 Nishimura Y, Nagata Y, Okajima K et al. Radiation therapy for T1-2 glottic carcinoma; impact of overall treatment time on local control. *Radiother Oncol* 1996; 40: 225-32.
- 47 Duncan W, MacDougall RH, Kerr GR et al. Adverse effect of treatment gaps in the outcome of radiotherapy for laryngeal cancer. *Radiother Oncol* 1996; 41: 203-8.
- 48 Hansen O, Overgaard J, Hansen HS et al. Importance of overall treatment time for the outcome of radiotherapy of advanced head and neck carcinoma: dependency on tumor differentiation. *Radiother Oncol* 1997; 43: 47-51.
- 49 Parson JF, Mendenhall WM, Stringer SP. Twice a day radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck: the University of Florida Experience. *Head Neck* 1993; 15: 87-96.

## NEOPLASIE DELLE GHIANDOLE SALIVARI

*G. Bimbi, S. Dallari, M. Squadrelli Saraceno*

### **Introduzione**

Le neoplasie maligne delle ghiandole salivari rappresentano un capitolo per certi aspetti a se stante nel contesto dei tumori cervico facciali per la notevole eterogeneità degli istotipi presenti con storie naturali molto differenti, per la presentazione clinica abbastanza uniforme, e per l'assenza di reali novità in campo terapeutico.

Lo studio della sopravvivenza nel caso delle neoplasie salivari andrebbe calcolata considerando periodi di tempo molto lunghi in quanto per loro particolare biologia questi tumori possono avere riprese di malattia anche oltre i 10 anni. Inoltre le curve disease free possono differire molto dalle curve di mortalità per la lenta evolutività di alcuni istotipi.

Le neoplasie maligne salivari sono caratterizzate da una percentuale alta di metastasi a distanza, se confrontate con gli altri distretti, per cui miglioramenti ottenuti nel controllo loco-regionale della malattia non hanno avuto il previsto miglioramento globale della sopravvivenza.

Questo rende ancora più interessante e forse produttivo lo sforzo di ricerca verso quegli elementi che possano definire correttamente delle classi di pazienti prognosticamente diverse su cui modulare le varie possibilità terapeutiche.

### **Fattori Prognostici**

#### **Fattori correlati al paziente**

##### *Sesso*

Non rappresenta un fattore prognostico importante, sono maggiori i dati riportati in letteratura a sostegno della non differenza significativa di sopravvivenza tra i due sessi (3,10).

##### *Età*

E' un fattore prognostico sicuramente significativo, i pazienti con età inferiore a 60 anni hanno una

probabilità di sopravvivenza maggiore. La ragione dell'associazione fra età e prognosi non è chiara ma è stata riportata più volte in letteratura. Questo dato sembra correlabile ad una maggior frequenza nei pazienti più giovani di neoplasie a bassa malignità (1,2,4)

## **Fattori correlati alla neoplasia**

### *Stadio*

Lo stadio clinico della malattia è ritenuto essere il singolo fattore prognostico più importante. Per effettuare la stadiazione clinica e patologica delle neoplasie maligne delle ghiandole salivari viene utilizzato il TNM. Tutte le casistiche considerate ne hanno usato la quarta versione basata sulle dimensioni, l'estrinsecazione locale ed il numero di linfonodi. Dal 1997 è entrata in vigore la quinta versione che, utilizzando una combinazione diversa dei principali fattori prognostici (dimensioni, estensione extra parenchimale, interessamento del nervo faciale, estensione alla base cranica, stato linfonodale) riesce ad ottenere una suddivisione in classi migliore e più facilmente utilizzabile. In particolare il criterio dimensionale è risultato essere il più rilevante nell'individuazione di categorie significativamente diverse non solo per la sopravvivenza, ma anche per la probabilità di recidiva e di metastasi a distanza. Numerosi Autori hanno rilevato che tumori < 3 cm. hanno prognosi migliore. La probabilità di avere una recidiva a 5 anni varia dal 7% circa per un 1 stadio fino al 58% per un 3 stadio. La probabilità di avere una metastasi a distanza in 5 anni varia dal 2% circa per il 1 stadio fino al 39% circa per un 3 stadio (3,4,6-10). La presenza di metastasi linfonodali condiziona in maniera preponderante il risultato finale, infatti tutti gli end-points considerabili (controllo loco-regionale, intervallo libero da malattia, sopravvivenza, metastasi a distanza) soffrono di una prognosi peggiorativa. (3,4,11,18)

### *Sede*

In passato la maggior parte degli autori (7) riportava una maggiore aggressività nei tumori insorti nelle ghiandole sottomascellari con variabilità di rispetto ai corrispettivi istologici della parotide; per le ghiandole salivari minori del palato era segnalata una prognosi migliore rispetto a sedi quali i seni mascellari o la laringe. I lavori più recenti, in cui è stata utilizzata l'analisi multivariata, non confermerebbero l'importanza della sede quale fattore indipendente significativo (1,9,11), probabilmente in ciascuna sede intervengono più fattori (radicalità, infiltrazione extra ghiandolare, diffusione linfatica, tecniche operatorie) che giustificano i differenti risultati a distanza. Non univoche anche le opinioni sui tumori insorti nel lobo profondo della parotide: viene attribuita (12), a parità di stadio, la stessa prognosi di quelli del lobo superficiale. Anche qui le differenze possono dipendere dal fatto che i tumori del lobo profondo sono diagnosticati in stadio più avanzato e sono più difficilmente asportabili chirurgicamente.

### *Dolore*

Il significato del dolore da un punto di vista prognostico non è completamente chiaro, ma quando è presente in un paziente con tumore parotideo maligno è segno di infiltrazione nervosa e si associa ad una prognosi peggiore. (10-12)

### *Paralisi del nervo faciale*

La paralisi del nervo faciale associata ad una massa parotidea benigna è stata descritta in letteratura solo in 13 casi (16-17) per cui questo sintomo è un indicatore univoco di malignità. Quando è presente comporta sempre una prognosi severa. Eneroth (14) su 1029 casi di neoplasie maligne parotidiche trovò il 14% globale di paralisi del facciale; ed in questi casi si verificò il 77% di comparsa di metastasi linfonodali con una sopravvivenza dello 0%. Il riscontro intraoperatorio di infiltrazione macroscopica del nervo faciale è una variabile indipendente che influenza negativamente il controllo locale di malattia, la sopravvivenza globale e l'intervallo libero da malattia. (2-4,6,8). In uno studio l'infiltrazione del nervo è risultata essere predittiva di presenza di

metastasi linfonodali occulte (4 )

### *Istotipo*

In alcuni istotipi si possono individuare forme a diverso grado di malignità, mentre altri istotipi hanno un comportamento sempre uniforme per cui sono classificati nell'ambito di un solo grado di malignità. Questo comporta una notevole difficoltà nel separare il ruolo dell'istotipo dal grado di malignità. Inoltre si ottiene una correlazione significativa con la sopravvivenza sia se si considera l'istotipo isolatamente (5,12) o congiuntamente ad altri fattori quali il grading e lo stadio (5). I risultati ottenuti su una casistica numerosa non recente (5) che rappresenta bene la media dei valori riportati in letteratura mostrano che la sopravvivenza continua a cadere fino ai 10 anni fatta eccezione per il carcinoma a cellule aciniche ed il carcinoma mucoepidermoide, che rappresentano anche le neoplasie a migliore prognosi. Le analisi più recenti non hanno univocamente confermato il ruolo indipendente dell'istotipo nella definizione prognostica, risultando questa più influenzata dalla classe di malignità in cui viene collocato l'istotipo piuttosto che dall'istotipo stesso (1,3,10).

### *Grading*

L'utilizzo dei gradi di malignità, nelle neoplasie salivari, come espressione di attività biologica per lungo tempo non è stato considerato significativo come per il carcinoma spinocellulare o per i sarcomi (13). La suddivisione in basso, medio, alto grado di malignità è stata classicamente utilizzata per il carcinoma mucoepidermoide, successivamente è stata applicata anche per forme quali il carcinoma adenoideo cistico, l'adenocarcinoma e il carcinoma a cellule aciniche (12), modernamente si tende a ricercare in tutti gli istotipi le diverse classi di malignità o ad attribuire ad una specifica classe la forma di presentazione prevalente di un certo istotipo. (15). Attualmente il grado di malignità rappresenta un fattore prognostico molto potente ed utilizzabile per modulare le scelte terapeutiche (1,4,5,9,10).

### *Estrinsecazione extraghiandolare, invasione perilinfatica ed invasione perineurale*

Recentemente tutti gli autori che hanno eseguito analisi multivariate su serie sufficientemente numerose hanno dimostrato come questi fattori possano fornire chiare informazioni prognostiche. Non è improbabile che con l'acquisizione di maggiori informazioni questi elementi possano diventare i punti chiave per l'indicazione delle terapie adiuvanti postoperatorie (3,4).

### *Fattori biologici*

Livelli elevati di alcuni indici di proliferazione quali la PCNA (19-22) e l'antigene Ki-67 (23-27) risultano essere variabili prognostiche significative ed indipendenti per la sopravvivenza e per il rischio di recidiva o di metastasi anche se studiati su casistiche esigue o su singoli istotipi. Inoltre vi sono molte evidenze sulla significatività prognostica della sovraespressione dei geni p53 (27,28), c-erbB2 (13,26,27) e, anche se con minor forza, della ploidia (29-32).

## **Fattori correlati alla terapia**

### *Radicalità*

Nella chirurgia dei tumori maligni delle salivari non è infrequente derogare ai canonici criteri di radicalità oncologica a vantaggio del risparmio di strutture anatomiche importanti, confidando poi nell'efficacia della radioterapia adiuvante postoperatoria. Inoltre è esperienza comune che più i tumori sono in fase avanzata più risulta difficile ottenere una reale radicalità chirurgica. Pur con i limiti tipici delle casistiche retrospettive sembra possibile affermare che per i pazienti in I e II stadio indipendentemente dalla sede e dalla istologia, la rimozione completa del tumore è associata significativamente ad un migliore controllo locale ed ad una

migliore sopravvivenza. Nei casi in III e IV stadio i margini negativi appaiono meno significativi perché neanche la radicalità chirurgica può evitare l'alto rischio di ripresa locale o di metastasi a distanza (1,3,8,11)

### **Classi prognostiche**

Alcuni autori hanno proposto delle categorie prognostiche che possano guidare nelle indicazioni terapeutiche utilizzando variamente combinati alcuni dei fattori illustrati: istotipo e grading (9); stadio e grading (12); stadio ed istotipo (33). Tutte queste classificazioni hanno in comune l'individuazione di una classe a basso rischio da trattare con la sola chirurgia conservativa, una o più classi intermedie in cui l'indicazione prevede la chirurgia conservativa e radioterapia ed una classe ad alto rischio in cui è indicata una chirurgia estesa associata a radioterapia. Alcuni autori (12) consigliano la chirurgia meno invasiva possibile compatibilmente con la radicalità a cui far seguire la Rt postoperatoria nelle seguenti situazioni: alto grado di malignità, recidiva locale, origine dal lobo profondo, mancata radicalità, vicinanza al nervo faciale, metastasi ai linfonodi regionali, invasione extraparotidea (muscoli, osso, cute, nervi), qualunque T3. Per quanto riguarda la diffusione alle aree linfatiche cervicali tutti gli autori concordano che in presenza di metastasi linfonodali lo svuotamento chirurgico migliora la sopravvivenza (21,34,12,10), mentre è ancora controversa l'indicazione alla terapia profilattica in pazienti N0 (2,33,34). Da quanto esposto nei capitoli precedenti se utilizziamo i fattori prognostici più importanti quali lo stadio, il grado di malignità, la paralisi facciale e la radicalità si possono definire le seguenti caratteristiche per un gruppo di pazienti a basso rischio candidato alla sola chirurgia conservativa: nodulo mobile, <4cm, senza segni di estensione locale (T1-T2 TNM<sup>97</sup>), neoplasia a bassa malignità, intervento radicale, N0. In presenza di condizioni diverse i pazienti vanno considerati prognosticamente in una classe a rischio maggiore per cui inseriti in protocolli terapeutici più aggressivi.

### **Conclusioni**

I dati presenti in letteratura suggeriscono l'esistenza di fattori prognostici per le neoplasie salivari sufficientemente affidabili e di facile rilevazione quali le dimensioni di T, la presenza di N, il grado di malignità e l'interessamento del nervo faciale. Questi elementi possono essere sistematicamente impiegati nella definizione del programma terapeutico andando a concorrere nell'indicazione alla radioterapia postoperatoria nelle classi a maggior rischio.

Gli studi recenti sui marcatori biologici sembrano prospettare un nuovo tipo di informazione da impiegare con utilità in clinica. Rimane dunque importante definire un quadro quanto più completo possibile delle diverse categorie di rischio per una migliore informazione del paziente e per poter meglio comprendere il ruolo delle terapie adiuvanti.

**TABELLA 1** Principali fattori prognostici riportati in letteratura

Autore Nazione Anno	N. casi Analisi	Terapia	Mesi FU	Fattore	significatività
Frankenthaler USA 1993	99 retrosp	CH		estens extratrachiale invasione perilinfonodale paralisi 7	.0003 RC .001 RC .02 RC
Yang Giappone 1993	70 retrosp			PCNA, grading	.001
Skalova Finlandia 1994	30* 46** retrosp			Ki-67 (>5%)	.001 S

Batsakis USA 1994	58** retrosp			c-erbB-2	.0007DFS .001 S
Gallo Italia 1994	46 retrosp			p53	.021 DFS .033 S
Hicks USA 1994	48** retrosp			ploidia ,grading	.05
Franzen Norvegia 1994	51^ retrosp			ploidia	.0002 S
Timon Canada 1994	45* retrosp			ploidia AgNOR	NS NS
Press USA 1994	58* retrosp			HER-2	.0001DFS .0001 S
Frankenthaler USA 1994	43** retrosp		108	PCNA	.001 S
Garden USA 1995	198^ retrosp	CH/RT	120	infiltr 7  radicalità	.001 DFS .002 S .006 LC .035 DFS
Anderson UK 1995	95° retrosp	CH/RT	120	stadio T (I-II) N+ radicalità	.022 DFS .001 DFS .001 DFS
Giannoni USA 1995	53 retrosp			Ki-67 (>12%) c-erbB-2	.02 S .001 S
Kamio Giappone 1995	63 retrosp			Ki-67 c-erbB-2 p53 coespr	.05 .05 .001
Renehan UK 1996	244 retrosp	chir +/- rt	126	stadio grading sede	.001 .004 .84
Kelley USA 1996	121 retrosp	chir	50	N+	.002 RC

Zhao Giappone 1996	25 retrosp			PCNA grading	.01
Garden USA 1997	166 retrosp	chir + rt	155	stadio N (N+) (>4) estens.extragliandolare grading	01 LC .001 DFS, S .001 DFS .002 S .006 DFS
Nordgard Norvegia 1997	44 <sup>^</sup> retrosp			Ki-67 (>4%)	005 S
Fonseca Portogallo 1997	78 retrosp			PCNA grading	.02

FU = follow up RT = radioterapia CT = chemioterapia S = sopravvivenza DFS = disease free survival

LC = controllo locale LRC = controllo locoregionale RC = controllo regionale M = metastasi a distanza

RR = rischio relativo

\* carcinomi a cellule aciniche

\*\* carcinomi mucoepidermoidi

<sup>^</sup> carcinomi adenoide cistici

<sup>°</sup> ghiandole salivari minori

**TABELLA 2:** Analisi dei fattori prognostici, secondo il livello di significatività

AFFIDABILI	PROBABILI	SPERIMENTALI
stadio T + [11,4,10,9,1,6,7]	sede + [7] - [1,9,11]	Ki-67 +[21,22,23,24,25]
stadio N + [3,4,11,16]	istotipo +[, 7,10] - [1,3]	PCNA + [17,18,19,20]
grading + [1,4,7,9,10]	radicalità + [11,8] - [1,3]	p53 + [25,26]
infiltrazione 7 nc + [2,3,4,6,8]	estens extragh. + [2,3,4]	c-erbB-2 + [24,25]

dolore + [10]	invasione perilinf + [2]	HER-2 + [29]
	infiltr. Perineurale + [4]	ploidia + [27,28] - [30]
	età + [1,4]	

## Bibliografia

- O'Brien CJ, Soong SJ, Herrera GA et al. Malignant salivary tumors- analysis of prognostic factors and survival . Head neck 1986; 9: 82-92.
- Frankenthaler R, Byers RM, Luna MA et al. Predicting occult lymph node metastasis in parotid cancer: Arch Otolaryngol Head neck Surg 1993; 119: 517-520.
- Garden AS, el-Naggar AK, Morrison WH et al. Postoperative radiotherapy for malignant tumors of the parotid gland. Int J Rad Onc Biol Phys 1997; 37: 79-85.
- Frankenthaler RA, Luna MA, Lee SS et al. Prognostic variables in parotid gland cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surgery 1991; 117: 1251-6.
- Spiro RH, Huvos AG, Strong EW: Cancer of the parotid gland. Am J Surg 1975; 130: 452-9.
- Spiro IJ, Wang CC, Montgomery WW: Carcinoma of the parotid gland. Cancer 1993; 71: 2699-2705.
- Spiro RH: Salivary neoplasms: overview or a 35-year experience with 2,807 patients. Head Neck Surg 1986; 177-184.
- Garden AS, Weber RS, Morrison WH et al. The influence of positive margins and nerve invasion in adenoid cystic carcinoma of the head and neck treated with surgery and radiation. Int J Rad Onc Biol Phys 1995; 32: 619-26.
- Renahan A, Gleave E, Hancock BD et al. Long term follow-up of over 1000 patients with salivary gland tumors treated in a single center. Brit J Surg 1996; 83:1750-4.
- Kane W, McCaffrey TV, Olsen KD, Lewis JE: Primary parotid malignancies: A clinical and pathological review. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991; 117: 301-15.
- Anderson JN Jr, Beenken SW, Crowe R et al. Prognostic factors in minor salivary gland cancer. Head Neck 1995; 17: 480-6.
- Thawley SE, Panje WR. Comprehensive management of head and neck tumors: tumors of the salivary gland. WB Saunders Company, 1987.
- Batsakis JG. Staging of salivary gland neoplasms: role of histopathologic and molecular factors. .Am J Surg 1994; 168: 386-90.
- Eneroth CM. Facial nerve paralysis: a criterion of malignancy in parotid tumors Arch otolaryngol 1972; 95: 300-4.
- Ellis G, Auclair P, Gnepp D. Surgical pathology of the salivary glands. W.B. Saunders Company 1991.
- Roden DM, Levy FC: Oncocytoma of the parotid gland presenting with nerve paralysis. Otolaryngol Head Neck Surg 1994; 110: 587-90.
- Koide C, Imai A, Nagaba A, Takahashi T. Pathological findings of the facial nerve in e case of facial nerve palsy associated with benign parotid tumor. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1994; 120: 410-2.
- Kelley DJ, Spiro RH. Management of the neck in parotid carcinoma. Am J Surg 1996; 1172: 695-7.
- Zhao M, Zhao QX, Saitoh M et al. Proliferating patterns of salivary gland adenocarcinomas with the use of PCNA labeling. Anticancer Research 1996; 16: 2693-8.
- Yang L, Hashimura K, Qin C et al. Immunoreactivity of proliferating cell nuclear antigen in salivary gland tumors: an assessment of growth potential. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 1993; 422: 481-6.

Frankenthaler RA, el-Naggar AK, Ordonez NG et al. High correlation with survival of proliferating cell nuclear antigen expression in mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 111: 460-6.

Fonseca I, Felix A, Soares J. Cell proliferation in salivary gland adenocarcinomas with myoepithelial participation. *Virchows Arch* 1997; 430: 227-32.

Skalova A, Leivo I, Von Boguslawsky K et al: Cell proliferation correlates with prognosis in acinic cell carcinomas of salivary gland origin. Immunohistochemical study of 30 cases using the MIB 1 antibody in formalin-fixed paraffin sections. *J Pathol* 1994; 173: 13-21.

• \ Skalova A, Leivo I, Von Boguslawsky K. Prognostic significance of cell proliferation in mucoepidermoid carcinomas of the salivary gland: clinicopathological study using MIB 1 antibody in paraffin sections. *Hum Pathol* 1994; 25: 929-35.

Nordgard S, Franzen G, Boysen M, Halvorsen TB. Ki-67 As a prognostic marker in adenoid cystic carcinoma assessed with the monoclonal antibody MIB 1 in paraffin section. *Laryngoscope* 1997; 107: 531-6.

Giannoni C, el-Naggar AK, Ordonez NG et al. c-erbB2/neu oncogene and Ki-67 analysis in the assessment of palatal salivary gland neoplasms. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 112: 391-8.

Kamio N. Coexpression of p53 and c-erbB2 proteins associated with histological type, tumor stage, and cell proliferations in malignant salivary gland tumors. *Virchows Arch* 1996; 428: 75-83.

Gallo O, Franchi A, Bianchi S et al. p53 Oncoprotein Expression in parotid gland carcinoma is associated with clinical outcome. *Cancer* 1995; 75: 2037-44.

Hicks MJ, el-Naggar AK, Flaitz CM et al. Histocytologic grading of mucoepidermoid carcinoma of major salivary glands in prognosis and survival: a clinicopathologic and flow cytometric investigation. *Head Neck* 1995; 17: 89-95.

Franzen G, Nordgard S, Boysen M et al. DNA content in adenoid cystic carcinomas. *Head Neck* 1995; 17: 49-55.

Press MF, Pike MC, Hung G et al. Amplification and overexpression of HER-2/neu in carcinomas of the salivary gland: correlation with poor prognosis. *Cancer Research* 1994; 54: 5675-82.

Timon CI, Dardick I, Panzarella T et al. Acinic cell carcinoma of salivary glands. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120: 727-33.

Calearo C, Magno L, Bignardi L. La programmazione terapeutica per i tumori maligni epiteliali della parotide. *Acta Otorhinol Ital* 1985; 5: 209-16.

Pastore A, Merlo R, Chiarello G, Calearo C: Il problema linfonodale nei tumori epiteliali maligni della parotide. *Acta Otorhinol Ital* 1995; 15: 87-90.

## NEOPLASIE TIROIDEE

*A. Frasoldati, R. Valcavi, A. Caroggio*

### **Introduzione**

Il carcinoma della tiroide rappresenta la più comune neoplasia endocrina, e corrisponde a ~ 1% delle neoplasie umane. L'incidenza annuale nelle diverse aree geografiche è compresa tra 0.5-10/10<sup>5</sup>. La massima incidenza viene riscontrata nelle isole Hawaii: 24.2/10<sup>5</sup> nella popolazione femminile di origine filippina, e 6.6/10<sup>5</sup> nella popolazione maschile di origine cinese.

In Italia, i dati raccolti dalla VI International Agency for Research on Cancer riferibili al periodo 1983-1987, indicano una incidenza del 7.9/10<sup>5</sup> nel sesso femminile e del 3.2/10<sup>5</sup> nel sesso maschile. Nei soggetti di fascia di età compresa tra 15 e 34 anni, il tumore tiroideo è il terzo per frequenza nella donna e il sesto nell'uomo. La prevalenza delle forme occulte nella popolazione in Italia risulta compresa nei diversi studi tra 5.9-10.4%.

I quattro tipi istologici di cancro tiroideo (papillare, follicolare, midollare, e anaplastico), mostrano una variabile incidenza nelle differenti fasce di età ed un diverso profilo di aggressività. L'incidenza del carcinoma papillare aumenta bruscamente dai 15 anni in avanti, si stabilizza su un plateau verso i 30 anni e cala oltre i 70 anni di età. La sopravvivenza media a 10 anni è del 98.5% dei casi. Nei soggetti di sesso maschile la percentuale di casi con metastasi a distanza all'epoca della diagnosi è 2-3 volte maggiore. Il carcinoma follicolare mostra un tenue ma progressivo incremento di incidenza dall'adolescenza ai 45 anni, ed un aumento

cospicuo dopo i 70 anni. Nel sesso maschile si osserva una maggiore incidenza metastasi a distanza alla diagnosi. La sopravvivenza media a 10 anni è buona : del 92.0%. Il carcinoma midollare ha una ricorrenza familiare nel 25% (FMTC = familiar medullary thyroid carcinoma, MEN 2A (associazione con feocromocitoma ed iperparatiroidismo), MEN 2B (associazione con habitus marfanoide, patologia oftalmica, ganglioneuromatosi intestinale). La sopravvivenza a 5 anni è dell'81.8%. Infine, il carcinoma anaplastico mostra una significativa incidenza solo oltre i sessanta anni, la sopravvivenza già a 5 anni è assai ridotta (5-8%).

### ***Fattori prognostici.***

Il carcinoma tiroideo differenziato dell'epitelio follicolare è caratterizzato da una prognosi assai favorevole, con indici di sopravvivenza che sono tra i più alti nell'ambito delle malattie neoplastiche. Tuttavia, esiste una quota minoritaria di pazienti in cui la malattia mostra una progressione, sia in termini di ricorrenza locale (recidiva e/o metastasi linfatica cervicale), che di diffusione metastatica sistemica e la disponibilità di strumenti in grado di identificarli precocemente consentirebbe l'adozione di strategie terapeutiche più aggressive e di un follow-up più stretto. Si tratta di un tema oggi di particolare rilievo alla luce della crescente diagnosi citologica di carcinoma su noduli di piccole dimensioni ed incidentale reperto e del frequente riscontro istologico di focolai microscopici di carcinoma in pazienti sottoposti a tiroidectomia per patologia non neoplastica.

In questa ottica, verranno discussi separatamente i principali fattori prognostici identificati per questo gruppo di neoplasie e per il carcinoma midollare.

### ***A) Carcinoma differenziato dell'epitelio follicolare***

#### **Fattori correlati al paziente**

##### *Età*

L'età del paziente alla diagnosi costituisce un riconosciuto fattore prognostico. In numerosi studi viene proposto un valore *cut-off* di 40-45 anni, al di sopra del quale il rischio di mortalità o recidiva di malattia aumenterebbe in misura significativa. Secondo altri Autori, che pure annettono un significato prognostico peggiorativo all'aumentare dell'età, un livello soglia non è viceversa identificabile. Nella casistica dell'Istituto Gustave Roussy, il tasso di sopravvivenza a 10 anni dalla diagnosi passa da valori > 95% nei pazienti con età inferiore a 40 anni, a valori <85% e < 70% rispettivamente nei pazienti con età compresa tra 40 e 59 anni e nei pazienti con oltre 60 anni di età (1). Nell'esperienza di un ampio studio multicentrico statunitense l'impatto dell'età sulla prognosi appare particolarmente rilevante soprattutto per il carcinoma follicolare (2).

##### *Sesso*

L'identificazione del sesso maschile come fattore prognostico peggiorativo risale ad alcuni articoli degli anni '80 (EORTC, AMES), ma la maggior parte degli studi più recenti tende a limitarne il valore prognostico. Nella casistica di pazienti con carcinoma tiroideo differenziato seguiti presso l'università di Chicago, il tasso di mortalità a 30 anni dalla diagnosi risulta più elevata nel sesso maschile (11% vs. 7%) (3). Secondo alcuni Autori, il paziente di sesso maschile sarebbe esposto ad un rischio aumentato (50-100%) di morte per la malattia, ma non ad un aumento del rischio di recidiva (2,3). Non mancano opinioni opposte: le conclusioni di uno studio giapponese indicano che il sesso maschile sarebbe caratterizzato da una prognosi migliore (4)

#### **Tabella 1** Fattori correlati al paziente e sopravvivenza nel carcinoma tiroideo differenziato

Autore	N° pazienti	Neoplasia	età (anni)	sexo
Hay et al., 1993 (5)	1779	PAP	40 (p< 0.01)	NS
Godballe et al., 1994 (6)	107	PAP	60	NS
Moreno EA et al., 1995 (7)	121	PAP	45 (p <0.005)	NS
Askslen et Varhaug, 1995 (8)	127	PAP	50	M (p< 0.0001)
Segal et al., 1994 (9)	195	FOLL	40 (p<0.01)	NS
DeGroot et al., 1995 (10)	49	FOLL	NS	NS
Shaha et al., 1995 (11)	228	FOLL	45 ( p< 0.001)	NS
Rao et al., 1996 (12)	198	FOLL	40 (p< 0.001)	NS
Mazzaferrri et al., 1994 (3)	1322	PAP + FOLL	40 (p< 0.01)	M (p < 0.05)
Tsang et al., 1998 (14)	382	PAP+ FOLL	60	NS

### *Etnia di appartenenza*

Relativamente ai pochi dati disponibili, i pazienti di origine afro-americana con carcinoma tiroideo follicolare sembrano presentare un tasso di sopravvivenza significativamente ridotto rispetto alle altre etnie (88% vs. 93-95%) (2).

### **Fattori correlati alla neoplasia**

#### *Dimensioni*

Le dimensioni della neoplasia costituiscono un significativo fattore prognostico. E' stata dimostrata una correlazione lineare (r 0.92, p< 0,001) tra dimensioni della neoplasia, frequenza di recidiva e mortalità (3).

Non esiste, tuttavia, accordo nella letteratura in merito al *cut-off* dimensionale cui corrisponde un rischio aumentato.

Nella casistica della Ohio University, i pazienti con neoplasia di diametro < 1.5 cm mostrano un ridotto tasso di recidiva (11% vs. 33%) e di mortalità (0.4% vs. 7%) (3). Anche nella esperienza della Mayo Clinic, le dimensioni della neoplasia risultano inversamente correlate alla sopravvivenza ma non vengono suggeriti valori *cut-off* (5). In casistiche limitate a pazienti con carcinoma follicolare, l'aumento del rischio di mortalità viene correlato a dimensioni della neoplasia > 30-40 mm (10,11) o persino superiori (9). Per quanto concerne specificamente il carcinoma di Hurtle, vengono proposti valori *cut-off* di 50 mm (15).

### *Invasività extracapsulare*

La presenza di segni di invasività locale è associata ad una prognosi peggiore (2,3,5,7,11,16). I criteri utilizzati per designare l'invasività locale non sono tuttavia 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) (2). 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 (3). 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 (9,15). Nel carcinoma follicolare è stato, inoltre, suggerito che l'invasione di strutture (micro)vascolari rivesta un significato prognostico peggiorativo (9,10).

### *Plurifocalità*

Pur costituendo un dato di frequente riscontro nel caso del carcinoma papillare, la plurifocalità è stata valutata come possibile fattore prognostico in un numero assai limitato di studi, con risultati non univoci. Le due principali evidenze affermative indicano un aumento della mortalità associato alla presenza di almeno 3 foci neoplastici (non confermato, tuttavia, all'analisi multivariata) (3).

### *Istologia*

La tradizionale interpretazione del pattern istologico follicolare come prognosticamente sfavorevole rispetto a quello papillare non è unanimemente accettata. Infatti, il più elevato tasso di mortalità che si registra tra i pazienti con carcinoma follicolare potrebbe dipendere da fattori associati, quali l'età mediamente superiore dei pazienti e uno stadio di malattia frequentemente più avanzato al momento della diagnosi (2,3). Nell'ambito del carcinoma papillare, è stato proposto come fattore prognostico il *grading* istologico, determinato sulla base di parametri quali: 1) presenza di atipie nucleari; 2) aree di necrosi tumorale 3) invasione vascolare (16). Ulteriore tema di discussione è, infine, rappresentato dai criteri di 'identificazione, nell'ambito dei carcinomi derivanti dall'epitelio follicolare, di quei sottotipi istologici corrispondenti a forme "scarsamente differenziate" (17) caratterizzate da una prognosi peggiore (2).

### *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 negativo. Negli anni '70, era stata suggerita l'esistenza di un paradossale ruolo 'protettivo' della metastasi cervicale (18). Si trattava, tuttavia, di risultati influenzati dalla prevalenza di pazienti giovani nell'ambito dei casi di carcinoma papillare, neoplasia con spiccata propensione alla diffusione linfatica. La letteratura più recente ha ribaltato questa prospettiva, individuando nei pazienti con metastasi linfonodali un aumento del rischio di recidiva di malattia (19, 20) ed una aumentata mortalità (8). Secondo altri Autori, la metastasi linfonodale cervicale, quando clinicamente rilevante, costituisce il fattore prognostico di maggiore impatto (4).

*Metastasi a distanza*

Come è prevedibile, la comparsa di metastasi a distanza costituisce nella totalità degli studi il fattore prognostico più importante in termini di mortalità (3, 5, 10, 21). Nella casistica della Mayo Clinic, la presenza di metastasi a distanza alla diagnosi si associa ad un rischio relativo di 14.8. La sopravvivenza a 10 anni dalla diagnosi è significativamente influenzata sia nel carcinoma papillare (81% a 97%) che nel carcinoma follicolare (45% vs. 87%) (2).

*Ploidia*

Il possibile valore prognostico della misurazione della ploidia è stato analizzato in numerosi studi apparsi nel decennio scorso, con risultati controversi (22). Più recentemente, la ploidia è stata riproposta come fattore prognostico indipendente in uno studio giapponese dedicato a pazienti con carcinoma tiroideo differenziato. In particolare, la percentuale di recidive di malattia risultava del 28% nei pazienti con tumore diploide e del 58% nei pazienti con tumore aneuploide (23).

In un ampio studio retrospettivo islandese, la valutazione della ploidia risultava promettente all'analisi univariata, ma il dato non è stato confermato dall'analisi multivariata (24).

Sostanzialmente negativi anche risultati di una casistica norvegese (8). Il significato prognostico della ploidia è pertanto da ritenersi controverso: è plausibile che con il diffondersi delle tecniche di misurazione videocitometriche (25), lo studio della ploidia conosca un nuovo impulso, tale da consentire conclusioni più definitive.

**Tabella 2** Fattori correlati alla neoplasia e sopravvivenza nel carcinoma tiroideo differenziato

Autore	N° pazienti	ISTO	Dimensioni	Estensione extracaps.	Aspetti istologici	Metastasi Linfatiche
Hay et al., 1993 (5)	1779	PAP	p <0.01	p<0.01	n.d.	NS
Moreno EA et al., 1995 (7)	121	PAP	p < 0.001	p <0.001	Scarsa differenziazione (p< 0.001)	NS
Askslen et Varhaug, 1995 (8)	127	PAP	n.d.	NS	Grading istologico (p<0.001)	NS
Segal et al., 1994 (9)	195	FOLL	6.0 cm p<0.03	NS	Invasività vascolare (p<0.03)	sì (p<0.001)
DeGroot et al., 1995 (26)	49	FOLL	3.0 cm (p<0.05)	NS	NS	NS

Shaha et al., 1995 (11)	228	FOLL	p<0.001 4.0 cm	p<0.001	var. Hürtle (p<0.05)	NS
Mazzaferri et al., 1994 (3)	1322	PAP + FOLL	< 0.01 (> 1.5 mm)	p< 0.05	n.d.	sì (p< 0.05)
Tsang (14) et al., 1998	382	PAP+ FOLL	4 cm	NS	Scarsa differenziazione	NS

### *Marcatori immunocitochimici e genetici*

Negli anni recenti è stato prodotto un consistente numero di dati sulle basi genetico-molecolari dell'oncogenesi tiroidea ed è lecito attendersi nel prossimo futuro la disponibilità di marcatori molecolari in grado di identificare precocemente le neoplasie caratterizzate da una maggiore aggressività biologica. Attualmente, l'utilizzo di tali marcatori nella pratica clinica è ancora da considerarsi sperimentale.

#### *p53*

Alcune mutazioni del gene p53 sono presenti con elevata frequenza nel carcinoma anaplastico in una quota significativa delle neoplasie scarsamente differenziate, e assai più raramente nelle forme differenziate (27-30). Anche se l'esistenza di una correlazione inversa tra grado di differenziazione della neoplasia e positività immunocitochimica per p53 suggerisce il potenziale valore prognostico di questo marcatore, sono a tutt'oggi scarsi gli studi clinici in cui la positività per p53 sia stata analizzata come fattore prognostico del carcinoma tiroideo all'interno di un modello di analisi uni - e multivariata. Non mancano risultati promettenti (23) che andranno comunque verificati su più ampie casistiche.

#### *ret*

Il gene *ret* è coinvolto nella ontogenesi delle strutture derivate dalla cresta neurale. Nel carcinoma papillare tiroideo sono stati osservati una serie di riarrangiamenti del gene *ret*, derivati dalla fusione del domain TK alla regione del terminale 5' di geni eterologhi. Queste mutazioni sono presenti nel carcinoma tiroideo papillare con una frequenza generalmente compresa tra 10 e 40% nelle diverse casistiche; sono invece assenti nel carcinoma follicolare, nei carcinomi scarsamente differenziati e nel carcinoma anaplastico (31). La loro presenza potrebbe, pertanto, indicare una scarsa tendenza della neoplasia a progredire verso forme indifferenziate e quindi avere un significato prognostico favorevole. Secondo alcuni Autori, l'attivazione dell'oncogene *ret*/PTC-1 si assocerebbe viceversa ad un comportamento aggressivo della neoplasia. I dati clinici attualmente disponibili sul significato del riarrangiamento del gene *ret* nel carcinoma tiroideo differenziato sono ancora da ritenersi non conclusivi (32).

Di numerosi altri marcatori è stato indagato il potenziale valore prognostico: ricordiamo, tra gli altri, il recettore di EGF (= epidermal growth factor), le proteine c-erbB-2, p21-ras e ERR (=estrogen receptor related) (8, 33), l'antigene EMA (= epithelial membrane antigen) (34), il protooncogene bcl-2 (30), il recettore del TSH e l'oncogene c-myc (35), E-caderina (36), mutazioni del gene N-ras (codone 61) (37)

### **Fattori correlati alla terapia**

#### *Tipo di intervento chirurgico*

I tassi di recidiva e mortalità nei pazienti con neoplasia allo stadio 2-3 (metastasi linfonodali e/o invasività extracapsulare) sottoposti a tiroidectomia totale sono circa un terzo di quanto osservato nei pazienti che vengono sottoposti a chirurgia più conservativa (3).

### *Trattamento radioablativo con 131-I*

Non sono disponibili studi prospettici randomizzati in grado di dimostrare inequivocabilmente l'efficacia protettiva della terapia radioometabolica. 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 (38). Comunque, studi Retrospectivi 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%) (3).

In altre casistiche viene unicamente dimostrato una significativo riduzione del rischio di recidiva (14). In pazienti con neoplasia > 15 mm, la terapia con 131-I si associa ad una significativa riduzione del numero di recidive e per quelli di età superiore a 40 anni, anche del numero delle morti per malattia (39). Resta oggetto di controversie la dose ottimale di 131-I da somministrare

### *B) Carcinoma midollare*

#### **Fattori correlati al paziente**

##### *Età*

Secondo la maggior parte degli Autori, l'età costituisce un fattore indipendente di rischio anche nel carcinoma midollare. Pazienti con oltre 60 anni di età mostrano un rischio di mortalità specifica 3.7 volte superiore rispetto alle altre fasce di età (40). Nell'esperienza multicentrica SEER, la sopravvivenza a 10 anni scende dal 94% al 60% passando dai pazienti con età < 20 anni ai pazienti con età > 70 (2).

##### *Sesso*

Il ruolo prognostico del sesso di appartenenza è controverso anche nel carcinoma midollare. Secondo alcuni Autori il sesso maschile sarebbe associato ad una maggiore mortalità (RR 1.8) (2, 41). In altri studi, tale fattore non appare rilevante sulla prognosi quoad vitam (40, 42, 43).

##### *Familiarità*

E' stato osservato in numerosi studi risalenti allo scorso decennio una prognosi migliore nei pazienti con MEN2A e FMTC rispetto alle forme sporadiche (44). Tuttavia, questo non sembra confermato in studi più recenti, se non per le forme familiari diagnosticate precocemente in virtù di studi di screening (43, 45).

##### *Fattori etnico-razziali*

Nel carcinoma midollare si riscontra un incremento significativo di mortalità nel paziente afroamericano (2).

#### **Fattori correlati alla neoplasia**

##### *Dimensioni*

Costituiscono un fattore prognostico indipendente in alcuni studi (45) ma non in altri (40, 41). Il dato al momento è da ritenersi controverso.

##### *Invasività extracapsulare*

L'estensione extracapsulare della malattia è fattore prognostico negativo (40, 41). In particolare,

nell'esperienza dello studio italiano l'invasione extratiroidica risulta il peggiore fattore prognostico, in grado di consentire la suddivisione dei pazienti in due gruppi distinti suscettibili di diverse strategie di trattamento (40)

### *Aspetti istologici*

La presenza di una popolazione cellulare poligonale, fusata o mista, e la presenza di amiloide non sembrano rivestire alcun significato prognostico (40, 43). Il riscontro di aree di necrosi nel tessuto tumorale, evento peraltro non frequente, potrebbe invece rivestire valore prognostico peggiorativo (43).

### *Metastasi linfonodali*

All'analisi multivariata, la presenza di metastasi linfonodale non risulta un fattore prognostico indipendente (40, 41). Nella esperienza del Memorial Sloan - Kettering Cancer Center, il riscontro di metastasi linfonodali mediastiniche si associa ad una prognosi peggiore rispetto alla presenza di metastasi linfonodali cervicali con una riduzione della sopravvivenza a 5 anni dall'80% al 47% (46)

### *Metastasi a distanza*

La presenza di metastasi a distanza è un riconosciuto fattore prognostico negativo (40, 45). La sopravvivenza a 10 anni dalla diagnosi passa dal 99% in caso di neoplasia localizzata al parenchima ghiandolare al 31% nel caso di metastasi a distanza (2).

### *Ploidia*

Come per il carcinoma tiroideo differenziato, è controverso il rapporto tra pattern aneuploide e ridotta sopravvivenza (45, 47).

### *Marcatori immunocitochimici e genetici*

E' stata dimostrata in numerose casistiche di carcinoma midollare una elevata prevalenza (50-60%) di positività immunocitochimica per la proteina N-myc. La presenza di almeno il 10% di cellule positive per n-myc è stata associata ad una ridotta sopravvivenza libera da malattia (48). E' stata inoltre suggerita una correlazione inversa tra immunoreattività per bcl-2 e tasso di sopravvivenza: pazienti con negatività immunocitochimica per bcl-2 hanno mostrato una mortalità del 100% nell'arco di 8 anni dalla diagnosi (49).

Controversa la relazione tra immunoreattività per calcitonina e sopravvivenza (44).

### *Classificazioni clinico-prognostiche*

Sulla base dei fattori prognostici individuati dai diversi studi, sono state proposte numerose classificazioni clinico-prognostiche, utili al riconoscimento precoce dei pazienti 'a rischio'.

I principali sistemi di classificazione proposti per l'inquadramento prognostico del paziente con carcinoma tiroideo differenziato sono indicati sinotticamente in tabella 5. Per un approfondimento delle singole proposte rimandiamo alla letteratura, comunque il valore della maggior parte di queste classificazioni è oggi soprattutto storico: è auspicabile che nel futuro l'inquadramento classificativo del paziente con carcinoma tiroideo sia oggetto di una definitiva standardizzazione.

**Tabella 3** Fattori prognostici e sistemi di classificazione del carcinoma tiroideo differenziato.

	EORTC	AGES	AMES	Univ. of Chicago	MACIS	Ohio University	SKMMC
Età	X	X	X		X		X

Sesso	X		X				
Dimensioni		X	X	X	X	X	X
Plurifocalità						X	
Grading istologico		X					X
tipo istologico	X	§	X		§		X
Estensione extratiroidea	X	X	X	X	X	X	X
Metastasi linfatica				X		X	X
Metastasi a distanza	X	X	X	X	X	X	X

§ solo per papillare

da "AAACE" (= American Association of Clinical Endocrinologists) guide lines on thyroid cancer, 1997

Un confronto tra i diversi sistemi di classificazioni proposti dalla letteratura, fondato su tecniche di analisi descrittiva (Tabella 4) e sul calcolo della quota di varianza di risultato (Proportion of variance in the outcome explained =PVE) è stato proposto in un recente studio canadese (50). Le conclusioni di questo studio, in accordo con quanto già indicato da De Groot et al. (26) sono che nessuna classificazione clinico-prognostica appare consistentemente superiore al sistema TNM, il cui impiego deve pertanto essere incoraggiato.

**Tabella 4** Confronto tra sistemi di classificazione clinica del carcinoma tiroideo

PARAMETRO	Classificazioni maggiormente efficaci
Identificazione di una minoranza di pazienti a rischio	MACIS, AMES, TNM, EORTC
Separazione del tasso di mortalità tra pazienti Ad alto e basso rischio	MACIS, AMES, EORTC, Ohio, TNM, EOD
Separazione delle curve di sopravvivenza tra le diverse classi di rischio identificate	TNM, Ohio, EORTC, EOD

## Conclusioni

L'identificazione dei fattori prognostici nel paziente con carcinoma tiroideo è stata oggetto negli ultimi due decenni di un numero consistente di studi. 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. Negli anni più recenti l'attenzione si è focalizzata su marcatori genetico-molecolari ed immunoistochimici: vi sono risultati promettenti che attendono conferma in studi clinici su larga scala.

## Bibliografia

- 1 Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998; 338: 297-306.
- 2 Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, Key CR. Prognostic factors for thyroid carcinoma. *Cancer* 1997; 79: 564-73.
- 3 Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy of papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97: 418-28.
- 4 Noguchi S, Mukarami N, Kawamoto H. Classification of papillary cancer of the thyroid based on prognosis *World J Surg* 1994; 18: 552-8.
- 5 Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR et al. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma : development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at our institution during 1940 through 1989. *Surgery* 1993; 114: 1050-8.
- 6 Godballe C, Asschenfeldt P, Sorensen JA et al. Papillary thyroid carcinoma: correlations between prognosis, age, and clinicopathological and histomorphological findings. *Laryngoscope* 1994; 104: 747-751.
- 7 Moreno EA, Rodriguez JM, Sola J et al. Multivariate analysis of histopathological features as prognostic factors in patients with papillary thyroid carcinoma. *Br J Surg*, 1995; 82: 1092-4.
- 8 Akslen LA, Varhaug JE. Oncoproteins and tumor progression in papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 1995; 76: 1643-54.
- 9 Segal K, Arad A, Lubin E et al. Follicular carcinoma of the thyroid. *Head Neck* 1994; 16 :533-8.
- 10 DeGroot LJ, Kaplan EL, Shukla MS et al. Morbidity and mortality in follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2946-53.
- 11 Shaha AR, Loree TR, Shah JP. Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid. *Surgery* 1995; 118: 1131-8.
- 12 Rao RS, Parikh HK, Deshmane VH et al. 1996. Prognostic factors in follicular carcinoma of the thyroid: a study of 198 cases. *Head Neck* 1996; 18: 118-24.
- 14 Tsang RW, Brierley JD, Simpson WJ et al. The effects of surgery, radioiodine and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma *Cancer* 1998; 82: 375-88.
- 15 McDonald MP, Sanders LE, Silverman ML et al. Hurtle cell carcinoma of the thyroid gland: prognostic factors and results of surgical treatment *Surgery* 1996; 120: 1000-5.
- 16 Akslen LA. Prognostic importance of histologic grading in papillary thyroid carcinoma *Cancer* 1993; 72: 2680-5.
- 17 Sakamoto A, Kasai N, Sugano H. Poorly differentiated carcinoma of the thyroid: a clinicopathological entity for a high-risk group of papillary and follicular carcinomas. *Cancer* 1983; 52: 1849-55.
- 18 Cady B, Sedgwick CE, Meissner WA et al. Changing clinical, pathologic, therapeutic and survival patterns in differentiated thyroid carcinoma. *Ann Surg* 1976; 184: 541-53.
- 19 Simpson WJ, McKinney SE, Carrithers JS et al. Papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1987; 83 :479-88.
- 20 De Groot LJ, Kaplan EL, McCormick M et al. Natural history, treatment and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 414-24.
- 21 Lin JD, Jeng LB, Chao TC et al. Surgical treatment of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Int Surg* 1996; 81: 61-6.
- 22 Kaplan MM. Progress in thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19: 469-78.
- 23 Nishida T, Nakao K, Hamaji M et al. Overexpression of p53 protein and DNA content are important biologic prognostic factors for thyroid cancer *Surgery* 1996; 119: 568-75.
- 24 Jonasson JG, Hrafnelksson J. Nuclear DNA analysis and prognosis in carcinoma of the thyroid gland. *Virchows Archiv* 1994; 425: 349-55.
- 25 Salmon I, Gasperin P., Rummelink M et al. Ploidy level and proliferative activity measurements in a series of 407 thyroid tumors or other pathologic conditions. *Hum Pathology* 1993; 24: 912-20.
- 26 DeGroot LJ, Kaplan EL, Straus FH et al. Does the method of management of papillary thyroid carcinoma make a difference in outcome? *World J Surg* 1994; 18 :123-30.
- 27 Ito T, Seyama T, Mizuno T, Tsuyama N et al. Unique association of p53 mutations with undifferentiated but not with differentiated carcinomas of the thyroid gland. *Cancer Res* 1992; 52: 1369-71.
- 28 Dobashi Y, Sakamoto A, Sugimura H et al. Overexpression of p53 as a possible prognostic factor in human thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1993, 17: 375-81.
- 29 Donghi R, Longoni A, Pilotti S et al. Gene p53 mutations are restricted to poorly differentiated and undifferentiated carcinomas of the thyroid gland. *J Clin Invest* 1993; 91: 1753-60.

- 30 Pilotti S, Collini P, Del Bo R et al. A novel panel of antibodies that segregates immunocytochemically poorly differentiated carcinoma from undifferentiated carcinoma of the thyroid. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 1054-64.
- 31 Fusco A, Santoro M. Human thyroid carcinogenesis. *Forum Trends Exp Clin Med* 1997; 7: 214-30.
- 32 Sugg SL, Zheng L, Rosen IB et al. Ret/PTC-1'-2' and-3' oncogene rearrangements in human thyroid carcinomas: implications for metastatic potential? *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 81: 3360-5.
- 33 Basolo F, Pinchera A, Fugazzola L et al. Expression of p21 ras protein as a prognostic factor in papillary thyroid cancer. *Eur J Cancer* 1994; 30: 171-4.
- 34 Yamamoto Y, Izumi K, Otasuka K. An immunohistochemical study of epithelial membrane antigen, cytoheratin, and vimentin in papillary thyroid carcinoma. Recognition of lethal and favorable prognostic type. *Cancer* 1992; 70: 2326-33.
- 35 Shi Y, Zou M, Farid NR. Expression of thyrotropin receptorgene in thyroid carcinoma is associated with a good prognosis. *Clin Endocrinol* 1993; 39: 269-74.
- 36 Von Wasielewsky R, Rhein A, Wermer M et al. Immunohistochemical detection of E-cadherin in differentiated thyroid carcinomas correlates with clinical outcome. *Cancer Res* 1997; 57: 2501-7.
- 37 Hara H, Fulton N, Yashiro T et al. N-ras mutation : an indipendent prognostic factor for aggressiveness of papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 1994; 116: 1010-6.
- 38 Wong JB, Kaplan MM, Meyer KB, Pauker SG. Ablative radioactive iodine therapy for apparently localized thyroid carcinoma. A decision analytic perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19: 741-60.
- 39 Mazzaferri EL. Thyroid remnant 131-I ablation for papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 1997; 7: 265-71.
- 40 Scopsi L, Sampietro G, Boracchi P et al. Multivariate analysis of prognostic factors in sporadic medullary carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1996; 78: 2173-83.
- 41 Brierley J, Tsang R, Simpson WJ et al. Medullary thyroid cancer : analyses of survival and prognostic factors and the role of radiation therapy in local control. *Thyroid* 1996; 6: 305-10.
- 43 Dottorini ME, Assi A., Sironi M et al. Multivariate analysis of patients with medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 1996; 77: 1556-65.
- 44 Marsh DJ, Learoyd DL, Robinson BG. Medullary thyroid carcinoma: recent advances and management update. *Thyroid*, 1995; 5: 407-24.
- 45 Bergholm U, Bergstrom R, Ekblom A. Long term follow-up of patients with medullary carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1997; 79: 132-8.
- 46 Ellenhorn JDI, Shah JP, Brennan MF. Impact of therapeutic regional lymph node dissection for medullary carcinoma of the thyroid gland. *Surgery* 1993; 114: 1078-81.
- 47 Hay ID, Ryan JJ, Grant CS et al. Prognostic significance of non diploid DNA determined by flow cytometry in sporadic and familial medullary thyroid carcinoma. *Surgery* 1990; 108: 972-9.
- 48 Roncalli M, Vilae G, Grimelius L et al. Prognostic value of N-myc immunoreactivity in medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 1994; 74: 134-41.
- 49 Viale G, Roncalli M, Grimelius L et al. Prognostic value of bcl-2 immunoreactivity in medullary thyroid carcinoma. *Hum Pathol* 1995; 26: 945-50.
- 50 Brierley JD, Panzarella T, Tsang RW et al. A comparison of different staging systems predictability of patients outcome. *Cancer* 1997; 79: 2414-23.

## LE METASTASI LINFONODALI

*F. Ionna, C. Alaia, C. Caracò, N. Mozzillo*

Il coinvolgimento dei linfonodi latero-cervicali nei carcinomi squamosi della testa e del collo rappresenta una fase costante della storia naturale della malattia ed è uno dei fattori prognostici più importanti.

Notevole controversia é ancora in atto per il trattamento delle neoplasie clinicamente No. La selezione dei pazienti con elevato rischio di sviluppare una malattia linfonodale locoregionale successiva alla exeresi della neoplasia primitiva é attualmente affidata a criteri istopatologici e clinici, quali la sede della neoplasia e lo stadio della malattia, così come alla preferenza del clinico. E' invece importante individuare quei pazienti che possono beneficiare di un trattamento chirurgico più esteso o di un approccio multimodale per migliorare il controllo locale di malattia e la sopravvivenza. Predire il rischio di sviluppo di metastasi latero-cervicali é quindi l'obiettivo di questo capitolo. Compito non meno difficile é quello di individuare le metodiche utili ad identificare localizzazioni linfonodali occulte e quindi di prevenire una sottostadiazione ed un relativo

trattamento meno radicale della neoplasia stessa.

## **Fattori legati al paziente**

Non esistono sicuri fattori prognostici in questa categoria.

## **Fattori legati alla neoplasia**

### *Stadio clinico di N*

Lo stadio linfonodale è riconosciuto come il più importante fattore prognostico nei carcinomi squamosi del distretto cervico-facciale (1-18). Mamelle (19) in uno studio retrospettivo su 914 pazienti trattati con dissezione linfonodale per tumori del distretto cervico-facciale sottolinea che la sopravvivenza a 5 anni decresce con l'aumentare dello stadio linfonodale: dal 60% negli N0 al 17.8% negli N3; anche se nella sua casistica vi è una discordanza di risultati nelle sottoclassi di N2. In particolare la sottoclasse N2c appare correlata ad una migliore prognosi rispetto alla N2a ed alla N2b. Inoltre ha identificato le dimensioni e la sede come i fattori clinici statisticamente più significativi tra quelli studiati (stadio di N, dimensioni, sede e livello)

### *Numero dei linfonodi positivi*

Tra i fattori patologici le dimensioni, il numero ed il livello dei linfonodi metastatici sono importanti fattori prognostici; in particolare il numero degli N+ si è rivelato fattore prognostico indipendente per la sopravvivenza a 5 anni: 50% circa per 1 linfonodo positivo, 40% per 2, 30% per 3 e solo 15% per 4 o più linfonodi metastatici (19). Va inoltre sottolineata la correlazione tra numero di N+ (4 o più) ed il tasso di metastasi a distanza è stato descritto da Mamelle e Leemans.(3,19). Il coinvolgimento linfonodale condiziona la probabilità di controllo loco-regionale della neoplasia che si riduce significativamente in relazione al numero ed ai livelli dei linfonodi coinvolti (10,20-22).

In sintesi si può affermare che la presenza di 3 o più linfonodi positivi per metastasi è predittiva di recidiva locale, diminuzione della sopravvivenza e metastatizzazione a distanza (3,15,19).

### *Livelli di localizzazione dei linfonodi positivi*

Altro fattore fortemente predittivo della sopravvivenza e recidiva locale, è il livello dei linfonodi metastatici (1,3,15,19,23,24). Mamelle(19) ha individuato i livelli cervicali correlati alla sede del tumore primitivo in cui è maggiormente frequente la presenza di metastasi linfonodali, definendoli area sentinella, concettualmente e funzionalmente diversa dal concetto del linfonodo sentinella (23). All'analisi multivariata la localizzazione dei linfonodi metastatici rispetto alla zona sentinella influenza significativamente la sopravvivenza a 5 anni: 44.9% per linfonodi positivi *in* e 17% per quelli *out* ( $p < 0.001$ ). E' inoltre dimostrabile una significativa relazione con comparsa di metastasi a distanza: 22.3% per N+ *in* contro 41.2% *out* (15). La presenza di linfonodi metastatici a multipli livelli ha un significato prognostico decisamente sfavorevole (2,3,7,22,24-28).

### *Extracapsularità (R+)*

La significatività della rottura della capsula linfonodale è tuttora controversa (1,2). Essa si riscontra nel 65%-80% dei linfonodi di dimensioni superiori a 3 cm, contro il 5%-20% negli N0. Secondo Pinsolle (2) la rottura della capsula nei linfonodi metastatici non influenza significativamente né la sopravvivenza né la comparsa di recidive locali, probabilmente perché tutti i pazienti con rottura capsulare sono sottoposti a trattamento radiante post-operatorio. Al contrario essa è fortemente predittiva di comparsa di metastasi a distanza ( $P < 0.05$ ), soprattutto quando si riscontra in pazienti clinicamente N0. Diversi studi (3,4,13,15,19,24,29-31) confermano sostanzialmente questi dati, mentre Jones (28), Barzan (22) e de Guzman (11) riportano che la rottura capsulare è fortemente significativa per la sopravvivenza e la recidiva locale indipendentemente dal

numero dei linfonodi positivi. Non è tuttavia possibile stabilire con sicurezza se le casistiche fin qui esaminate siano omogenee per quanto riguarda il protocollo terapeutico ed in particolare quali siano state nei singoli lavori le indicazioni alla radioterapia postoperatoria.

### *Infiltrazione peri-neurale*

Alvi (13) sottolinea che l'8% dei pazienti con metastasi a distanza presenta infiltrazione peri-neurale delle radici del plesso cervicale. Questa osservazione è confermata da Esclamado (32) il quale ipotizza che l'aumento di recidive locali nei pazienti con rottura capsulare sia dovuto a coinvolgimento microscopico misconosciuto delle radici del plesso cervicale risparmiate risparmiate durante lo svuotamento linfonodale.

### *Fattori biologici correlati alla prognosi*

Riportiamo in questo paragrafo i dati ricavabili dagli studi pubblicati sulla relazione tra comportamento biologico dei tumori e stadio di N: le informazioni ottenute, pur non essendo conclusive sono assai promettenti per chiarire il rapporto esistente fra questi biomarkers e comparsa di metastasi linfonodali.

*a) angiogenesi tumorale:* Gasparini e Williams hanno segnalato una diretta correlazione della densità microvascolare con la prognosi. Secondo Poleksic (33) l'infiltrazione vascolare del tumore, valutata su biopsie preoperatorie in pazienti affetti da carcinoma squamoso iniziale del distretto cervico-facciale, è fortemente predittiva dell'aggressività tumore. Gluckman (34) invece non ha riscontrato alcun significato prognostico di questo fattore nelle neoplasie iniziali.

*b) p53:* nonostante i numerosi studi pubblicati negli ultimi anni rimane ancora incerto il suo significato prognostico. Secondo Shin e Dolcetti essa è predittiva della progressione neoplastica nei tumori del distretto cervico-facciale. Gluckman (34) Michalides (35) invece affermano che non esiste associazione tra identificazione immunoistochimica della p53 ed aggressività tumorale.

*c) ciclina D1:* Michalides (35) segnala che l'aumento dell'espressione della ciclina D1, si associa ad una elevata incidenza di recidive locoregionali.

*d) amplificazione del cromosoma 11q13:* questo elemento, già studiato nei tumori dell'esofago, del polmone e della mammella, ha dato risultati incoraggianti anche nei tumori della testa-collo. Meredith (36) ha segnalato che l'amplificazione del cromosoma 11q13 è indicativa di progressione della neoplasia; nel suo studio i pazienti con positività per questo fattore hanno un più breve intervallo libero da malattia, un'elevata incidenza di metastasi a distanza, sebbene non statisticamente significativa, ed una sopravvivenza peggiore rispetto a quelli che non presentano amplificazione del cromosoma.

Akervall (37) segnala che l'espressione della ciclina D1 e il riarrangiamento del cromosoma 11q13 si associa ad una prognosi peggiore, indipendentemente dagli altri fattori prognostici noti (stadio di T ed N)

*e) espressione della Bcl-2:* essa è fattore prognostico negativo, soprattutto nei tumori precoci Friedman (38).

*f) interleuchina 2 (IL2):* elevati livelli sierici di IL-2, si accompagnano sia ad una più alta recidiva locoregionale (37%, rispetto al 66,2% dei pazienti con IL-2 bassa), sia ad una più bassa sopravvivenza a 24 mesi (30,5% rispetto al 69,3% del gruppo con IL-2 più bassa (8).

In sintesi i fattori biologici che hanno dimostrato un promettente significato prognostico sono la ciclina D1, il riarrangiamento del cromosoma 11q13 ed i livelli sierici di Interleuchina-2. La possibilità di usufruire di un pattern di diversi fattori prognostici, costituirà certamente il passo successivo della ricerca in questo campo allo scopo di stabilire l'esatto ruolo clinico-biologico di questi fattori nella programmazione terapeutica.

### **Fattori correlati alla terapia**

E' stato più volte sottolineato il peso prognostico di una corretta programmazione terapeutica. Esiste concordanza fra tutti gli Autori sulla indicazione alla chirurgia in presenza di metastasi linfonodali e sulla opportunità di una radioterapia postoperatoria in presenza di metastasi multiple o con rottura capsulare. Per contro esistono ancora pareri contrastanti su molti argomenti, in particolare riguardo alla estensione delle linfoadenectomie (complete o selettive) ed alla utilità degli svuotamenti in pazienti cN0. Questi campi potrebbero sicuramente giovare di fattori predittivi affidabili.

### *Chirurgia*

#### *N1*

La chirurgia rappresenta il trattamento di elezione in presenza di metastasi linfonodali. La dissezione radicale descritta da Crile nel 1906 ha lasciato progressivamente il posto ad interventi meno aggressivi quali lo svuotamento radicale modificato e la linfadenectomia selettiva, soprattutto nei pazienti N0, in cui la terapia delle aree linfatiche assume un significato precauzionale (22,29). Le linfoadenectomie selettive dai risultati riportati in letteratura sembrano offrire un buon controllo della neoplasia con una morbilità inferiore rispetto a quella conseguente ad interventi più demolitivi (9,12,19,22,25). Alcuni Autori utilizzano le linfoadenectomie selettive come stadiazione: nei pazienti con metastasi linfonodali sarebbe indicata la radioterapia postoperatoria (4,9,25,39,40), in quanto esiste la possibilità che una percentuale significativa di pazienti (circa 16% secondo Byers) sviluppi in seguito metastasi nei livelli non incluso nello svuotamento Byers (25).

#### *N0*

Il ruolo della linfoadenectomia profilattica in pazienti clinicamente N0 è molto controverso perchè la maggioranza dei pazienti operati ha un rischio di complicanze iatrogene superiore al beneficio oncologico(1). D'altra parte alcuni studi retrospettivi hanno dimostrato che pazienti con micrometastasi linfonodali sottoposti a linfoadenectomia profilattica hanno un miglior controllo locale della malattia ed una più lunga sopravvivenza rispetto a quelli sottoposti a svuotamento terapeutico. Questi dati non sono però confermati da studi prospettici randomizzati (41,42). L'individuazione dei pazienti con micrometastasi occulte potrebbe risolvere questo dilemma individuando i pazienti realmente a rischio: fino al 38% dei pazienti classificati cN0 presentano micrometastasi linfonodali occulte (2,9,19,25,30,43), che in circa il 50% dei pazienti presentano invasione extracapsulare. A tale proposito è in corso uno studio prospettico basato sulla tecnica del linfonodo sentinella (1). Questa procedura, inizialmente concepita per il melanoma ed in seguito applicata al tumore della mammella (44,45), è basata sull'assunto che la massima probabilità di riscontrare micrometastasi si ha nei primi linfonodi (linfonodi sentinella) che drenano il tumore. Se il linfonodo sentinella è negativo, è molto improbabile che i livelli inferiori siano metastatizzati (46,47). L'identificazione del linfonodo sentinella, la sua rimozione e l'esame istologico estemporaneo rappresentano la metodica proposta per individuare i pazienti cN0 con micrometastasi ai linfonodi regionali, da sottoporre a linfoadenectomia radicale (45-48). I dati preliminari sono promettenti: se i risultati degli studi in corso dovessero confermarli, tale metodica potrebbe soppiantare la linfoadenectomia di principio nei casi di neoplasie delle VADS con linfonodi clinicamente e strumentalmente negativi (1).

### *Radioterapia*

Il ruolo della radioterapia e soprattutto il sottogruppo di pazienti che deve essere ad essa sottoposto é ancora dibattuto. Essa andrebbe riservata ai pazienti con metastasi linfonodali multiple o estensione extracapsulare, nei quali il rischio di recidiva locale è decisamente ridotto dal trattamento radioterapico (15,24).

Tabella 1 Fattori prognostici secondo la significatività

<b>Autore Nazione Anno</b>	<b>Terapia</b>	<b>N. Casi Analisi</b>	<b>Mesi FU</b>	<b>Fattore</b>	<b>Sede</b>	<b>Significatività</b>
Mamelle Francia 1994	ND	914 retrosp	60	No. N+ PN+ R+	HN	< .001 OS < .001 OS = .09 OS
Jones UK 1994	RT Surg	524 retrosp	60	N	cavo orale	< .0011 OS
Leemans Olanda 1994	Surg	244 retrosp	60	pN	HN	= .018 DFS
Fu USA 1994	RT	142 retrosp	30	cN	HN III-IV stadio	= .0512 DFS
Van der Bogaert Belgio 1995	RT	492 prosp	60	cN	HN III-IV stadio	= .0002 OS = .0016 DFS
Barzan Italia 1996	ND RT	705 retrosp	60	cN pN+ R+ No. N+ Livelli bassi /multipli	HN	= .007 DFS = .01 DFS = .03 DFS = .01 DFS
Bourhis Francia 1996	RT	70 prosp	36	cN	orofaringe	< .02 DFS
Pinsolle Francia 1997	ND	337 retrosp	60	No. N+ pN+ R+	HN	= .001 OS = .05 M = .45 OS = .68 DFS
Tartour Francia 1997	ND RT	85 prosp	24	cN	HN	= .02 DFS

c = stadiazione clinica, DFS = libero da malattia, FU = follow-up, HN = testa e collo, ND = svuotamento laterocervicale, M = metastases occurrence, N = linfonodi, No. = Numero, N+ = linfonodi metastatici, p = stadiazione post-operatoria patologica, OS = sopravvivenza globale, R+ = rottura capsulare, RT = radioterapia, Surg = chirurgia, T = tumore primario

## Bibliografia

- Chiesa F., N. Tradati, S. Mauri et al. Prognostic factors in head and neck oncology: a critical appraisal for use in clinical practice. Anticancer Res 1998; 18 in press.

- 2 Pinsolle J, Pinsolle V, Majoufre C et al. Prognostic value of histologic findings in neck dissections for squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123: 145-8.
- 3 Leemans CR, Tiwari RM, van der Waal I et al. Neck lymph node dissection in squamous cell carcinoma originating in the head and neck area; the significance for the prognosis. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1992; 136: 221-5.
- 4 Ambrosch P, Freudenberg L, Kron M, Steiner W. Selective neck dissection in the management of squamous cell carcinoma of the upper digestive tract. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1996; 253: 329-35.
- 5 Fu KK, Hammond E, Pajak TF et al. Flow cytometric quantification of the proliferation-associated nuclear antigen p105 and DNA content in advanced head & neck cancers: results of RTOG 91-08. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 661-71.
- 6 Bourhis J, Dendale R, Hill C et al. Potential doubling time and clinical outcome in head and neck squamous cell carcinoma treated with 70 GY in 7 weeks. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35: 471-6.
- 7 Hall SF, Groome PA, Dixon PF: Does N stage predict survival? *J Otolaryngol* 1996; 25: 296-9.
- 8 Tartour E, Deneux L, Mosseri V et al. Soluble Interleukin-2 receptor serum level as a predictor of locoregional control and survival for patients with head and neck carcinoma. *Cancer* 1997; 79: 1401-8.
- 9 Spiro RH, Morgan GJ, Strong EW, Shah JP. Supraomohyoid neck dissection. *Am J Surg* 1996; 172: 650-3.
- 10 Van den Bogaert W, Van der Schueren E, Horiot JC et al. The EORTC randomized trial on three fractions per day and misonidazole in advanced head and neck cancer: prognostic factors. *Radiother Oncol* 1995; 35: 100-6.
- 11 Barona de Guzman R, Martorell MA, Basterra J et al. Prognostic value of histopathological parameters in 51 supraglottic squamous cell carcinomas. *Laryngoscope* 1993; 103: 538-40.
- 12 Pellitteri PK, Robbins KT, Neuman T. Expanded application of selective neck dissection with regard to nodal status. *Head Neck* 1997; 19: 260-5.
- 13 Alvi A, Johnson JT. Development of distant metastasis after treatment of advanced-stage head and neck cancer. *Head Neck* 1997; 19: 500-5.
- 14 Janot F, Klijanienko J, Russo A et al. Prognostic value of clinicopathological parameters in head and neck squamous cell carcinoma: a prospective analysis. *British J Cancer* 1996; 73: 531-8.
- 15 Moe K, Wolf GT, Fisher SG, Hong WK. Regional metastases in patients with advanced laryngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 122: 644-8.
- 16 Horiuchi M, Tamura Y: Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Gan To Kagaku Ryoho* 1996; 23: 949-56.
- 17 Den AI, de Boer MF, Hop WC, Knegt P. Cervical metastasis from the unknown primary tumor. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1995; 252: 222-8.
- 18 Skarzynski H, Osuch-Wojcikiewicz E, Ligezinski R, Zawadowski J. Prognostic factors in case of metastases to the cervical lymph nodes of the laryngeal cancer. *Otolaryngol Pol* 1993; 47: 217-20.
- 19 Mabelle G, Pampurik J, Luboinski B et al. Lymph node prognostic factors in head and neck squamous cell carcinomas. *The American Journal of Surgery* 1994; 168: 494-8.
- 20 Mozzillo N, Ionna F, Delrio P et al. La retrostadiazione nei tumori della testa e del collo. *Archivio ed Atti Società Italiana di Chirurgia. Novantottesimo congresso S.I.C. Roma 13-16-ottobre 1996.*
- 21 Benasso M, Bonelli L, Numico G et al. Treatment with cisplatin and fluorouracil alternating with radiation favourably affects prognosis of inoperable squamous cells carcinoma of the head and neck: results of a multivariate analysis on 273 patients. *Annals of Oncology* 1997; 8: 773-9.
- 22 Barzan L, Talamini R. Analysis of prognostic factors for recurrence after neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 122: 1299-302.
- 23 Ionna F, Caracò C, Chiesa F et al. Early diagnosis in advanced head and neck cancer with sentinel lymph node biopsy. *J Exp Clin Cancer Res* 1997; 16: 170-1.
- 24 Leemans CR, Tiwari R, Nauta JJ et al. Recurrence at the primary site in head and neck cancer and the significance of neck lymph node metastases as a prognostic factor. *Cancer* 1994; 73: 187-90.
- 25 Byers RM, Weber RS, Andrews T et al. Frequency and therapeutic implications of "skip metastases" in the neck from squamous carcinoma of the oral tongue. *Head Neck* 1997; 19: 14-9.
- 26 Jones AS, Roland NJ, Field JK, Phillis DE. The level of cervical lymph node metastases: their prognostic relevance and relationship with head and neck squamous carcinoma primary sites. *Clin Otolaryngol* 1994; 19: 63-9.
- 27 Jones AS: The untreated patient with squamous carcinoma of the head and neck. *Am J Clin Oncol* 1995; 18: 363-8.
- 28 Jones AS. Prognosis in mouth cancer: tumour factors. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1994; 30: 8-15.
- 29 Andersen Peter E, Shah JP, Cambronero E et al. The role of comprehensive neck dissection with preservation of the spinal accessory nerve in the clinically positive neck. *Am J Surg* 1994; 168: 499-502.

- 30 Eicher SA., Randal S. Weber. Surgical management of cervical lymph node metastases. *Current Opinion in Oncology* 1996; 8: 215-20.
- 31 Steinhart H, Schroeder HG, Buchta B et al. Prognostic significance of extra-capsular invasion in cervical lymph node metastases of squamous epithelial carcinoma. *Laryngorhinootologie* 1994; 73 : 620-5.
- 32 Esclamado RM., Carrol WR: Extracapsular Spread and the perineural extension of squamous cell cancer in the cervical plexus. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 118: 1157-8.
- 33 Poleksic S, Kalwaic HJ. Prognostic value of vascular invasion in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Plast Reconstr Surg* 1978; 61: 234-40.
- 34 Gluckman JL, Pavelic ZP, Welkoborsky HJ et al. Prognostic indicators for squamous cell carcinoma of the oral cavity: a clinicopathologic correlation. *Laryngoscope* 1997; 107: 1239-44.
- 35 Michalides RJ, van Veelen NM, Kristel PM et al. Overexpression of cyclin D1 indicates a poor prognosis in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123: 497-502.
- 36 Meredith Scott D, Levine PA, Burns JA et al. Chromosome 11q13 amplification in head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121: 790-4.
- 37 Akervall JA, Rob JAM, Michalides H et al. Amplification of cyclin D1 in squamous cell carcinoma of the head and neck and the prognostic value of chromosomal abnormalities and cyclin D1 overexpression. *Cancer* 1997; 79: 380-9.
- 38 Friedman M, Grey P, Venkatesan TK et al. Prognostic significance of Bcl-2 expression in localized squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997; 106: 445-50.
- 39 Franceschi D, Gupta R, Spiro RH, Shah JP. Improved survival in the treatment of squamous carcinoma of the oral tongue. *Am J Surg* 1993; 166: 360-5.
- 40 Porter GA, Temple WJ, Huchcroft S: The ultimate modification in the modified neck dissection. *Am J Surg* 1995; 169: 280-1.
- 41 Vanderbrouck C, Sancho-Garnier H, Cassagne D et al. Elective versus therapeutic radical neck dissection in epidermoid carcinoma of the oral cavity. *Cancer* 1980; 46: 386-390.
- 42 Fakh AR, Rao RS, Borges AM, Patel AR. Elective versus therapeutic neck dissection in early carcinoma of the oral tongue. *Am J Surg* 1989; 158: 309-13.
- 43 Van den Brekel MW, Stel HV, van der Valk P et al. Micrometastases from squamous cell carcinoma in neck dissection specimens. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1992; 249: 349-53.
- 44 Wong JH, Cagle LA, Morton DL. Lymphatic drainage of skin to a sentinel lymph node in a feline model. *Ann Surg* 1991; 214: 637-41.
- 45 Giugliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Annals Surg* 1994; 220: 391-401.
- 46 Morton DL, Wen DR, Cochran, AJ. Management of early stage melanoma by intraoperative lymphatic mapping and selective lymphadenectomy. *Surg Oncol Clin North Amer* 1992; 1: 247-59.
- 47 Ross MI, Reintgen D, Balch CM. Selective lymphadenectomy: emerging role for lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the management of early stage melanoma. *Sem Surg Oncol* 1993; 9: 219-23.
- 48 Alex JC, Weaver DL, Fairbank JT et al. Gamma-probe-guided lymph node localization in malignant melanoma. *Surg Oncol* 1993; 2: 303-8.

## Analisi dei costi

*S. Mauri, N. Tradati, L. Calabrese, G. Giugliano, V. Rossi, M. Ansarin*

Uno studio che vuole proporre l'utilizzo routinario di procedure diagnostiche e di test di laboratorio deve tenere conto sia della loro affidabilità, sia del loro impatto economico. Abbiamo pertanto calcolato il costo del materiale, del personale e del tempo necessario per la valutazione dei fattori prognostici. Si sono tenuti in considerazione anche i valori di riferimento pubblicati in letteratura e nella Gazzetta Ufficiale (1). Per rendere l'analisi più semplice e leggibile non abbiamo considerato i costi indiretti: la maggioranza dei test viene infatti eseguita ambulatoriamente oppure programmata durante un singolo ricovero ospedaliero; il costo indiretto sarebbe perciò stato verosimilmente un costo fisso aggiuntivo ad ogni esame.

I risultati sono da considerarsi indicativi in quanto in letteratura esistono poche analisi di questo genere e quelle poche utilizzano criteri non uniformi: molti lavori infatti fanno riferimento al solo costo del materiale; ad esempio la Gazzetta Ufficiale indica la tariffa minima da applicare per ogni singola prestazione. Diversi autori, invece, segnalano il costo globale di ogni esame, comprendendo anche staff, tempo impiegato, manutenzione ed ammortamento delle attrezzature, senza peraltro analizzare separatamente le singole voci e senza chiaramente specificare se si tratta di costi o prezzi (2 - 6). Infine si deve tenere conto che il costo di un esame dipende anche dalla quantità dei test e dalla frequenza con cui sono eseguiti: ad esempio il costo di un test eseguito su 10 pazienti una sola volta è sensibilmente superiore a quello dello stesso test eseguito ogni quattro mesi su 100 pazienti.

Per tutti questi motivi abbiamo preferito riportare il range dei costi (minimo e massimo) degli esami più significativi (tabella 1) anziché un valore medio, che non sarebbe stato indicativo per i motivi sopra esposti. Abbiamo anche in questo capitolo tenuto conto della suddivisione fra fattori prognostici certi, probabili e sperimentali.

Da questa analisi si evince che i fattori prognosticamente più significativi vengono già valutati per la normale stadiazione della neoplasia; essi pertanto non rappresentano un costo aggiuntivo. I fattori probabili (angiogenesi, espressione di p53, labelling index) possono essere testati con un minimo aumento dei costi nel corso dell'esame istologico del pezzo operatorio.

Al contrario i costi dei fattori sperimentali sono molto variabili, perché non sempre sono standardizzati: essi pertanto vanno eseguiti solo in centri specializzati.

**Tabella 1: Costi dei fattori prognostici e predittivi, suddivisi secondo la loro significatività (costi espressi in Lira Italiana)**

Fattori prognostici certi	cost: min - max

<i>Stadiazione TNM</i>	40.000 - 250.000
- <i>visita clinica</i>	52.000 - 150.000
- fibroscopia	260.000 - 420.000
- esami per immagini: TC	480.000 - 900.000
RMN	55.000 - 250.000
Ecografia	90.000 - 250.000
- Agoaspirato ed esame citologico	27.000 - 90.000
- Biopsia ed esame istologico	
- Esame istologico post-operatorio (EIPO) comprendente: istologia, conteggio e valutazione dei linfonodi, numero e livello dei linfonodi positivi, valutazione dei margini di resezione, volume tumorale e profondità dell'infiltrazione	375.000-420.000

<b>fattori prognostici probabili</b>	<b>costi: min – max</b>
<i>Esame istologico post-operatorio</i>	inclusi nel EIPO
grading, invasione vascolare e perineurale, invasione perilinfonodale	15.000 – 25.000
* angiogenesi	15.000 – 25.000
* espressione di p53	15.000 – 25.000
* labelling index	

<b>fattori prognostici sperimentali</b>	<b>costi: min – max</b>
- <i>test biologici e molecolari :</i>	
* alterazioni cromosomiche	200.000 - 245.000
(ras, myc, erb B1, riarrangiamento di 11q13)	15.000 – 25.000
* molecole di adesione	15.000 – 25.000
* Cyclina D1	25.000 - 41.000
* Cyfra 21-1	25.000 - 38.000
* Recettore IL2 solubile	91.000 – 245.000
* Indice di DNA ( morfologia nucleare)	40.000 - 60.000
* Stato del gene p53	15.000 – 25.000
* EGFR	25.000 - 43.000

* Antigene serico SCC	15.000 – 25.000
* Glutazione S Transferasi	350.000-1.000.000
- <i>T-pot</i>	

## **Bibliografia**

Decreto Ministeriale 22 luglio 1996. Prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale erogabili nell'ambito del servizio sanitario nazionale e relative tariffe. Gazzetta Ufficiale, S.O. n. 216 del 14 settembre 1996.

Bombardieri E, Massaron S, Martinetti A, Seregni E. Cost-effectiveness of tumor marker detection in cancer patients. Int. J. Biological Markers 1997, 12: 47-48

Mui S, Li T, Rasgon BM, Hilsinger RL, et al. Efficacy and cost-effectiveness of multihole fine-needle aspiration of head and neck masses. Laryngoscope 1997, 107: 759-64

Avril MF. The cost of cytokines. Rev Prat 1993, 43: 594-7

Oertel YC, Zorsky PE. Fine needle aspiration as a means to cost-effective health care. South Med J 1993, 86: 282-284

Carrere MO, Davies L, Goodwin P, et al. Abstract Book of the First European Conference on the Economics of Cancer. Brussels, 19-21 November 1997

## **Conclusioni**

*Fausto Chiesa e Massimo Squadrelli Saraceno*

L'analisi presentata in questo volume ha i limiti tipici di tutte le revisioni della letteratura, in quanto studi differenti non sono sempre paragonabili per i diversi criteri utilizzati negli scopi e nel disegno dello studio, nella selezione dei pazienti, nel trattamento e nei metodi di valutazione. Tuttavia essa ha permesso di identificare diversi fattori prognostici significativamente correlati con l'evoluzione della neoplasia e con la prognosi, e di evidenziarne altri, promettenti, che tuttavia necessitano una ulteriore conferma su casistiche più numerose.

Rinviando ai singoli capitoli per un'analisi dettagliata, in generale si può affermare che la stadiazione clinica e patologica, quale è definita dal sistema TNM, è significativamente predittiva della prognosi. Tuttavia l'analisi della letteratura rivela che alcuni fattori considerati come sicuramente indicativi di prognosi severa, in realtà hanno una significatività minore rispetto a quanto generalmente ritenuto. E' il caso della rottura capsulare dei linfonodi metastatici, il cui significato prognostico è messo in discussione da alcuni autori. Questo è verosimilmente da ricondurre a bias nelle analisi o a selezioni delle casistiche o a varianti terapeutiche che non sono confrontabili. Rimane comunque la necessità di una più rigorosa valutazione del loro effettivo significato.

Anche numerosi fattori patologici potenzialmente significativi meritano di essere ulteriormente studiati: essi infatti sono stati valutati con test prospettici su casistiche Retrospective non sono sempre adeguatamente sensibili e significativi; inoltre le nuove tecniche non sono ancora ben standardizzate e riproducibili giustificando risultati talora contrastanti fra i vari laboratori.

Infine alcuni fattori biologici e molecolari, promettenti su piccole serie di pazienti, meritano di essere studiati ed eventualmente validati attraverso trials su casistiche numerose. Per quanto riguarda la predittività della risposta alle varie terapie solo pochi fattori si sono oggi rivelati affidabili; questo è legato in parte al fatto che essi vengono testati su prelievi biotici che non possono essere rappresentativi della eterogenea popolazione cellulare della neoplasia. Inoltre molti test vengono eseguiti in vitro e la traducibilità nella pratica clinica dei

loro risultati è ancora tutta da dimostrare. Tuttavia questo campo è assai promettente come dimostrano alcuni recenti lavori sulla potenzialità dell'over espressione della p53 nel predire la responsività al trattamento chemioterapico o radiante.

Sulla base di questa analisi e delle considerazioni riportate nei singoli capitoli nella tabella 1 abbiamo cercato di sintetizzare il valore clinico dei più significativi fattori analizzati.

Infine, poiché questo volume vuole essere uno strumento di consultazione nella pratica clinica quotidiana, abbiamo sintetizzato nella tabella 2 le indicazioni di massima per l'utilizzo routinario dei fattori prognostici.

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

<b>Sicura significatività prognostica</b>	<b>Probabile significatività prognostica</b>	<b>Solo sperimentali</b>
<i>Performance status</i>	<i>Grading</i>	<i>Protooncogene Cyclina D1</i>
<i>Età</i>	<i>Angiogenesi</i>	<i>Alterazioni cromosomiche (ras, myc, erb B1, riarrangiamento di 11q13)</i>
<i>Stadio di cT, compresi sede e dimensioni di T</i>	<i>Invasione vascolare e perineurale</i>	<i>Molecole di adesione</i>
<i>Stadio di cN, compresi numero e livello dei linfonodi</i>	<i>Rottura capsulare</i>	<i>Recettore IL2 solubile</i>
<i>Volume tumorale e profondità dell'infiltrazione</i>	<i>Tpot</i>	<i>Indice DNA e morfologia nucleare, Indice mitotico, Ploidia, PCNA</i>
<i>Stadio pN, compresi numero e livello dei linfonodi metastatici</i>	<i>Labelling Index</i>	<i>EGFR</i>
<i>Risposta completa alla chemioterapia</i>	<i>+p53 e – proliferazione cellulare: Radioresistenza</i>  <i>p53 overexpression: chemioresponsività</i>	<i>Serum SCC antigen</i>
	<i>Stato dei margini di resezione</i>	<i>p53 (overpresso)</i>
		<i>Glutazione S transferasi (GST-pi)</i>

**Tabella 2:** Suggerimenti per l'uso routinario dei fattori prognostici e predittivi, in relazione alla affidabilità ed al costo

Da valutare routinariamente ⇒	<p><b>Stadiazione pre terapeutica:</b></p> <p>esame specialistico, fibroendoscopia, CT o RMN o Ecografia, agoaspirato e citologico (quando indicato).</p> <p><b>Stadiazione post-operatoria:</b></p> <p>Istologia e grading, angiogenesi, invasione vascolare e perineurale, rottura della capsula linfonodale</p>
----------------------------------	--

Da validare in studi clinici ⇒	Tpot, espressione di p53, labelling index
Da studiare in centri specializzati ⇒	Test biologici e molecolari (alterazioni cromosomiche, molecole di adesione, protooncogene cyclina D1, Cyfra 21-1, recettore IL2 solubile, indice di DNA e morfologia nucleare, stato del gene p53, EGFR, antigene serico SCC, Glutathione S Transferasi)